**Załącznik nr 1A do SIWZ**

**Wykaz przykładowych zadań badawczych i projektów naukowych**

**PROJEKTY FINANSOWANE Z DOTACJI STATUTOWEJ / SUBWENCJI**

**Przykład 1**

Przedmiot badania (tytuł): Modelowanie molekularne enzymu reduktazy karbonylowej (CBR-1)
w oparciu o oddziaływania z inhibitorami

Okres realizacji: 2018

Opis projektu: Antybiotyki antracyklinowe (m.in. doksorubicyna) stanowią powszechnie wykorzystywaną w chemioterapii chorób nowotworowych grupę leków. Ich stosowanie obarczone jest ryzykiem wystąpienia działania kardiotoksycznego u pacjentów, jak również ze zjawiskiem nabywania oporności wielolekowej komórek nowotworowych. Występowaniu obu efektów ubocznych sprzyja powstawanie metabolitów antracyklin (głównie doksorubicynol), pojawiających się w organizmie pacjenta. Metabolity powstają w wyniku działania między innymi enzymu reduktazy karbonylowej (CBR-1), który katalizuje przekształcenie doksorubicyny do doksorubicynolu. CBR-1 może stanowić potencjalny cel biologiczny, którego farmakologiczne zablokowanie może poprawić skuteczność i bezpieczeństwo terapii doksorubicyną. Celem zadania jest budowa i optymalizacja modeli konformacyjnych enzymu, opisujących jego oddziaływania z różnymi klasami inhibitorów. Modele będą stanowiły pomoc przy projektowaniu w oparciu o strukturę celu biologicznego nowych inhibitorów CBR-1. Badania struktury enzymu CBR-1 oraz jego ligandów metodami in silico przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat tego celu biologicznego. Efektem naukowym będzie zrozumienie wymagań strukturalnych stawianych efektywnym inhibitorom CBR-1. Źródłem informacji będą modele celu biologicznego, opracowane przy użyciu struktur krystalicznych i zoptymalizowane pod katem oddziaływań ze znanymi inhibitorami. Rezultatem badań będzie opracowanie narzędzia - zestawu nowych modeli CBR-1 - opracowanych przy pomocy aktualnie dostępnych danych teoretycznych i najnowszych struktur krystalicznych. Modele mogą zostać wykorzystane w przyszłości na etapie komputerowo wspomaganego projektowania nowych, oryginalnych inhibitorów, których potwierdzona aktywność może stanowić podstawę zgłoszenia patentowego i ewentualnej komercjalizacji. Badania struktury enzymu CBR-1 oraz jego ligandów metodami in silico przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat tego celu biologicznego. Efektem naukowym będzie zrozumienie wymagań strukturalnych stawianych efektywnym inhibitorom CBR-1. Źródłem informacji będą modele celu biologicznego, opracowane przy użyciu struktur krystalicznych i zoptymalizowane pod katem oddziaływań ze znanymi inhibitorami.

