Instituto de Medicina Molecular
João Lobo Antunes

ANÚNCIO PARA ATRIBUIÇÃO DE UMA BOLSA DE INVESTIGAÇÃO (BII)
Referência da Bolsa IMM/BII/14-2024

O Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes (iMM) abre concurso para atribuição de 1 (uma) Bolsa de Investigação, no âmbito do projeto ***"Dependence of IL-7R-mediated signaling on sphingosine kinase activity in acute lymphoblastic leukemia cells as an exploitable therapeutic vulnerability"*** **(FPJ001584)**, com o apoio financeiro da Fundação "Worldwide Cancer Research".

Área(s) Científica(s): Oncobiologia, Sinalização em Cancro.

Destinatários(as) da Bolsa / Requisitos de admissão*:* Podem candidatar-se ao presente concurso cidadãos(ãs) nacionais, cidadãos(ãs) de outros Estados membros da União Europeia, Cidadãos(ãs) de Estados Terceiros, Apátridas e cidadãos(ãs) beneficiários do estatuto de refugiado político que satisfaçam as condições necessárias para se inscreverem em curso não conferente de grau académico (em área(s) relacionada(s) com o plano de trabalhos da bolsa). Consideram-se cursos não conferentes de grau académico os previstos na alínea e) do n.º 3 do artigo 4º do Decreto-Lei n.º 74/2006, de 24 de março, na sua redação atual, desde que desenvolvidos em associação ou cooperação entre a instituição de ensino superior e pelo menos uma unidade de I&D, de acordo com o previsto na alínea e) do Artigo 3º do Regulamento de Bolsas de Investigação da FCT.

Os candidatos(as) devem possuir os seguintes requisitos:
- Titular do grau de Mestre em Bioinformática ou áreas afins, ou em Engenharia Biomédica ou Engenharia Biológica com evidência clara de experiência em bioinformática (obrigatório);
- Experiência anterior com manuseamento e manutenção de cultura celular (valorizado);
- Experiência anterior com linguagem de programação, por ex: Python, Matlab, Simulink, R+, Linux, GitHub e SQL (obrigatório);
- Experiência anterior com técnicas e *tools* bioinformáticas (obrigatório);
- Elevado sentido de responsabilidade, organização e método;
- Personalidade pró-ativa;
- Capacidade de trabalhar de forma independente, mas também em equipa;
- Excelente conhecimento de inglês, falado e escrito (extremamente valorizado).

Plano de Trabalhos e Objetivos a atingir
A leucemia linfoblástica aguda (LLA), a doença maligna infantil mais comum, é um cancro agressivo que surge da transformação maligna e expansão clonal progenitores linfoides B ou T. Embora as terapias atuais sejam altamente eficazes, com taxas de sobrevivência a 5 anos que atingem os 80-90%, estas encontram-se associadas a efeitos adversos severos a curto e longo prazo, e a um número significativo de recidivas, frequentemente associadas a mau prognóstico. É de notar que o sucesso terapêutico em adultos fica significativamente aquém do observado em crianças, com apenas 30-40% dos casos a atingirem sobrevivência a longo prazo. Assim sendo, o desafio atual é desenvolver abordagens mais eficazes, tais como estratégias terapêuticas que atuam especificamente nas células leucémicas, minimizando os efeitos adversos associados às terapias convencionais. A maioria dos casos de LLA expressa o recetor de IL-7 (IL-7R), a interação IL-7/IL-7R nas células leucémicas irá promover a sua sobrevivência e proliferação. Dados preliminares indicam a possibilidade de uma nova abordagem terapêutica decorrente do facto da sinalização mediada por IL-7R ser dependente da atividade da esfingosina quinase (*sphingosine kinase* – SK) em células de leucemia, mas não

