

TEMAT Mechanizm toksyczności oligomerów białka tau w układzie cholinergicznym myszy L1 (zwierzęcy model choroby Alzheimera) oraz neuroprotekcynnego działania nowych inhibitorów agregacji tego białka.

Opiekun naukowy: **dr hab. Wiktor Niewiadomski**

WSTĘP Tauopatie to zróżnicowana grupa chorób neurodegeneracyjnych związanych z zaburzeniami poznawczymi i behawioralnymi, występująca w szczególności w starzejącej się populacji. Najbardziej rozpowszechniona, choroba Alzheimera (AD), jest złożoną i heterogeniczną chorobą neurodegeneracyjną OUN, charakteryzującą się odkładaniem zewnątrzkomórkowych płytek β -amyloidowych i wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrylarnych białka tau (NFT). Sploty te zawierają rdzeń tworzony przez fragment białka tau długości około 100 aminokwasów. Ten fragment białka podlega ekspresji w transgenicznym modelu mysim zwanym Linią 1 (L1). Myszy L1 rozwijają objawy podobne do pacjentów z AD, takie jak pogorszenie funkcji poznawczych w zakresie zadań wzrokowo-przestrzennych w wieku 5-6 miesięcy, utrata neuronów cholinergicznym począwszy od 3 miesiąca i pojawienie się reakcji zapalnych w obszarach mózgu istotnych w rozwoju choroby. Interesujące jest to, że u myszy L1 nie występują NFT, a białko tau występuje w różnych formach oligomerycznych, z których niektóre są uważane za wysoce neurotoksyczne. W AD występuje znaczna - do 50% - utrata neuronów cholinergicznym okolicy podstawnej przodomózgowia. W licznych publikacjach wykazano istnienie wielu narzędzi do oceny integralności i stanu czynnościowego neuronów cholinergicznym. Umożliwia to badanie mechanizmów neurotoksyczności oligomerycznych form tau wobec neuronów cholinergicznym.

CEL

- określenie specyficznych mechanizmów leżących u podstaw neurotoksyczności oligomerycznych form białka tau wobec neuronów cholinergicznym okolicy podstawnej przodomózgowia,
- zbadanie mechanizmów neuroprotekcynnego działania inhibitorów agregacji tau wobec tych neuronów.

METODA

- Myszy L1 i NMRI (zwierzęta kontrolne typu dzikiego) w różnym wieku będą otrzymywały wybrane inhibitory agregacji białka tau.
- Liczba neuronów cholinergicznym przodomózgowia, ich fenotyp cholinergicznym i GABAergicznym, status funkcjonalny, obecność czynników troficznych, a także lokalizacja wybranych białek w różnych przedziałach komórkowych neuronów (soma, wypustki aksonalne i dendrytyczne, synapsy) zostaną określone za pomocą technik znakowania immunohistochemicznego i obrazowania mikroskopowego.
- Techniki te zostaną również wykorzystane do określenia obecności i charakterystyki procesu neurozapalnego oraz obecności i stopnia neurodegeneracji i neurogenezy.
- Stężenie wybranych białek (np. białko tau, receptory acetylocholinyl) w niektórych strukturach mózgu zostanie ocenione metodami ilościowymi (Elisa, Western blot, immunoprecypitacja).
- Białko tau, występujące u myszy L1 zostanie pobrane metodami ekstrakcji, a następnie zostanie określony jego profil biochemiczny (stopień oligomeryzacji i agregacji, modyfikacje potranslacyjne) z użyciem technik dot blot i Western blot.

- Ekstrakty będą podawane do hodowli komórkowych wraz z inhibitorami agregacji tau lub bez nich w celu oceny wpływu badanych substancji o potencjalnym zastosowaniu klinicznym na przeżywalność neuronów.
- Przeprowadzona zostanie *in vivo* inokulacja ekstraktów do cholinergicznym struktur przodomózgowia w celu określenia ich toksyczności u myszy nieleczonej i myszy otrzymujących inhibitory agregacji białka tau.
- Przeprowadzone zostanie profilowanie farmakologiczne działania inhibitorów agregacji tau.

Wymagania:

Kandydaci powinni posiadać tytuł magistra lub jego ekwiwalent w takich dziedzinach, jak biologia, neurobiologia, medycyna lub pokrewne. Doświadczenie w badaniach na zwierzęcych modelach zaburzeń u ludzi, pewna znajomość technik biologii molekularnej, bioinformatyki, mikroskopii i histologii będą dodatkowym atutem, jakkolwiek nie są kategoriowym wymaganiami. Pracowitość, obowiązkowość, dokładność i sumienność, rzetelne i odpowiedzialne podejście do powierzonych obowiązków, zainteresowanie pracą naukową i zaangażowanie w przedmiot badań, dobra znajomość języka angielskiego, umiejętność pracy w zespole, a także koleżeństwo i wysoka kultura osobista są wymagane.