

Projekt 9.2. Powiązanie zaburzonej sygnalizacji Ca²⁺ i UPR z patologią choroby Huntingtona w modelu mysim YAC128 oraz w neuronach od pacjentów z HD uzyskanych w wyniku różnicowania iPSC.

Promotor: dr Magdalena Czeredys/prof. dr hab. Jacek Kuźnicki

Instytut: Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Jednostka organizacyjna: Laboratorium Neurodegeneracji

WWW: <https://www.iimcb.gov.pl/en/research/laboratories/2-laboratory-of-neurodegeneration-kuznicki-laboratory>

Opis:

Choroba Huntingtona (HD) jest postępującym zaburzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się agregacją zmutowanej huntingtyny oraz degeneracją neuronów MSNs w prążkowie. Nieprawidłowa sygnalizacja jonów Ca²⁺ jest uważana za wczesne zdarzenie w patologii HD. Zaburzenia homeostazy jonów Ca²⁺ stwierdzono w modelach HD i próbkach pośmiertnych od pacjentów z tą chorobą. Jedną ze ścieżek sygnalizacji wapniowej jest pojemnościowy napływ jonów Ca²⁺ (SOCE). Aktywacja receptorów IP3R1 powoduje uwalnianie jonów Ca²⁺, co zmniejsza ich zawartość w ER, a następnie aktywuje napływ jonów Ca²⁺ przez kanały SOC. Podwyższony proces SOCE oraz zwiększona aktywność receptorów IP3R1 była obserwowana wcześniej w MSNs uzyskanych z transgenicznego modelu HD, myszy YAC128. Projekt opiera się na hipotezie, że neurodegeneracja w HD jest indukowana przez zaburzenia w sygnalizacji jonów Ca²⁺ w neuronach. Wykazaliśmy, że partner huntingtyny, białko HAP1, którego nadekspresja była obserwowana w neuronach MSNs z myszy YAC128, powoduje zaburzenie sygnalizacji jonów Ca²⁺ poprzez zwiększoną aktywację receptorów IP3R1 oraz zaburzenie procesu SOCE. W projekcie zamierzamy zbadać związek między nieprawidłową sygnalizacją jonów Ca²⁺, a śmiercią komórek neuronalnych w przebiegu HD. W tym celu wykorzystane zostaną hodowle MSNs z myszy YAC128 oraz neurony wyprowadzone z fibroblastów od pacjentów z HD. W badaniach zastosowane będą techniki edycji genów CRISPR/Cas9 oraz inhibitory sygnalizacji wapniowej.

Cel:

Celem projektu jest zbadanie czy i jaki sposób zaburzona homeostaza Ca²⁺ wpływa na patologię HD. Projekt doktorancki związany z tym zagadnieniem będzie wykonany z użyciem różnych modeli HD. W projekcie dostępna jest jedna pozycja. Poszukujemy osoby zainteresowanej neurobiologią, z doświadczeniem w pracy z modelami zwierzęcymi (myszy, danio pręgowany), hodowlami komórek oraz technikami biochemicznymi (immunoprecypitacja, western blot). Mile widziane wiedza/doświadczenie w hodowlach iPSCs.