**Przykład 2**

Przedmiot badania (tytuł): Nowe materiały w rekonstrukcji ubytków przegrody nosa

Okres realizacji: 2018

Opis projektu: Perforacja przegrody nosa jest jednym z częściej obserwowanych powikłań chirurgicznej korekty skrzywionej przegrody nosa, zmian pourazowych, choroby Wegenera itd. Ubytek przegrody jest przyczyną nawracających krwawień z nosa, upośledzonej wentylacji przez nos oraz jest u podłoża subiektywnego dyskomfortu w trakcie oddychania. Dotychczas nie opracowano skutecznej metody rozwiązania tego problemu chirurgicznego. Celem planowanych badań jest ustalenie parametrów biochemicznych oraz właściwości biotechnicznych chrzęstno-kostnej tkanki przegrody nosa oraz sprecyzowanie wymagań jakie powinien posiadać biomateriał, będący elementem rusztowania w rekonstrukcji ubytków przegrody nosa. Określenie wymagań jakie powinien posiadać biomateriał wspomagający rekonstrukcję chrząstki przegrody nosa pozwoli w przyszłości na utworzenie odpowiedniego biopodłoża wspomagającego zamkniecie ubytku. Celem szczegółowym jest wskazanie parametrów, w oparciu o które można zaprojektować na drodze inżynierii tkankowej biomateriał naśladujący strukturę i biologiczne właściwości szkieletu przegrody nosa. Proponowany projekt badawczy nie znajduje ostatecznego rozwiązania w dostępnym piśmiennictwie. Opisywane są metody rekonstrukcji ubytku przegrody nosa własnymi tkankami pacjenta (płat wolny, uszypułowany, komórki macierzyste) lub materiałami syntetycznymi ( np. obturator ubytku przegrody nosa z kauczuku silikonowego) które jednak nie przynoszą zadowalającego efektu. Wyniki prowadzonych badan będą upowszechnione w postaci publikacji oraz doniesień na zjazdach krajowych i zagranicznych. Określenie właściwości biomechanicznych i biochemicznych chrząstki przegrody nosa będące punktem wyjścia nad stworzeniem nowych innowacyjnych, warstwowych podłoży dla regeneracji i rekonstrukcji elementów chrzęstnych przegrody nosa. Poprawa stanu miejscowego u chorych z pooperacyjną, pozapalną lub pourazową perforacją przegrody nosa. Proponowany projekt badawczy nie znajduje ostatecznego rozwiązania w dostępnym piśmiennictwie. Opisywane są metody rekonstrukcji ubytku przegrody nosa własnymi tkankami pacjenta (płat wolny, uszypułowany, komórki macierzyste) lub materiałami syntetycznymi ( np. obturator ubytku przegrody nosa z kauczuku silikonowego) które jednak nie przynoszą zadowalającego efektu. Wyniki prowadzonych badan będą upowszechnione w postaci publikacji oraz doniesień na zjazdach krajowych i zagranicznych.

**Przykład 3**

Przedmiot badania (tytuł): Indukcja i ocena glikolizy w makrofagach typu M1/M2

Okres realizacji: 2018

Opis projektu: Chociaż badania nad metabolizmem komórek odpornościowych sięgają kilkudziesięciu lat, dopiero w ostatnich latach odkryto ścisłe powiązanie między ich metabolizmem a funkcją. Istnieją wyraźne różnice metaboliczne między makrofagami M1 i M2. Makrofagi M1 i aktywowane prze LPS lub IFNγ biorą udział w infekcjach bakteryjnych. Makrofagi M2 mogą być aktywowane poprzez sygnały związane z infekcjami pasożytniczymi, takimi jak cytokiny IL4 i IL13 oraz uczestniczą w procesach gojenia się ran. Wykazano również, że makrofagi naciekające guzy nowotworowe (TAM tumor associated macrophages) należą do typu M2. Natomiast środowisko biofilmu w zakażeniach bakteryjnych indukuje typ M1(biofilm associated macrophages). Ze względu na zapotrzebowanie energetyczne makrofagów, makrofagi M1 przeprowadzają glikolizę natomiast M2 fosforylację oksydacyjną. Celem badania jest opracowanie modelu badawczego in vitro umożliwiającego porównanie i regulację metabolizmu glukozy z aktywnością sekrecyjną W literaturze opisane są różne metody indukcji oraz detekcji glikolizy, nie ma jednak doniesień na temat dokładności i powtarzalności opisywanych metodologii. Porównanie opisywanych w publikacjach naukowych metod w jednym modelu eksperymentalnym pozwoli na wybór najlepszej i wykorzystanie jej w realizacji kolejnych etapów projektów badawczych Katedry Immunolog. Ponadto prowadzone badania zostaną wykorzystane w przygotowaniu rozprawy doktorskiej. Realizacja projektu bezpośrednio nie wpłynie na poprawę opieki medycznej nad pacjentami. Prace badawcze skupią się na opracowaniu modelu badawczego wykorzystywanego w badaniach podstawowych. W literaturze opisane są różne metody indukcji oraz detekcji glikolizy, nie ma jednak doniesień na temat dokładności i powtarzalności opisywanych metodologii. Porównanie opisywanych w publikacjach naukowych metod w jednym modelu eksperymentalnym pozwoli na wybór najlepszej i wykorzystanie jej w realizacji kolejnych etapów projektów badawczych Katedry Immunolog. Ponadto prowadzone badania zostaną wykorzystane w przygotowaniu rozprawy doktorskiej.