em precursores linfoides saudáveis. Neste projeto propomos validar esta possibilidade, compreender as razões moleculares para a dependência diferencial da sinalização mediada por IL-7R na atividade da esfingosina quinase entre a leucemia e as células linfoides saudáveis e explorá-las para fins terapêuticos. O candidato selecionado terá de ser extremamente organizado, motivado e pró-ativo e participará em tarefas que incluem:
- Análise de *single cell RNA-seq* de precursores de células B e T recolhidas da medula óssea e do timo, respetivamente, de animais de 12 semanas de idade, para avaliar alterações transcriptómicas provocadas pela deleção de SKs em células linfoides de animais CD2-iCre.SK1fl/fl SK2-/- em comparação com animais controlo SK1fl/fl SK2-/-;
- Análise de *single cell RNA-seq* de CD2-iCre.IL7Rmutwt/fl.SK1fl/fl SK2-/- versus animais CD2-iCre.IL7Rmutwt/fl.SK1wt/fl SK2wt/wt às 12 semanas, quando a maioria dos ratinhos ainda não desenvolve leucemia, mas encontra-se em fase pré-leucémica com evidenciado aumento na capacidade de auto-renovação e bloqueio parcial do desenvolvimento, bem como no momento da morte devido a leucemia (quando a transformação completa já ocorreu);
- Análise de *bulk RNA-seq* de a) uma linha celular de T-ALL (HPB-ALL) responsiva à IL-7 que foi geneticamente modificada para não expressar SK1, SK2 ou SK1 e SK2 usando CrispR-Cas9 versus o controlo negativo correspondente, b) células humanas de T-ALL IL7R+ versus timócitos humanos, e c) células de B-ALL mutantes heterozigóticas para IL7R em ratinhos (que mantêm um alelo *wildtype* e, portanto, ainda respondem à IL-7) versus precursores saudáveis de células B de ratinhos, em resposta à IL-7 na presença ou ausência de inibidores de SK1 (PF-543), SK2 (composto 55) ou pan-SK (composto 49 e SKi) (ou deleção correspondente de SK para células HPB-ALL);
- *Bulk RNAseq* e *whole exome sequencing* de leucemias desenvolvidas em diferentes modelos de ratinho – Vav-iCre.IL7Rmutwt/fl, CD2-iCre.IL7Rmutwt/fl, Mb1-Cre.IL7Rmutwt/fl, CD19-Cre.IL7Rmutwt/fl, pLck-Cre.IL7Rmutwt/fl e CD4-Cre.IL7Rmutwt/fl.

Legislação e regulamentação aplicável: Estatuto do Bolseiro de Investigação (Lei n.º 40/2004, de 18 de agosto, republicada em anexo ao Decreto-Lei n.º 202/2012, de 27 de agosto, alterado pelo ***Decreto-Lei n.º 123/2019, 28 de agosto***), e Regulamentos de Bolsas, Carreiras e de Avaliação de Desempenho do iMM em vigor.

Data prevista de início, duração e condições de renovação: O contrato de bolsa está previsto iniciar em abril de 2024, com duração de 12 meses em regime de exclusividade, eventualmente renovável até ao máximo previsto nos regulamentos aplicáveis, não excedendo o período de elegibilidade do projeto (previsto terminar em 31 de dezembro 2026).

Local de Trabalho e Orientação Científica: O trabalho será desenvolvido no Laboratório Sinalização em Cancro, no iMM, sob a orientação de professor João Barata.

Política de não discriminação e de igualdade de acesso*:* O iMM promove ativamente uma política de não discriminação e de igualdade de acesso e compromete-se a assegurar o cumprimento dos princípios de não discriminação e igualdade pelo que, nessa medida, enuncia que nenhum candidato/a pode ser privilegiado/a, beneficiado/a, prejudicado/a ou privado/a de qualquer direito ou isento de qualquer dever em razão, nomeadamente, de ascendência, idade, sexo, orientação sexual, estado civil, situação familiar, situação económica, instrução, origem ou condição social, património genético, capacidade de trabalho reduzida,

deficiência, doença crónica, nacionalidade, origem étnica ou raça, território de origem, língua, religião, convicções políticas ou ideológicas e filiação sindical.

Ambiente e experiência internacional: A diversidade é um aspeto fundamental da essência do iMM, onde trabalham investigadores e pessoal não investigador, de diferentes nacionalidades, backgrounds e áreas de estudo, que promovem a troca de experiências e interações, contribuindo para o desenvolvimento pessoal e profissional de cada pessoa e para a existência de um ambiente internacional, inclusivo e estimulante.

Núcleo do Bolseiro: O núcleo de acompanhamento a bolseiros funciona às Terças e Quintas Feiras, entre as 08h30 e as 18h00, no Departamento de Recursos Humanos do iMM.

