Projekt 1.7 Rozszyfrowywanie mechanizmu utraty białka H3K27M pod wpływem działania inhibitorów do deacetylas histonów (HDAC)

Promotor: dr Katarzyna Leszczyńska
Pracownia: Hipoksji i Epigenomiki Nowotworów
www: https://nencki.edu.pl/pl/laboratories/pracownia-hipoksji-i-epigenomiki-nowotworow/

Opis:

Glejaki pediatryczne o wysokim stopniu złośliwości (z ang. paediatric high-grade gliomas, pHGGs) występujące w pniu mózgu są jedną z głównych przyczyn śmiertelności u dzieci wywołanej przez choroby nowotworowe. Znaczącym problemem w leczeniu tych guzów jest brak możliwości ich chirurgicznego usunięcia, gdyż wiązałoby się to z ogromnym ryzykiem naruszenia struktur pnia mózgu i zaburzenia podstawowych czynności życiowych u pacjentów. Główną metodą leczenia jest radioterapia, która jedynie tymczasowo hamuje przebieg choroby, a mediana przeżywalności u pacjentów z DMG wynosi około 9-11 miesięcy od czasu diagnozy. Dlatego też istnieje ogromna potrzeba polepszenia skuteczności radioterapii.

Mutacja wykryta w histonie H3 (nazywana mutacją H3K27M) w glejakach linii środkowej u dzieci (z ang. diffuse midline gliomas H3K27-altered, DMGs) znacznie zaburza modyfikacje epigenetyczne H3 i przez to globalnie zmienia charakterystykę chromatyny w tych guzach, powoduje błędną ekspresję genów, co wspiera wzrost guza. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że użycie deacetylaz histonów (HDACi) czasowo usuwa białko H3K27M co sugeruje, iż komórki posiadają molekularne mechanizmy które mogę wyeliminować szkodliwy dla pacjentów onko-histon (Leszczynska et al., Cell Reports 2024, PMID: 38306270).

Doktornat(ka) przeprowadzi analizę proteomiczną w celu zidentyfikowania białek oddziaływujących z onko-histonem H3K27M w warunkach farmakologicznego hamowania aktywności deacetylaz histonów. Doktornat(ka) zbada które enzymy są odpowiedzialne za degradację H3K27M i zwaliduje nowe mechanizmy usuwania H3K27M pod kątem terapii. Badania uwzględnią również testowanie/walidację nowych mechanizmów usuwania onko-histonu H3K27M w mysich modelach DMG.

Cel projektu:

Celem projektu jest zidentyfikowanie mechanizmów eliminacji białka H3K27M w komórkach DMG i zbadanie ich znaczenia w polepszaniu skuteczności terapii.

Wymagania:

- wymagana jest bardzo dobra znajomość języka angielskiego,
- duża motywacja i gotowość do opanowania nowych technik,
- odbycie stażów/praktyk i doświadczenie w pracy laboratoryjnej z komórkami nowotworowymi lub innymi sterylnymi hodowlami komórkowymi, jak również posiadanie certyfikatu do pracy ze zwierzętami będzie ogromną zaletą.