

7.3 Projekt: Dysfunkcja kompleksów remodelujących chromatynę SWI/SNF wpływa na przeprogramowanie metaboliczne w raku jasnokomórkowym nerki.

Promotor: Paweł Wiechno, MD PhD

Instytut: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie

Jednostka organizacyjna: Klinika Nowotworów Układu Moczowego

www: <https://www.pib-nio.pl/>

Opis:

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC), wywodzący się z komórek nabłonka kanalików proksymalnych, jest najczęstszym nowotworem nerki. Charakterystyczne dla ccRCC jest przełączenie metabolizmu, obejmujące utratę Fruktozo-1,6-bisfosfatazy 1 (FBP1) oraz nadekspresję enzymów glikolitycznych, niezależnie od stadium guza. Nasze dane wstępne wykazują jednoczesne zaburzenie funkcji kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF: utratę BRG1, obniżoną ekspresję BRM oraz wyraźne zmniejszenie poziomu BAF155 zarówno na poziomie białka, jak i mRNA w komórkach raka. Wyniki te są zgodne z publicznie dostępnymi danymi mikroarray z próbek ccRCC. Immunoprecypitacja chromatyny w komórkach A498 wykazuje obecność BRM w locus FBP1. Ponadto guzy ccRCC często wykazują utratę VHL i nadekspresję HIF-1 α , podczas gdy BRG1 i BAF155 są znanymi kofaktorami transkrypcji genów glikolitycznych zależnych od HIF-1 α (np. PKM, LDHA). Wydaje się zasadna hipoteza, że dysfunkcja SWI/SNF przyczynia się do rozwoju ccRCC poprzez zaburzenie kontroli transkrypcyjnej genów metabolicznych.

Cel projektu:

Celami projektu są: zidentyfikowanie genów zależnych od kompleksu SWI/SNF poprzez porównanie transkryptomów i zajęcia chromatyny w komórkach normalnych i liniach komórkowych ccRCC oraz zweryfikowanie wyników w próbkach klinicznych; zmapowanie interakcji białko-białko między podstawowymi podjednostkami SWI/SNF a HIF-1 α , HIF-2 α , pVHL i FBP1 oraz ocena ich wspólnej roli w regulacji ekspresji genów metabolicznych; analiza sprzężenia między funkcją SWI/SNF a metabolizmem komórkowym.

Wymagania:

- studia wyższe medyczne lub 2go stopnia w biologii, biotechnologii lub pokrewnych dziedzinach nauk przyrodniczych i medycznych;
- wcześniejsze doświadczenie z hodowlą komórek ludzkich (linie komórkowe);
- znajomość technik z użyciem przeciwciał np. Western blot, IHC, etc.;
- izolacja białek, izolacja RNA, qRT-PCR;
- obsługa mikroskopu konfokalnego;
- znajomość metody CRISPR/Cas9 do wyłączania poszczególnych genów;
- udział w analizie danych i rozpowszechnianiu wyników.