

Číslo projektu:

UK/3040/2025

Number of project:

UK/3040/2025

Názov projektu:

Pohlavné rozdiely v spektre miRNA prítomných v cirkulácii pacientov s kolorektálnym karcinómom a ich funkčné prepojenie s reguláciou nádorovej progresie

Name of the project:

Sex dependent differences in plasma miRNA spectrum in patients with colorectal cancer and their role in cancer progression

Abstrakt:

Kolorektálny karcinóm (KRK) patrí medzi z najrozšírenejšie nádorové ochorenia s prevahou incidencie u mužov. Iniciácia a priebeh KRK sú ovplyvňované dereguláciou cirkadiálneho systému a miRNA. Naše predchádzajúce výsledky poukázali na to, že recipročný vzťah medzi cirkadiálnym systémom a miRNA prispieva ku generovaniu pohlavných rozdielov v KRK. Hlavným cieľom projektu je zistiť či a akou mierou regulácie vznikajúce interakciami cirkadiálneho systému s miRNA súvisia s hladinami pohlavných hormónov. Za účelom realizácie projektu máme k dispozícii vzorky plazmy, nádorového a priľahlého tkaniva od pacientov s KRK, ktoré boli zozbierané v spolupráci s 1. chirurgickou klinikou LF UK a UNB a hladiny pohlavných hormónov v krvi. Z plaziem pacientov, ktorí boli rozdelení do klastrov podľa hladín 17 β -estradiolu (E2) a veku, bude vyizolovaná exozomálna RNA a pre každý klastor bude určené spektrum miRNA NGS sekvenáciou. Zistíme, ktoré miRNA v plazme sú asociované s pohlavím a/alebo hladinami pohlavných hormónov. Spektrum miRNA budeme korelovať aj s vekom a klinicko-patologickými charakteristikami pacientov. Pre validované a signifikantne korelovateľné miRNA vyhladáme cieľové gény pomocou databázy TargetScan. Pre cieľové gény budú zistené regulačné dráhy (databáza Panther) a ich expresia bude analyzovaná v tkanivách. Zistíme, ktoré miRNA interagujú s cirkadiálnym systémom. Výsledkom bude identifikácia spektra miRNA v plazme a miery jeho korelácie s génovou expresiou v tkanivách. Zistíme, že či tieto vzťahy vykazujú od pohlavia a/alebo pohlavných hormónov závislé výsledky. Výsledky napomôžu diagnostike a personalizácii liečby a k možnému využitiu selektívnych agonistov E2 receptorov v liečbe KRK.

Abstract:

Colorectal cancer (CRC) is a prevalent malignancy, with a higher incidence in men. Initiation and progression of CRC was associated with deregulation of the circadian system and miRNAs. Our previous findings implicate the role of interactions between the circadian system and miRNA mediated regulation in generation of male CRC prevalence. The main aim of our project is to determine role of sex hormones in this process. To fulfil this task, we intend to use plasma, colorectal tumour, and adjacent tissue that were collected in collaboration with 1st Department of Surgery at the LF UK and UNB. We are also provided with information about plasma sex hormones of probands. Exosomal RNA will be isolated from plasma samples and clustered based on 17 β -estradiol (E2) levels and age. miRNA spectrum will be determined for each cluster using next-generation sequencing. We will identify which plasma miRNAs are associated with sex and/or sex hormones levels. miRNA profiles will be correlated with age and clinicopathological characteristics of the patients. For validated and significantly correlated miRNAs, target genes will be identified using TargetScan

database. Regulatory pathways will be linked to miRNA target genes with the use of Panther database and gene expression will be analysed in tissue samples. We will identify miRNAs interacting with the circadian system functioning. The expected outcome is to determine plasma miRNA spectrum and its correlation with gene expression in tissues. We will elucidate whether these relationships exhibit sex and/or sex hormone-dependent patterns. Our findings will contribute to diagnostics, personalized treatment, and the potential use of selective E2 receptor agonists in CRC therapy.