



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej

Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

Numer projektu / Project number:

1. Promotor (Supervisor):

dr hab. Michał Węgrzynowicz / Michał Węgrzynowicz, PhD

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

mwegrzynowicz@imdik.pan.pl

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

- / -

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Pracownia Molekularnych Podstaw Neurodegeneracji IMDiK PAN / Laboratory of Molecular Basis of Neurodegeneration MMRI PAS

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

Significance of regional differences in neuronal nitric oxide synthase expression for the resistance of hippocampal subregions to injury

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

Znaczenie regionalnego zróżnicowania ekspresji neuronalnej syntazy tlenku azotu dla odporności podregionów hipokampa na uszkodzenie

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

nauki medyczne / medical sciences

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

Hipokamp wykazuje regionalne różnice we wrażliwości neuronów na patologię. Podczas gdy regiony CA3 i CA1 są podatne na uszkodzenie w przebiegu różnych schorzeń mózgu, region CA2 pozostaje odporny, jednak mechanizmy odpowiedzialne za te różnice pozostają nierozpoznane. Głównym mechanizmem uszkodzenia neuronów w tych warunkach jest ekscytotoksyczność, a kluczowym mediatorem tego procesu jest nadprodukcja tlenku azotu (NO), działająca synergistycznie z przeciążeniem mitochondriów wapniem. Nasze wstępne wyniki wskazują, że regiony podatne na uszkodzenie wykazują wysoką ekspresję nNOS, podczas gdy region CA2 cechuje się wyraźnie obniżoną ekspresją tego enzymu, wykazuje natomiast unikalnie wysoką ekspresję arginazy 2 (ARG2), enzymu konkurującego z nNOS o argininę (Arg). Sugeruje to, że regionalne ukierunkowanie ścieżek metabolizmu Arg może stanowić kluczowy mechanizm determinujący lokalną podatność neuronów na uszkodzenie.

Celem projektu jest określenie znaczenia regionalnych różnic ekspresji nNOS i Arg2 dla produkcji NO, funkcjonowania mitochondriów oraz przeżywalności neuronów w warunkach ekscytotoksyczności. Badania będą prowadzone z użyciem skrawków ostrych oraz hodowli organotypowych pochodzących z genetycznie modyfikowanych linii mysich, umożliwiających modulację ekscytotoksyczności i identyfikację regionów hipokampa. Planowane są analizy dystrybucji kluczowych białek, pomiary metabolitów szlaku nNOS/Arg2, modelowanie ekscytotoksyczności in vitro, farmakologiczna i genetyczna modulacja wybranych szlaków komórkowych, oraz śledzenie w czasie rzeczywistym produkcji NO potencjału błony mitochondrialnej i subkomórkowych przepływów wapnia. Rozpoznanie regionalnych mechanizmów odporności neuronów na uszkodzenie przyczyni się do pogłębienia wiedzy o funkcjonowaniu mózgu, i stworzy szansę na opracowanie nowych strategii terapeutycznych przeciwko uszkodzeniu hipokampa w schorzeniach neurologicznych, takich jak udar, padaczka czy urazowe uszkodzenie mózgu.



The hippocampus exhibits regional differences in neuronal susceptibility to pathology. While the CA3 and CA1 regions are vulnerable to damage in the course of various brain disorders, the CA2 region remains resistant; however, the mechanisms underlying these differences remain unknown. The principal mechanism of neuronal injury under these conditions is excitotoxicity, and a key mediator of this process is the overproduction of nitric oxide (NO), which acts synergistically with mitochondrial calcium overload. Our preliminary findings indicate that damage-vulnerable regions exhibit high expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS), whereas the CA2 region is characterized by markedly reduced expression of this enzyme but uniquely high expression of arginase 2 (ARG2), an enzyme that competes with nNOS for arginine (Arg). These observations suggest that regional direction of Arg metabolic pathways may represent a key mechanism determining local neuronal susceptibility to injury.

The aim of the project is to determine the significance of regional differences in nNOS and ARG2 expression for NO production, mitochondrial function, and neuronal survival under excitotoxic conditions. The studies will be conducted using acute brain slices and organotypic cultures derived from genetically modified mouse lines, enabling modulation of excitotoxicity and identification of hippocampal subregions. The planned experiments include analyses of the distribution of key proteins, measurements of metabolites of the nNOS/ARG2 pathway, in vitro modelling of excitotoxicity, pharmacological and genetic modulation of selected cellular pathways, and real-time monitoring of NO production, mitochondrial membrane potential, and subcellular calcium dynamics. Identification of the regional mechanisms underlying neuronal resistance to injury will contribute to a better understanding of brain function and will create opportunities for the development of novel therapeutic strategies aimed at protecting the hippocampus from damage in neurological disorders such as stroke, epilepsy or traumatic brain injury.

10. Wybrana literatura (Relevant literature):

Skweres A., Beręsewicz-Haller M., Basheer O., Nalepa M., Owczarek A., Szymanowski J., Kawalec M., Gruszczyńska-Biegała J., Zabłocka B., Węgrzynowicz M. Mitochondrial Calcium Uniporter protects hippocampal CA2 neurons from NMDA-induced excitotoxic injury. *Mol Med.* **2026**; Online ahead of print. doi: 10.1186/s10020-026-01528-y.

<https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-026-01528-y>

Nalepa M., Skweres A., Węgrzynowicz M. Dysregulation of arginase and arginine pathways in neurodegenerative diseases: Metabolic and cellular dysfunction and therapeutic implications. *Free Radic Biol Med.* **2026**; 252:559-579. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2026.05.285.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089158492600763X?via%3Dihub>

Farris S., Ward J.M., Carstens K.E., Samadi M., Wang Y., Dudek S.M. Hippocampal Subregions Express Distinct Dendritic Transcriptomes that Reveal Differences in Mitochondrial Function in CA2. *Cell Rep.* **2019**; 29(2):522-539.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.093.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124719311556?via%3>

11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

- stopień magistra nauk biologicznych, medycznych, farmaceutycznych lub pokrewnych
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej w zakresie biochemii, biologii molekularnej lub histologii
- umiejętność analizy danych eksperymentalnych oraz ich krytycznej interpretacji
- umiejętność samodzielnej pracy, oraz efektywnej współpracy w zespole
- dobra znajomość języka angielskiego, umożliwiającą swobodną komunikację, prezentowanie wyników badań na seminariach i konferencjach oraz udział w przygotowywaniu publikacji naukowych
- doświadczenie w prowadzeniu hodowli komórkowych lub tkankowych będzie dodatkowym atutem

12. Wysokość stypendium (Scholarship amount):

Stypendium doktoranckie:

Lata 1-2: 4276.07 PLN brutto / miesiąc



Lata 3-4: 5558.88 PLN brutto / miesiąc

Dodatkowo, istnieje możliwość uzyskania stypendium naukowego, 2000 PLN brutto / miesiąc (lata 1-4)

PhD scholarship:

Years 1-2: PLN 4276.07 gross per month

Years 3-4: PLN 5558.88 gross per month

Additionally, there is an opportunity to obtain a research scholarship of PLN 2000 gross per month (years 1-4)

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

Liczba doktorantów planowanych do rekrutacji: 1

Przed złożeniem zgłoszenia wskazany jest kontakt z promotorem (mwegrzynowicz@imdik.pan.pl)

Planned number of PhD positions: 1

Prospective candidates are encouraged to contact the supervisor (mwegrzynowicz@imdik.pan.pl) prior to submitting their application.