



Информация за изпълнение на етап на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
Основна научна област:
Медицински науки
№ на договор:
ДН 13/12 от 20.12.2017
Начална и крайна дата на проекта:
20.12.2017 до 20.12.2020
Заглавие на проекта:
“Изследване на регулацията на неоангиогенезата при напреднал карцином на ларинкса”
Базова организация:
Медицински Университет - София
Партньорски организации:
N/A
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Гл. ас. д-р Тодор Мирославов Попов, дм
Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:
60 000, 00 лева
Интернет страница на проекта (ако има такава):
N/A
Научни публикации по проекта:
Popov TM; Giragosyan S; Petkova V; Marinov Tz; Belitova M; Rangachev J; Kaneva R; Mitev V. Regulatory role of microRNAs in tumor angiogenesis. <i>Acta Medica Bulgarica</i> [in press]
Giragosyan S; Petkova V; Popov TM; Kaneva R; Mitev V. The role of miRNAs and lncRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma. <i>Folia Medica</i> [in press]
Popov TM, Giragosyan S, Petkova V, Marinov Tz, Belitova M, Stoyanov O, Popova D, Kaneva R Proangiogenic signature in advanced laryngeal carcinoma after microRNA expression profile. <i>Angiogenesis</i> [submitted]
Petkova V, Giragosyan S, Popov T, Rangachev J, Mitev V, Popova D, Kaneva R (2019) MicroRNA proangiogenic signature of advanced laryngeal carcinoma after global microarray profiling 4th EACR Conference Cancer Genomics, Cambridge



Описание на очакваните резултати по проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Досегашната ни работа в областта на ангиогенезата при карцинома на ларинкса показва уникални за този тумор характеристики, неописвани при други карциноми в литературата. Очакваме, че изследвайки целия микроРНК профил при карцинома на ларинкса, ще разкрием кои микроРНК-и участват в регулацията на процесите на неоваскуларизация, нови корелационни зависимости и по този начин ще обогатим фундаменталните знания в тази сфера. Допълнителен фокус на изследванията ни ще е именно липсата на HIF „превключване“ при карцинома на ларинкса и регулаторната роля на микроРНК-ите специално за този фенотип на неоваскуларизация. Очакваме да докажем и хетерогенност на профила на неоангиогенеза в зависимост от отдалчеността на туморната тъкан от богатия на кислород лумен на ларинкса. Нашето изследване не само ще даде значими нови данни за общата регулаторна рамка, но и ще потърси наличие на хетерогенност на ангиогенезата при различна отдалеченост (дълбочина) на туморната тъкан от лумена на ларинкса. Това би било база за допълнителни изследвания върху значението на големината на тумора в дълбочина и повлияването му от комбинирана лъче- и химиотерапия. Т.е. степента на хетерогенност на ангиогенезата би могла да бъде основен фактор при селекцията на пациенти дали биха били подходящи за органосъхраняващи протоколи или да бъдат насочвани за класическо оперативно лечение.

Друга основна насока на проекта е търсенето на хетерогенност в съседната на тумора нормална тъкан. От десетилетия е припозната теорията за „канцеризация“ на полето – т.е. на молекулно ниво всички клетки от лигавицата търпят определени изменения, с което се повишава стохастичният ефект за поява на малигнено заболяване. С тази теория се обяснява и появата на последващи нови огнища след 5, 10 или 15 години след успешното излекуване на дадена малигнена лезия. Данните от настоящия проект биха потвърдили или отхвърлили хипотезата ни, че първичния тумор влияе по паракринни механизми върху съседната нормална тъкан и допълнително повишава дирегулацията ѝ на молекулно ниво, репективно увеличава шанса за поява на нови огнища на по-късен етап. Ако тази хипотеза се потвърди, то цялостната концепция при определянето на резекционните линии може да бъде променена.



Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
<i>Базова организация:</i>	
Медицински Университет - София	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
Гл. ас. д-р Тодор Мирославов Попов, дм	
<i>Участници:</i>	
Силва Гаро Гирагосян (ДО) (МУ) Вероника Йорданова Петкова (ДО) (МУ) Дарина Людмилова Качакова-Йорданова, дб (ПД) (МУ) Доц. Д-р Юлиян Рангачев, дм Проф. Диана Попова, дмн Акад. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн Проф. д-р Радка Петрова Кънева, дб	
<i>Партньорска организация:</i>	
N/A	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник като включите и участниците, които са работили по проекта не през целия период за изпълнение на проекта

² Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).



Постигнати резултати от изпълнението на проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)

Към края на първи етап от проекта са изпълнени всички поставени предварително задачи като са събрани необходимите проби от пациенти с напреднал ларингеален карцином. Направен е глобален микроРНК профил на съответния брой проби. Данните са анализирани с помощта на специализиран софтуеър и съответно са сведени до значими резултати. От глобалния микроРНК профил и получените статистически значимо дисрегулирани молекули са отидиференцирани тези, които участват по литературни данни в процесите на ангиогенеза и по този начин за първи път в литературата се представя специфичния проангиогенен профил на напредналия карцином на ларинкса.

Допълнително тези микроРНК-и бяха изследвани за хетерогенност в туморната тъкан (повърхност контактна на лумена, т.е. контактна на кислородна среда, спрямо дълбочина на туморната тъкан), но не бяха открити статистически значими разлики. Описвайки проангиогенния микроРНК подпис на ларингеалния карцином обогатяваме фундаменталните знания в тази сфера и по конкретно знанието за регулаторната рамка на процесите на ангиогенеза и ролята на микроРНК молекулите в нея. Друга важна насока е значимостта на неоангиогенезата и нивата на хипоксия в тумора за отговора му към комбинирана химио- и лъчетерапия. От установените дисрегулирани микроРНК молекули от микрочиповия анализ, единствената дисрегулирана микроРНК-а, от всички познати регулатори на т.нар. HIF-превключване е miR-210, която е силно свръхекспресирана по наши данни в карцинома на ларинкса. Това потвърждава и дава нови доказателства за нашата хипотеза (вече публикувана при предишни наши изследвания), че напредналият ларингеален рак е в постоянно "молекулярно състояние" на остра хипоксия и HIF-1 α има водеща роля в стимулирането на ангиогенезата, HIF превключването не се проявява, HIF-3 α и неговият регулаторен ефект е напълно потиснат.

Друга важна изследвана от нас характеристика е хетерогенността в полето на канцеризация. Доказваме, че е налична група от дисрегулирани микроРНК-и, които са статистически променени в нормална перитуморна ларингеална лигавица спрямо далечна нормална такава. При статистически анализи се доказва градиентна дисрегулация с пик в областта на тумора, по-лека степен на дисрегулация в съседната нормална ларингеална лигавица и пълно нормализиране в далечната такава. Това откритие е от изключителна важност за разбирането ни за полето на канцеризация, като с него ние отхвърляме неговата монохромност, а доказваме наличие на градиент, т.е. повишена дисрегулация на молекулярно-клетъчно ниво, повишаваща се с приближаването към туморната тъкан. Градиентът и сигнификантните разлики при тази установена от нас група от микроРНК-и е и показател, че хистологично чисти граници/резекционни линии могат да бъдат на молекулярно ниво патологични.