Projekt 9.3 Kontrola biologiczna i regulacja farmakologiczna RNA zaangażowanych w etiologię choroby Parkinsona. (NCN/OPUS)

Promotor: Profesor dr hab. Gracjan Michlewski
Instytut: Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie
Jednostka organizacyjna: Laboratorium Oddziaływań RNA-Białko - Centrum Dioscuri
www: https://shorturl.at/AHPW3

Opis:

Choroba Parkinsona (PD) to nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna, dotykająca wszystkich grup wiekowych, z największym występowaniem u osób starszych (ponad 1% populacji powyżej 60 lat). W 2050 roku przewiduje się wzrost liczby osób starszych o 2,1 miliarda, co oznaczać będzie 21 milionów przypadków PD u osób powyżej 60 lat. PD jest spowodowana gromadzeniem białka alfa-synukleiny (alfa-Syn) w mózgu. Redukcja poziomu alfa-Syn może przynieść korzyści pacjentom, co jest badane w obecnych badaniach klinicznych.

Badania wykazały, że małe niekodujące miRNA-7 i miRNA-153 negatywnie regulują produkcję alfa-Syn, a zmniejszone poziomy miRNA-7 i miRNA-153 w PD prowadzą do nadprodukcji alfa-Syn. Białko HuR naturalnie hamuje produkcję miRNA-7, zwiększając poziom alfa-Syn. Nasze badania sugerują, że celowanie w interakcje RNA HuR może obniżyć poziom alfa-Syn, co może być potencjalną terapią PD (Zhu S., i wsp. NAR 2021). Dodatkowo, nicienie *C. elegans* są obiecującym modelem do badań, posiadając homologa HuR, exc-7, i wykazując fenotyp PD przy produkcji ludzkiego alfa-Syn. Ponda to, nasze wstępne dane sugerują, że blokada produkcji miRNA-153 w komórkach nerwowych może być dodatkowym mechanizmem regulacji poziomu alfa-Syn.

Cel:

Głównym celem projektu jest zbadanie i docelowo regulowanie procesów regulacyjnych RNA, które kontrolują ekspresję alfa-Syn, kluczowego białka związanego z patologią PD. Program badawczy ma na celu odpowiedź na trzy główne pytania: 1) Jakie są czynniki i mechanizmy regulujące biogenezę miRNA-153, które regulują alfa-Syn w komórkach ludzkich? 2) Czy HuR i jego ortolog exc-7 mogą regulować ekspresję alfa-Syn w ludzkich komórkach dopaminergicznych uzyskanych w technologii iPS oraz w modelu PD *C. elegans*? 3) Czy możliwe jest kontrolowanie ekspresji alfa-Syn poprzez hamowanie tworzenia kompleksów RNA-białko? Te badania przyczynią się do głębszego zrozumienia sieci regulacyjnych zaangażowanych w PD i mogą otworzyć nowe perspektywy terapeutyczne, ukierunkowane na ekspresję alfa-Syn.

Wymagania:

- tytuł magistra lub magistra inżyniera biologii, biotechnologii, biochemii, genetyki lub dziedzin pokrewnych,
- znajomość biologii molekularnej i komórkowej,
- biegła znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie,
- doskonałe umiejętności interpersonalne, inicjatywa, dobra organizacja pracy, dobra umiejętność współpracy,
- praktyczne doświadczenie w pracy laboratoryjnej,

Wcześniejsze doświadczenie w następujących technikach będzie zaletą (ale nie jest wymagane):

- hodowle komórkowe (linie komórkowe, indukowane komóri macierzyste (iPSC), neurony pochodzące od iPSC, techniki modyfikacji linii komórkowych oparte na CRISPR),
- hodowle nicieni *C.elegans,*
- metody badań odziaływania RNA-białko,
- ilościowe analizy RNA (RNAseq, qRT-PCR
- spektrometria mas, proteomika

Liczba dostępnych miejsc: 2

Kontakt: gmichlewski@iimcb.gov.pl