

## **Projekt 9.2 Ewolucja kariotypów oraz obecność mutacji w ostrej białaczce szpikowej**

**Promotor:** prof. dr hab. Matthias Bochtler

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

**Jednostka organizacyjna:** Laboratorium Biologii Strukturalnej

**www:** <https://shorturl.at/3inoD>

### **Opis:**

Komórki ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) wytwarzają stosunkowo mało syntetazy asparaginy. Dlatego komórki złośliwe, ale nie ich otoczenie somatyczne, są zależne od dostarczania asparaginy z krwiobiegu. Stąd też usuwanie asparaginy z surowicy z użyciem wysoce aktywnych bakteryjnych asparaginaz jest standardową metodą leczenia ALL. Jednak klinicznie stosowane bakteryjne asparaginazy są rozpoznawane jako „obce” przez układ odpornościowy wielu pacjentów. U niemal ¼ leczonych dzieci stwierdzono odpowiedź immunologiczną na lek, wymagającą przerwania leczenia. U kolejnej ¼ stwierdzono cichą odpowiedź immunologiczną, która sprawia, że lek staje się nieaktywny. Podejrzewamy, że haplotypy immunologiczne decydują o tym, czy wystąpi odpowiedź immunologiczna, i dlatego chcemy komputerowo poszukiwać asparaginaz, które będą niewidoczne dla układu odpornościowego danego pacjenta lub myszy modelowej o znanym haplocyocie.

### **Cel projektu:**

W ramach projektu planowane jest połączenie narzędzi do odwrotnego zwijania białek oparte na dużych modelach językowych (ang. large language models, LLM) lub modelach probabilistycznych dyfuzji odszumiającej (ang. denoising diffusion probabilistic models, DDPM) z narzędziami do przewidywania odpowiedzi immunologicznej (MHCIIpan). Celem będzie zaprojektowanie asparaginaz, które będą mniej immunogenne dla danego haplotypu niż klinicznie stosowane białko dzikiego typu. Asparaginazy będą poddawane ekspresji w komórkach E. coli, genetycznie zmodyfikowanych do selekcji aktywnych asparaginaz. Selekcja asparaginaz zostanie przeprowadzona w sposób wysokoprzepustowy, a wyjściowe i wybrane pule plazmidów poddane sekwencjonowaniu. Procedura będzie miała na celu zidentyfikowanie najbardziej wzbogaconych, a tym samym prawdopodobnie najbardziej aktywnych wariantów wśród zaprojektowanych białek. Następnie planujemy porównać przewidywaną i rzeczywistą immunogenność zaprojektowanych wariantów asparaginaz w mysim modelu leczenia białaczek, wykorzystując standardowe testy do ilościowego określenia zakresu indukowanej odpowiedzi immunologicznej.

### **Wymagania:**

- tytuł zawodowy magistra z biochemii lub pokrewnej dziedziny,
- solidna wiedza w co najmniej jednej z następujących dyscyplin: biologia molekularna, biochemia, immunologia lub modele zwierzęce (myszy),
- praktyczne doświadczenie w co najmniej jednej z tych dziedzin,
- znajomość systemu LINUX i doświadczenie w uczeniu maszynowym (przydatne, ale nie wymagane),
- płynna znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie,
- chęć uczenia się i podejmowania nowych wyzwań, umiejętność 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), [hczapinska@iimcb.gov.pl](mailto:hczapinska@iimcb.gov.pl)