

Tytuł projektu: **Wpływ aktywacji układów cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego na zaburzenia oddychania w chorobie Alzheimerera.**

Opiekun projektu: **dr hab. Katarzyna Kaczyńska, Zakład Fizjologii Oddychania IMDiK PAN** (tel. 22 6086520; email: [kkaczynska@imdik.pan.pl](mailto:kkaczynska@imdik.pan.pl))

Choroba Alzheimerera (ChA), neurodegeneracyjne schorzenie związane ze starzeniem jest jedną z najczęstszych przyczyn demencji dotykającą 45 milionów ludzi na świecie. Jej poznawcze i neuropsychiatryczne symptomy podlegają progresywnemu pogorszeniu, prowadząc do niepełnosprawności. Oprócz upośledzenia pamięci i różnorodnych dysfunkcji poznawczych pacjentom z ChA towarzyszą zaburzenia oddychania takie jak: krótki oddech, niestabilność rytmu oddechowego, zapalenie oskrzeli i płuc oraz obturacyjny bezdech senny, który dodatkowo pogarsza funkcje poznawcze. Choroby układu oddechowego są przyczyną śmierci ponad 55% osób cierpiących na ChA, w tym jedną z częstszych przyczyn jest zachłystowe zapalenie płuc wynikające z braku koordynacji odruchu przełykania z oddychaniem. Problemy oddechowe, pomimo znacznego wpływu na komfort życia w tym na funkcje poznawcze, są zazwyczaj niediagnozowane i nieleczone. Przyczyna oraz natura tych zaburzeń pozostają niewyjaśnione.

Celem niniejszego projektu jest zbadanie zmian we wzorcu oddechowym podczas oddychania powietrzem atmosferycznym (normoksja), o obniżonej zawartości tlenu (hipoksja) i o podwyższonej zawartości dwutlenku węgla (hiperkapnia) w dwóch modelach ChA: mysim transgenicznym modelu A $\beta$ PP V717I i szczurzym modelu wywołanym podaniem streptozotocyny (STZ) do mózgu. Doświadczenia na czuwających zwierzętach pozwolą na porównanie zmian odpowiedzi oddechowych w modelu transgenicznym i wywołanym farmakologicznie, naśladujących odpowiednio rodzinną wczesną postać ChA i sporadyczną ChA. Kolejnym celem będzie zbadanie po raz pierwszy aktywności nerwów oddechowych; nerwu przeponowego i podjęzykowego, które pozwoli wyjaśnić czy w ChA mamy do czynienia ze zmienioną ośrodkową kontrolą oddychania i wskaże mechanizm rozwoju bezdechu sennego występującego ze znacznie zwiększoną częstotliwością u pacjentów z ChA. Obserwowane zmiany w oddychaniu spróbujemy zredukować aktywując system cholinergiczny, noradrenergiczny lub serotonergiczny. Działanie wszystkich trzech układów jest zakłócone w ChA. Jak dotąd nie zbadano czy podawanie aktywatorów wspomnianych powyżej układów, w tym stosowanych w terapii ChA, mających na celu poprawę funkcji poznawczych, ma jakikolwiek wpływ na oddychanie. Hipoteza badawcza zakłada, że aktywacja któregoś z wymienionych układów może być skuteczna w redukowaniu dysfunkcji układu oddechowego. W toku realizacji projektu z zastosowaniem najnowszych technik będą rejestrowane parametry wentylacji płucnej w komorze pletyzmograficznej oraz aktywność nerwów przeponowego i podjęzykowego (unerwiających mięśnie przepony i górnych dróg oddechowych) podczas hipoksji i hiperkapni, przed i po podaniu aktywatorów wszystkich trzech układów. Zostaną również przeprowadzone testy behawioralne, a pobrane mózgi zostaną wykorzystane do pomiaru aktywności acetylocholinesterazy w hipokampie i pniu mózgu, do analizy obecności amyloidu  $\beta$  w obszarach pnia mózgu zaangażowanych w regulację oddychania oraz ubytków w układach neuroprzebieżników w pniu mózgu w obu modelach. Pozytywne efekty aktywacji układów cholinergicznego, serotonergicznego lub adrenergicznego mogą dostarczyć dodatkowych ważnych informacji przy projektowaniu nowych terapii zaburzeń oddechowych występujących u pacjentów z ChA.

#### **Warunki zatrudnienia:**

Osoba zakwalifikowana do realizacji projektu zostaje przyjęta do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej i uzyskuje prawa doktoranta oraz stypendium doktoranckie z grantu NCN 2022/45/B/NZ7/00221

#### **Oczekiwania:**

- wykształcenie wyższe (studia magisterskie) w dziedzinie biologii, biotechnologii, nauk przyrodniczych, medycznych i pokrewnych;
- gotowość do pracy eksperymentalnej na modelach zwierzęcych;
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego umożliwiająca prezentowanie wyników w formie publikacji i prezentacji ustnych;
- umiejętność pracy samodzielnej i zespołowej;
- zdolność analitycznego myślenia;
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej z zakresu fizjologii, biologii molekularnej oraz doświadczenie w pracy na modelach zwierzęcych będzie dodatkowym atutem.

Życiorys i list motywacyjny należy przesłać na adres: [kkaczynska@imdik.pan.pl](mailto:kkaczynska@imdik.pan.pl). Na podstawie rozmowy z kandydatem opiekun projektu akceptuje kandydaturę i wyraża zgodę na wykonywanie pracy badawczej pod jego kierunkiem, co umożliwi ubieganie się o przyjęcie do Szkoły Doktorskiej.