

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2022 г.
Основна научна област:
Медицински науки
№ на договор:
Начална дата на проекта и срок на договора:
Заглавие на проекта:
Роля на хипоксията в автофагията и възпалението като двигатели на лекарствена резистентност при колоректален карцином
Базова организация:
Медицински университет - Пловдив, Научноизследователски институт към МУ-Пловдив
Партньорски организации:
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
професор, дм, дмн, д-р Виктория Сарафян - Озаян
Общ размер на договореното финансиране:
199 330,00 лв.

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

Дефинитивното лечение на колоректалния карцином (КРК) разчита на ефективна химиотерапия и превенция на метастазите, които са основната причина за смъртността. Освен придобити мутации, епигенетични промени и свръхекспресия на ефлуксни помпи, злокачествените клетки стават резистентни към терапия и в резултат на промени в туморната микросреда (ТМЕ). Доказано е, че хипоксията в ТМЕ играе роля в инициирането на тумора, прогресията и отговора към лечението. Ефектът от понижени нива на кислород върху клетъчното оцеляване при химиотерапия се базира на активиране на HIF-1 α и последващо регулиране на миРНК и определени сигнални пътища. Обсъжда се също и ролята на хипоксията в задействането на автофагията (като защитен механизъм) и на възпалението като важни патогенетични процеси. Молекулярният механизъм, чрез който хипоксията контролира ключови гликопротеини на автофагията (LAMP протеини) и на възпалението (YKL-40), не е изследван в контекста на лекарствения отговор. Освен това, регулирането на тези протеини и процеси от миРНК и потенциалната терапевтична модулация на автофагията и възпалението в комбинация със стандартна химиотерапия също не са проучени.

Нашата научна хипотеза приема, че хипоксията може да доведе до лекарствена резистентност чрез активиране на автофагията и на провъзпалителни протеини с участието на миРНК като регулатори, контролиращи тези процеси. Целта на проекта е да се изследва оста „хипоксия - миРНК - автофагия/възпаление“ при КРК в контекста на химиотерапевтичния отговор. Чрез проследяване ефекта от инхибирането на някои от ключовите играчи в тази ос с идея за преодоляване на лекарствената резистентност, могат да бъдат идентифицирани нови терапевтични таргети при КРК. Това от своя страна ще подобри лекарствения отговор и прогнозата при КРК. За да анализираме нашата хипотеза, ще използваме стандартни КРК клетъчни линии, отгледани в монослое, иновативни 3D биопринтирани *in vitro* модели, за които е показано, че представят по-добре ТМЕ, и първични проби от пациенти. Първо ще извършим биоинформатичен анализ, изследващ експресията на гените за LAMP-1, LAMP-2, HIF-1 α , LC3, Beclin, YKL-40, PD-L1 и за други протеини, участващи в автофагия/възпаление в публично достъпни бази-данни (TCGA). Ще проверим как те могат да бъдат регулирани от миРНК и тяхното значение за прогнозата/преживяемостта при КРК. След това ще сравним реакцията на набор от химиотерапевтици при нормоксия и хипоксия и нивата на експресия на предварително дефинираните гени от биоинформационния анализ. На следващ етап планираме да потвърдим ролята на тези молекули чрез модулиране на техните нива (чрез нокдаун с помощта на siRNA и/или CRISPR/Cas нокаут или чрез използване на mimics или antagomiRs за миРНК). В настоящия проект, чрез прилагане на иновативни съвременни методи и технологии включително масцитометрия и РНК-секвениране, ще проучим дали някои ключови играчи в оста „хипоксия-миРНК-автофагия/възпаление“ са способни да модулират отговора на туморните клетки към химиотерапия. Така бихме могли да идентифицираме потенциални таргети за нови лекарствени стратегии при КРК.

Членове на научния колектив

Организации/участници¹	Бележка²
Базова организация:	
Медицински университет - Пловдив Научноизследователски институт към МУ-Пловдив	
Ръководител на научния колектив	
проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн	
Участници:	
Ас. Цветомира Иванова, дб	У
Гл. ас. Йордан Сбирков, дб	У
Гл. ас. Николай Мехтеров, дб	У
Доц. Мария Казакова, дб	У
Доц. д-р Дориян Диков, дм	У
Доц. д-р Николай Белев, дм	У
Гл. ас. д-р Бойко Атанасов, дм	
Д-р Божидар Вергов	Докторант, МУ
Д-р Диана Моландер	Докторант, МУ
Васил Джаров	
Валентин Дичев	МУ
Тодор Пепелов	МУ
Prof. Emanuela Signory, PhD - консултант	Студент, МУ
Prof. Michael Ausserlechner, PhD - консултант	УЧ
	УЧ
Партньорска организация:	
Участници:	
Партньорска организация:	
Участници:	
Партньорска организация:	
Участници:	

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).