

W ostatnich dekadach, społeczeństwa na całym świecie zmagają się z coraz większymi problemami zdrowotnymi spowodowanymi szkodliwym wpływem zanieczyszczonego środowiska, wynikającym z intensywnego rozwoju gospodarczego. Przykładem jest globalny wzrost produkcji i użycia tworzyw sztucznych, który prowadzi do generowania olbrzymiej ilości odpadów plastikowych niszczących ekosystemy i stających się poważnym problemem środowiskowym. Wiele aktualnych badań podkreśla globalny wpływ zanieczyszczenia plastikiem na gospodarkę, środowisko, a w szczególności zdrowie ludzi. Odpady plastikowe odpowiadają za masywne zanieczyszczenie wód, gdzie pod wpływem procesów biologicznych, fizycznych i chemicznych ulegają dezintegracji do mikro- i nanocząstek plastiku (MPs/NPs), które gromadzą się w organizmach wodnych poprzez łańcuchy pokarmowe. Również plastikowe pojemniki na żywność i wodę uwalniają MPs/NPs, stając się znaczącym źródłem ekspozycji. Ryzyko bezpośredniego lub pośredniego narażenia dużych populacji na MPs/NPs, budzące duży niepokój z powodu potencjalnych zagrożeń zdrowotnych, jest obecnie przedmiotem licznych dyskusji organów regulacyjnych. Pojawia się bowiem coraz więcej dowodów toksyczności MPs/NPs, w tym indukcji stresu oksydacyjnego, stresu siateczki śródplazmatycznej, stanu zapalnego oraz śmierci komórek. Najnowsze badania sugerują także ich potencjalne działanie neurotoksyczne, gdyż są w stanie swobodnie przekraczać barierę krew-mózg i kumulować się w mózgu. Wykazano duże nagromadzenie MPs/NPs w mózgach zmarłych pacjentów ze zdiagnozowaną demencją, co zwraca uwagę na możliwy związek MPs/NPs z chorobami mózgu, zwłaszcza chorobami neurodegeneracyjnymi (NDs), których częstość występowania znacznie wzrosła w ostatnich latach. Patogeneza wielu z tych chorób pozostaje nieznana, jednakże sugeruje się, że niezdefiniowane czynniki środowiskowe o działaniu neurotoksycznym mogą indukować lub przyspieszać rozwój NDs. Dlatego też celowe jest poszukiwanie związku między narażeniem na MPs/NPs a rozwojem zmian o charakterze neurodegeneracyjnym, zwłaszcza że w obydwu przypadkach obserwuje się wspólne patomechanizmy molekularne i biochemiczne. Niniejszy projekt zakłada, że nanocząstki polistyrenu (PS-NPs) przedostają się do mózgu narażonych szczurów, gdzie wykazują działanie neurotoksyczne, indukując procesy podobne do tych, które występują w przebiegu neurodegeneracji. Jako mechanizm biochemiczny przyczyniający się do rozwoju zmian o charakterze neurodegeneracyjnym, proponujemy indukowane przez PS-NPs zmiany w błonach związanych z mitochondriami (MAMs), które łączą siateczkę śródplazmatyczną (ER) i mitochondria (Mito). Jak ostatnio wykazano, te komórkowe struktury odgrywają znaczącą rolę w inicjowaniu procesów molekularnych leżących u podstaw NDs. Zwierzęta będą eksponowane na środowiskową dawkę PS-NPs drogą pokarmową, która imituje najbardziej prawdopodobną drogę narażenia. W modelu ekspozycji *in vivo* przetestujemy zwierzęta w kierunku występowania zmian behawioralnych wskazujących na dysfunkcje poznawcze, zbadamy powstawanie i gromadzenie się w mózgu szczura patologicznych białek charakterystycznych dla NDs, a także procesy biochemiczne i molekularne zachodzące w MAMs. Ponadto zostaną przeprowadzone badania *in vitro* z użyciem hodowli komórek pierwotnych w celu oceny możliwej dysfunkcji mitochondriów, objawiającej się dyshomeostazą jonów wapniowych. Drugim celem projektu jest zbadanie losów PS-NPs w organizmie i ich możliwego transferu za pośrednictwem pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs). Sprawdzimy, czy obecne w organizmie PS-NPs wpływają na profil białkowy EVs w kierunku pojawienia się markerów neurodegeneracji. W naszej opinii, problem naukowy tego projektu jest ściśle związany z najnowszymi trendami w badaniach światowych, którymi są zarówno ustalenie zagrożeń zdrowotnych wynikających z ekspozycji środowiskowej na MPs/NPs, jak też poszukiwanie środowiskowych czynników sprawczych chorób neurodegeneracyjnych. Proponowane badania są również cenne ze społecznego punktu widzenia, gdyż dotyczą problemu zdrowia społeczeństwa.