

Temat projektu: „Udział receptora glutaminianergicznego NMDA w mechanizmach neurotoksyczności rozwojowej nanocząstek srebra”.

Opiekun naukowy: dr hab. Lidia Strużyńska, prof. IMDiK PAN

Opiekun naukowy pomocniczy: dr Beata Dąbrowska-Bouta

Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

Nanocząstki srebra (AgNPs) posiadają unikalne cechy fizyko-chemiczne m.in. silne właściwości antybakteryjne. Z tego względu znajdują one zastosowanie w wielu produktach medycznych, jak również codziennego użytku, stając się obecnie jednym z najczęściej używanych nanomateriałów. Mogą one również być używane do celów diagnostycznych i leczniczych w nanomedycynie, gdyż łatwo przenikają przez barierę krew-mózg, stanowiąc obiecujące narzędzia terapeutyczne w neurologii. Ze względu na zdolność AgNPs do kumulowania się w mózgu, szczególnie istotne jest poznanie mechanizmów ich neurotoksyczności. Dotychczas wiadomo, że ekspozycja na AgNPs skutkuje zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS), powstawaniem stresu oksydacyjnego i indukowaną przez niego śmiercią komórek. Nasze wcześniejsze badania *in vitro* w warunkach ekspozycji na AgNPs wykazały nadpobudzenie glutaminianergicznym receptorów NMDA, które poprzez zaburzenie homeostazy wapniowej, prowadzi do dysfunkcji mitochondriów, indukcji ROS i ekscytotoksycznego uszkodzenia neuronów. Ponieważ receptory NMDA są również włączone w zjawisko plastyczności synaptycznej, z tego względu szczególnie istotne jest określenie możliwych szkodliwych skutków ekspozycji na AgNPs u organizmów młodych.

Celem proponowanego projektu jest zbadanie wpływu przedłużonej ekspozycji młodych szczurów na niskie dawki AgNPs w kontekście roli receptorów NMDA i indukowanej przez nie ekscytotoksyczności.

Metodyka badawcza:

Młodym dwutygodniowym szczurom będzie podawane nanosrebro w niskiej dawce, imitującej możliwe narażenie wynikające z powszechnego użycia nanocząstek. U zwierząt zostaną wykonane testy behawioralne oceniające ogólną kondycję, jak również funkcje poznawcze – zdolność uczenia się i pamięć. Istotnym elementem pozwalającym na wykazanie roli receptorów NMDAR w indukowanej przez AgNPs neurotoksyczności, będzie zbadanie ekspresji receptorów na poziomie białka i mRNA, jak również możliwych zmian aktywności z użyciem frakcji komórkowych izolowanych *ex vivo* (wiązaną do receptora, wychwytywanie Ca^{2+}). Różnice miejscowe w ekspresji receptora zostaną ocenione w badaniach immunohistochemicznych. Użycie narzędzia farmakologicznego w postaci memantyny, antagonisty receptorów NMDA, pozwoli na udowodnienie udziału NMDAR w neurotoksyczności AgNPs.