

Projekt 1.11 Weryfikacja personalizowanej strategii terapeutycznej w leczeniu białaczek szpikowych z mutacjami PTPN11

Promotor: dr hab. Katarzyna Piwocka

Pracownia: Pracownia Cytometrii

www: www.nencki.edu.pl , <https://piwocka-lab.nencki.edu.pl/>

Opis:

Białaczki szpikowe, w tym szczególnie heterogenna ostra białaczka szpikowa (Acute Myeloid Leukemia - AML), stanowią jedne z najczęstszych białaczek u dorosłych. Mimo znaczącego postępu zarówno nauki jak i medycyny, ostatnie lata przyniosły niewielki progres w leczeniu tych pacjentów, większość terapii jest wciąż nieskuteczna a przeżywalność pacjentów niska. Implementacja łączonych celowanych terapii personalizowanych, zaprojektowanych dla wyselekcjonowanej grupy potencjalnie wrażliwych pacjentów, identyfikowanych na podstawie badań genetycznych, i w efekcie traktowanych specyficznymi lekami, wydaje się być obecnie najbardziej obiecującą strategią. Nasz projekt opiera się na tych założeniach i proponuje weryfikację i opracowanie nowej strategii terapeutycznej dla białaczek mieloidalnych z mutacjami PTPN11 i super-aktywacją szlaku sygnałowego Ras, które charakteryzują się wysoką opornością na dostępne terapie i złymi rokowaniami klinicznymi. Nasze wcześniejsze badania pozwoliły na identyfikację prozyciowego szlaku sygnałowego, który może być potencjalnym celem terapeutycznym dla skutecznej eliminacji opornych komórek i efektywnej terapii tych białaczek.

Cel projektu:

Głównym celem projektu jest zweryfikowanie nowej personalizowanej strategii terapeutycznej opartej o specyficzne hamowanie elementów prozyciowych szlaków sygnałowych w białaczkach szpikowych z mutacjami PTPN11. Zamierzamy zbadać potencjał nowych kandydatów na leki, wpływ nowej personalizowanej strategii na szlaki prozyciowe, oporność na terapię, w tym oporność zależną od podścieliska szpiku, i finalnie wpływ na rozwój choroby, skuteczność terapii i efektywne eliminowanie komórek białaczkowych.

Projekt będzie realizowany z wykorzystaniem modeli komórkowych in vitro, komórek białaczkowych izolowanych od pacjentów, modeli in vivo: mysich modeli PDX w myszach z niedoborami odporności i mysiego modelu białaczki, oraz szerokiego spektrum metod biologii komórki i biologii molekularnej, w tym sc-RNASeq, wieloparametrowej cytometrii przepływowej z analizami nienadzorowanymi, analizami szlaków sygnałowych i innymi.

Badania realizowane są we współpracy z krajowymi i zagranicznymi instytucjami badawczymi i klinicznymi.

1. Dudka et al., Targeting Integrated Stress Response by ISRIB combined with imatinib attenuates STAT5 signaling and eradicates therapy-resistant Chronic Myeloid Leukemia cells. *bioRxiv* 2021.05.05.442756; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.442756>

2. Swatler et al., 4-1BBL-containing leukemic extracellular vesicles promote immunosuppressive effector regulatory T cells. *Blood Adv.* 2022 Feb 7: [bloodadvances.2021006195](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006195). <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006195>

3. Kusio-Kobińska M, Podrzywalow-Bartnicka P, Peidis P, Glodkowska-Mrowka E, Wolanin K, Leszak G, Seferyńska I, Stokłosa T, Koromilas AE, Piwocka K. The PERK-eIF2 α phosphorylation arm is a pro-survival pathway of BCR-ABL signaling and confers resistance to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia cells. *Cell Cycle.* 2012 Nov 1;11(21):4069-78. <https://doi.org/10.4161/cc.22387>

Wymagania:

- poszukujemy zmotywowanej osoby, chętnej zaangażować się i aktywnie uczestniczyć w realizacji złożonego projektu adresującego bieżące i istotne pytania naukowe oraz realne potrzeby kliniczne,
- kandydat powinien mieć ukończone studia magisterskie w obszarze nauki biomedycznej, biotechnologia, biologia, medycyna lub pokrewne,
- doświadczenie w pracy laboratoryjnej w dziedzinie biologii komórki/ biologii molekularnej jest niezbędne,
- doświadczenie w pracy z materiałem pierwotnym/ komórkami krwi lub/i modelami mysimi będzie istotnym dodatkowym atutem,
- kandydat powinien posiadać umiejętność pracy w zespole, silną motywację, ciekawość i zapał do pracy naukowej,
- wymagana dobra znajomość języka angielskiego,