

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

2. Ime in priimek mentorja:

Jernej Jorgačevski

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

3.03 Nevrobiologija

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

jernej.jorgacevski@mf.uni-lj.si

5. Kratak opis programa usposabljanja:

Astrociti so najbolj heterogene celice glije v možganih sesalcev in so vpletene v regulacijo številnih funkcij živčevja. Pomembni so za normalno delovanje osrednjega živčnega sistema, njihova vloga pa je pomembna tudi pri različnih bolezenskih nevrodegenerativnih stanjih (npr. Alzheimerjevi bolezn, multipli sklerozi), pri nevrorazvojnih boleznih, onkoloških procesih in pri nevrotravmi. Pri vseh teh stanjih se lahko pojavlja možganski edem na celični in na vaskularni ravni. V obeh primerih je prerazporeditev vode v možganovini temeljni proces. Za hiter transport vode skozi membrane celic so potrebni vodni kanali – akvaporini (AQP). Najpogostejši tip AQP v možganih je akvaporin 4 (AQP4). V možganih je stopnja izražanja AQP4 najvišja v astrocitih, in sicer na delih astrocitov, ki obdajajo kapilarno ožilje ter na delih astrocitov, ki obdajajo sinapse. Strateška tkivna lega astrocitov v možganih in AQP4 v astrocitih se odraža tudi v pomembni vlogi, ki jo imajo astrociti in AQP4 pri regulaciji transporta vode v fizioloških razmerah in ob razvoju možganskega edema v patoloških stanjih. Pri patoloških procesih se astrociti reaktivirajo in to pogosto spremlja tudi celično nabrekanje. Mehanizmi regulacije transporta vode prek celičnih membran in z njim povezanega nabrekanja v astrocitih še niso popolnoma raziskani.

V podganjih astrocitih je bilo odkritih šest izooblik AQP4: M1 (AQP4a), AQP4b, M23 (AQP4c), AQP4d, AQP4e in AQP4f. Pokazano je bilo, da na transport vode prek plazmaleme vplivata izoobliki AQP4a in AQP4c in morda izooblika AQP4e. Vloga ostalih izooblik še ni znana. Mehanizmi regulacije transporta vode prek celičnih membran v možganih so najverjetneje tesno povezani z AQP4. Regulacija bi lahko potekala na ravni konformacijskih sprememb vodnega kanala, na ravni gostote in razporeditve kanalov na plazmalemi (ureditev v ortogonalne skupke) in na ravni dinamike transporta sekretornih mešičkov z AQP4 k plazmalemi oz. od plazmaleme. Namen usposabljanja mladega raziskovalca bo raziskati vlogo različnih izooblik AQP4 pri regulaciji transporta vode v fizioloških razmerah in ob pogojih, ki posnemajo razmere ob razvoju možganskega edema. Tu bomo tudi uporabili endogene molekule in farmakološke izpeljanke, ki vplivajo na nastenek edema oziroma na morfološke spremembe astrocitov. Raziskave bodo potekale na izoliranih astrocitih in na astrocitih v tkivnih rezinah, in sicer predvsem s sodobnimi mikroskopskimi tehnikami kot so konfokalna mikroskopija, dvofotonska mikroskopija, mikroskopija atomskih sil (AFM), mikroskopija s strukturirano osvetlitvijo vzorca (SIM) ter mikroskopija z vzbujenim praznjenjem emisije (STED).