

08. MOLECULAR MECHANISMS OF SENSITIZATION TO IMMUNOTHERAPY THROUGH BLOCKING INTEGRIN RECEPTORS IN THE HETEROGENEOUS AND DYNAMIC MICROENVIRONMENT OF MALIGNANT GLIOMA

Supervisor: Prof. Bożena Kamińska, PhD Dsc. / Aleksandra Ellert-Miklaszewska, PhD
Laboratory: Molecular Neurobiology
www: <https://kaminska-lab.nencki.edu.pl/>

Background

A tumor is not just an assembly of cancer cells but an entire microenvironment composed of many different cell types that communicate with one another. These cells help the tumor grow, form new blood vessels, and weaken the immune system, which loses its anti-tumor activity. This complex system is highly dynamic and changes in response to therapy, often reducing treatment effectiveness and promoting disease recurrence. Targeting such mechanisms is particularly important in malignant gliomas, the most common and incurable primary brain tumors. As they develop in an organ essential for life, they can rarely be completely surgically removed. The glioma cells that remain after surgery give rise to tumor regrowth, and recurring tumors are even more difficult to treat. Standard therapy, which includes surgical resection and radiotherapy (usually combined with temozolomide chemotherapy), extends patient survival by only a few months, and less than 20% of patients survive longer than one year after diagnosis. Immunotherapies, which help the body fight disease using its own immune system, and have been a breakthrough in other types of cancer, have so far been ineffective in gliomas due to the profoundly suppressed immune responses within the tumor.

We showed that macrophages and microglia, the first-line defenders of the immune system that accumulate within the brain tumor, play a key role in this process. In gliomas, these cells become “reprogrammed” and, instead of helping to eliminate the tumor, send signals that suppress immunity. We have recently discovered the way to redirect them onto the correct path and restore their anti-tumor immune activity. We developed a synthetic peptide (7aaRGD) that blocks receptors called integrins, important mediators of communication between cells in the tumor microenvironment.

Aim

This project aims to dissect the mechanisms by which a short integrin-blocking peptide 7aaRGD acts as an “immune switch” in mouse glioma models that closely resemble human disease and are resistant to immunotherapy. We will examine the effects of 7aaRGD on immune cells within the tumor, assess whether irradiation (radiotherapy) alters its activity, and test whether combining the peptide with other therapies improves treatment outcomes.

Requirements

- Msc in biology, biotechnology, pharmacy or related discipline,
- interest in cancer biology and molecular biology,

- fluent English spoken and written,
- ability to work in an interdisciplinary team,
- full commitment to the project

Extra assets:

- documented participation in scientific projects,
- research experience in experimental animal models,
- research experience in molecular biology.

08. MOLEKULARNE MECHANIZMY UWRAŻLIWIENIA NA IMMUNOTERAPIĘ POPRZECZ BLOKOWANIE RECEPTORÓW INTEGRYNOWYCH W HETEROGENNYM I DYNAMICZNYM MIKROŚRODOWISKU ZŁOŚLIWEGO GLEJAKA

Promotor: prof. dr hab. Bożena Kamińska/dr Aleksandra Ellert-Miklaszewska

Pracownia: Neurobiologii Molekularnej

www: <https://kaminska-lab.nencki.edu.pl/>

Opis

Nowotwór to nie tylko zbiór komórek rakowych, ale całe mikrośrodowisko różnych komunikujących się między sobą komórek. Pomagają one guzowi rosnąć, tworzyć nowe naczynia krwionośne i osłabiają działanie układu odpornościowego, który traci zdolność walki z nowotworem. Ten złożony układ jest bardzo dynamiczny i zmienia się m.in. pod wpływem zastosowanego leczenia, często osłabiając skuteczność terapii i sprzyjając nawrotom choroby. Terapeutyczne celowanie w takie mechanizmy jest szczególnie istotne w glejakach złośliwych, najczęstszych i nieuleczalnych pierwotnych guzach mózgu. Położone w kluczowym dla życia organie, rzadko mogą być całkowicie usunięte chirurgicznie. Komórki glejaka, które pozostają po operacji, są źródłem wznowy, a odrastający guz jest jeszcze trudniejszy do leczenia. Standardowe leczenie obejmujące resekcję chirurgiczną i radioterapię (zazwyczaj w połączeniu z chemioterapią temozolomidem) wydłuża przeżycie pacjentów jedynie o kilka miesięcy, a niecałe 20% pacjentów przeżywa ponad rok od diagnozy. Immunoterapie (pomagające organizmowi samodzielnie zwalczyć chorobę), które przyniosły przełom w leczeniu innych typów nowotworów, są jak dotąd nieskuteczne w glejakach z uwagi na wyjątkowo silne blokowanie odpowiedzi odpornościowej w guzie.

Badania naszego zespołu pokazały, że ważną rolę w tym procesie odgrywają makrofagi i mikroglej, czyli komórki „strażnicze” układu odpornościowego, stanowiące pierwszą linię obrony, a bardzo licznie gromadzące się w nowotworze. W glejakach komórki te zostają „przesterowane” i zamiast pomagać w niszczeniu guza, wysyłają sygnały hamujące odporność. Odkryliśmy jednak, że można je ponownie „ustawić” na właściwy tor i przywrócić odpowiedź przeciw nowotworowi. Opracowaliśmy syntetyczny peptyd (7aaRGD), który blokuje receptory zwane integrynami, ważne elementy komunikacji między komórkami w guzie.

Cel projektu

Celem projektu jest poznanie mechanizmów, dzięki którym 7aaRGD - krótki peptyd blokujący integryny działa in vivo jako „przełącznik” odpowiedzi odpornościowej w mysich modelach glejaka odwzorowujących typy nowotworów u człowieka, opornych na immunoterapię. Zbadamy wpływ 7aaRGD na komórki odpornościowe w guzie, ocenimy, czy napromienianie (radioterapia) zmienia jego działanie oraz sprawdzimy, czy połączenie peptydu z innymi terapiami daje lepsze efekty.

Wymagania

- ukończone studia magisterskie z biologii, biotechnologii, farmacji lub kierunku pokrewnego,
- zainteresowanie biologią nowotworów oraz biologią molekularną,
- biegła znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie,
- umiejętność pracy w interdyscyplinarnym zespole,
- pełne zaangażowanie w realizację projektu,

Dodatkowym atutem będą:

- udokumentowany udział w projektach naukowych,
- doświadczenie w pracy z eksperymentalnymi modelami zwierzęcymi,
- doświadczenie w technikach biologii molekularnej