



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej

Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

Numer projektu / **Grant NCN Opus nr 2025/57/B/NZ7/00789 (realizacja 2026-2030)**

1. Promotor (Supervisor):

dr hab. n. med. Marta Sidoryk-Węgrzynowicz

Professor of Mossakowski Medical Research Institute, Polish Academy of Sciences

2. Adres e-mail promotora (Supervisor's email):

Służbowy adres e-mail/ **msidoryk@imdik.pan.pl**

3. Promotor pomocniczy (jeśli dotyczy) (Auxiliary supervisor, if applicable):

Not applicable

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Laboratory of Pathoneurochemistry MMRI PAS

5. Tytuł projektu (angielski) (Project title – English):

Modeling molecular mechanisms of nanoplastic-induced neurotoxicity in primary neuron and astrocyte cultures: the role of mitochondria and mitochondria-Associated Membranes (MAMs)

6. Tytuł projektu (polski) (Project title – Polish):

Modelowanie molekularnych mechanizmów neurotoksyczności nanoplastiku w pierwotnych hodowlach neuronów i astrocytów szczurzych: udział mitochondriów i struktur MAMs

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

nauki medyczne, biologia medyczna, medical sciences, medical biology,

8. Opis projektu po polsku i angielsku (Project description in polish and english):

The continuous increase in plastic production and consumption, accompanied by the massive generation of plastic waste, has become one of the most pressing environmental challenges worldwide. Plastic pollution has profound consequences for ecosystems, the global economy, and, importantly, human health. Due to their chemical stability, plastics have long been considered biologically inert and non-toxic. However, accumulating evidence indicates that plastics, rather than completely degrading, undergo fragmentation through physical, chemical, and biological processes, generating small particles, micro- (MPs) and nanoplastics (NPs). The rapid development of nanotechnology has stimulated extensive research in the field of nanotoxicology, revealing that nanoscale materials can dynamically interact with biological systems and exert adverse health effects. These findings have raised growing concerns regarding the biological impact of environmentally-derived MPs and NPs. At the same time, increasing attention has been directed toward the involvement of environmental factors in various dysfunctionsof the central nervous system (CNS). Accumulating evidence indicates that MPs and NPs can cross the blood–brain barrier (BBB) and accumulate within brain tissue. Despite these observations, the molecular and cellular mechanisms responsible for MP/NP-



induced neurotoxicity remain largely unknown. Polystyrene (PS) is one of the most widely produced and extensively used plastics, making it a major source of environmental micro- and nanoplastic pollution. Therefore, we propose a comprehensive *in vitro* studies on rat primary cultures of astrocytes and neurons to elucidate the cellular mechanisms induced by polystyrene nanoparticles (PS-NPs). The aim of this project is to clarify the hypothesis that neurotoxicity of PS-NPs is mediated by PS-NP-induced dysfunction of mitochondria-associated membranes (MAMs), specialized contact sites between the endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria that are essential for calcium signaling, lipid metabolism, cellular homeostasis, mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and cell survival. We postulate that MAM dysfunction represents a key molecular mechanism linking PS-NP exposure to neuronal damage.

Experimental approach:

Potential PS-NP-induced molecular and biochemical alterations in MAMs will be evaluated *in vitro* using rat primary cultures of astrocytes and neurons. The analysis will include assessment of the expression of key MAM-associated proteins, as well as functional activity of MAMs, determined by measuring the activity of enzymes involved in lipid homeostasis. Mechanistic studies using an *in vitro* model will investigate whether PS-NP-induced MAM dysfunction disrupts Ca^{2+} homeostasis in mitochondria. Excessive mitochondrial Ca^{2+} accumulation is a hallmark of numerous pathological conditions and can promote the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), a Ca^{2+} -dependent, high-conductance, non-selective channel in the inner mitochondrial membrane. Sustained mPTP opening leads to mitochondrial dysfunction, loss of membrane potential, impaired ATP production, and ultimately cell death.

Polish:

Obserwowany wzrost produkcji i zużycia tworzyw sztucznych, któremu towarzyszy masowe powstawanie odpadów, stanowi jedno z najpoważniejszych współczesnych wyzwań środowiskowych. Zanieczyszczenie środowiska tworzywami sztucznymi wywiera istotny wpływ na ekosystemy, gospodarkę oraz zdrowie człowieka. Ze względu na swoją stabilność chemiczną tworzywa sztuczne przez wiele lat uznawano za materiały biologicznie obojętne i nietoksyczne. Obecnie wiadomo jednak, że zamiast całkowitej degradacji w środowisku, ulegają one fragmentacji pod wpływem czynników fizycznych, chemicznych i biologicznych, prowadząc do powstawania mikro- i nanocząstek plastiku (MPs/NPs). Dynamiczny rozwój nanotechnologii przyczynił się do intensywnych badań z zakresu nanotoksykologii, które wykazały, że nanocząstki mogą wchodzić w interakcje z układami biologicznymi i wywoływać niekorzystne skutki zdrowotne. Wyniki tych badań zwróciły uwagę na potencjalną toksyczność MPs/NPs. Jednocześnie coraz więcej dowodów wskazuje na znaczenie czynników środowiskowych w rozwoju zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Wykazano, że MPs/NPs mogą przekraczać barierę krew-mózg i gromadzić się w tkance nerwowej. Pomimo tych obserwacji, molekularne i komórkowe mechanizmy ich neurotoksycznego działania pozostają w dużej mierze niewyjaśnione.

