

To jak ludzki mózg ewoluował, aby zapewnić złożone funkcje poznawcze stanowi jedno z najbardziej fundamentalnych i fascynujących pytań w biologii. Obecnie uważa się, że zwiększona liczba neuronów, a co za tym idzie złożoność ludzkiego mózgu, zaowocowały wzrostem naszych zdolności intelektualnych.

Mózg składa się z dwóch głównych typów komórek: neuronów przewodzących bodźce elektryczne i komórek glejowych w skład których wchodzi astrocyty, które zapewniają prawidłową homeostazę mózgu, oligodendrocyty które tworzą osłonkę mielinową oraz mikrogleju, który jest rodzajem komórek odpornościowych, które pomagają bronić tkanki mózgowej w stanach zapalnych. Synapsy to wyspecjalizowane struktury umożliwiające wydajną i szybką komunikację między neuronami. Co ciekawe, oprócz tradycyjnych funkcji opisanych powyżej, astrocyty nadzorują również prawidłowe funkcjonowanie synaps. Uczenie się i pamięć wymagają więc obecności i aktywności astrocytów.

Astrocyty są niejednorodne pod względem formy i funkcji. Niemniej jednak możemy wyróżnić pięć głównych grup astrocytów w korze mózgowej i istocie białej. Należą do nich astrocyty protoplazmatyczne, radialne, włókniste i międzywarstwowe. Co godne uwagi, astrocyty międzywarstwowe (AMW) występują jedynie u naczelnych. Chociaż funkcja AMW jest niejasna, ich cytoarchitektura oraz rozmieszczenie sugeruje wpływ na wyższe funkcje mózgu. Jednak bardzo niewiele wiadomo na temat AMW, w szczególności nie wiemy jeszcze, które geny są aktywne w tych komórkach, a co za tym idzie czego AMW mogą nas nauczyć o ewolucji mózgu i nabywaniu cech charakterystycznych dla człowieka. Z oczywistych powodów etycznych, badania nad AMW i ich ewolucja są utrudnione. Niemniej jednak, nowoczesne strategie wykorzystujące indukowane komórki macierzyste pozwalają na modelowanie AMW w warunkach laboratoryjnych.

W zasadzie wszystkie zaburzenia neurologiczne charakteryzują się dysfunkcjami astrocytów: od nadaktywności po atrofie. Mózgi pacjentów z zespołem Downa lub chorobą Alzheimera (AD) wykazują głęboko zmienione populacje AMW, u osób dotkniętych zaawansowaną formą choroby Alzheimera AMW zanikają całkowicie. Mając na uwadze te obserwacje, w tym projekcie stawiamy hipotezę, **że określając geny definiujące biologię AMW u naczelnych, dostarczymy zasadniczo nowego wglądu w mechanizmy zapewniające prawidłowe funkcjonowanie mózgu i rzucimy nowe światło na mechanizmy ewolucji mózgu.** W tym celu, wykorzystamy najnowocześniejsze technologie opierające się na komórkach macierzystych co pozwoli nam uzyskać AMW człowieka, szympansa i makaka w laboratorium. Wdrożymy obrazowanie i technologie sekwencjonowania pojedynczych komórek, aby scharakteryzować tak otrzymane AMW. Przeprowadzimy analizy obliczeniowe w celu zdefiniowania genów aktywnych w AMW które jednocześnie mogłyby być istotnymi czynnikami zarówno dla ewolucji AMW jak dla przebiegu chorób neurologicznych. Używając technik edycji genomu, przetestujemy zaangażowanie zidentyfikowanych przez nas genów w regulację funkcji AMW. **Dane wygenerowane w ramach tego projektu rzucą nowe światło na genetyczne podstawy ewolucji mózgu i prawdopodobnie dostarczą nowych informacji na temat genetycznych podstaw zaburzeń neurologicznych, w tym choroby Alzheimera.**