

**Temat badawczy: Zmutowany gen TP53 jako onkogen warunkowy – badanie i terapeutyczne wykorzystanie zyskiwania i utraty onkogennych funkcji przez białko p53 w ludzkich nowotworach.**

Opiekun naukowy: dr hab. Dawid Walerych

Miejsce: Pracownia Multi-omiki Chorób Człowieka IMDiK PAN

Opis planowanego badania:

Celem projektu, w części badawczej finansowanego z grantu Sonata Bis NCN „Multi-onkomapa”, jest wykorzystanie do badania mechanizmu regulacji zmienionego mutacjami białka p53 stworzonej już w projekcie mapy szlaków molekularnych regulowanych przez wiodące onkogeny u człowieka – zmutowany TP53, KRAS, CYMC – w nowotworach jelita grubego, płuca i trzustki. Z dotychczasowych wyników projektu wiadomo, że mutanty TP53 najbardziej znacząco z analizowanych onkogenów zmieniają swój program w zależności od obecności pozostałych onkogenów. Zadaniem doktoranta/ki będzie badanie mechanizmu molekularnego „wyłączania” mutantów TP53 przez inne onkogeny – KRAS i CMYC, oraz mechanizmu przejmowania przez nie najważniejszych szlaków promocji fenotypów nowotworowych przez mutanty p53, zdefiniowanych w tworzonej w projekcie Multi-onko-mapie. Badania prowadzone będą na panelu linii nowotworowych raków jelita grubego, płuca i trzustki, ludzkich normalnych fibroblastach transformowanych de novo z pomocą selektywnej nadekspresji badanych onkogenów oraz hodowlach organoidowych pozyskiwanych w projekcie z próbek od pacjentów nowotworowych z warszawskich szpitali. Kolejnym etapem będzie testowanie znanych już leków skierowanych przeciw znalezionym białkom/procesom regulowanym przez mutanty p53 – zarówno w hodowlach komórkowych/organoidowych in vitro, jak w hereoprzeszczepach u myszy (we współpracy z Centrum Onkologii w Warszawie). Wynikiem projektu będzie określenie celów molekularnych kluczowych dla warunkowego mechanizmu onkogenego działania zmutowanego TP53 i zaproponowanie leków do repozycjonowania, które mogą być w dalszej kolejności testowane jako kandydaci do badań nad terapiami antynowotworowymi u pacjentów.

Literatura:

Walerych, D., Napoli, M., Collavin, L., and Del Sal, G. (2012). The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer. *Carcinogenesis* 33, 2007-2017.

Walerych, D., Lisek, K., Sommaggio, R., Piazza, S., Ciani, Y., Dalla, E., Rajkowska, K., Gaweda-Walerych, K., Ingallina, E., Tonelli, C., Morelli, M.J., Amato, A., Eterno, V., Zambelli, A., Rosato, A., Amati, B., Wisniewski, J.R., and Del Sal, G. (2016b). Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer.

*Nat Cell Biol* 18, 897-909. Walerych D\*, Pruszko M, Zyla L, Wezyk M, Gaweda-Walerych K, Zylicz A. Wild-type p53 oligomerizes more efficiently than p53 hot-spot mutants and overcomes mutant p53 gain-of-function via a “dominant-positive” mechanism. *Oncotarget*. 2018; 9: 32063-80.

Wymagania:

- Tytuł magistra biologii, biotechnologii czy w pokrewnej dziedzinie nauk przyrodniczych uzyskany do 30 września 2020 (ew. wymagane zaświadczenie o terminie obrony pracy magisterskiej)

- Dobra znajomość języka angielskiego. Praktyka w pisaniu publikacji naukowych i prezentowaniu danych naukowych w języku angielskim będzie dodatkowym atutem
- Praktyka w podstawowych technikach biologii molekularnej (np. manipulacja DNA, PCR, praca z RNA, western blot)
- Praktyka w hodowlach komórkowych *in vitro*, mikroskopii konfokalnej czy znajomość podstaw bioinformatyki będą dodatkowymi atutami.