



Rekrutacja do Szkoły Doktorskiej Medycyny Translacyjnej

Recruitment to the Doctoral School of Translational Medicine

Numer projektu / Project number: Nr rejestracyjny 2025/59/B/NZ5/01884

1. Promotor (Supervisor):

prof. dr hab. Magdalena Zielińska,

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

mzielinska@imdik.pan.pl

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

Nie dotyczy / Not applicable

4. Jednostka naukowa (Research unit):

Zakład Neurotoksykologii / Department of Neurotoxicology

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

Non-canonical functions of glutamine synthetase in the vascular endothelium: from impaired angiogenesis to blood–brain barrier dysfunction and epileptogenesis

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

Niekanoniczne funkcje syntetazy glutaminy w śródbłonku naczyń: od zaburzeń angiogenezy do dysfunkcji bariery krew–mózg i epileptogenezy

7. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline):

Nauki medyczne / Medical sciences

8. Opis projektu po polsku i angielsku (Project description in polish and english):

Syntetaza glutaminy (GS; EC 6.3.1.2; gen *GLUL*) może pełnić poza kanoniczną rolą metaboliczną (synteza glutaminy) także niekanoniczne funkcje (ang. moonlighting functions). Niedawno zidentyfikowany wariant *de novo* z utratą kodonu startowego genu *GLUL* (*GSΔN*) powoduje encefalopatię rozwojową. Stawiamy hipotezę, że mutacja selektywnie zaburza niekanoniczne funkcje GS, prowadząc do nieprawidłowej angiogenezy, dysfunkcji bariery krew–mózg (BBB) i synergistycznego obniżenia progu drgawkowego. Celem niniejszego projektu doktorskiego jest określenie, w jaki sposób mutacja: (1) zmienia dynamikę cytoszkieletu aktynowego; (2) zaburza funkcje angiogenne i integralność BBB; (3) wpływa na program metaboliczny i transkryptyczny śródbłonka; oraz (4) wywołuje zaburzenia unaczynienia mózgu i dysfunkcję BBB *in vivo*, weryfikowane w modelu mysim i modelu danio przegowanego. Projekt zbada mechanizm, poprzez który mutacja *GSΔN* zaburza funkcje śródbłonka mózgowego, otwierając nową perspektywę terapeutyczną na styku angiogenezy i epileptogenezy.

Glutamine synthetase (GS; EC 6.3.1.2; encoded by the *GLUL* gene) may perform, in addition to its canonical metabolic role in glutamine synthesis, non-canonical (moonlighting) functions. A recently identified *de novo* *GLUL* variant resulting in the loss of the translation initiation codon (*GSΔN*) causes developmental encephalopathy. We hypothesize that this mutation selectively disrupts the non-canonical functions of GS, leading to impaired angiogenesis, blood–brain barrier (BBB) dysfunction, and a synergistic reduction in seizure threshold. The aim of this doctoral project is to determine how the mutation: (1) alters actin cytoskeleton dynamics; (2) impairs angiogenic function and BBB integrity; (3) affects the metabolic and transcriptomic programs of endothelial cells; and (4) causes abnormalities in brain vascularization and BBB dysfunction *in vivo*, as investigated in complementary mouse and zebrafish models. The project will investigate the mechanism by which the *GSΔN* mutation disrupts the function of brain endothelial cells, opening a new therapeutic perspective at the interface between angiogenesis and epileptogenesis.



10. Wybrana literatura (Relevant literature):

Do 3 pozycji: autorzy, tytuł, czasopismo, rok, DOI/link. / Up to 3 items: authors, title, journal, year, DOI/link.

1. Jones, A.G.; Aquilino, M.; Tinker, R.J.; Duncan, L.; Jenkins, Z.; Carvill, G.L.; DeWard, S.J.; Grange, D.K.; Hajianpour, M.; Halliday, B.J.; et al. Clustered de Novo Start-Loss Variants in GLUL Result in a Developmental and Epileptic Encephalopathy via Stabilization of Glutamine Synthetase. *The American Journal of Human Genetics* 2024, 111, 729–741, doi:10.1016/j.ajhg.2024.03.005.
2. Eelen, G.; Dubois, C.; Cantelmo, A.R.; Goveia, J.; Brüning, U.; DeRan, M.; Jarugumilli, G.; Van Rijssel, J.; Saladino, G.; Comitani, F.; et al. Role of Glutamine Synthetase in Angiogenesis beyond Glutamine Synthesis. *Nature* 2018, 561, 63–69, doi:10.1038/s41586-018-0466-7.
3. Pawlik, M.; Czarnecka, A.M.; Kołodziej, M.; Skowrońska, K.; Węgrzynowicz, M.; Podgajna, M.; Czuczwar, S.J.; Albrecht, J. Attenuation of Initial Pilocarpine-Induced Electrographic Seizures by Methionine Sulfoximine Pretreatment Tightly Correlates with the Reduction of Extracellular Taurine in the Hippocampus. *Epilepsia* 2023, 64, 1390–1402, doi:10.1111/epi.17554.

11. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

- posiadanie tytułu magistra (lub równorzędnego) w zakresie nauk medycznych, biologicznych lub pokrewnych;
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej i znajomość podstawowych technik z zakresu biochemii, biologii molekularnej, biologii komórki i/lub obrazowania mikroskopowego;
- doświadczenie w prowadzeniu hodowli komórek;
- doświadczenie w pracy na modelach *in vivo*;
- samodzielność i dobra organizacja pracy;
- kreatywność, umiejętność pracy indywidualnej i zespołowej;
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego w mowie i w piśmie;
- chęć uczenia się i podejmowania nowych wyzwań;
- Dodatkowym atutem będzie dorobek naukowy udokumentowany publikacjami z listy JCR lub udział w konferencjach krajowych i zagranicznych

- Required: Master's degree (or equivalent) in medical, biological or related sciences
- Experience in laboratory work and familiarity with basic techniques in biochemistry, molecular biology, cell biology, and/or microscopy imaging;
- Experience in cell culture maintenance;
- Experience in working with *in vivo* models;
- Independence and strong organizational skills;
- Creativity and the ability to work both independently and as part of a team;
- Very good command of English, spoken and written;
- Willingness to learn and take on new challenges;
- Additional asset: scientific achievements documented by publications in JCR-listed journals or participation in national and international conferences

12. Wysokość stypendium (Scholarship amount):

Stypendium przed oceną śródkresową (1-2): 4 276,07 zł brutto

Stypendium po ocenie śródkresowej (3-4): 5 558,88 zł brutto

Scholarship before mid-term evaluation (1-2): PLN: 4 276,07 gross

Scholarship after mid-term evaluation (3-4): PLN 5 558,88 gross

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

1 miejsce / 1 PhD position