

MEDICAL BIOLOGY – FOUR YEARS, FULL-TIME DOCTORAL STUDIES
DEPARTMENT OF BIOLOGY, FACULTY OF MEDICINE, MASARYK UNIVERSITY IN BRNO

Research area: Cell Signaling

Dissertation topic: **Non-canonical signaling of human receptor tyrosine kinases**

Summary: At least 54 human receptor tyrosine kinases (RTKs) exist, which respond to extracellular signals delivered by more than 100 different ligands. As most cells are exposed to many diverse stimuli at the same time, specific patterns of RTK signaling exist, allowing for accurate cell response to their environment. Characterization of such patterns is a major challenge of current biology. An emerging evidence demonstrates that unrelated RTKs interact and activate (transactivate) each other. These non-canonical interactions may play important role in RTK signaling, but remain poorly characterized to date. We will perform the most extensive survey of RTK signal transduction carried-out to date, to unravel all existing transactivations among known human RTKs. Subsequently, we will define the molecular mechanisms of RTK transactivation and establish the functional consequences of transactivations for RTK signaling in cells. Characterization of RTK transactivations will improve basic understanding of RTK function, and provide novel treatment targets for cancers caused by RTK deregulation.

Aims to be reached in the dissertation:

1. Determine the extent of transactivation among human RTKs
2. Define the molecular mechanisms of RTK transactivation
3. Establish the functional consequences of transactivation for RTK signaling in cells

Number of accepted applicants: 3

Funding: Standard MU scholarship in addition to a contract at supervisor's grants or institutional projects (a total of 20-25,000 CZK/month, depending on experience).

Prerequisites and requirements for applicants and students

- MSc degree in cellular and molecular biology, biochemistry or similar field
- Basic training in modern molecular biology techniques
- Well-organized, motivated and passionate about research
- Speaks English

Other obligations and recommendations: <http://www.med.muni.cz/index.php?id=795>

Supervisor's name: **Mgr. Pavel Krejčí, Ph.D.**

Contact: tel: +420 549 49 5395, e-mail: krejci@med.muni.cz
<http://biology.med.muni.cz/research/research-teams/cell-signalling>

Supervisor's recent articles: Elife 2017;6. pii: e21536
Hum Mol Genet 2016;25:3998-4011.
Hum Mol Genet 2016;25:9-23.
Cell Mol Life Sci 2015;72:2445-59.
J Clin Invest 2012;122:2153-64.

For all articles see: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=krejci+p>



Success in grant competitions – recently finished or currently ongoing grants:

- 2015-2018 Czech Health Research Council, Identification of novel therapeutic targets in chronic myeloid leukemia via systematic analysis of BCR-ABL interactome
- 2015-2018 Czech Health Research Council, Identification of novel therapeutic approaches to achondroplasia via analysis of FGFR3 interaction with adapter protein Frs2
- 2017-2019 Czech Science Foundation, Non-canonical signaling of human receptor tyrosine kinases

For other grants see <http://biology.med.muni.cz/research/grants>

International collaborations: Deborah Krakow, University of California, Los Angeles, USA; Kalina Hristova, J. Hopkins University, Baltimore, USA; Nan Hatch, University of Michigan, Ann Arbor, USA; Antoni Wiedlocha, Oslo University, Norway; Lars Klimaschewski, Innsbruck University, Austria

LÉKAŘSKÁ BIOLOGIE (ČTYŘLETÉ), PREZENČNÍ DOKTORSKÉ STUDIUM BIOLOGICKÝ ÚSTAV LF MU V BRNĚ

Výzkumná oblast: Buněčné signálování

Téma disertace: **Neobvyklé signální dráhy lidských receptorových tyrozinových kináz**

Anotace: U člověka existuje 54 receptorových tyrozinových kináz (RTK), které odpovídají na extracelulární signály zprostředkované více než 100 ligandy. Protože každá buňka odpovídá na mnoho různých stimulů současně, musí existovat specifické intracelulární mechanismy RTK signalizace, umožňující buňkám přesně reagovat na jejich prostředí. Detailní charakteristika těchto mechanismů je jednou z hlavních výzev moderní biologie. Nedávné nálezy demonstrují, že nepříbuzné RTK mohou interagovat a navzájem se aktivovat (transaktivovat). Ačkoliv tyto neobvyklé RTK interakce hrají důležitou roli v mechanismech RTK funkce v organismu, zůstávají dodnes nejméně probádanou oblastí RTK signalizace. Cílem navrhovaného projektu je identifikace většiny existujících transaktivací mezi lidskými RTK. Následně definujeme molekulární mechanismy RTK transaktivací a stanovíme funkční důsledky transaktivací pro signalizaci RTK v buňkách. Charakterizace RTK transaktivací prohloubí základní chápání RTK funkce a přispěje k rozvoji nových terapeutických postupů pro léčbu nádorů způsobených patologickou RTK signalizací.

Předběžné cíle, kterých má dizertace dosáhnout:

1. Identifikovat existující transaktivace u většiny známých lidských RTK
2. Popsat molekulární mechanismy RTK transaktivací
3. Stanovit funkční důsledky transaktivace pro RTK signalizaci v buňkách

Počet uchazečů, které lze na dané téma přijmout: 3

Financování: Standardní stipendium z MU a navíc smlouvu na grantu školitele nebo na institucionálních projektech (celkem 20 – 25 000 Kč/měsíc v závislosti na zkušenostech)

Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků oborové rady

- Ukončené magisterské studium buněčné a molekulární biologie, biochemie nebo podobného oboru;
- Základní znalost moderních molekulárně biologických technik
- Dobře organizovaný/á, motivovaný/á a zapálený/á pro vědu
- Perfektní aktivní znalost angličtiny

Další povinnosti a doporučení: <http://www.med.muni.cz/index.php?id=355>

Jméno školitele: **Mgr. Pavel Krejčí, Ph.D.**

Kontakt: tel: +420 549 49 5395, e-mail: krejci@med.muni.cz
<http://biology.med.muni.cz/research/research-teams/cell-signalling>

Nedávné články školitele: Elife 2017;6. pii: e21536
Hum Mol Genet 2016;25:3998-4011
Hum Mol Genet 2016;25:9-23
Cell Mol Life Sci 2015;72:2445-59
J Clin Invest 2012;122:2153-64

Všechny články zde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=krejci+p>

Úspěch v grantových soutěžích – nedávno dokončené nebo probíhající granty:

- 2015-2018 AZV, Identification of novel therapeutic targets in chronic myeloid leukemia via systematic analysis of BCR-ABL interactome
- 2015-2018 AZV, Identification of novel therapeutic approaches to achondroplasia via analysis of FGFR3 interaction with adapter protein Frs2
- 2017-2019 GAČR, Non-canonical signaling of human receptor tyrosine kinases

Ostatní granty zde: <http://biology.med.muni.cz/research/grants>

Mezinárodní spolupráce: Deborah Krakow, University of California, Los Angeles, USA; Kalina Hristova, J. Hopkins University, Baltimore, USA; Nan Hatch, University of Michigan, Ann Arbor, USA; Antoni Wiedlocha, Oslo University, Norway; Lars Klimaschewski, Innsbruck University, Austria