

**Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Krakowskiej Interdyscyplinarnej Szkole Doktorskiej w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu , dyscyplina nauki medyczne**

1	Nazwisko i imię promotora, tytuł/stopień naukowy, jednostka, adres e-mail	Prof. dr hab. Agnieszka Basta-Kaim Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk; ul. Smętna 12, 31-343 Kraków basta@if-pan.krakow.pl
2	Nazwisko i imię promotora pomocniczego (opcjonalnie), jednostka, adres e-mail	
3	Temat pracy badawczej + krótki (do 250 słów) opis tematyki badawczej	<p><b>Nowa strategia terapeutyczna choroby Alzheimera oparta o wyciszenie procesów zapalnych oraz modulację biomechanicznych właściwości mikrogleju przez hybrydowych agonistów receptora FPR2.</b></p> <p>Celem naszego projektu jest weryfikacja hipotezy, że zaprojektowane przez nas nowe hybrydowe związki o korzystnych parametrach farmakokinetycznych i wysokiej aktywności w wygaszaniu stanów zapalnych, zarówno poprzez aktywację receptora FPR2, jak i zwiększanie poziomu endogennego siarkowodoru, będą efektywnie hamować (a przynajmniej spowalniać) neurodegenerację i utratę funkcji poznawczych w uznanym modelu choroby Alzheimera u myszy. Choć ostatnie dane sugerują, że biofizyczne zmiany w tkance mózgowej mogą istotnie korelować z postępem choroby, to niewiele wiadomo o biomechanicznych mechanizmach tych zmian dotyczących komórek mikroglejowych w okresie wygaszania procesu zapalnego. Dlatego oprócz wyjaśnienia udziału wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych, związanych z receptorem FPR2 oraz promujących uwalnianie siarkowodoru, w naszym projekcie po raz pierwszy podjęte zostaną badania dotyczące określenia roli nowych hybrydowych związków w modulacji biomechanicznych właściwości mikrogleju oraz w procesach wygaszania reakcji zapalnych w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera. Nasze nowatorskie badania prowadzone będą in vitro (z wykorzystaniem</p>

		<p>pierwotnych hodowli mikrogleju), a następnie dokonamy ich wielopłaszczyznowej weryfikacji in vivo z zastosowaniem najnowszych narzędzi biologii molekularnej, transkryptomiki, proteomiki oraz mikroskopii sił atomowych w uznanym modelu choroby Alzheimera. Spodziewamy się że, określenie charakterystyki farmakodynamicznej agonistów FPR2, molekularnego mechanizmu ich działania oraz indukowanych przez te związki zmian biomechanicznych promujących fenotyp przeciwzapalny mikrogleju może wytyczyć nowy kierunek w projektowaniu leków neuroprotekcyjnych. Co więcej, jesteśmy przekonani, że wyniki realizacji tego projektu wzbogacą wiedzę w zakresie skuteczności, właściwości immunofarmakologicznych i mechanizmu działania tej unikatowej grupy związków, a połączenie metod fizycznych, chemicznych i farmakologicznych wpłynie znacząco na translacyjną wartość uzyskanych wyników, w kontekście leczenia także innych chorób neurodegeneracyjnych (takich jak choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane).</p>
4	Wymagania w stosunku do kandydata	<p>Magisterium w zakresie neurobiologii, biologii lub innych dyscyplin pokrewnych; umiejętności praktyczne w zakresie hodowli komórkowych; zalecane doświadczenie w różnych technikach obrazowania mikroskopowego oraz znajomość metod biologii molekularnej; bardzo dobra znajomość języka angielskiego; jako dodatkowe atuty będą liczone: zaangażowanie oraz cierpliwość w prowadzeniu badań naukowych, rzetelność i uczciwość oraz umiejętność pracy w grupie.</p>
5	Wskazanie źródeł finansowania	<p>Statut, Opus 22</p>

1	Supervisor: name/surname, degree, affiliation, e-mail address	<p>Agnieszka Basta-Kaim, Professor Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences Smętna 12, 31-343 Cracow basta@if-pan.krakow.pl</p>
2	Auxiliary supervisor (optional) affiliation, e-mail address	<p>Graduated in neurobiology, biology or similar disciplines; skills in cell culture methods required; previous experience in microscope imaging techniques or molecular biology methods will be valuable; fluency in English (reading, writing and speaking); enthusiasm and patience for doing research work, solidity and honesty will be appreciated; team-working skills.</p>

3	<p>Research subject Title</p> <p>Short description, up to 250 words</p>	<p><b>New approach to the treatment of Alzheimer s disease targeting resolution of inflammation and modulation of biomechanical properties of microglia by FPR2 hybrid agonists.</b></p> <p>The aim of the project is to verify the hypothesis that hybrid FPR2 receptor agonists, newly designed by us to possess beneficial pharmacokinetic properties and high inflammation pro-resolving potential, both by anti-inflammatory receptor activation as well as increasing endogenous hydrogen sulfide levels, will efficiently suppress (or at least slow down) neurodegeneration and cognitive decline in a commonly accepted model of Alzheimer’s disease in mice. Although recent data suggest that biophysical changes in the brain tissue may correlate with disease progression, still little is known about the biomechanical mechanisms of these changes in microglia cells during the resolution of inflammation. For this reason, apart from explaining the contribution of intracellular signaling pathways related to the mechanism of action of FPR2 and promoting hydrogen sulfide release, in our project cutting-edge research will be performed to determine the role of hybrid compounds in modulating the biomechanical properties of microglia in RoI processes. Our innovative research will be conducted in vitro (using primary microglia cultures) and then we will perform their multi-faceted in vivo verification using the tools of molecular biology, transcriptomics, proteomics and atomic forces microscopy in a recognized model of Alzheimer's disease.</p> <p>We expect that the determination of pharmacokinetic characteristics of FPR2 agonists, elucidation of the molecular mechanism of their action and explanation of biomechanical changes induced by these substances that promote the anti-inflammatory phenotype of microglia can set a new direction in neuroprotective drug design. Moreover, we are convinced that the results of this project will enrich knowledge on the efficacy, immune-pharmacological properties and mechanism of action of this unique group of substances and that combining physical, chemical and pharmacological methodologies will significantly advance the translational value of the obtained results in the context of therapeutic strategies also for a wide spectrum of others neurodegenerative diseases (e.g. Parkinson’s disease, multiple sclerosis).</p>
---	---	--

4	Additional requirements to the candidate	Graduated in neurobiology, biology or similar disciplines; skills in cell culture methods required; previous experience in microscope imaging techniques or molecular biology methods will be valuable; fluency in English (reading, writing and speaking); enthusiasm and patience for doing research work, solidity and honesty will be appreciated; team-working skills.
5	Sources of financing	Statut, Opus 22