

1. Numer projektu (Project number): Grant NCN 2025/59/B/NZ7/01715
2. Promotorzy (Supervisors): dr hab. Monika Szeliga, dr hab. Piotr Lipiński
3. Adres promotora (Supervisors' emails): mszeliga@imdik.pan.pl; plipinski@imdik.pan.pl
4. Promotor pomocniczy (jeśli dotyczy) (Auxiliary supervisor, if applicable): Nie dotyczy / Not applicable
5. Jednostka naukowa (Research unit): Zakład Neurotoksykologii i Zakład Neuropeptydów / Department of Neurotoxicology and Department of Neuropeptides
6. Tytuł projektu (angielski) (Project title – English): New 1,3,4-thiadiazole derivatives in glioblastoma therapy - assessment of the activity and revealing the mechanism of action.
7. Tytuł projektu (polski) (Project title – Polish): Nowe pochodne 1,3,4-tiadiazolu w terapii glioblastoma - ocena aktywności i poznanie mechanizmu działania.
8. Dyscyplina naukowa (Scientific discipline): Nauki medyczne / Medical sciences

9. Opis projektu po polsku:

Glioblastoma (GBM) jest najczęstszym i najbardziej złośliwym nowotworem pierwotnym ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującym się agresywnym przebiegiem i złymi rokowaniami: średni czas przeżycia pacjentów z GBM wynosi kilkanaście miesięcy. Niska skuteczność leczenia spowodowana jest m.in. wysoką heterogennością, wyrażoną przede wszystkim istotnymi różnicami we wzorze ekspresji genów. Na podstawie tych różnic GBM dzieli się na kilka podtypów molekularnych różniących się między innymi odpowiedzią na terapię. Ponadto, częstość występowania GBM jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet.

Tiadiazol jest heterocyklicznym układem zawierającym jeden atom siarki i dwa atomy azotu. Występuje on w kilku izoformach, przy czym 1,3,4-tiadiazol jest izoformą najszerzej przebadaną. Liczne pochodne 1,3,4-tiadiazolu wykazują szeroką gamę aktywności biologicznych, w tym działanie przeciwnowotworowe. Nasze wstępne badania doprowadziły do wybrania czterech nowych pochodnych 1,3,4-tiadiazolu, które wykazują aktywność przeciwnowotworową w komórkach ludzkiego GBM, a jednocześnie są mniej toksyczne względem astrocytów. Wykorzystane przez nas w tym badaniu komórki GBM różniły się między sobą wrażliwością na działanie badanymi związkami, co odzwierciedla wspomnianą heterogenność GBM obejmującą m.in. zróżnicowaną odpowiedź na leczenie.

W ramach niniejszego projektu przeanalizujemy aktywność wytypowanych pochodnych w komórkach wyizolowanych z materiału pobranego w trakcie resekcji guzów zaklasyfikowanych do różnych podtypów molekularnych. Sprawdzimy także, czy płeć pacjenta, od którego wyizolowano komórki GBM koreluje z wrażliwością komórek na badane związki. Ponadto zidentyfikujemy cel molekularny lub przynajmniej nakreślimy mechanizm działania tego związku. Pierwszym etapem tej części projektu będzie zbadanie wpływu testowanej pochodnej na transkryptom, proteom i metabolom komórek GBM. Analiza danych z różnych poziomów molekularnych (transkryptomów, białek, metabolitów), wsparta metodami *in silico*, powinna zidentyfikować molekularny cel związku, który następnie zostanie zweryfikowany funkcjonalnie przy wykorzystaniu szerokiego wachlarza metod biochemicznych i biologicznych. Sprawdzimy również, jak modyfikacje strukturalne wpływają na aktywność pochodnej.

10. Project description in English:

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive malignant brain tumor with a dismal prognosis. Intratumor heterogeneity of molecular genetic profiles in GBM may underlie differences in patient sensitivity to therapy. Furthermore, male sex is associated with both higher incidence of GBM and poorer survival outcomes.

