**Mechanizmy zależnej od uszkodzenia mitochondriów aktywacji układu immunologicznego w eksperymentalnych modelach choroby Parkinsona. Rola zaburzeń funkcji Parkiny.**

Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału IMDiK PAN

Promotor: Prof. dr hab. Agata Adamczyk

Choroba Parkinsona (chP) jest rozpowszechnioną chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się stopniową utratą neuronów dopaminergicznych i akumulacją w mózgu białka α-Synukleiny (α-Syn). Powodowany przez α-Syn stres oksydacyjny, akumulacja uszkodzonych mitochondriów i nieprawidłowa odpowiedź odpornościowa na ich obecność są elementami kluczowymi dla przebiegu choroby, potencjalnie stanowiącymi dogodne punkty uchwytu dla terapii korygujących przebieg samej choroby. Postuluje się, że powolna śmierć neuronów dopaminergicznych może być efektem nie pojedynczego bodźca, a interakcji pomiędzy wymienionymi procesami. Mechanizm tych interakcji nie jest jednak wyjaśniony.

Dotychczasowe badania *in vitro* prowadzone w Zakładzie Komórkowej Transdukcji Sygnału wykazały powodowany przez α-Syn spadek poziomu białka Parkiny, bezpośrednio powodujący zaburzenie procesu mitofagii, czyli zależnego od Parkiny procesu usuwania uszkodzonych mitochondriów, prawdopodobnie wzmacniając toksyczne działanie α-Syn. Spowodowane przez α-Syn nieprawidłowości w funkcjonowaniu mitochondriów mogą zaburzać metabolizm energetyczny w neuronach dopaminergicznych, a jednocześnie cząsteczki sygnałowe uwalniane z uszkodzonych mitochondiów mogą aktywować procesy prozapalne. W niniejszym projekcie **Postulujemy, iż utrata funkcji Parkiny wywołana przez α-Syn pełni kluczową rolę w zaburzeniu funkcji mitochondriów, a uszkodzone tych organelli wywołuje reakcję zapalną i śmierć neuronów dopaminergicznych.** Hipoteza ta będzie badana w modelach doświadczalnych o wzrastającej złożoności, począwszy od izolowanych mitochondriów, poprzez hodowle komórkowe oraz *in vivo* z wykorzystaniem genetycznie modyfikowanych myszy o obniżonym lub podwyższonym poziomie Parkiny, którym podawana będzie domózgowo α-Syn. Badania będą obejmowały molekularne/biochemiczne aspekty uszkodzenia mitochondriów, analizę markerów stresu oksydacyjnego, produkcję cząsteczek sygnałowych, prozapalnych oraz regulację odpowiedzi immunologicznej gleju. Oceniane będą zaburzenia ultrastrukturalne mózgu oraz zmiany zachowań zwierząt typowe dla choroby Parkinsona. Ostatecznie badane będą związki farmakologicznie czynne, modulujące procesy zapalne i metabolizm energetyczny jako potencjalne modulatory przeżycia neuronów dopaminergicznych w modelach chP *in vitro* i *in vivo*.

**Wymagania dla Kandydata:**

* stopień magistra nauk biologicznych/medycznych/farmaceutycznych/weterynaryjnych lub pokrewnych;
* doświadczenie w pracy laboratoryjnej w zakresie biologii molekularnej i biochemii;
* gotowość do pracy z wykorzystaniem mysich modeli choroby Parkinsona;
* umiejętność pracy indywidualnej oraz w zespole;
* dobra znajomość języka angielskiego w mowie i w piśmie;
* zaangażowanie w pełnym wymiarze czasu pracy;

**Opis zadań:**

* prowadzenie badań naukowych z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych oraz na hodowlach komórkowych;
* domózgowe iniekcje α-Synukleiny;
* wykonywanie analiz biochemicznych (Western Blot, qPCR, immunohistochemia);
* analiza i opracowywanie wyników badań, analizy statystyczne;
* przygotowywanie sprawozdań, publikacji naukowych, udział w cyklicznych seminariach Zakładu;
* prezentacja wyników badań podczas konferencji krajowych i międzynarodowych;

**Warunki zatrudnienia:**

Osoba zakwalifikowana do realizacji projektu zostanie przyjęta do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej i uzyska prawa doktoranta oraz stypendium doktoranckie w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. **W celu kwalifikacji do projektu, należy przesłać list motywacyjny oraz CV na adres** [**aadamczyk@imdik.pan.pl**](mailto:aadamczyk@imdik.pan.pl)**, kontakt telefoniczny: 22 60 86 572.**