

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

Research area: Cancer Biology

Dissertation topic: **Molecular mechanisms linking metabolic stress response to ERK pathway activity in cancer cells**

Summary: Malignant melanoma is aggressive cancer only rarely responding to standard chemotherapy or radiotherapy. Targeted therapy of melanoma is aimed mainly at the ERK kinase signaling pathway, activated in most melanomas by BRAF or NRAS oncogenic mutations. BRAF inhibitors can delay the progression of the disease, but they usually cannot cure it. Recent findings show an important role of the activated ERK pathway in the characteristic reprogramming of cancer cell energy metabolism, potentially offering new therapeutic targets. However, our results suggest the presence of a previously unreported feedback mechanism, promoting further activation of the ERK pathway in cancer cells in response to metabolic stress. The project will unravel the molecular mechanism linking cell energy metabolism to the ERK pathway in BRAF- and NRAS-mutated cancer cells, especially the roles of interactions of RAF, KSR, and AMPK proteins.

Aims to be reached in the dissertation:

- Determine the role of KSR proteins in the ERK pathway activation in melanoma cells in response to modulation of energy metabolism
- Characterize the role of the metabolic sensor AMPK role in melanoma cell response to metabolic stress
- Identify in preclinical screens metabolic drug combinations that could serve as an alternative to BRAF-targeting therapy of melanoma

Number of accepted applicants: 1

Funding: Beyond the standard MU scholarship PhD students usually receive a contract linked to supervisor's grants or institutional projects.

Prerequisites and requirements for applicants and students

- Master's degree in molecular biology, biochemistry or similar field
- Experience with a range of molecular and cell biology techniques relevant to the research project
- Well-organized, motivated, hardworking and passionate about science
- Fluent in English

Additional duties of the successful applicant

- Required to teach medical students (100 - 250 hours in total during the standard 4-year studies)
- A compulsory research stay abroad (min. 1 month) at a foreign research institution / participation in an international research project



Department of Biology  
Faculty of Medicine • Masaryk University

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

Supervisor's name: **Mgr. Stjepan Uldrijan, CSc.**

Contact: tel: +420 549 49 4040, e-mail: [uldrijan@med.muni.cz](mailto:uldrijan@med.muni.cz)  
<http://biology.med.muni.cz/research/research-teams/cancer-biology>

Relevant recent publications:

Verlande *et al.*, EMBO Rep. 2018 Feb;19(2):320-336. doi: 10.15252/embr.201744524.

Success in grant competitions

Czech Science Foundation (GAČR), Ministry of Health of the Czech Republic

International cooperation:

Prof. Walter Kolch, University College Dublin, Ireland

Prof. Karen Vousden, The Francis Crick Institute, London, UK

Past PhD graduates and their current positions:

Departmental manager for education (Masaryk University); Head of research team in a biotech company (development of diagnostic tools for clinical applications); A recent graduate currently applying for a postdoc position

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

Výzkumná oblast: Nádorová biologie

Téma disertace: **Molekulární mechanismy spojující odpověď na metabolický stres s aktivitou dráhy ERK v nádorových buňkách**

Anotace: Maligní melanom je agresivní nádorové onemocnění, jež jen vzácně odpovídá na standardní chemoterapii či radioterapii. Cílená terapie se zaměřuje zejména na signální dráhu kinázy ERK, která je ve většině případů aktivována mutacemi onkogenů BRAF nebo NRAS. Inhibitory BRAF mohou zbrzdit postup onemocnění, většinou je však nedokáží vyléčit. Poznatky z poslední doby ukazují význam aktivace dráhy ERK pro typické přeprogramování energetického metabolismu nádorových buněk, které také nabízí potenciální cíle pro terapii. Naše výsledky však ukazují na existenci doposud nepopsané zpětné vazby, jež po působení metabolického stresu vede k další aktivaci dráhy ERK v nádorových buňkách. Tento projekt má blíže určit molekulární mechanismy spojující energetický metabolismus s aktivitou dráhy ERK v buňkách nesoucích onkogenní mutace BRAF a NRAS, zejména význam vzájemných interakcí proteinů RAF, KSR a AMPK.

Předběžné cíle, kterých má dizertace dosáhnout:

- Určit úlohu proteinů KSR při aktivaci dráhy ERK v buňkách melanomu po ovlivnění energetického metabolismu
- Charakterizovat význam AMPK v odpovědi buněk melanomu na metabolický stres
- V preklinických testech identifikovat kombinace inhibitorů metabolismu, jež by mohly sloužit jako alternativa k terapii melanomu inhibitory BRAF

Počet uchazečů, které lze na dané téma přijmout: 1

Financování: Nad rámec standardního stipendia z MU obvykle student dostává i úvazek z grantových zdrojů školitele či z institucionálních projektů LF a/nebo MU.

Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků oborové rady

- Ukončené magisterské studium buněčné a molekulární biologie, biochemie nebo podobného oboru
- Zkušenosti s řadou molekulárních a buněčně biologických technik spojených s výzkumným projektem
- Dobře organizovaný/á, motivovaný/á a zapálený/á pro vědu
- Perfektní aktivní znalost angličtiny

Další povinnosti úspěšného studenta

- Povinnost učit studenty medicíny (100 - 250 hodin za standardní dobu studia 4 roky)
- Povinná zahraniční stáž (nejméně 1 měsíc) na zahraniční instituci nebo účast na mezinárodním projektu

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

Jméno školitele: **Mgr. Stjepan Uldrijan, CSc.**

Kontakt: tel: +420 549 49 4040, e-mail: [uldrijan@med.muni.cz](mailto:uldrijan@med.muni.cz)  
<http://biology.med.muni.cz/research/research-teams/cancer-biology>

Relevantní články:

Verlande *et al.*, EMBO Rep. 2018 Feb;19(2):320-336. doi: 10.15252/embr.201744524.

Úspěšnost v projektových soutěžích

Czech Science Foundation (GAČR), Ministry of Health of the Czech Republic

Mezinárodní spolupráce:

Prof. Walter Kolch, University College Dublin, Ireland

Prof. Karen Vousden, The Francis Crick Institute, London, UK

Úspěšní absolventi školitele a jejich následné působení:

Ústavní manažer pro výuku (MU); Vedoucí výzkumného týmu v biotechnologické společnosti (vývoj diagnostických nástrojů pro klinické využití); Nejčerstvější absolventka se právě uchází o pozici postoc