

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти – 2022 г.
Основна научна област:
Биологически науки
№ на договор: КП-06-М-61-5
BG-175467353-2022-03-0062
Начална дата на проекта и срок на договора:
Декември 2022/24 месеца
Заглавие на проекта:
Изследване на влиянието на АТМ инхибитори и хипоксия върху динамиката на поправка на ДНК, секрецията на извънклетъчни везикули и стимулацията на ангиогенезата при ракови клетки
Базова организация:
Институт по Молекулярна биология “Акад. Румен Цанев”, Българска Академия на Науките
Партньорски организации:
няма
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
гл. ас. д-р Радослав Александров Александров
Общ размер на договореното финансиране:
40 000.00 лв.

Резюме на проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

В световен мащаб раковите заболявания са на второ място по смъртност след сърдечно-съдовите, поради което тяхното социално и икономическо въздействие е значително. В глобален план се отделят съществени финансови ресурси за изследване на раковите заболявания и търсене на нови противоракови терапии, които са едновременно по-ефективни и по-щадящи за онкоболните пациенти. В резултат на интензивни изследвания на биологията на рака през последните няколко десетилетия в клиничната практика навлязоха съществено подобрени терапевтични протоколи или изцяло нови подходи за лечение, носещи значителни ползи за раковоболните пациенти. Въпреки това, ракът е пословично труден за лечение, тъй като обхваща повече от няколкостотин различни заболявания, всяко със собствено място на възникване, генетични характеристики и специфични отличителни белези. Следователно по-доброто разбиране на биологията на рака и търсенето на нови молекулярни механизми, които биха могли да бъдат таргетирани в раковите клетки, е една от най-важните задачи пред биомедицинските науки в момента. Настоящото проектно предложение има за цел да изследва ефектите от инхибирането на АТМ и хипоксията, както поотделно, така и в комбинация, върху някои от най-важните отличителни характеристики на раковите клетки, а именно присъщата им генетична нестабилност, количеството и съдържанието на извънклетъчните везикули, които те секретират, и ефекта на тези извънклетъчни везикули върху образуването на нови кръвоносни съдове, предназначени да подхранват нарастващия тумор.

Първият работен пакет има за цел да изследва ефектите на инхибирането на АТМ и хипоксията върху динамиката на ключови белтъци, участващи в поправката на ДНК, на места на ДНК увреждания в живи ракови клетки. Активността на АТМ - протеин киназа, която има централна роля в поправката на двойноверижни скъсвания в ДНК, активирането на чекпойнт контрола на клетъчния цикъл и реакцията към оксидативен стрес, може да бъде инхибирана с помощта на нискомолекулни съединения (АТМ инхибитори, АТМi). Хипоксията, т.е. намалено снабдяване с кислород на клетките и тъканите, може да има значителен ефект върху клетъчния метаболизъм, а оттам и върху ефективността на поправката на ДНК. Механизмите за поправка на ДНК включват няколкостотин вида белтъчни молекули, които откриват и поправят уврежданията, настъпили в ДНК, в точно определена последователност от молекулни събития. Промяната на реда на натрупване на тези белтъци в резултат на външно въздействие би имала огромно влияние върху координацията и ефективността на процеса на поправка на ДНК, съответно и върху жизнеспособността на раковите клетки.

Вторият работен пакет ще изследва количеството и съдържанието на извънклетъчните везикули (ИКВ), които се секретират от ракови клетки, третирани с АТМi и/или изложени на хипоксия. ИКВ са малки мембранно-ограничени везикули, които се секретират от ракови клетки и съдържат сигнални молекули, които сигнализират на други клетки и по този начин могат да стимулират клетъчната пролиферация, клетъчната адхезия и миграция и ангиогенезата, като по този начин промотират туморогенезата и метастазирането.

Третият работен пакет ще изследва ефектите на ИКВ, изолирани от ракови клетки, третирани с АТМi и/или изложени на хипоксия, върху миграционния потенциал и ангиогенезата, осъществявана от ендотелни клетки. Бързорастящите тумори се намират в условия на хипоксия и недостатъчно снабдяване с хранителни вещества поради липса на кръвоносни съдове, т.е. растежът на тумора изпреварва ангиогенезата. Следователно образуването на нови кръвоносни съдове е предпоставка за по-нататъшен растеж на тумора и важен физиологичен процес, който може да бъде потиснат при раковоболни пациенти.

Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
<i>Базова организация:</i>	
Институт по молекулярна биология “Акад. Румен Цанев”, Българска Академия на Науките	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
гл. ас. д-р Радослав Александров Александров	Постдокторант
<i>Участници:</i>	
ас. д-р Александър Емилов Александров	Млад учен
ас. Петър-Богомил Валентинов Кънев	Млад учен
д-р Соня Николова Апостолова – ИБФБМИ-БАН	Постдокторант
ас. Ирина Йорданова Георгиева – ИБФБМИ-БАН	Докторант

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).