

Tytuł projektu: Rola glutaminazy typu wątrobowego (GAB) w glioblastoma.
Opiekun projektu: dr hab. Monika Szeliga; Zakład Neurotoksykologii IMDiK PAN

Glioblastoma (GBM) jest najczęstszym i najbardziej złośliwym nowotworem pierwotnym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzującym się agresywnym przebiegiem i złymi rokowaniami. Pomimo postępu medycyny, średni czas przeżycia pacjentów z GBM wynosi nadal poniżej roku. Leczenie obejmujące resekcję guza (nie zawsze możliwą), radio- i chemioterapię jest nieskuteczne ze względu na wysoką złośliwość tego nowotworu i zdolność do naciekania zdrowych tkanek. Stosowane obecnie terapie wywołują szereg działań ubocznych znacznie obniżających jakość życia pacjentów. Konieczne są zatem intensywne badania mające na celu zarówno identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych, jak i opracowanie skutecznych terapii.

Komórki nowotworowe o różnej etiologii, w tym GBM, cechuje intensywny metabolizm glutaminy (Gln), aminokwasu będącego podstawowym źródłem energetycznym w tych komórkach. Enzymem metabolizującym Gln do glutaminianu (Glu) i jonów amonowych jest glutaminaza (GA). Ludzka GA kodowana jest przez dwa geny: *GLS* i *GLS2*. Coraz liczniejsze dane literaturowe sugerują, że o ile białka kodowane przez gen *GLS* pełnią wyłącznie funkcję enzymatyczną, napędzając metabolizm komórek nowotworowych, to białka powstające z genu *GLS2* mogą pełnić poza rolą enzymatyczną także inne funkcje, a w niektórych typach nowotworów pełnią rolę supresorową. Dotychczasowe badania własne wykazały, że w komórkach GBM gen *GLS* ulega silnej ekspresji, a ekspresja genu *GLS2* jest śladowa lub całkowicie zahamowana. Ponadto, transfekcja komórek GBM sekwencją kodującą GAB (główną izoformę powstającą z genu *GLS2*) znacznie obniża potencjał proliferacyjny i zdolności migracyjne komórek GBM, jednocześnie uwrażliwiając je na działanie temozolomidu (TMZ) stosowanego w chemioterapii GBM. Dodatkowo, transfekcja sekwencją kodującą GAB zmienia w komórkach GBM poziom ekspresji szeregu genów, z których część koduje białka zaangażowane w proces nowotworzenia. Badania wstępne prowadzone w naszym zespole sugerują, że GAB obniża poziom i aktywność enzymatyczną białek powstających z genu *GLS*, co może przyczyniać się do spowolnienia metabolizmu komórek GBM.

Celem projektu jest uzyskanie odpowiedzi na dwa pytania:

1. Jaki jest molekularny mechanizm działania GAB w komórkach GBM?
2. Czy komórki GBM transfekowane sekwencją GAB charakteryzują się niższym potencjałem do nowotworzenia w modelu *in vivo*?

Aby odpowiedzieć na te pytania, porównane zostaną transkryptomy, miRNomy i proteomy komórek GBM transfekowanych sekwencją GAB i komórek kontrolnych. Zbadana zostanie aktywność enzymatyczna i lokalizacja komórkowa białka GAB powstającego z sekwencji wprowadzonej do komórek GBM metodą transfekcji. Ponadto przeanalizowany będzie wpływ obecności białka GAB w komórkach GBM na zdolność do tworzenia nowotworów *in vivo* oraz wrażliwość tych nowotworów na działanie TMZ.

Warunki zatrudnienia:

Osoba zakwalifikowana do realizacji projektu zostaje przyjęta do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej i uzyskuje prawa doktoranta oraz stypendium doktoranckie z grantu NCN 2021/41/B/NZ5/01883.

Oczekiwania:

- wykształcenie wyższe (studia magisterskie) w dziedzinie biologii molekularnej lub biotechnologii;
- udokumentowane doświadczenie w pracy laboratoryjnej z zakresu biologii komórki (prowadzenie hodowli komórkowych) oraz biologii molekularnej (umiejętność izolacji kwasów nukleinowych i białek oraz analizy ekspresji genów na poziomie mRNA i białka);
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego umożliwiającą swobodne prezentowanie wyników zarówno w formie publikacji, jak i prezentacji ustnych;
- umiejętność pracy samodzielnej i zespołowej;
- zdolność analitycznego myślenia;
- doświadczenie w pracy na modelach zwierzęcych będzie dodatkowym atutem.

Zyciorys i list motywacyjny należy przesłać na adres: mszeliga@imdik.pan.pl do dnia 10.02.2022. Na podstawie rozmowy z kandydatem opiekun projektu akceptuje kandydaturę i wyraża zgodę na wykonywanie pracy badawczej pod jego kierunkiem, co umożliwi ubieganie się o przyjęcie do Szkoły Doktorskiej.