**Przykład 4**

Przedmiot badania (tytuł): Oznaczenie aktywności ośrodkowej nowych inhibitorów fosfodiesterazy typu 10A z dodatkową komponentą antagonistyczną wobec receptorów 5HT1A/5HT7

Okres realizacji: 2018

Opis projektu: Enzymy zaliczane do nadrodziny fosfodiesteraz (PDE) są zaangażowane w regulację poziomu wtórnych przekaźników, cAMP i cGMP, w całym organizmie. Odkąd wykazano, że dzięki temu mechanizmowi, uczestniczą m.in. w procesach emocjonalnych oraz pamięciowych, wzrosło zainteresowanie badaczy inhibitorami PDE, jako potencjalnymi związkami o działaniu przeciwpsychotycznym, regulującym nastrój oraz poprawiającym pamięć. Izoforma PDE10A wydaje się być tu szczególnie obiecującym celem terapeutycznym, ze względu na jej lokalizację w obszarach mózgu odpowiedzialnych za te procesy. Celem projektu jest poszukiwanie nowych struktur o działaniu przeciwdepresyjnym, przeciwlękowym, przeciwpsychotycznym i/lub poprawiającym pamięć z aktywnością hamującą PDE10A i/lub dodatkową komponentą antagonistyczną wobec receptorów 5-HT1A i 5-HT7. Strategia polegająca na zastosowaniu ligandów wielofunkcyjnych (DMLs) o działaniu hamującym PDE10A i jednocześnie oddziaływujących z receptorami monoaminoergicznymi (5-HT1A, 5-HT7), wydaje się być obiecująca dla opracowania nowej generacji cząsteczek biologicznie aktywnych, poprawiających zaburzenia poznawcze w przebiegu depresji, lęku i/lub schizofrenii. Zaplanowane badania przyczynią się do poszerzenia wiedzy w zakresie aktywności ośrodkowej inhibitorów PDE10A, a także pozwolą na wyselekcjonowanie aktywnych ośrodkowo związków, które potencjalnie mogą stać się podstawą do opracowania nowych substancji leczniczych. Celem jest znalezienie substancji aktywnych, które mogą stać się punktem wyjściowym do odkrycia nowych leków w terapii chorób psychicznych oraz zaburzeń poznawczych. Dodatkową korzyścią może być znalezienie ligandów o interesującym profilu aktywności i/lub selektywnych narzędzi, które przyczynią się do zwiększenia możliwości badawczych w zakresie neuropsychofarmakologii doświadczalnej. Najciekawsze struktury zostaną opatentowane. Strategia polegająca na zastosowaniu ligandów wielofunkcyjnych (DMLs) o działaniu hamującym PDE10A i jednocześnie oddziaływujących z receptorami monoaminoergicznymi (5-HT1A, 5-HT7), wydaje się być obiecująca dla opracowania nowej generacji cząsteczek biologicznie aktywnych, poprawiających zaburzenia poznawcze w przebiegu depresji, lęku i/lub schizofrenii. Zaplanowane badania przyczynią się do poszerzenia wiedzy w zakresie aktywności ośrodkowej inhibitorów PDE10A, a także pozwolą na wyselekcjonowanie aktywnych ośrodkowo związków, które potencjalnie mogą stać się podstawą do opracowania nowych substancji leczniczych.

**Przykład 5**

Przedmiot badania (tytuł): Wpływ wyrównania hormonalnego na występowanie objawów klinicznych i zmian zapalnych przełyku u chorych z chorobą refluksową przełyku.

