

Załącznik nr 1
Attachment no. 1

Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Szkole Doktorskiej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w ramach rekrutacji specjalnej, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne,

1. Imię i nazwisko promotora, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:

Prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, basta@if-pan.krakow.pl

2. Imię i nazwisko promotora pomocniczego, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:

Dr Beata Grygier Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN grygier@if-pan.krakow.pl

3. Temat i opis tematu badawczego (max 250 słów):

Nowa koncepcja hamowania postępu choroby Alzheimera oparta na modyfikacji właściwości bariery krew-mózg przez związki pro-rozdzielcze.

Podłoże zarówno fizjologicznego starzenia jak i rozwoju choroby Alzheimera nadal pozostaje niejasne. Dysfunkcja bariery krew-mózg (BBB) została ostatnio potwierdzona zarówno u osób starszych jak i w mózgu u pacjentów z AD, a uszkodzenie to poprzedza rozwój objawów klinicznych będąc silnie powiązane z postępowaniem demencji. Kluczowe znaczenie dla prawidłowej funkcji BBB mają połączenia ścisłe (*ang. tight junctions, TJs*). Ich tworzenie i prawidłowa funkcja regulowana jest poprzez komunikację między komórkami śródbłonna naczyniowego (BMEC), a innymi komórkami mózgowymi (perycyty, astrocyty, mikroglej, oligodendrocyty, neurony) między innymi przez uwalnianie czynników rozpuszczalnych. Dysfunkcja BBB może zatem być nasilana przez przedłużone uwalnianie mediatorów zapalnych przez te komórki (składnik pozakomórkowy) oraz prozapalną modulację aktywności składnika komórkowego np. receptorów na powierzchni tych komórek, których aktywacja poprzez szlaki wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału wpływa na integralność śródbłonna w mózgu.

Celem projektu jest wykazanie skuteczności łagodzenia dysfunkcji BBB poprzez specyficzną dla wygaszania procesów zapalnych aktywację receptora FPR2 obecnego na komórkach tworzących BBB przez nowe niedostępne komercyjnie ligandy, ograniczając w ten sposób przedłużone uwalnianie mediatorów prozapalnych.

Weryfikacja tej hipotezy oraz przydatność proponowanej strategii przeprowadzona zostanie w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* z wykorzystaniem zwierząt transgenicznych oraz nowoczesnych metod biochemicznych, molekularnych oraz omicznych.

4. Informacja o źródle finansowania:

- stypendium doktoranckiego: NCN OPUS 28 UMO-2024/55/B/NZ4/01732
- badań do pracy doktorskiej: NCN OPUS 28 UMO-2024/55/B/NZ4/01732

5. Wymagania stawiane kandydatom:

Ukończone studia II stopnia kierunków neurobiologia, biologia, biotechnologia, farmacja lub pokrewnych.
Ukończone szkolenie dla osób odpowiedzialnych za wykonywanie procedur z udziałem zwierząt

laboratoryjnych, bardzo dobra znajomość języka polskiego oraz znajomość języka angielskiego.
Dotychczasowe doświadczenie w pracy w środowisku naukowym będzie dodatkowym atutem.

Submission of a research topic to be pursued at the Doctoral School of the Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences as part of special recruitment in the field of medical and health sciences, discipline of medical sciences,

1. Supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:

Professor Agnieszka Basta-Kaim, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja PAN, basta@if-pan.krakow.pl

2. Auxiliary supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:

PhD Beata Grygier, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences grygier@if-pan.krakow.pl

3. Research topic and description (max 250 words):

A new concept of inhibiting the progression of Alzheimer's disease based on the modification of the blood-brain barrier (BBB) properties by pro-resolving compounds.

The basis of both physiological ageing and the development of Alzheimer's disease remains unclear. Dysfunction of the blood-brain barrier (BBB) has recently been confirmed in both ageing and the brain of AD patients, and this damage precedes the development of clinical symptoms and is strongly associated with the progression of dementia. Tight junctions (TJs) are crucial for the proper function of the BBB. Their formation and proper function are regulated by communication between vascular endothelial cells (BMEC) and other brain cells (pericytes, astrocytes, microglia, oligodendrocytes, neurons), among others, by the release of soluble factors. BBB dysfunction may, therefore, be enhanced by the prolonged release of inflammatory mediators by these cells (extracellular component) and pro-inflammatory modulation of the activity of the cellular component, e.g. receptors on the surface of these cells, the activation of which via intracellular signaling pathways affects the integrity of the endothelium in the brain.

The project aims to demonstrate the effectiveness of alleviating BBB dysfunction by specific activation of the FPR2 receptor present on cells forming the BBB by new commercially unavailable ligands, thus limiting the prolonged release of pro-inflammatory mediators.

This hypothesis and the usefulness of the proposed strategy will be verified in in vitro and in vivo studies using transgenic animals and modern biochemical, molecular, and omics methods.

4. Funding sources:

- **doctoral scholarship:** NCN OPUS 28 UMO-2024/55/B/NZ4/01732
- **research:** NCN OPUS 28 UMO-2024/55/B/NZ4/01732

5. Requirements for candidates:

Education in neurobiology, biology, biotechnology, pharmacy or related fields. Completed training for persons responsible for performing procedures involving laboratory animals; excellent knowledge of Polish and good written and oral English skills.

Previous experience in working in a scientific environment will be an additional advantage.