

**Tytuł projektu:** Mechanizmy uszkodzeń DNA powstałych w wyniku inhibicji kinaz PIM i ich konsekwencje dla aktywacji układu odporności wrodzonej i wyzwolenia immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B.

**Finansowanie:** stypendium dla Doktoranta – grant NCN OPUS nr **UMO-2023/49/B/NZ5/03482** (planowane rozpoczęcie projektu: III kwartał 2024)

**Opiekun naukowy:** prof. dr hab. n. med. Przemysław Juszczynski

**Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii**

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym nowotworem B-komórkowym u dorosłych. Nasza grupa niedawno wykazała, że hamowanie kinaz PIM1/2/3 w chłoniakach indukuje apoptozę komórek, ale jednocześnie wywołuje efekty immunomodulacyjne. Genetyczne lub chemiczne hamowanie PIM zmniejszało ekspresję cząsteczek zaangażowanych w rozwój immunosupresyjnego mikrośrodowiska. Podczas tych badań scharakteryzowaliśmy dodatkowe, potencjalnie immunogenne konsekwencje inhibicji PIM w komórkach chłoniaku, związane z powstawaniem złamań DNA. Obserwacje te wskazują, że inhibicja PIM nie tylko bezpośrednio zabija komórki nowotworowe i zmniejsza immunosupresyjny charakter mikrośrodowiska, ale również, poprzez uszkodzenie DNA i generowanie „sygnałów zagrożenia”, angażuje odporność wrodzoną i wzmacnia późniejszą odpowiedź adaptacyjną. W ramach projektu planujemy scharakteryzować mechanizmy uszkodzenia DNA indukowane przez inhibicję kinaz PIM oraz określimy i scharakteryzujemy immunogenne konsekwencje złamań w DNA indukowanych przez inhibitor PIM za pomocą modeli *in vitro* i eksperymentów *in vivo*. Zbadamy dodatkowe cechy immunogennej śmierci komórki i określimy racjonalne kombinacje inhibitorów PIM zwiększające immunogenność guza. Ponieważ inhibitory pan-PIM znajdują się w fazie rozwoju klinicznego, te cechy mogą być szczególnie ważne dla immunoterapii chłoniaku DLBCL.

Więcej informacji: <https://www.ncn.gov.pl/sites/default/files/listy-rankingowe/2023-03-14-opkit45wac/streszczenia/593862-en.pdf>

#### **Wymagania:**

- Ukończone (lub kończone w bieżącym roku akademickim) studia magisterskie lub równoważne na kierunku biotechnologia, medycyna, inżynieria biomedyczna lub na kierunku pokrewnym.
- Gotowość podjęcia w roku akademickim 2024/2025 kształcenia w 4-letniej w Szkole Doktorskiej Medycyny Translacyjnej współprowadzonej przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego i Instytut Hematologii i Transfuzjologii.
- Wysoka motywacja do pracy naukowej w obszarze onkohematologii
- Znajomość zagadnień z zakresu biologii komórki, biologii molekularnej, immunologii i hodowli komórkowej
- Wcześniejsze praktyczne doświadczenie w pracy laboratoryjnej
- Umiejętność prezentacji wyników w języku angielskim.
- Gotowość do podnoszenia kwalifikacji
- Kreatywność, samodzielność, dyspozycyjność, umiejętność współpracy w zespole