

## Информация за финансиран на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2021 г.
<b>Основна научна област:</b>
БИОЛОГИЧНИ НАУКИ
<b>№ на договор:</b>
<b>Начална дата на проекта и срок на договора:</b>
<b>Заглавие на проекта:</b>
Ролята на високоподвижния белтък HMGB1 и ключови матрикс-металопротеинази в индуцирането на епително-мезенхимна клетъчна трансформация (EMT) в 2D и 3D клетъчни ракови модели.
<b>Базова организация:</b>
Институт по Молекулярна Биология „Акад. Румен Цанев“ – Българска Академия на Науките
<b>Партньорски организации:</b>
Няма
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Гл. Ас. Йордана Тодорова, PhD.
<b>Общ размер на договореното финансиране:</b>
120 000 лв.

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

Ракът е социално значимо заболяване, което като причина за смъртност е на второ място след сърдечно-съдовите заболявания. Злокачествена неоплазия е общо наименование на групата заболявания, свързани с аномален растеж на клетките с потенциал за навлизане или разпространение в други части на тялото – метастази. Основен процес, който води до метастазиране е епително-мезенхимната трансформация /EMT/. EMT се отнася до трансформацията на диференцирани епителни клетки в недиференцирани мезенхимни стволови клетки. Този процес играе ключова роля в развитието на метастази при карциноми. Високо подвижния протеин от група В1 (HMGB1) може да участва пряко в процеса на метастазиране чрез способността си да индуцира клетъчна миграция, като модулира адхезивните свойства на клетките, което води до промяна на компонентите на извънклетъчната матрица. Ключова роля сред тези компоненти играят ензимите матрикс металопротеинази (ММР). Те са основната група ензими, участващи в разграждането и ремоделирането на извънклетъчния матрикс и играят решаваща роля както в процесите на развитие на различни тъкани, така и в канцерогенезата. ММРs са свързани с EMT при прогресия на рака чрез няколко различни механизма: а) повишените нива на ММРs в микросредата на тумора могат директно да индуцират EMT в епителните клетки; (b) раковите клетки, които са подложени на EMT, могат да произведат повече ММРs, улеснявайки клетъчната инвазия и метастази. Положителната корелация между нивата на експресия на HMGB1 и някои ММРs ни мотивира да изследваме връзките между тези протеинови фактори и да проследим биохимичните пътища, които се задействат при тези взаимодействия. Освен това, индуцираната от HMGB1 клетъчна миграция преминава през RAGE-активирани сигнални пътища. В този случай е любопитно да се види кои фактори водят до разширен ефект на ММР върху компоненти на извънклетъчния матрикс. В последните години все по актуален е въпросът за търсене на успешен модел за провеждане на експерименти в условия близки до *in vivo* среда. Настоящите двуизмерни (2D) *in-vitro* клетъчни модели на туморогенеза са недостатъчни, за да възпроизведат сложността на *in-vivo* микросредата. Следователно генерирането на функционални триизмерни (3D) конструкции е основна предпоставка за формиране на многоклетъчни туморни сфероиди за изучаване на основните патологични механизми. В това проучване ние искаме да се съсредоточим върху две основни точки:

1. Получаване на 3D клетъчни модели, включващи ракови клетки, вградени в хидрогелове.
2. Определяне на потенциалните ползи от прилагането на 3D клетъчните модели при изучаване процесите на EMT и прогресията на рака и метастазите .

Нашата хипотеза е, че индуцирането на EMT в 3D клетъчните модели на раковите клетки, може да осигури полезен модел за изучаване на противоракови терапевтични средства срещу метастази.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Проблемите, разгледани в този проект са от важно фундаментално научно и обществено значение, тъй като са свързани с осветляване механизмите на метастазиране. Задълбоченото изучаване на промоторите и медиаторите на патогенната епително-мезенхимна трансформация ще подпомогне насочена регулация на този процес и са в основата при разработване на нови подходи при лечение на метастази. Още повече - изучаването на EMT в 3D клетъчни ракови модели може да възпроизведе този процес в условия близки до *in-vivo* микросредата и да позволи още по-успешно разработване на противоракови терапевтични средства.

## Членове на научния колектив

Организации/участници <sup>1</sup>	Бележка <sup>2</sup>
<b>Базова организация:</b>	
Институт по Молекулярна Биология - БАН	
<b>Ръководител на научния колектив</b>	
Гл. Ас. Йордана Тодорова	Учен(главен асистент)
<b>Участници:</b>	
Проф. Д-р Ива Угринова.....	Учен (професор)
Гл.ас. Шазие Юсеин-Мяшкова.....	Учен (главен асистент)
Гл.ас. Мария Петрова.....	Учен (главен асистент)
Ас. Мария Шрьодер.....	Докторант
Ас. Александър Цинцаров.....	Докторант
Ас. Десислава Владимирова.....	Млад учен
Ас. Златина Влахова.....	Млад учен
Ас. Лазар Лазаров.....	Студент
Ас. Александър Душков.....	Студент
<b>Партньорска организация: не</b>	
<b>Участници:</b>	
<b>Партньорска организация: не</b>	
<b>Участници:</b>	
<b>Партньорска организация: не</b>	
<b>Участници:</b>	

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).

