Projekt 1.1 Charakterystyka transkryptomu i funkcjonalnych konsekwencji indukowanych przez hipoksję i zależnych od H3K27M w złośliwych glejakach linii środkowej u dzieci

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. Na etapie diagnozy, guzy DMG osiągają duże rozmiary i zawierają rozległe obszary z obniżonym poziomem tlenu, tak zwaną hipoksją. Z wyników badań w innych rodzajach guzów wiemy, że hipoksja ma ogromny wpływ na epigenetyczne modyfikacje histonów, przez co dodatkowo programuje właściwości i upakowanie DNA oraz aktywację poszczególnych genów. Bardzo ważne jest szczegółowe poznanie reakcji komórkowych na hipoksję, gdyż dane kliniczne pokazują, że im większe jest niedotlenienie guza, tym mniejsze są szanse na przeżycie pacjenta. Obecność hipoksji ma też szczególne znaczenie w guzach leczonych radioterapią, gdyż brak tlenu znacznie obniża szkodliwość promieniowania jonizującego dla komórek nowotworowych, przez co spada efektywność terapii. Co ważne, rola hipoksji w kształtowaniu DMG jest wciąż mało znana. W naszym projekcie skupimy się na zbadaniu słabych punktów w DMG, które są zależne zarówno od obecności H3K27M oraz są zależne od hipoksji.

Doktornat(ka) skupi się na walidacji wybranych genów o podwyższonej ekspresji w warunkach hipoksji i w obecności onko-histonu H3K27M w złośliwych glejakach linii środkowej u dzieci. Doktornat(ka) zbada mechanizmy zależne od tych genów i przetestuje wpływ ich wyciszania/wyłączenia na przeżywalność zarówno ludzkich komórek glejaka jak również nowotworów in vivo w mysich modelach DMG. Doktornat(ka) skupi się również na roli dioxygenaz w warunkach hipoksji w kontekście obecności onko-histonu H3K27M.

Cel projektu:

Celem nadrzędnym projektu jest znalezienie nowych celów terapeutycznych zwiększających skuteczność radioterapii w złośliwych glejakach linii środkowej u dzieci.

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.