

Projekt 1.8 Wykorzystanie multi-omiki pojedynczej komórki i przestrzennej transkryptomiki do odkrycia, w jaki sposób zdefiniowane zmiany genetyczne powodują specyficzne odpowiedzi immunologiczne w doświadczalnych glejakach

Promotor: prof. dr hab. Bożena Kamińska - Kaczmarek

Pracownia: Neurobiologii Molekularnej

WWW: <https://www.nencki.edu.pl/laboratories/laboratory-of-molecular-neurobiology/>;
www.kaminska-lab.pl

Opis:

Mikroglej to rezydujące w mózgu komórki odpornościowe, które pełnią określone funkcje w zdrowym i chorym mózgu. Badania transkryptomyczne pojedynczych komórek mogą precyzyjnie określić różne subpopulacje komórek i przeanalizować ich funkcje. Wyniki naszych badań pozwoliły wyróżnić kilka funkcjonalnych subpopulacji mikrogleju w zdrowym mysim mózgu i aktywację mikrogleju oraz napływ obwodowych monocytów/makrofagów w mysich glejakach (Ochocka i wsp., Nature Commun. 2021). Heterogenność subpopulacji potwierdzono na poziomie białka metodami CITE-seq i immunocytochemicznymi. Glejaki złośliwe mają różne zmiany genetyczne, które determinują przeżycie pacjentów i powodują różnice w odpowiedzi przeciwnowotworowej. Stawiamy hipotezę, że specyficzne zmiany genetyczne wpływają na skład i funkcjonalność typów komórek mieloidalnych i limfoidalnych w mikrośrodkowisku glejaka. Zbadamy, w jaki sposób określone zmiany genetyczne powodują specyficzne odpowiedzi immunologiczne w glejakach. Wykorzystamy unikalne mysie modele glejaków odzwierciedlających ludzką patologię oraz technologiami wielkoskalowe (profilowanie RNA i białek pojedynczych komórek, transkryptomikę przestrzenną i immunocytochemię) w celu identyfikacji subpopulacji komórek z ich unikalnymi profilami transkrypcyjnymi i lokalizacją w mikrośrodkowisku glejaków.

Cel projektu:

Wykorzystamy genetycznie zmodyfikowane modele glejaka i przeanalizujemy infiltrację mikrogleju i obwodowych monocytów/makrofagów wraz z infiltracją limfocytów T w glejakach mysich przy użyciu multi-omiki pojedynczych komórek (scRNAseq, CITE-seq, transkryptomika przestrzenna). W szczególności skupimy się na zmianach genetycznych, o których wiadomo, że wpływają na przeżycie pacjentów z glejakiem i wykorzystamy niedawno wytworzone modele glejaków: shp53/shPTEN, shp53/shPTEN/shATRX, shp53/shPTEN/shATRX/IDHmut, RCAS-PDGFB/RCAS-p53-gRNA. Glejaki modelowe zostały uzyskane jako sfery komórek glejaka od naszych współpracowników. Komórki układu odpornościowego (CD45+) zostaną wysortowane z mysich mózgów z glejakami o zdefiniowanym podłożu genetycznym. Przeprowadzone zostaną analizy obliczeniowe danych wygenerowanych przez sekwencjonowanie NGS w celu określenia funkcjonalnych subpopulacji i wpływu genotypu. Zastosujemy także metodę Visium Spatial Gene Expression do profilowania molekularnego i analizy transkryptomu komórek w tkance in situ.

Wymagania:

- Tytuł magistra nauk ścisłych lub przyrodniczych (biologia, biotechnologia, bioinformatyka, informatyka, matematyka, fizyka itp.),
- doświadczenie w analizie danych biologicznych, najlepiej w analizie danych sekwencjonowania nowej generacji,
- zainteresowanie rozwiązywaniem problemów biologicznych metodami obliczeniowymi,
- dobra znajomość programowania, najlepiej w R lub Pythonie,
- biegła znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie.