

Temat badawczy: Mechanizmy współpracy i kompetycji między wiodącymi onkogenami w nowotworach człowieka – zmutowanym TP53, KRAS, hiperaktywnym CMYC i proteasomem.

Opiekun naukowy: dr hab. Dawid Walerych

Miejsce: Pracownia Multi-omiki Chorób Człowieka IMDiK PAN

Opis planowanego badania:

Celem projektu, w części badawczej finansowanego z grantów Sonata Bis i Opus NCN, jest zarówno laboratoryjne, jak bioinformatyczne badanie powiązań pomiędzy pozyskanymi już w projektach programami transkryptomycznymi i proteomicznymi wiodących onkogenów u człowieka – zmutowanego TP53, KRAS, CYMC oraz maszynerii proteasomu - i wykorzystanie ich do zaproponowania eksperymentalnych metod terapeutycznych dla chorych z nowotworami płuca, jelita grubego i trzustki. Zadaniem doktoranta/ki będzie najpierw udział w prowadzonym w pracowni bioinformatycznym opracowaniu przepływu regulowanych białek, mRNA, miRNA i lncRNA między programami czterech badanych onkogenów. Ma to na celu określenie węzłów molekularnych, które są kluczowe dla działania wszystkich badanych onkogenów (program niezbędnego „rdzenia” onkogenego), węzłów specyficznych dla konkretnych onkogenów oraz węzłów, które wg zebranych dotąd danych mogą przenosić się między programami onkogenów (niezbadany wcześniej proces „kompetycji” onkogenów). W dalszej kolejności metodami biologii molekularnej i komórkowej węzły te będą walidowane na poziomie RNA i białek w liniach komórkowych *in vitro* oraz materiale już pozyskanym w projekcie z zamrożonych tkanek od pacjentów raka jelita grubego i trzustki. W wybranych przypadkach badany będzie molekularny mechanizm regulacji białek/RNA przez onkogeny oraz potencjał terapeutyczny (przy użyciu siRNA i inhibitorów). Temat wymaga połączenia i nabycia umiejętności bioinformatycznych oraz pracy metodami biologii molekularnej i komórkowej.

Literatura:

Girardini, J.E., Walerych, D., and Del Sal, G. (2014). "Cooperation of p53 mutations with other oncogenic alterations in cancer," in *Mutant p53 and MDM2 in Cancer*. Springer Netherlands), 41-70.

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., Lisek, K., and Del Sal, G. (2016a). Multi-omics reveals global effects of mutant p53 gain-of-function. *Cell Cycle* 15, 3009-3010.

Lisek K, Campaner E, Ciani Y, Walerych D, Del Sal G. Mutant p53 tunes the Nrf2-dependent antioxidant response to support survival of cancer cells. *Oncotarget*. 2018; 9: 20508-23

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 i komórkowej (np. manipulacja DNA, PCR, praca z RNA, western blot, hodowle komórkowe *in vitro*)

- Znajomość podstaw bioinformatycznej analizy danych wysokoskalowych (RNA-seq, proteomika, asocjacyjna analiza szlaków biologicznych i podobne) będą dodatkowymi atutami. Doktorat będzie wymagał nauczenia się przynajmniej podstaw tych metod - umożliwi łączenie pracy bioinformatycznej i laboratoryjnej.