

Mikroglej to rezydujące w mózgu komórki układu odpornościowego, posiadające zdolności fagocytarne. Oznacza to, że są one zdolne do pochłaniania i niszczenia drobnoustrojów oraz eliminacji uszkodzonych lub obumierających komórek. Mikroglej pełni szereg istotnych funkcji w mózgu, z których jedną z najważniejszych jest wspieranie prawidłowego funkcjonowania neuronów. Komórki te wykazują zdolność do licznych modyfikacji zarówno morfologicznych, jak i czynnościowych, w zależności od rodzaju bodźca, z którym się zetkną.

Powszechnym sposobem badania funkcji mikrogleju jest czasowe usunięcie komórek z mózgu (deplecja) przy pomocy środków farmakologicznych - inhibitorów receptora czynnika stymulującego powstawanie kolonii makrofagów 1 (CSFR1), który jest niezbędny do ich przeżycia. Po przerwaniu traktowania komórek inhibitorem w krótkim czasie następuje odtworzenie populacji mikrogleju w mózgu.

Nasze dotychczasowe badania multiomiczne, na poziomie pojedynczej komórki, wykazały, zastosowanie inhibitora CSFR1 prowadzi do niemal całkowitego usunięcia mikrogleju. Co istotne, populacja tych komórek odtwarza się funkcjonalnie w ciągu 7 dni po zaprzestaniu podawania inhibitora, zarówno w młodym, jak i starzejącym się mózgu. Jednocześnie badania transkryptomyczne wykazały, że w młodym mózgu komórki powracają do stanu równowagi (homeostazy), natomiast w starzejącym się mózgu wydają się zatrzymywać na etapie dojrzewania i nie osiągają fenotypu dojrzałego, funkcjonalnego mikrogleju. Podejrzewamy, że w trakcie starzenia proces repopulacji jest zaburzony co może mieć wpływ na późniejsze funkcjonowanie mózgu.

Celem projektu jest zgłębienie mechanizmu odtwarzania się mikrogleju w kontekście starzenia. Chcemy sprawdzić, czy wraz z wiekiem zdolność mikrogleju do repopulacji i osiągnięcia funkcji homeostatycznych jest upośledzona, co może wpływać na jego kluczowe funkcje. Wykorzystamy cytometrię przepływową oraz sekwencjonowanie nowej generacji, aby zgłębić proces na poziomie pojedynczej komórki. Wykonamy analizę morfologii wykorzystując mikroskopię konfokalną i rekonstrukcję komórek.

Podsumowując, zrozumienie mechanizmów molekularnych repopulacji może rzucić światło na podstawowe aspekty zachowania mikrogleju i jego wad związanych ze starzeniem się. Identyfikacja kluczowych szlaków sygnałowych leżących u podstaw tych procesów może otworzyć drogę do opracowania nowych strategii terapeutycznych w leczeniu chorób związanych z wiekiem.