Componentes da Bolsa: ao bolseiro(a) será atribuído um subsídio de manutenção mensal no valor de €1259.64 de acordo com a regulamentação aplicável. Este valor será pago por transferência bancária, no final de cada mês. O(A) bolseiro(a) beneficiará de um seguro de acidentes pessoais para execução das atividades de investigação propostas, bem como o direito à segurança social mediante adesão ao primeiro escalão do regime do seguro social voluntário, se o entender, nos termos do Código dos Regimes Contributivos do Sistema Previdencial de Segurança Social, cujos encargos resultantes das contribuições serão suportados pelo projeto de investigação.

Documentos necessários à candidatura: - Carta de Motivação; - CV pormenorizado; - Certificado de Mestrado; - Carta(s) de Recomendação; - Declaração sob compromisso de honra com indicação de eventual(ais) tipologia(s) de bolsa(s) realizadas e respetiva duração. ***A falta de envio dos documentos e/ou informação determina a rejeição liminar da candidatura.*** Caso ainda não disponham da certidão de conclusão do grau requerido, será aceite declaração sob compromisso de honra dos candidatos em como concluíram as habilitações necessárias para efeitos do concurso, até ao final do prazo de candidatura.

Júri de Avaliação e Seleção: As candidaturas serão apreciadas por um júri constituído pelos Doutores João Taborda Barata (FMUL/IMM), Rita Cascão (IMM) e Rita Fragoso (IMM).

Método de Seleção: Avaliação curricular (50%), Carta de Motivação (40%) e Carta(s) de Recomendação (10%). O Currículo será analisado qualitativamente, no que corresponde ao seu conteúdo e relevância para as tarefas a serem realizadas, tal como experiência na investigação e conhecimento relevante na área do trabalho proposto como descrito no perfil do candidato (50%). A carta de motivação será avaliada no que toca a demonstração de motivação e interesse para as atividades a serem realizadas (25%), bem como domínio escrito da língua inglesa (15%). A(s) carta(s) de recomendação será(ão) avaliada(s) no que diz respeito ao trabalho previamente desenvolvido pelo candidato e que reflita a autonomia, proatividade, responsabilidade, organização e método bem como a capacidade de trabalhar em equipa (10%).

Prazos e apresentação das candidaturas: O concurso encontra-se aberto por um período mínimo obrigatório de 10 dias úteis, **com início a 6 de março e término em 19 de março de 2024.**
As candidaturas deverão ser submetidas através do site do iMM, clicando no botão "Submeter" respeitante à posição em apreço. ***O não cumprimento destes requisitos determina a rejeição liminar da candidatura.***

Instituto de Medicina Molecular
João Lobo Antunes

Notificação dos Resultados: Os resultados serão anunciados num prazo de 90 dias após término do período de submissão das candidaturas, mediante a redação e publicação de uma ata de reunião do júri na página web do iMM em https://imm.medicina.ulisboa.pt/pt-pt/emprego/#results com todo o processo de recrutamento, avaliação e seleção, incluindo a lista dos candidatos excluídos e admitidos, e para estes últimos, a respetiva lista de classificação. Os candidatos admitidos serão notificados via email.

Prazos e procedimentos de audiência prévia e decisão final: Após notificação dos resultados da avaliação, os candidatos dispõem de um período de 10 dias úteis para, querendo, se pronunciarem em sede de audiência prévia de interessados. A decisão final será proferida após a análise das pronúncias apresentadas em sede de audiência prévia de interessados.

Contratualização da bolsa: A concessão da bolsa concretiza-se mediante assinatura de um **contrato** entre o IMM e o(a) bolseiro(a) selecionado(a), e após envio obrigatório dos seguintes documentos: cópia do documento de identificação válido (no caso de cidadãos não-europeus é obrigatório envio de cópia do visto de trabalho, título de residência válido), documento comprovativo da titularidade do grau académico e documento comprovativo de matricula e inscrição no curso não conferente de grau académico.
Para cada período de bolsa, deverá ser elaborado pelo(a) bolseiro(a) um relatório de atividades, e pelo(a) orientador(a) o respetivo parecer.

Lisboa, 5 de março de 2024

A Diretora Executiva do iMM
Prof.ª Doutora Maria Manuel Dias da Mota

worldwide cancer research