

# Konkurs za studenta doktorskih studija na temu Dat-CRE::*Fxn*<sup>Flox/Flox</sup> miš kao model za Parkinsonovu bolest

## Od kandidata se traži:

Karakteristika	Minimalni/obavezni uslov	Prednost
Faza karijere	Student završne godine master ili integrisanog programa farmacije, medicine, biologije ili veterinarske medicine	Student završne godine integrisanog programa biologije ili veterinarske medicine
Prosek ocena	9.0	9.5
Iskustvo u istraživanju	Prethodno angažovanje u naučnoistraživačkoj delatnosti u toku studija	Iskustvo iz oblasti neuronauka
Karijerni ciljevi za 10-15 godina	Uspešan i bogat donosilac odluka koji preuzima odgovornost za svoje odluke, a ne egzekutor onoga što je neko drugi odlučio u zamenu za što bolji odnos lični dohodak – radni sati	uspešan naučnik koji vodi istraživačku grupu ili vlasnik uspešnog inovativnog startapa ili donosilac odluka vladinoj ili NGO agenciji ili univerzitetski profesor
Lični kvaliteti	Poštenje, samokritičnost i istrajnost	Inteligencija, efikasnost, organizovanost i profesionalnost

## Kandidatu se nudi:

Karakteristika	Opis
Zaposlenje	Ugovor o radu na 100% radnog vremena kao <b>istraživač pripravnik</b> u okviru Javnog poziva Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja za zapošljavanje talentovanih mladih istraživača
Početak zaposlenja	Decembar 2025 – Februar 2026 ( <i>Očekivano vreme raspisivanja gorenavedenog javnog poziva je zadnji kvartal 2025</i> )
Osnovna plata	Odgovara zaradi propisanoj za istraživača pripravnika ( <i>Zarada u 2025 je iznosila 100.000-105.000 RSD neto, a očekivano povećanje u 2026 je 8-10%</i> )
Visina varijabilnog dela plate	33.000 RSD neto ukoliko i kada bude aktivan projekat Fonda za Nauku ili projekat Horizon Europe 30.000 RSD neto ukoliko je aktivna saradnja na finansiranom projektu sa inostranom naučnoistraživačkom organizacijom ili privredom
Očekivano vreme trajanja angažovanja	3 – 7 godina. Brzina doktoriranja zavisi od zalaganja, intelektualnih kapaciteta kandidata i neretko sreće. <i>Napomena: zvanje doktora nauka je ishod postignutih rezultata, a ne protoka vremena, a uspeh će se vrednovati po postignutim rezultatima, a ne po vremenu provedenom u kancelariji ili laboratoriji</i>
Opis posla Eksperimentalni rad (8-32 sata nedeljno)	Održavanje i genotipizacija kolonije genetski modifikovanih miševa Izvođenje bihevioralnih eksperimenata na miševima Tretman miševa osmotskim pumpama Hirurške intervencije, terminalno žrtvovanje i obrada nervnog tkiva Histološka obrada i bojenje tkiva sa mikroskopskom analizom
Opis posla Intelektualni rad (8-32 sata nedeljno)	Učenje eksperimentalne metodologije Učenje metodologije obrade podataka i pisanja izveštaja Čitanje stručne literature Pisanje preglednih radova i analiza Pisanje sadržaja za diseminaciju putem društvenih mreža
Opis posla Administrativni rad (4-16 sati nedeljno)	Prikupljanje dokumentacije, vođenje evidencije o troškovima Sprovođenje nabavki Instalacija, održavanje i upravljanje korišćenjem laboratorijske opreme

## Opis projekta

Parkinsonova bolest (PB) ima prevalencu od 150 na sto hiljada ljudi, najčešće se javlja u odmaklom životnom dobu, nastaje usled progresivne destrukcije dopaminskih neurona u jedru *substantia nigra* (Sn-DA), i manifestuje se kao niz motoričkih deficita sa mnogim komplikacijama. Destrukcija Sn-DA nastaje usled trovanja molekulima koji izazivaju oksidativni stres ili češće zbog nemogućnosti Sn-DA neurona u odmakloj dobi života da se izbore sa nivoom oksidativnog stresa u mitohondrijama koji nastaje u redovnim životnim situacijama. Prodromi nastaju onda kada je uništeno oko 60% Sn-DA neurona, a simptomi PB se pogoršavaju vremenom usled progresivne prirode daljeg odumiranja ćelija. Zbog praktičnih i etičkih ograničenja izvođenja gotovo bilo kakvih eksperimenata na ljudskom mozgu, životinjski modeli su ključni za istraživanje neurobiologije i patofiziologije PB, kao i za skrining molekula koji mogu zaštititi Sn-DA neurone od umiranja i potencijalno pomoći u terapiji PB, naročito u prodromnoj fazi. Međutim, miševi žive samo godinu do dve, što je nedovoljno da dođe do apoptoze Sn-DA i modeli PD se uglavnom zasnivaju na forsiranoj eksterno-nametnutoj destrukciji Sn-DA toksinima ili virusima. Ovi modeli nisu validni za spontanu progresivnu dugotrajnu degradaciju i ne mogu biti korišćeni za skrining potencijalnih lekovitih supstanci koje mogu da zaustave proces u prodromnom stadijumu bolesti.

Frataksin je mitohondrijalni protein koji ima ulogu u uklanjanju slobodnog gvožđa i sprečava akumulaciju reaktivnih jedinjenja kiseonika u mitohondrijama. Nedostatak ovog proteina vodi u povećanu osetljivost na oksidativni stres i neuronsku apoptozu, naročito u ćelijama koje troše puno energije. Naše prethodno istraživanje je pokazalo da delecija frataksina iz Purkinjeovih ćelija malog mozga izaziva apoptozu koja je brza i progresivna, a posle dvanest nedelja izaziva ataksiju sličnu onoj koja se sreće u spinocerebelarnoj ataksiji klase Fridrihova ataksija. Budući da su Sn-DA takođe brzookidajuće ćelije koje troše puno energije kao i Purkinjeove ćelije, naša hipoteza je da će nedostatak frataksina dovesti do njihove degradacije koja će verno odslikavati proces degradacije Sn-DA u prodromalnim fazama PB. Kako bismo testirali ovu hipotezu, uz pomoć genetskog inženjeringa smo dizajnirali mutanta miša *Dat-CRE::Fxn<sup>Flox/Flox</sup>* koje ne eksprimiraju frataksin u dopaminergičkim neuronima. Projektni zadaci će uključivati validaciju modela na bihevioralnom nivou uz pomoć eksperimenta koji mere motorne performanse miševa i na molekularnom nivou korišćenjem histohemije. Kada fenotip bude kvantifikovan, pokušaćemo da ga donekle popravimo uz pomoć supstanci koje štite od oksidativnog stresa. Validacija ovog modela će omogućiti dalja bazična istraživanja koja će imati za cilj da objasne patofiziologiju PB. Takođe, model će se koristiti i za primenjena istraživanja tj. skrining kandidata lekovitih supstanci koje se baziraju na antioksidantnoj zaštiti neurona i koje mogu biti korišćene za terapiju PB u prodromnoj fazi.