

Znaczenie zależnej od kinazy mTOR mitofagii oraz dysfunkcji mitochondriów w zaburzeniach rozwoju i funkcji synaps. Znaczenie w autyzmie.

Autyzm jest synaptopatią-chorobą związaną z dysfunkcją synaps. Proces formowania synaps i drzewek dendrytycznych, uzyskanie przez nie prawidłowego kształtu oraz ilości zakończeń synaptycznych regulowany jest przez liczne mechanizmy molekularne w tym szlak sygnalizacyjny z udziałem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Kluczową rolę odgrywa tu zależna od mTOR inicjacja translacji i synteza białek synaptycznych, z drugiej zaś strony autofagia czyli eliminowanie uszkodzonych fragmentów i składników komórki lub organelli np. mitochondriów (mitofagia). Nadmierna aktywacja kinazy mTOR oraz zależnego od tego białka procesu translacji, a w konsekwencji wzrost syntezy białek synaptycznych i/lub zaburzenie zależnej od mTOR autofagii, może prowadzić do wzrostu poziomu białek synaptycznych, nadmiernego rozrostu drzewka dendrytycznego i ilości połączeń synaptycznych, obserwowanych w ASD. Ponadto, zaburzenie mitofagii i gromadzenie się dysfunkcyjnych mitochondriów może prowadzić do zakłócenia funkcji zakończeń synaptycznych.

Celem projektu jest zbadanie, czy i) deregulacja szlaku mTOR prowadzi do zahamowania mitofagii, a w konsekwencji do zaburzenia funkcji mitochondriów ii) zmiany w poziomie białek synaptycznych wynikają z zaburzenia zależnej od mTOR translacji, czy z zahamowania autofagii/mitofagii.

W etiologii autyzmu istotną rolę pełnią zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne, prowadząc do szerokiego wachlarza zmian na poziomie biochemicznym/molekularnym, strukturalnym i behawioralnym. Wobec powyższego badania prowadzone będą na zwierzęcych modelach autyzmu odzwierciedlających środowiskowe i genetyczne uwarunkowania choroby. Molekularne mechanizmy prowadzące do dysfunkcji zakończeń synaptycznych badane będą *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych i neuronalnych hodowli pierwotnych.

Badania te pozwolą na lepsze zrozumienie przyczyn choroby oraz stworzą nowe możliwości opracowania narzędzi diagnostycznych i terapii autyzmu.