

Zaburzenia zależnego od SorCS2 sortowania białek neuronalnych w okołoporodowej encefalopatii padaczkowej: badania funkcjonalne w modelach opartych na ludzkich indukowanych komórkach macierzystych.

Encefalopatia okołoporodowa to uszkodzenie mózgu spowodowane zmniejszeniem prężności tlenu we krwi. Jednym z następstw tego zjawiska jest padaczka noworodkowa - ciężka choroba neurologiczna, która objawia się drgawkami i może prowadzić do zaburzeń poznawczych, behawioralnych oraz sensorycznych u noworodków. Niedotlenienie może prowadzić do uszkodzeń komórek, co u niektórych osób wiąże się z rozwojem padaczki. Ryzyko wystąpienia padaczki może być uwarunkowane genetycznie. Badania materiału genetycznego dzieci, u których wystąpiła ta jednostka chorobowa, pozwoliły na identyfikację mutacji w genach związanych z padaczką, co wzbudziło duże zainteresowanie naukowców mechanizmami leżącymi u podstaw tej choroby.

W ramach międzynarodowej współpracy z naukowcami z Uniwersytetu Alberta w Kanadzie odkryliśmy nową mutację (c.2614C>T, p.Pro872Ser) w genie *SORCS2* u dziecka cierpiącego na padaczkę noworodkową. Gen *SORCS2* koduje receptor neuronalny, który bierze udział w transporcie wewnątrzkomórkowym. Odpowiada on za recykling i sortowanie białek błonowych, co ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania synaps i plastyczności mózgu. SorCS2 wpływa również na aktywność receptorów glutaminianowych, które odgrywają ważną rolę w przekazywaniu sygnałów między neuronami.

Celem naszego projektu jest zrozumienie, w jaki sposób nowo odkryta mutacja Pro872Ser wpływa na funkcjonowanie neuronów i jakie mechanizmy leżą u podstaw jej związku z padaczką. Badania te są istotne, ponieważ pozwolą na lepsze poznanie procesów związanych z recyklingiem białek neuronalnych i ich rolę w prawidłowym funkcjonowaniu mózgu. Zaburzenia tego procesu mogą prowadzić do nieprawidłowej aktywności neuronów i przyczyniać się do powstawania napadów padaczkowych. W naszym projekcie planujemy przeprowadzenie eksperymentów na ludzkich neuronach uzyskanych z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (tzw. iPSC). Dzięki zastosowaniu modeli organoidowych, czyli trójwymiarowych struktur przypominających miniaturę mózgu, możliwe będzie badanie wpływu mutacji również na poziomie całych tkanek. Analizując rozwój neuronów oraz ich aktywność, będziemy w stanie określić, jak zaburzenia w sortowaniu i recyklingu białek wpływają na ich funkcjonowanie. Nasze badania pozwolą również sprawdzić, jak komórki z mutacją Pro872Ser reagują na standardowe leki przeciwpadaczkowe. Dodatkowo będziemy analizować wariant komórek pozbawionych genu *SORCS2* (SorCS2 KO), aby lepiej zrozumieć wpływ jego braku na funkcjonowanie neuronów i procesy związane z padaczką w ludzkich neuronach. Może to dostarczyć cennych informacji na temat skuteczności obecnych terapii oraz pomóc w opracowaniu nowych strategii leczenia. Wykorzystamy szeroki zakres metod badawczych, w tym obrazowanie żywych neuronów, analizy proteomiczne, sekwencjonowanie RNA oraz elektrofizjologiczne pomiary aktywności komórek nerwowych.

Spodziewamy się, że nasze wyniki przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw padaczki oraz wskażą potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu dzieci cierpiących na genetycznie uwarunkowane postacie tej choroby.