



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

Numer projektu / Project number:
2023/51/B/NZ7/02613

1. Promotor (Supervisor):

dr hab. n. med. Magdalena Winiarska / Magdalena Winiarska, PhD

2. Adres e-mail promotora (Supervisor's email):

mwiniarska@imdik.pan.pl

3. Promotor pomocniczy (jeśli dotyczy) (Auxiliary supervisor, if applicable):

Dr Agnieszka Graczyk Jarzynka (agraczyk@imdik.pan.pl)

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Zakład Immunologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk / Department of Immunology, Mossakowski Medical Research
Institute Polish Academy of Sciences

5. Tytuł projektu (angielski) (Project title – English):

Modulation of the N-glycosylation as a tool to improve the CAR-T immunotherapy efficacy

6. Tytuł projektu (polski) (Project title – Polish):

Modulacja N-glikozylacji jako narzędzie zwiększające skuteczność terapii CAR-T

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

nauki medyczne / medical sciences

8. Opis projektu po polsku i angielsku (Project description in Polish and English):

Celem projektu jest zbadanie, w jaki sposób N-glikozylacja wpływa na aktywność i skuteczność limfocytów CAR-T w eliminacji komórek nowotworowych. Hipoteza badawcza zakłada, że celowana modulacja N-glikozylacji obniża próg aktywacji CAR-T i zwiększa ich cytotoksyczność. W projekcie przeanalizowane zostaną zmiany profilu N-glikanów w CAR-T po kontakcie z antygenem oraz rola kluczowych enzymów glikozylacji. Następnie wykorzystane zostaną selektywne inhibitory oraz modyfikacje genetyczne wybranych enzymów w celu wzmocnienia funkcji efektorowych CAR-T. Badania obejmą analizy glikomiki, funkcjonalne testy *in vitro* oraz modele *in vivo*. Uzyskane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć rolę glikozylacji w immunoterapii nowotworów i mogą przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych strategii CAR-T.

The aim of this project is to investigate how N-glycosylation regulates the activity and



efficacy of CAR-T cells in cancer immunotherapy. The central hypothesis is that targeted modulation of N-glycosylation lowers the activation threshold of CAR-T cells and enhances their cytotoxic potential. The project will characterize changes in the N-glycan profile of CAR-T cells upon antigen stimulation and identify key glycosylation enzymes involved in this process. Selected glycosylation inhibitors and genetic modifications of specific enzymes will then be applied to improve CAR-T effector functions. The study will combine glycomic analyses with functional *in vitro* assays and *in vivo* tumor models. The results are expected to provide new mechanistic insight into the role of glycosylation in CAR-T cell therapy and support the development of more effective immunotherapeutic approaches.

10. Wybrana literatura (Relevant literature):

- Kawalekar, O. U. *et al.* Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity* **44**, 380–390 (2016).
- Greco, B. *et al.* Disrupting N-glycan expression on tumor cells boosts chimeric antigen receptor T cell efficacy against solid malignancies. *Sci. Transl. Med.* **14**, (2022).
- Heard, A. *et al.* Antigen glycosylation regulates efficacy of CAR T cells targeting CD19. *Nat. Commun.* **13**, (2022).
- Bousser, E. D. *et al.* N-glycosylation engineering in chimeric antigen receptor T cells enhances anti-tumor activity. 2023.01.23.525164 Preprint at <https://doi.org/10.1101/2023.01.23.525164> (2023).
- Bajor, M. *et al.* PD-L1 CAR effector cells induce self-amplifying cytotoxic effects against target cells. *J. Immunother. Cancer* **10**, (2022).
- Link-Lenczowski, P. *et al.* A switch of N-glycosylation of proteome and secretome during differentiation of intestinal epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1866**, (2019).

11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

- ukończone studia magisterskie na kierunku biologia, biotechnologia lub pokrewnym
- zainteresowanie immuno-onkologią i badaniami nad terapiami przeciwnowotworowymi
- znajomość podstawowych technik biologii molekularnej, w tym klonowania, Western blot oraz ilościowej PCR w czasie rzeczywistym (qPCR)
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie
- mile widziana znajomość cytometrii przepływowej oraz zainteresowanie pracą z mysimi modelami nowotworowymi
- completed Master's degree in biology, biotechnology, or a related field
- strong interest in immuno-oncology and cancer immunotherapy research
- basic knowledge of molecular biology techniques, including cloning, Western blot, and quantitative real-time PCR (qPCR)
- very good command of English, both written and spoken
- experience in flow cytometry and interest in mouse cancer models will be considered an asset



12. Wysokość stypendium (Scholarship amount):

Podział na lata 1–2 i 3–4 / Specify years 1–2 and 3–4.

stypendium przed oceną śródkresową: 4276 zł brutto

stypendium po ocenie śródkresowej: 5558 zł brutto

Before the mid-term evaluation, the monthly scholarship will amount to: PLN 4276 gross

After the mid-term evaluation, the monthly scholarship will amount to: PLN 5558 gross

13. Liczba dostępnych miejsc (Number of positions available):

2