

Tytuł: Ewolucja kariotypów oraz obecność mutacji w ostrej białaczce szpikowej.

Promotor: Profesor dr hab. Matthias Bochtler

Instytut: Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Jednostka organizacyjna: Laboratorium Biologii Strukturalnej

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

Opis projektu:

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 haplocyście.

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 , hczapinska@iimcb.gov.pl