Polistyren (PS) jest jednym z najczęściej produkowanych tworzyw sztucznych, wykorzystywanych w wielu gałęziach przemysłu, stanowiącym istotne źródło zanieczyszczenia środowiska MPs/NPs. Celem projektu jest poznanie molekularnych mechanizmów neurotoksyczności nanocząstek polistyrenu (PS-NPs) z wykorzystaniem



pierwotnych hodowli neuronów i astrocytów szczurzych. Stawiamy hipotezę, że PS-NPs wywołują zaburzenia funkcjonowania struktur MAMs (mitochondria-associated membranes), będącymi wyspecjalizowanymi miejscami kontaktu pomiędzy siateczką śródplazmatyczną a mitochondriami. Struktury te odgrywają kluczową rolę w regulacji homeostazy wapniowej, metabolizmu lipidów, funkcji i dynamiki mitochondriów, utrzymaniu homeostazy komórkowej oraz przeżyciu komórek. Zakładamy, że dysfunkcja MAMs stanowi jeden z głównych mechanizmów molekularnych łączących ekspozycję na PS-NPs z uszkodzeniem komórek nerwowych.

Część eksperymentalna projektu:

W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzone zostaną badania *in vitro* z wykorzystaniem pierwotnych hodowli neuronów i astrocytów szczurzych ekspozowanych na PS-NPs. Ocenione zostaną molekularne i biochemiczne zmiany w strukturach MAMs, obejmujące analizę ekspresji kluczowych białek związanych z MAMs oraz ocenę ich funkcjonalności na podstawie aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie lipidów. Ponadto zbadane zostanie, czy zaburzenia funkcji MAMs indukowane przez PS-NPs prowadzą do dysregulacji homeostazy wapniowej mitochondriów.

Z uwagi na to, że struktury MAMs odpowiadają za transfer jonów wapnia pomiędzy siateczką śródplazmatyczną a mitochondriami, ich dysfunkcja może prowadzić do przeciążenia mitochondriów jonami Ca^{2+} . Nadmierna akumulacja wapnia sprzyja otwarciu mitochondrialnego kanału mPTP, co skutkuje utratą potencjału błony mitochondrialnej, zaburzeniem syntezy ATP, nasileniem produkcji reaktywnych form tlenu oraz aktywacją szlaków prowadzących do śmierci komórki. Identyfikacja mechanizmów molekularnych łączących ekspozycję na nanoplastiki z dysfunkcją MAMs i uszkodzeniem mitochondriów pozwoli lepiej zrozumieć procesy leżące u podstaw neurotoksyczności nanoplastiku oraz może wskazać nowe cele terapeutyczne ograniczające negatywne skutki ekspozycji na te zanieczyszczenia środowiskowe.

10. Wybrana literatura (Relevant literature):

- Adamiak K., Sidoryk-Węgrzynowicz M., Dąbrowska-Bouta B., Sulkowski G, Strużyńska L. Primary astrocytes as a cellular depot of polystyrene nanoparticles. Sci Rep. 2025; 15(1):6502. doi: 10.1038/s41598-025-91248-w.

- Adamiak K, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Dąbrowska-Bouta B, Sulkowski G, Strużyńska L. Plastic nanoparticles interfere with extracellular vesicle pathway in primary astrocytes. Ecotoxicol Environ Saf. 2024 Nov 1;286:117180. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.117180.

- Adamiak, K., Struzyńska L. Adverse interactions of plastic nanoparticles with cultured primary microglial cells. Toxicology, 2026, 526, pp. 154527. Doi: 10.1016/j.tox.2026.154527.

- Dal Yöntem F and Aydoğan Ahbab M (2024). Mitochondria as a target of micro- and nanoplastic toxicity. Cambridge Prisms: Plastics, 2, e6, 1–11. <https://doi.org/10.1017/plc.2024.6>



11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

Qualifications expected:

- Msc in biological/medical/pharmaceutical/veterinary or related sciences.
- general background in the laboratory work
- basic knowledge of molecular and biochemical methods
- no contraindications to working with animals
- ability to critically evaluate and interpret scientific data
- English language skills sufficient to communicate fluently, understand and write scientific texts
- ability to present results at seminars and scientific meeting.
- basic knowledge and experience in cell culture will be an advantage

12. Wysokość stypendium (Scholarship amount): Podział na lata 1–2 i 3–4 / Specify years 1–2 and 3–4.

przed oceną śródkresową (rok 1-2) - 4 276,07 zł brutto
po ocenie śródkresowej (rok 2-3) - 5558,88 zł brutto
before the mid-term evaluation (year 1-2) - 4 276,07 PLN gross salary
after the mid-term evaluation (year 3-4) - 5558,88 PLN gross salary

13. Liczba dostępnych miejsc (Number of positions available):

One PhD student is planned for recruitment.

Before starting the recruitment process for the Doctoral School, an interview with the project supervisor is required (dr hab. n. med. Marta Sidoryk-Węgrzynowicz, Laboratory of Patoneurochemistry, IMDiK PAN; msidoryk@imdik.pan.pl; tel. 22 6086530).