

11. CONSEQUENCES OF GAIN-OF-FUNCTION MUTATIONS IN GENES ENCODING TRANSCRIPTION FACTORS ON THE EXPRESSION OF THEIR TARGET GENES

Supervisor: Paweł Trzaskoma, PhD / Adriana Magalska, PhD Dsc.

Laboratory: Laboratory of Molecular Genetics

www: <https://sites.google.com/view/trzaskomalab>

Background

Recently, increased access to patient sequencing data has led to the discovery of a plethora of new mutations. One example is gain-of-function (GOF) mutations in genes encoding transcription factors (TFs), including STATs (signal transducers and activators of transcription). These mutations can lead to a variety of diseases, including increased susceptibility to infections, autoinflammation, autoimmunity, and cancer.

Although it is known that they can lead to increased expression of their target genes, the underlying molecular mechanisms remain unclear.

Aim

This project aims to apply a reverse genetics approach using cell models of STAT GOF, combined with single-cell RNA sequencing and state-of-the-art superresolution microscopy, to uncover their impact on gene transcription. Since most TFs are considered undruggable, understanding these mechanisms will help identify new potential therapeutic targets, with the long-term goal of developing effective treatments for these devastating diseases caused by GOF mutations.

Requirements

- Master's degree in Biology, Biotechnology, or a related field,
- experience in sterile work with cell lines,
- experience with techniques such as Western blotting, RT-qPCR, cloning, and CRISPR-based genome editing is preferred,
- experience with microscopy techniques, sequencing, and data analysis (RNASeq, CHIP-Seq) is not required but will be considered an advantage. However, the most important qualities are a willingness to learn new methods and an interest in the research topics pursued in the laboratory (cell biology, molecular genetics),
- very good command of English,
- contact details for two referees, including the supervisor of the Master's thesis.

11. KONSEKWENCJE MUTACJI TYPU GAIN-OF-FUNCTION W GENACH KODUJĄCYCH CZYNNIKI TRANSKRYPCYJNE DLA EKSPRESJI REGULOWANYCH PRZEZ NIE GENÓW

Promotor: Dr Paweł Trzaskoma / Dr hab. Adriana Magalska

Pracownia: Genetyki molekularnej

www: <https://sites.google.com/view/trzaskomalab>

Opis

Zwiększony w ostatnich latach dostęp do danych z sekwencjonowania pacjentów doprowadził do odkrycia znacznej liczby nowych mutacji. Jednym z przykładów są mutacje typu gain-of-function (GOF) w genach kodujących czynniki transkrypcyjne (ang. transcription factors, TF), w tym białka STAT (przebieżniki sygnału i aktywatory transkrypcji; ang. signal transducers and activators of transcription). Mutacje te mogą prowadzić do wielu chorób, w tym zwiększonej podatności na infekcje, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych oraz nowotworów. Chociaż wiadomo, że ich konsekwencją może być zwiększona ekspresja regulowanych przez nie genów, mechanizmy molekularne pozostają niejasne.

Cel projektu

Celem projektu jest zastosowanie podejścia odwrotnej genetyki z wykorzystaniem modeli komórkowych mutacji STAT typu GOF, w połączeniu z sekwencjonowaniem RNA pojedynczych komórek oraz zaawansowaną mikroskopią superrozdzielczą, aby zbadać ich wpływ na transkrypcję genów. Ponieważ większość czynników transkrypcyjnych uznawana jest za niedostępne dla leków, zrozumienie tych mechanizmów pomoże w identyfikacji nowych potencjalnych celów terapeutycznych, z długoterminową perspektywą opracowania skutecznych metod leczenia tych wyniszczających chorób wywołanych mutacjami GOF.

Wymagania

- tytuł magistra biologii, biotechnologii lub kierunku pokrewnego,
- doświadczenie w sterylnej pracy z liniami komórkowymi,
- mile widziane doświadczenie w pracy z technikami takimi jak Western blotting, RT-qPCR, klonowanie oraz edycja genomu metodą CRISPR,
- doświadczenie w pracy z technikami mikroskopowymi i sekwencjonowaniem oraz analizą danych (RNA-Seq, CHIP-Seq) nie jest wymagane, ale będzie dodatkowym atutem. Najważniejsza jest jednak gotowość do nauki nowych metod oraz zainteresowanie tematyką badawczą realizowaną w laboratorium (biologia komórki, genetyka molekularna),
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego,
- dane kontaktowe do dwóch osób mogących udzielić referencji, w tym promotora pracy magisterskiej.