

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

1. Raziskovalna organizacija (*Research organisation*):

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

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

Andreja Erman andreja.erman@mf.uni-lj.si

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

3.03 Medicina/nevrobiologija

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:

Tema doktorske naloge je analiza medceličnih interakcij v steni normalnega in patološko spremenjenega sečnega mehurja.

Naloga sečnega mehurja sesalcev je shranjevanje in kontrolirano izločanje urina iz telesa (mikcija), kar omogoča: 1. epitelij imenovan urotelij, ki predstavlja neprepustno krvno-urinsko pregrado in 2. senzorno mrežje, ki kontrolira polnjenje in praznenje mehurja. Krvno-urinsko pregrado tvori unikatna in specializirana apikalna plazmalema površinskih urotelijskih celic ter številne medcelične povezave v uroteliju. Najnovejša dognanja raziskav kažejo, da imajo urotelijske celice tudi senzorno vlogo, saj s pomočjo različnih membranskih proteinov sprejemajo mehanske, kemične in toplotne signale. Ti vplivajo na znotrajcelično organizacijo urotelijskih celic, ki nato odgovorijo z izločanjem signalnih molekul. Izločene signalne molekule vplivajo ekscitacijsko ali inhibicijsko na intersticijske celice v lamini propriji, na živčne končiče in gladkomišične celice. Urotelij je tako del senzornega mrežja v steni sečnega mehurja, ki omogoča pravilen mikcijski cikel. Mnoge natančno regulirane in koordinirane medcelične interakcije med urotelijskimi celicami in ostalimi tipi celic v steni normalnega sečnega mehurja so že raziskane, medtem ko so medcelične interakcije v primerih bolezni sečnega mehurja, kot so vnetja in rak, še slabo raziskane.

Cilj doktorskega dela je preučiti: 1. kateri membranski receptorji in kanalčki se izražajo v različnih celicah stene sečnega mehurja, 2. njihovo razporeditev, regulacijo in znotrajcelične transporte, 3. njihov vpliv na znotrajcelično organizacijo, 4. spremembe med vnetjem in karcinogenezo.

Delo v okviru doktorske naloge bo večinoma potekalo na Inštitutu za biologijo celice Medicinske fakultete v Ljubljani, nekatere metode pa se bodo izvajale v laboratorijih drugih raziskovalnih organizacij doma in v tujini. Raziskovalno delo bo vključevalo različne metodološke pristope in celično-biološke ter molekularne tehnike kot so delo z laboratorijskimi živalmi (izvajanje poskusov *in vivo*), delo na izoliranih koščkih organa

(izvajanje poskusov *ex vivo*), delo s celičnimi ali tkivnimi kulturami (izvajanje poskusov *in vitro*), svetlobna, elektronska in korelativna mikroskopija, laserska mikrodisekcija, analiza izražanja genov s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo (qRT-PCR), imunooznačevanje in metoda odtisa Western.

Pričakujemo, da bodo rezultati raziskav nov doprinos k poznavanju in razumevanju kompleksnih medceličnih interakcij pri vnetju in karcinogenezi sečnega mehurja, kar bi lahko omogočilo razvoj novih terapevtskih pristopov v klinični praksi.

eng:

The subject of doctoral thesis is an analysis of cellular interactions between different cell types in the wall of normal and pathologically altered urinary bladder.

The primary function of mammalian urinary bladder is to store and eliminate urine from the body (micturition), which is enabled by: 1. the epithelium called urothelium as impermeable blood-urine barrier, and 2. sensory web, which controls the filling and emptying of the bladder. Blood-urine barrier is composed of unique and specialized apical plasma membrane of superficial urothelial cells and numerous intercellular junctions between them. New findings reveal that urothelial cells can also function as sensory components capable of responding to mechanical, chemical and thermal signals, which influence an intracellular organization of urothelial cells. Subsequently, the urothelium responds by releasing of excitatory or inhibitory signalling molecules, which influence interstitial cells in lamina propria, nerve endings and smooth muscle cells. Urothelium is therefore a part of sensory web in urinary bladder wall responsible for correct micturition cycles. Many highly regulated and coordinated interactions between urothelial cells and other cell types in normal urinary bladder are examined, while cellular interactions associated with bladder pathologies such as inflammation and cancer are still not yet understood.

The goal of doctoral work is to explore: 1. which membrane receptors and channels are expressed in different cell types of the bladder wall, 2. their distribution, regulation and intracellular transport, 3. their influence to intracellular organization, 4. alterations in inflammation and carcinogenesis.

Research work will run mostly at the Institute of Cell Biology of Faculty of Medicine in Ljubljana, while some methods will be carried out in laboratories of other Slovenian or foreign research organisations. The research will include different methodological approaches and methods in cell and molecular biology such as handling of laboratory animals (*in vivo* experiments), *ex vivo* experiments, *in vitro* experiments, light-, electron- and correlative microscopy, laser microdissection, analysis of gene expression with quantitative RT-PCR, immunolabelling and Western blot technique.

We expect that our results will help in better knowing and understanding of complex intercellular interactions in inflamed or cancerous urinary bladder, offering the development of new therapeutic strategies in clinical practice.