

Znaczenie transportera glutaminy SAT1 dla utrzymania homeostazy glutaminianergicznej/ GABAergicznej: implikacje dla zaburzeń lęku.

OPIEKUN: prof. dr hab. Magdalena Zielińska; Zakład Neurotoksykologii IMDiK PAN

Tel. +22 4086470; 506119014

Zaburzenia lękowe są jednymi z najczęstszych zaburzeń nastroju, których częstość występowania w ciągu życia może wynosić ponad 20%, a objawy skutkują problemami w życiu osobistym, społecznym i zawodowym. Ponadto koszty społeczno-ekonomiczne są znaczące i wynikają głównie z przedłużającej się niezdolności do pracy. Podłoże neurologiczne tej grupy schorzeń nie jest do końca poznane. Do najczęściej występujących w tej grupie zaburzeń zaliczamy m.in. zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, reakcję na ciężki stres, zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia dysocjacyjne czy zaburzenia współwystępujące z postacią somatyczną. Trwały i destrukcyjny niepokój, nieproporcjonalny do rzeczywistego zagrożenia uważa się za patologiczny. Wydaje się, że pomimo pozornej heterogenności, zarówno podłoże genetyczne, jak i czynniki środowiskowe wpływają na wystąpienie i rozwój tego typu zaburzeń, jednak dokładne mechanizmy wciąż pozostają nieznane. W badaniu asocjacyjnym obejmującym cały genom wytypowano gen kandydujący w zaburzeniach lęku SLC38A1 kodujący transporter glutaminy SAT1, który wydaje się być związany z neurotransmisją hamującą. Najnowsze dane dowiodły, że białko SAT1 reguluje dostępność kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego aminokwasowego neuroprzekaźnika hamującego w pęcherzykach synaptycznych, dlatego według naszej hipotezy, jego dysfunkcja SAT1 może predestynować do wystąpienia zaburzeń lękowych. Co ważne wykazano, że SAT1 ma kluczowe znaczenie dla zależnej od neurotrofiny BDNF regulacji długości i rozgałęzień dendrytycznych, jednak mechanizm ten wymaga dokładniejszego wyjaśnienia.

Hipoteza projektu opiera się na obserwacjach ujawniających, że myszy pozbawione genu *Slc38a1* (SAT1ko) wykazują zaburzenia behawioralne i biochemiczne wskazujące na fenotyp charakterystyczny dla zaburzeń lęku oraz nieznaczące zaburzenia poznawcze.

Celem projektu jest wyjaśnienie związku między brakiem białka SAT1, a podatnością zwierząt na stres, w korelacji ze zmianami w układzie GABAergicznym i glutaminergicznym oraz morfologią neuronów kontrolowaną przez BDNF.

W projekcie zostaną przeprowadzone badania behawioralne weryfikujące zachowania lękowe myszy SAT1ko poddanych obciążeniu stresowemu. W korze przedczołowej zwierząt analizowany będzie metabolizm neuroprzekaźników, kluczowe białka synapsy GABAergicznej, glutamatergicznej, oraz morfologia. Wykorzystane zostaną metody neurochemiczne (analiza proteomiczna, sekwencjonowanie RNA, Western blot, qRT-PCR) oraz elektrofizjologiczne. Potwierdzeniem znaczenia braku transportera SAT1 dla podatności na wystąpienie zaburzeń lękowych będzie zbadanie, czy podanie ketaminy, związku o potencjale terapeutycznym, lub zwiększona lokalnie ekspresja SAT1 w mózgu, może odwrócić/zapobiec obserwowanym zmianom. Powyższe podejście będzie istotne w kontekście potencjalnej terapii, ze względu na istniejące niedoskonałości obecnie stosowanej farmakoterapii.

Warunki zatrudnienia:

Osoba zakwalifikowana do realizacji projektu zostaje przyjęta do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej współprowadzonej przez CMKP, IMDiK, IBB, IBIB i uzyskuje prawa doktoranta.

Stypendium doktoranckie z grantu NCN 2020/39/B/NZ5/01962

Oczekiwania:

- Doświadczenie w pracy laboratoryjnej w zakresie biochemii oraz/lub biologii molekularnej
- Doświadczenie w pracy na zwierzęcych modelach chorób układu nerwowego oraz/lub w badaniach neuroanatomicznych będzie atutem
- Zdolności organizacyjne i analityczne
- Umiejętność pracy samodzielnej i zespołowej
- Bardzo dobra znajomość języka angielskiego