

**Titlul proiectului: "Studiul imunogenomic al expresiei si rolului functional al unor molecule de adeziune celulara (CAM) asociate cancerului colorectal"**

**Acronim: COLOCAM**

**Nr. contract:** PNII 42-173/2008

**Perioada de desfasurare:** 1.10.2008 – 1.10.2011

**OBIECTIVELE GENERALE ALE PROIECTULUI:**

- Analiza expresiei genice a unor CAM/TAA prin RT-PCR si corelarea profilului individual al expresiei genice cu expresia proteinei codificate, evaluata prin metode imunochimice (IHC, citometrie in flux), precum si cu gradul de proliferare a tumorii, dinamica ciclului celular si nivelul apoptozei, cu evolutia clinica a pacientilor;
- Modularea expresiei genice/proteice si rolului functional al CAM/TAA luate in studiu in liza celulelor tumorale colorectale.;
- Crearea unui model experimental in scopul validarii mecanismelor celulare si moleculare implicate in progresia tumorală si rezistenta la tratament al tumorilor colorectale utilizand pe linii celulare.

**Rezumatul proiectului**

Proiectul propus reprezinta un studiu complex, interdisciplinar, in concordanta cu prioritatile din cercetarea biomedicala pe plan international si ale Programului National de Proiecte de Cercetare de Excelenta in domeniul sanatatii. Activitatea desfasurata in parteneriat in cadrul acestui proiect isi propune sa realizeze si sa consolideze o retea integrata de cercetare in domeniul caracterizarii mecanismelor celulare si moleculare ce contribuie la proliferarea, diseminarea si metastazarea cancerelor colorectale (CRC) prin implicarea molecule de adeziune celulara (CAM), precum si translationarea rezultatelor in clinica. Prin obiectivele si activitatile de cercetare propuse propunerea de proiect se incadreaza in directiile: 4.1.1 Dezvoltarea cunoasterii sistemelor biologice integrative ale fiintei umane, si 4.1.3 Metode de investigatie și interventionale bazate pe medicina moleculara si celulara, genomica si proteomica.

Adeziunea celulara este o componenta de baza a migrarii si recunoasterii celulare, fiind implicata in proliferare, diferentiere, apoptoza, raspunsul imun si inflamator. Distrugerea adeziunii normale contribuie la cresterea migrarii si proliferarii celulelor tumorale,

conducand la invazie si metastazare, astfel ca in prezent evaluarea expresiei CAM la nivelul celulelor tumorale si stabilirea inter-relatiei intre expresia CAM si progresia tumorală reprezinta o tema prioritara in domeniul imunologiei tumorale. In plus, multe dintre CAM au fost descrise drept antigene asociate tumoral (TAA), putand fi utilizate drept markeri tumorali si tinte in imunoterapia cancerului. Cunoasterea relatiei dintre moleculele implicate, a mecanismelor de reglare a expresiei genice si proteice, precum si a functiilor acestora, efectului unor agenti terapeutici (citokine, agenti oncolitici) asupra proliferarii, inducerii apoptozei si lizei celulelor tumorale are o potentiala valoare diagnostica si prognostica a evolutiei bolii, dar si privind raspunsul tumorilor la terapia oncolitica..

**Scopul** acestui proiect este de a implementa metodele de imunogenomica in studiul cancerului colorectal in scopul caracterizarii expresiei genice/proteice a moleculelor de adeziune celulara, respectiv a antigenelor asociate tumoral (CAM/TAA) si implicarii lor in reglarea interactiei dintre celulele tumorale si sistemul imun al gazdei in vederea descifrării mecanismelor care guverneaza sistemele biologice, ca si al optimizarii prognosticului bolii.

Proiectul prezinta doua **directii principale de cercetare:**

- 1) analiza unele mecanisme celulare si moleculare ce guverneaza adeziunea celulara in cancerul colorectal in care sunt implicate unele CAM/TAA;
- 2) modularea expresiei genice si proteice a CAM/TAA, a rolului lor functional de catre diversi stimuli in scopul imbunatatirii raspunsului la tratamentul directionat catre inhibarea specifica a expresiei anumitor factori celulari responsabili de proliferarea celulara tumoral si procesele de metastazare si angiogeneza, dar si al diagnosticului precoce si prognosticului evolutiei bolii.

In acest scop ne propunem realizarea urmatoarelor **obiective:**

- Analiza expresiei genice a unor CAM/TAA prin RT-PCR si corelarea profilului individual al expresiei genice cu expresia proteinei codificate, evaluata prin metode imunochimice (IHC, citometrie in flux), precum si cu gradul de proliferare a tumorii, dinamica ciclului celular si nivelul apoptozei, cu evolutia clinica a pacientilor;
- Modularea expresiei genice/proteice si rolului functional al CAM/TAA luate in studiu in liza celulelor tumorale colorectale.;
- Crearea unui model experimental in scopul validarii mecanismelor celulare si moleculare implicate in progresia tumorală si rezistenta la tratament al tumorilor colorectale utilizand pe linii celulare.

**Concluzii:** Proiectul deschide directii noi de cercetare si promovare a colaborarii multisectoriale si multidisciplinare, inscriindu-se in obiectivele strategice cuprinse in Programul National de Cercetare-Dezvoltare si ale Programului Cadru VII al UE. Proiectul intentioneaza sa transforme metode moderne, utilizate pe plan international in studii imunologice si de biologie moleculara (culturi celulare, analiza imunohistochimica, citometrie in flux, secventierea genelor, real-time PCR, teste de citotoxicitate, spectrofluorimetrie, chemiluminescenta) in instrumente de orientare a tratamentului oncologic. Datele obtinute vor permite definirea gradului de agresivitate al fiecarii tumori, fiind utile clinicilor cu profil oncologic in scopul elaborarii unor noi tehnici de diagnostic si prognostic al bolii, si avand un impact economic si social important, conducand la cresterea starii de sanatate a populatiei