Doktorský studijní program: Onkologie a hematologie
Specializace: Hematologie
Forma: doktorské prezenční
Školící pracoviště: Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU
Školitel: Mgr. Václav Šeda, Ph.D.
Konzultant: Prof. MUDr. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.

Téma: Transkripční faktory FoxO u lymfoproliferativních onemocnění

Anotace: Cílem tohoto projektu je objasnění úlohy transkripčních faktorů FoxO v patogenezi lymfoproliferativních onemocnění, s hlavním zaměřením na jejich význam v adaptaci k cílené terapii u chronické lymfocytární leukémie (CLL). Původně byly tyto transkripční faktory považovány za tumor supresory, jelikož jejich inaktivace či delece je klíčová v patofyziologii řady malignit včetně hematoonkologických onemocnění (Xie et al., Blood, 2012). V nedávné době však několik studií ukázalo, že jejich aktivita může za určitých podmínek podílet na vzniku a progresi lymfomů (Jang et al., JCI, 2022; Kabrani et al., Blood, 2018; Roberto et al., Immunity, 2021). U CLL navíc transkripční aktivita FoxO1 vede ke vzniku adaptačního mechanismu k BCR inhibitorům, a to skrze indukci IGF1R a GAB1, které jsou významné pro udržení aktivních kompenzačních signálních drah MAPK, resp. Akt (Scheffold et al., Blood; Seda et al., Blood, 2021). Zatím nepublikovaná data pak dále naznačují, že FoxO1 patrně sehrává v regulaci BCR signalizace ještě podstatnější úlohu, jejíž hlubší zkoumání bude předmětem tohoto projektu. Student bude využívat technik molekulárního klonování, editace genomu (CRISPR), RNA sekvenování, práce s primárními vzorky a další funkční studie s různými in vitro a in vivo modely. Tento výzkum je navíc relevantní pro preklinický vývoj nových léčiv a jejich možných kombinací.

Financování experimentální práce: Předpokládá se financování projektu z grantů konzultanta práce – AZV/NPO.

Informace o financování PGS pozice mimo stipendium: částečný úvazek (min. 0,5) v rámci řešení grantu AZV/NPO

Stručné požadavky na studenta: Magisterský titul z oboru se zaměřením na molekulární biologii, fyziologii nebo genetiku nebo biochemii či příbuzný obor. Student musí před přihlášením kontaktovat školitele (vaclav.seda@ceitec.muni.cz; marek.mraz@email.cz). Pro ukončení studia PhD je třeba splnit podmínky oborové rady viz webová stránka oborové rady na LF MU, prvo-autorská publikace v časopise s IF. Nutnost absolvování části studia na zahraniční instituci v délce nejméně jednoho měsíce nebo účast na mezinárodním tvůrčím projektu s výsledky publikovanými nebo prezentovanými v zahraničí. Student bude pomáhat při přípravě předmětu „Moderní metody v analýze genomu“. Vyžadována běžná znalost AJ (psaní a komunikace).

Informace o školiteli: 11 let zkušeností ve výzkumu CLL, H-index 10 (počet citací na WOS >650, 1 mezinárodní patent, školitel 1 diplomové práce, konzultant 3 diplomových prací, školitel 1 bakalářské práce, konzultant 1 bakalářské práce, stáž v Centre Esther Koplowitz (Subero lab, Španělsko), kurz Genome Engineering: CRISPR/ Cas v European Molecular Biology Laboratory (EMBL, Německo), držitel osvědčení pro navrhování projektů a pokusů s laboratorními zvířaty, oponent ve vědeckých časopisech: Blood Cancer Journal, Frontiers in Oncology, cena za nejlepší prezentaci Young Investigator meeting, International workshop on CLL (iwCLL, Polsko), ocenění Purkyňova nadačního fondu za nejlepší publikaci, cena Ligy proti rakovině, cena MUNI scientist award, 2x cena CEITEC award. (https://is.muni.cz/auth/osoba/323515)

Informace o konzultantovi: H-index 22 (počet citací na WOS >1600, 61 publikací), řešitel 4 grantů (AZV, ERC, GAMU, NPÚ), řada mezinárodních spoluprací: University of Southampton, UCSD, Mayo Clinic, Dana-Farber Cancer Institute, EMBL, Uni Torino (možnost stáží); člen EHA Comitte, oponent ve vědeckých časopisech: Blood, Leukemia, Leuk Lymphoma, Leukemia Research; ocenění: Cena Neuron, cena Evropské hematologické asociace, České hematologické asociace, rektora MU, Cena nadace pro transplantaci kostní dřeně, Společnosti pro Biochemii a mol. biologii, Discovery Award od Novartis (https://is.muni.cz/auth/osoba/101627)

Počet stipendijních míst na téma: 1