Opis temeljnega raziskovalnega projekta - manjši (Small Basic Research Project) J4-60077

Molekulski mehanizmi proženja in uravnavanja reaktivne astroglioze

Molecular mechanisms of initiation and regulation of reactive astrogliosis

Slovenian Research and Innovation Agency

Kontaktna oseba (Contact person):
Alexei Verkhratsky
alexej.verkhratsky@celica.si

Raziskovalni projekt J4-60077 se financira v obsegu 1753 letnih raziskovalnih ur cenovne kategorije D za obdobje 3 let, kar predstavlja 1,03 FTE. Začetek sofinanciranja je 1. 1. 2025.

SLO:
Projekt se osredotoča na preučevanje funkcionalnih sprememb astrocitov v okolju, ki posnema patološke in običajne razmere, pri čemer se poseben poudarek daje razumevanju reaktivne astroglioze – odziva astrocitov na poškodbe centralnega živčnega sistema (CŽS). Reaktivna astroglioza je evolucijsko ohranjena obrambna prilagoditev, ki lahko vodi do pridobivanja novih ali izgube obstoječih funkcij. Projekt se ukvarja z raziskovanjem dinamične narave funkcionalnih sprememb, pri čemer poseben poudarek namenja spremembam v signalizaciji s kalcijem, homeostazi glutamata in vlogi metabotropnih glutamatnih receptorjev (mGluR), zlasti mGluR3 in mGluR5.
Raziskovalci bodo uporabili celične kulture astrocitov, ki omogočajo natančno simulacijo patoloških in zdravih pogojev, ter raziskali vpliv reaktivnega stanja astrocitov na izražanje mGluR in prenašalca glutamata EAAT2. Nadalje bodo preučevali spremembe v signalizaciji s sekundarnimi prenašalci, kot je cAMP, pri različnih tipih astrocitov. V okviru raziskav se bodo uporabile napredne tehnike, kot so konfokalna mikroskopija, imunofluorescenca in meritve optofizioloških lastnosti celic.
Pomemben vidik projekta je prehod na uporabo človeških astrocitov, pridobljenih iz inducibilnih pluripotentnih matičnih celic (iPSCs), ki zagotavljajo večjo relevantnost za človeško fiziologijo in klinične aplikacije. Na osnovi teh raziskav je pričakovati odkritja, ki bodo izboljšala razumevanje plastičnih sprememb v funkcijah astrocitov in prispevala k razvoju ciljno usmerjenih terapij za zdravljenje nevroloških bolezni.

ENG:
The project focuses on exploring functional changes in astrocytes in environments simulating pathological and normal conditions, with an emphasis on understanding reactive astrogliosis – the response of astrocytes to central nervous system (CNS) injuries. Reactive astrogliosis represents an evolutionarily conserved defense mechanism that can lead to the acquisition of new or the loss of existing functions. The project investigates the dynamic nature of functional changes, focusing on calcium signaling, glutamate homeostasis, and the role of metabotropic glutamate receptors (mGluRs), especially mGluR3 and mGluR5.
Researchers will utilize astrocyte cell cultures, which allow precise simulation of pathological and healthy conditions, to examine how the reactive state of astrocytes affects the expression of mGluRs and the glutamate transporter EAAT2. Further, they will study changes in second messenger signaling, such as cAMP, in different types of astrocytes. Advanced techniques such as confocal microscopy, immunofluorescence, and optophysiological measurements will be employed to achieve these goals.
A crucial aspect of the project is the transition to using human astrocytes derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs), providing greater relevance to human physiology and potential clinical applications. These studies are expected to yield discoveries that enhance the understanding of plastic alterations in astrocyte functions and contribute to the development of targeted therapies for neurological diseases.

Raziskovalci na CELICA, biomedicinski center, d.o.o.:

1. **Alexei Verkhratsky** (37641), vodja projekta
2. **Matjaž Stenovec** (15467), raziskovalec
3. **Samo Pirnat** (27747), raziskovalec
4. **Jernej Jorgačevski** (27585), raziskovalec
5. **Maja Potokar** (21390), raziskovalec
6. **Katja Fink** (50628), raziskovalec

Raziskovalci na Medicinski fakulteti, Univerza v Ljubljani:

1. **Robert Zorec** (3702), raziskovalec
2. **Marko Kreft** (15666), raziskovalec
3. **Jernej Jorgačevski** (27585), raziskovalec
4. **Maja Potokar** (21390), raziskovalec
5. **Nina Vardjan** (20214), raziskovalec
6. **Anemari Horvat** (36369), raziskovalec
7. **Helena Haque Chowdhury** (18548), raziskovalec
8. **Katja Fink** (50628), raziskovalec
9. **Julijan Vršnik** (54663), mladi raziskovalec
10. **Borut Furlani** (54658), mladi raziskovalec
11. **Zala Smole** (53467), mladi raziskovalec
12. **Urša Adamič** (54042), mladi raziskovalec

Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije