

## Projekt 9.3 Białka TET2 w ostrej białaczce szpikowej (AML)

**Promotor:** Profesor Matthias Bochtler

**Instytut:** Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

**Jednostka organizacyjna:** Laboratorium Biologii Strukturalnej

**www jednostki:** <https://bit.ly/3xkvFR7>

### Opis:

Gen białka TET2 (ang. ten-eleven translocation 2) jest częstym obiektem mutacji u pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML). Białka TET są dioksygenazami, które w powiązaniu z systemami naprawy DNA odpowiadają za aktywną i aktywno-pasywną demetylację DNA. Obecność tych białek ułatwia reprogramowanie komórek, np. w badaniach mających na celu przywrócenie ich pluripotencji. Stąd też, spodziewanym efektem w chorobach nowotworowych byłyby mutacje wzmacniające funkcję tych białek (ang. gain of function mutations). Jednak wzór częstych mutacji genu białka TET2 w przypadku AML, jasno wskazuje na utratę jego funkcji, raczej niż jej wzmocnienie. Hipotetyczną przyczyną tego paradoksu mogłaby być antynowotworowa funkcja białek TET polegająca na naprawie błędów we wzorze modyfikacji DNA a nie na reprogramowaniu informacji epigenetycznej,

Aby zweryfikować tą hipotezę, planowane jest zwiększenie zakresu błędnej (niezgodnej z otoczeniem) metylacji DNA przez podniesienie poziomu odzysku 5-metylo-2'-deoksyctozyny z otoczenia. Najpierw zostanie scharakteryzowany stopień wchłaniania 2'-deoksynukleotydów z otoczenia na drodze pinocytozy. Planowane jest użycie pochodnych BrdU jako związków modelowych dla 2'-deoksynukleotydów. Następnie z użyciem narzędzi CRISPR-Cas9 do inżynierii genomu zostaną stworzone białaczkowe linie komórkowe o kontrolowanej ekspresji genu TET2 (w zestawieniu z różnymi mutacjami typowymi dla AML). W ten sposób zostanie zweryfikowana hipoteza czy utrata białka TET2 powoduje uwrażliwienie komórek na zaburzenia puli nukleotydów oraz czy tego typu zwiększona wrażliwość przyczynia się do zróżnicowania epigenetycznego, które umożliwia komórkom białaczkowym selekcję zestawów modyfikacji właściwych dla bardziej agresywnych klonów nowotworowych. W projekcie zostaną wykorzystane następujące techniki: metodologia CRISPR-Cas9 do stworzenia linii komórek białaczkowych z kontrolowaną (doksycykliną) ekspresją genu TET2, wysokoprzepustowa transkryptomika do scharakteryzowania odpowiedzi linii białaczkowych na zaburzenia epigenomu, oraz sekwencjonowanie z użyciem wodorosiarczynu sodu, typu TOP-Seq i hmTOP-Seq do scharakteryzowania modyfikacji DNA.

### Cel projektu:

Celem projektu jest określenie funkcji zaburzeń genu TET2 w ostrej białaczce szpikowej. Planowane jest wyjaśnienie czy zaburzenia aktywności białka TET2 wpływają na proces hematopoezy w pierwszym rzędzie przez nieprawidłowości w reprogramowaniu epigenetycznym czy też w naprawie błędnie wprowadzonych modyfikowanych zasad.

### Wymagania:

- tytuł zawodowy magistra biologii, biochemii lub pokrewnej dziedziny,
- uprawnienia do podjęcia studiów doktoranckich w Polsce,
- teoretyczna wiedza z zakresu genetyki i epigenetyki,
- teoretyczna wiedza z zakresu hematopoezy,
- doświadczenie praktyczne z zakresu ludzkich hodowli komórkowych (absolutnie wymagane),
- doświadczenie z zakresu technik CRISPR-Cas9,

- doświadczenie lub wiedza teoretyczna z zakresu sekwencjonowania DNA wykrywającego obecność modyfikacji oraz transkryptomiki,
- płynna znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie,
- gotowość do nauki i podejmowania nowych wyzwań, zdolność do samodzielnej pracy, myślenie analityczne,
- dobre umiejętności interpersonalne i nastawienie na współpracę

**Liczba dostępnych miejsc: 1**

**Kontakt:** [mbochtler@iimcb.gov.pl](mailto:mbochtler@iimcb.gov.pl) , [lbs-office@iimcb.gov.pl](mailto:lbs-office@iimcb.gov.pl)