

Wpływ leków psychotropowych na transkrypcję alternatywnych wariantów kinazy *Dclk1*

Celem projektu jest określenie roli wariantu genu kinazy *Dclk1*, indukowanego podaniem wybranych leków, w kształtowaniu zmian neuroplastycznych w mózgu. Gen *Dclk1* posiada złożoną budowę i skomplikowaną regulację na poziomie transkrypcyjnym. W efekcie, *Dclk1* posiada wiele alternatywnych form, które różnią się profilem ekspresji i aktywnością kinazową. Co ciekawe, u ludzi, warianty genetyczne *DCLK1* są powiązane z ryzykiem zachorowania na schizofrenię i zespołem nadpobudliwości. Dotychczasowe badania wskazują na udział kinazy *Dclk1* w neurogenezie i plastyczności synaptycznej, jednakże proces regulacji transkrypcyjnej i znaczenia biologicznego różnych wariantów genu *Dclk1* pozostaje wciąż słabo poznany.

Moje wstępne wyniki z wykorzystaniem metody wysokoprzepustowego profilowania transkryptomu wskazują na specyficzną regulację krótkiej izoformy *Dclk1* (*Carp*) po podaniu dwóch leków psychotropowych - mianseryny i risperidonu. Moja hipoteza badawcza zakłada, że ta indukowana ekspresja *Carp* jest zaangażowana w długoterminową zmianę plastyczności w mózgu. Planuję scharakteryzować alternatywny wariant genu *Dclk1* na poziomie transkrypcji genu, ekspresji białka i funkcji w neuronie.

W ramach planowanego projektu planuję przeprowadzić badania z wykorzystaniem myszy C57BL/6J, u których, w dwóch strukturach mózgu, analizowana będzie ekspresja różnych wariantów genu *Dclk1* po jednokrotnym podaniu mianseryny lub risperidonu w trzech punktach czasowych po podaniu leku. W celu określenia poziomu ekspresji transkryptów wariantów genu *Dclk1* wykonana zostanie reakcja ilościowego PCR z użyciem zaprojektowanych starterów. Na podstawie otrzymanych wyników zostanie wybrany lek do zastosowania w modelu wielokrotnych podań. Zadanie to ma na celu identyfikację białkowego produktu ekspresji *CARP*. Ostatni etap badań zakłada określenie wpływu zahamowania ekspresji *Carp* na formowanie kolców dendrytycznych w hodowlach neuronalnych.

Efektem przedstawionego projektu będzie wykazanie specyficznego regulacji krótkiej izoformy genu *Dclk1* (*Carp*) w odpowiedzi na podanie leków psychotropowych. W rezultacie spodziewane wyniki pomogą zrozumieć udział *Carp* w mechanizmie działania leków psychotropowych. Dodatkowo, wiedza ta może otworzyć nowe perspektywy w badaniach neurobiologicznych podstaw leczenia zaburzeń psychotycznych i afektywnych.