Thiadiazole is a heterocyclic compound containing one sulphur and two nitrogen atoms. It occurs in several isoforms, of which 1,3,4-thiadiazole is the most widely studied. Numerous 1,3,4-thiadiazole derivatives display a broad range of biological activities, including anticancer effects. Our initial screening studies enabled the selection of four novel 1,3,4-thiadiazole derivatives that display anticancer activity against GBM cells and are relatively less toxic towards human astrocytes.

Particular GBM cell lines used in this screening present differential sensitivity to the tested compounds, which reflects the aforementioned heterogeneity of GBM involving, among others, divergent response to treatment.

These preliminary results, along with literature data, indicate that all four 1,3,4-thiadiazole derivatives deserve further investigation. As a part of this project we will analyze the activity of these compounds in primary human GBM cells stratified according to their transcriptomic subtype and derived from patients of different sex. Subsequently, we will decipher the molecular target or at least the mechanism of action of the most promising compound. To this end, we will examine the influence of this compound on the transcriptome, proteome, and metabolome of GBM cells. Multiomics, an approach that combines data from different molecular levels (transcripts, proteins, metabolites), aided by *in silico* target prediction, will enable us to uncover putative target of the compound, which will then be validated functionally using a broad range of biochemical and biological techniques.

11. Wybrana literatura (Relevant literature):

1. Szeliga M. Thiadiazole derivatives as anticancer agents. *Pharmacol Rep.* 2020 Oct;72(5):1079-1100. doi: 10.1007/s43440-020-00154-7.
2. Szeliga M, Karpińska M, Rola R, Niewiadomy A. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as anti-glioblastoma agents targeting the AKT pathway. *Bioorg Chem.* 2020 Dec;105:104362. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104362.
3. Schenone M, Dančík V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2013;9(4):232-40. doi: 10.1038/nchembio.1199.

12. Wymagania wobec kandydatów (Candidate requirements):

- tytuł magistra (lub równorzędny) w dziedzinie biologii, biotechnologii, chemii lub pokrewnej
 - doświadczenie w pracy laboratoryjnej i znajomość podstawowych technik z zakresu biologii komórki (prowadzenie hodowli komórkowych), biologii molekularnej (umiejętność izolacji kwasów nukleinowych i białek oraz analizy ekspresji genów na poziomie mRNA i białka) i/lub chemii (synteza organiczna, chromatografia preparatywna)
 - umiejętność pracy indywidualnej i zespołowej
 - umiejętność krytycznej oceny i interpretacji danych naukowych
 - bardzo dobra znajomość języka angielskiego w mowie i w piśmie
 - gotowość do zdobywania nowych umiejętności i podejmowania wyzwań
- Dodatkowym atutem będzie dorobek naukowy udokumentowany publikacjami z listy JCR lub udział w konferencjach krajowych i zagranicznych.

- MSc degree (or equivalent) in biology, biotechnology, chemistry or related sciences
 - experience in laboratory work and knowledge of cell biology techniques (cell culture maintenance), molecular biology techniques (RNA and protein isolation, RT-PCR and Western Blot) and/or chemistry (organic synthesis, preparative chemistry)
 - ability to work both independently and as part of a team
 - ability to critically evaluate and interpret scientific data
 - very good command of English, spoken and written
 - willingness to learn new skills and take up challenges
- A track record of publications in JCR-listed journals and/or participation in scientific conferences will be an additional asset.

13. 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

Liczba dostępnych miejsc (Number of positions available): 1 miejsce / 1 PhD position

Przed złożeniem dokumentów w Szkole Doktorskiej prosimy o przesłanie życiorysu do opiekuna projektu (dr hab. n. med. Monika Szeliga, Zakład Neurotoksykologii, IMDiK PAN; mszeliga@imdik.pan.pl).

Before starting the recruitment process for the Doctoral School, please send the application to the project supervisor (dr hab. n. med. Monika Szeliga, Department of Neurotoxicology, MMRI PAS; mszeliga@imdik.pan.pl).

Rekrutacja trwa do 29 lipca 2026 r. | Recruitment lasts until July 29th, 2026.