

Zaburzenie neurorozwojowe związane z mutacjami genu *PACS2* (OMIM#618067) jest chorobą ultrarzadką, a jej rzeczywista częstość występowania nie jest znana. Do tej pory w literaturze opisano 32 przypadki, a łącznie na całym świecie zdiagnozowano ich około 100. Choroba ta jest spowodowana mutacjami genu *PACS2* kodującego białko PACS2. Mutacje genu *PACS2* są odpowiedzialne za ujawnienie się problemów neurologicznych, w tym napadów padaczkowych o wczesnym początku, cech autystycznych oraz opóźnienia rozwoju psychoruchowego, a także łagodnej dysmorfii twarzy, dysgenezyi mózdzku z nieprawidłowościami zakrętów mózdzku oraz innych anomalii narządowych. U ludzi gen *PACS2* zlokalizowany na 14 chromosomie i koduje białko PACS2, które jest wielofunkcyjnym białkiem cytozolowym odgrywającym kluczową rolę w oddziaływaniach mitochondriów z retikulum endoplazmatycznym (ER). Miejsca kontaktu mitochondriów z retikulum endoplazmatycznym można wyizolować jako frakcję subkomórkową nazywaną błonami związanymi z mitochondriami (MAM). Białko PACS2 bierze udział w komunikacji pomiędzy ER i mitochondriami w szczególności poprzez wpływ na homeostazę jonów wapnia. Zidentyfikowano dwie mutacje w genie *PACS2* (p.Glu209Lys i p.Glu211Lys) odpowiedzialne za ujawnienie fenotypu PACS2. Wpływają one na fosforylację białka PACS2, upośledzając integralność błon MAM, co finalnie skutkuje zmniejszeniem pobierania jonów Ca^{2+} przez mitochondria.

Niestety, w literaturze jest stosunkowo niewiele doniesień na temat związku między mutacjami w genie *PACS2*, a nieprawidłowym funkcjonowaniem komórki. Manifestacja mutacji w genie *PACS2* na poziomie parametrów komórkowych nadal pozostaje nie do końca scharakteryzowana. Nie wiadomo, które zaburzone w wyniku mutacji genu *PACS2* parametry komórkowe, odgrywają kluczową rolę w rozwoju choroby. Dlatego jednym z głównych celów naszego projektu jest szczegółowa charakterystyka zmian w homeostazie komórki (na poziomie proteomicznym, metabolomicznym i funkcjonalnym), które mogą być odpowiedzialne za obserwowany fenotyp kliniczny u pacjentów z chorobą PACS2. W szczególności skupimy się na zmianach w metabolizmie komórki, tj. bioenergetyce, poziomach metabolitów, statusie redoks, manifestacji stresu oksydacyjnego czy homeostazie jonów wapnia, aby skorelować je z profilem proteomicznym i lipidowymi frakcjami błon MAM. Umożliwi nam to określenie zmian metabolicznych odpowiedzialnych za fenotyp kliniczny pacjentów dotkniętych tą ultrarzadką chorobą. Zależności te będziemy badać na różnym poziomie złożoności: modele komórkowe i modele zwierzęce, oraz badając profile metabolomiczne i proteomiczne. Będziemy pracować z izolowanymi strukturami komórkowymi takimi jak mitochondria i frakcja błon MAM. Badania w modelu *in vitro* będziemy prowadzić z wykorzystaniem fibroblastów pochodzących od pacjentów z PACS2 w modelu *in vivo* z mysiego modelem syndromu PACS2. Wierzimy, że uda się nam scharakteryzować białko PACS2 i określić jego rolę w zaburzeniach różnych procesów komórkowych, których przywrócenie do normy poprawi funkcjonowanie komórki, zmniejszy stres oksydacyjny, ale także być może spowolni rozwój choroby. Zbadamy, które procesy komórkowe lub poszczególne białka mogą być potencjalnie brane pod uwagę jako cel ewentualnej interwencji farmakologicznej.

Główne znaczenie tego projektu opiera się na fakcie, że nie ma jak na razie zatwierdzonej terapii farmakologicznej dla pacjentów z PACS2. Nasz projekt ma potencjalnie ogromne znaczenie dla przyszłych badań klinicznych mających na celu poszukiwanie biomarkerów i możliwych cząsteczek, które mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń związanych z mutacjami w genie *PACS2*. Działania zaproponowane w ramach niniejszego wniosku mają również ogromne znaczenie społeczne, zwłaszcza dla pacjentów z PACS2 i ich rodzin, gdyż choroby rzadkie są często uważane za choroby nieistotne. Powoduje to, że leczenie takich chorób jest często uważane za nieopłacalne ze względu na wysokie koszty ich opracowania oraz ograniczoną liczbę pacjentów.