

BOLSA DE PÓS-DOCTORAMENTO (m/f)

Encontra-se aberto concurso para a atribuição de uma Bolsa de Pós-Doutoramento no âmbito do Projeto Instituto de Investigação e Inovação em Saúde – BIM/04293 com o apoio financeiro da FCT/MEC através de fundos nacionais e quando aplicável cofinanciado pelo FEDER, no âmbito do Acordo de Parceria PT2020, nas seguintes condições:

Área Científica: Genómica funcional.

Refª Interna: UID991520

Título do Projeto: "Evaluating the role of cis-regulatory elements in pancreatic cancer using a zebrafish model"

Programa de trabalho:

Pancreatic carcinoma (PC) is a highly aggressive disease with very poor prognosis. Exonic germline mutations are implicated in < 20% of familial PC. Thus, the underlying genetic predispositions remain unknown for most PC cases. Mutations in non-coding regions, particularly CREs, have been associated with cancer, but their role is yet to be uncovered. Enhancers are CREs controlling transcriptional output of target genes in specific tissues and developmental times. Enhancers are crucial for gene expression, and when mutated can result in loss of gene expression. This can be particularly relevant for tumour-suppressor genes (TSG), whose loss of expression is associated with cancer. Zebrafish has been used as a model of PC and genetic regulators of zebrafish pancreatic development can be translated into potential clinical biomarkers and therapeutic targets in human PC. The general aim of this project is to unveil the role of mutations in transcription CREs in the development of PC, using zebrafish as model. Next-generation DNA sequencing-based strategies will be used, such as ATAC, ChIP-Seq and 4C-Seq to identify CREs with pancreatic enhancer activity that regulates the expression of tumour-suppressor genes in zebrafish.

First, zebrafish and human pancreas CREs regulating TSGs involved in human PC will be predicted by genome wide state-of-the-art technologies such as 4C-seq, ATAC-seq, and ChIP-seq. We have recently obtained a preliminary draft of active CREs in the zebrafish adult exocrine pancreas (EP) using ATAC-seq, and ChIP-seq and we have already optimized the 4C-seq for some of the TSGs that will be studied.

Secondly, we will test these putative enhancers by performing reporter enhancer assays in zebrafish. Thirdly, we will impair the activity of some of the validated enhancers to evaluate the impact on the transcription of target genes and evaluate the contribution of defective enhancers to the development of PC. For this, CRE-mutant zebrafish will be generated by using the technique of enhancer disruption recently published by our lab. We expect to observe pancreatic tumours in CRE-mutant zebrafish, histologically similar to human PC, demonstrating that enhancer inhibition promotes PC *in vivo*.

Finally, after identifying enhancers that when mutated contribute to the development of PC in zebrafish, we will search for mutations in CREs of interest, and in the coding-region of their target genes in human pancreatic tumour and non-tumour paraffin-embedded tissues from tumour banks.

This work will demonstrate the relevance of CREs' mutations for the development of PC

and predict human non-coding Cancer Associated Regulatory Elements (CAREs), which are putative mutational hot-spots for human PC susceptibility.

Requisitos de admissão: Doutoramento em Biologia, Oncobiologia, Biologia Molecular ou área afim. É condição preferencial ter experiência no uso do peixe-zebra como animal modelo e em técnicas de Circularized Chromosome Conformation Capture (4C-seq), Chromatin Immunoprecipitation Sequencing (ChIP-seq) e Assay for Transposase-Accessible Chromatin with highthroughput sequencing (ATAC-seq).

Legislação e regulamentação aplicável: “Estatuto do Bolseiro de Investigação Científica, aprovado pela Lei no 40/2004, de 18 de agosto, alterado e republicado pelo Decreto-Lei no 202/2012, de 27 de agosto.”; Regulamento de Bolsas de Investigação Científica da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., 2015 (www.fct.pt/apoios/bolsas/docs/RegulamentoBolsasFCT2015.pdf) e Regulamento de Bolsas de Investigação Científica do IBMC aprovado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

Duração da(s) bolsa(s): A bolsa terá a duração de 12 meses, não renováveis, com início previsto em 1 de outubro de 2015, e de acordo com o estipulado no Regulamento de Bolsas de Investigação da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P. - 2015.

Valor do subsídio de manutenção mensal: O montante da bolsa será de € 1495,00, conforme tabela de valores das bolsas atribuídas diretamente pela FCT, I.P. no País (<http://www.fct.pt/apoios/bolsas/valores>) e será pago mensalmente por transferência bancária (preferencialmente).

Métodos de seleção: Será efectuada uma seriação dos candidatos por avaliação curricular (70%) e da carta de motivação (30%). Após seriação, e se necessário, os candidatos pré-seleccionados poderão ser chamados para entrevista presencial que terá um peso de 1:1 com o resultado da avaliação documental.

Composição do Júri de Seleção:

Presidente: Doutor Jose Bessa

Vogais efetivos: Doutora Carla Lopes e Doutora Marcia Liz

Forma de publicitação/notificação dos resultados: Os resultados finais da avaliação serão publicitados, através de lista ordenada por nota final obtida, publicada no site do IBMC, sendo o(a) candidato(a) aprovado(a) notificado através de e-mail.

Prazo de candidatura e forma de apresentação das candidaturas: O concurso encontra-se aberto no período de 28 de Agosto a 21 de Setembro de 2015.

As candidaturas devem ser formalizadas, obrigatoriamente, através de submissão eletrónica de CV, carta de motivação e certificado de habilitações em:

<http://www.ibmc.up.pt/gestaocandidaturas/index.php?codigo=UID991520>