

Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*)

1. Raziskovalna organizacija (*Research organisation*):

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta (University of Ljubljana, Faculty of Medicine)

2. Ime, priimek in elektronski naslov mentorja (*Mentor's name, surname and email*):

Metka Lenassi, metka.lenassi@mf.uni-lj.si

3. Šifra in naziv raziskovalnega področja (*Research field*):

1.05.00 Naravoslovje Biokemija in molekularna biologija
1.05.00 Nature sciences Biochemistry and molecular biology

4. Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*):

Navedite tudi morebitne druge zahteve, vezane na usposabljanje mladega raziskovalca (npr. znanje angleškega jezika, izkušnje z laboratorijskim delom, potrebne licence za usposabljanje...).

slo:

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je na svetu s HIV-om okuženih okoli 33 milijonov ljudi. Kljub učinkoviti protivirusni terapiji (odsotnost virusa v krvi), so pri okuženih posameznikih pogosti nevrološki zapleti z nepojasnjenim mehanizmom nastanka. Mladi raziskovalec se bo pridružil raziskovanju možnega mehanizma nastanka opisanih nevropatologij preko virusnih zunajceličnih veziklov (ZV), saj le-ta ni poznan. Naša in druge skupine po svetu so namreč pokazale, da okužene celice ali celice, ki izražajo protein HIV-1 Nef, izločajo ZV z Nef proteinom (Nef-ZV). Nef-ZV sproščeni iz celic T povzročijo apoptozo neokuženih celic T, pokazane pa so bile tudi nekatere druge funkcije.

Kandidat bo sodeloval pri postavitvi izboljšane metode izolacije ZV-Nef iz bioloških tekočin, ki bo omogočila pridobitev izredno čistih izolatov ZV-Nef iz različnih celičnih modelov in iz krvi. V okviru doktorata se bo osredotočil tudi na identifikacijo tarčnih celic (mikroglije, astrociti, oligodendrociti, izvorne živčne celice, T celice, monociti) ZV-Nef in posledičnih učinkov na njihovo preživetje, proliferacijo in diferenciacijo v primeru izvornih celic. Nadalje bi tudi preverili, ali so identificirani učinki Nef-ZV povezani z opaženimi kliničnimi podatki na kohorti HIV okuženih bolnikov SCOPE. Kandidat bo preverjal hipotezo, da Nef-ZV, ki so sproščeni iz HIV-okuženih mikroglij in astrocitov, tvorijo rezervoar bioaktivnih veziklov, ki lahko vplivajo na viabilnost in diferenciacij okoliških celic centralnega živčnega sistema.

Opisana naloga predstavlja nov način razumevanja HIV-nevropatogeneze s pomembnimi posledicami za način zdravljenja. Definirali bomo namreč neposredne efekte Nef-ZV na celice centralnega živčnega sistema in s tem nakazali na nove možne strategije inhibicije oz. preprečitve nevroloških manifestacij okužbe s HIV.

Raziskovalno delo bo potekalo v Laboratoriju za raziskave zunajceličnih veziklov na Inštitutu za biokemijo MF UL, v sodelovanju z dolgotrajnimi raziskovalnimi partnerji.

Pri raziskavah bo mladi raziskovalec uporabljal širok razpon metod, od splošnih metod gojenja humanih celic, do molekularnih metod (izolacija ZV, imuno-izolacija ZV, ELISA, analiza western; kvantitativni PCR, spektroskopija itd.), fluorescentne mikroskopije, biofizikalnih metod (NTA analiza) in različnih programov za analizo podatkov. Zaželeno so laboratorijske izkušnje kandidata.

V času opravljanja doktorskega dela se bo mladi raziskovalec udeležil tudi več strokovnih izpopolnjevanj doma in v tujini, zato je potrebno aktivno znanje angleškega jezika.

eng:

The WHO estimates that around 33 million people are infected with HIV worldwide. Despite effective antiretroviral therapy (absence of virus in the blood), infected individuals often suffer neurological complications with still unexplained mechanism of pathogenesis. The young researcher will help explore possible mechanisms for development of HIV-neuropathologies promoted by extracellular vesicles (EVs). We and other groups have namely shown that infected cells, or cells expressing the HIV Nef protein, secrete EVs carrying Nef protein (Nef-EVs). Nef-EVs released from T cells induce apoptosis of uninfected T cells, moreover, additional effects have been demonstrated for Nef-EVs.

The candidate will be involved in setting up an improved method of isolating Nef-EVs from biological fluids, which will allow an enrichment of extremely pure Nef-EVs from various cell culture models and from blood. The PhD student will also focus on the identification of Nef-EVs target cells (microglia, astrocytes, oligodendrocytes, neural stem cells, T cells, monocytes) and the subsequent effects on their survival, proliferation and differentiation (in the case of stem cells). Additionally, we will test the association of identified effects of Nef-EVs to the observed clinical data from the HIV-infected individuals of the SCOPE cohort. In their work, the candidate will test the hypothesis that Nef-EVs, released from HIV-infected microglia and astrocytes, form a reservoir of bioactive vesicles, which can affect the viability and differentiation of surrounding cells of the central nervous system.

The described project represents a novel way of understanding HIV neuropathogenesis with important implications for treatment modality. We will also define direct effects of Nef-EVs on the cells of the central nervous system, thus pointing out targets for new strategies of inhibition or prevention of the neurological manifestations in HIV-infected individuals.

The research work will be performed in the Laboratory for Extracellular Vesicle Research at the Institute of Biochemistry, MF UL, in cooperation with our long-term research partners.

The young researcher will use a wide range of methods in their research, from general methods of culturing human cells to molecular methods (EV isolation, EV immuno-isolation, ELISA, western analysis; quantitative PCR, spectroscopy etc.), fluorescence microscopy, biophysical methods (NTA analysis) and various data analysis programs. Given the nature of the work, previous laboratory experiences are desirable in candidates.

During their PhD work, the young researcher will participate in several professional events and courses at home and abroad, therefore an active knowledge of English is required.