Okres realizacji: 2018

Opis projektu: Kliniczna manifestacja zaburzeń hormonalnych jest różnorodna, objawy dyspeptyczne, odbijanie, nudności i wymioty są często obserwowane u chorych z chorobami tarczycy, a leczenie substytucyjne niedoczynności tarczycy skutkowało ustąpieniem objawów choroby refluksowej przełyku (ChRP), normalizacją motoryki przełyku oraz powrotem prawidłowej funkcji dolnego zwieracza przełyku. Dostępne materiały na temat związku pomiędzy funkcją gruczołów dokrewnych a objawami ChRP są skąpe i nie opisują populacji polskiej. Brakuje danych na temat zależności pomiędzy stopniem wyrównania hormonalnego pacjenta, a występowaniem objawów refluksowych oraz zmian zapalnych przełyku Celem badania jest ocena, czy zaburzenia funkcji tarczycy i nadnerczy mają związek z występowaniem objawów refluksowych, ich rodzajem i nasileniem u chorych z chorobą ChRP, a także ocena zależności pomiędzy stopniem wyrównania hormonalnego pacjentów a występowaniem zmian zapalnych przełyku stwierdzonych podczas gastroskopii. Pogłębienie wiedzy w zakresie przyczyn objawów klinicznych i zmian zapalnych w przełyku w przebiegu GhRP – uzyskanie odpowiedzi na pytanie: czy zaburzenia hormonalne nasilają objawy ChRP Wykazanie znaczenia zaburzeń hormonalnych w ChRP wpłynie na zmianę postępowania farmakologicznego. Wykazanie ewentualnego wpływu zaburzeń hormonalnych na rodzaj i nasilenie objawów choroby refluksowej przełyku oraz nasilenia zmian zapalnych przełyku, może mieć duże znaczenie w całym procesje terapeutycznym poprzez zmianę ukierunkowania leczenia farmakologicznego. Pogłębienie wiedzy w zakresie przyczyn objawów klinicznych i zmian zapalnych w przełyku w przebiegu GhRP – uzyskanie odpowiedzi na pytanie: czy zaburzenia hormonalne nasilają objawy ChRP Wykazanie znaczenia zaburzeń hormonalnych w ChRP wpłynie na zmianę postępowania farmakologicznego.

**PROJEKTY FINANSOWANE PRZEZ NCN**

**Przykład 1**

Przedmiot badania (tytuł): Ligandy receptorów 5-HT6 jako dodatek do przeciwpsychotycznej terapii schizofrenii - wpływ na masę ciała, parametry metaboliczne, zaburzenia kognitywne, zaburzenia nastroju

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2016-06-20)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/311191-pl.pdf>

**Przykład 2**

Przedmiot badania (tytuł): Charakterystyka, jakość metodologiczna i ryzyko błędu systematycznego w badaniach opublikowanych jako przeglądy systematyczne/metaanalizy w zakresie interwencji żywieniowych w prewencji nowotworów - metodologiczny przegląd systematyczny

Okres realizacji: 24 miesiące (od 2018-01-30)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/371520-pl.pdf>

**Przykład 3**

Przedmiot badania (tytuł): Rola oksydazy NADPH Nox4 w dysfunkcji śródbłonka naczyniowego spowodowanej działaniem docetakselu

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2016-07-07)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/313623-pl.pdf>

**Przykład 4**

Przedmiot badania (tytuł): Programowanie wczesnorozwojowe i aktywność fizyczna w życiu dorosłym a stężenia hormonów płciowych u kobiet: implikacje dla prewencji raka piersi

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2018-02-07)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/372018-pl.pdf>

**Przykład 5**

Przedmiot badania (tytuł): Nowa perspektywa w terapii choroby Alzheimera - wielofunkcyjne ligandy receptora H3 histaminowego?

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2017-07-25)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/355794-pl.pdf>

**Przykład 6**

Przedmiot badania (tytuł): Analiza metagenomiczna bakteriobiomu i mykobiomu przewodu pokarmowego dzieci i młodzieży z celiakią i ich zdrowego rodzeństwa oraz dzieci zdrowych posiadających antygeny HLA DQ2 i (lub) DQ8

Okres realizacji: 60 miesięcy (od 2018-04-10)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/382986-pl.pdf>

**Przykład 7**

Przedmiot badania (tytuł): Właściwości skrzepu fibrynowego w ostrej zatorowości płucnej

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2016-07-14)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/315754-pl.pdf>

**Przykład 8**

Przedmiot badania (tytuł): Rola receptorów zmiataczy w odporności przeciwbakteryjnej oraz w inicjowaniu i regulacji typy adaptacyjnych reakcji odpornościowych

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2017-01-16)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/331868-pl.pdf>

**Przykład 9**

Przedmiot badania (tytuł): Fenotyp makrofagów aktywowanych in vitro przez komponenty biofilmu bakterii izolowanych od pacjentów z mukowiscydozą. Ocena immunoregulacyjnej i przeciwbakteryjnej roli makrofagów M1 i M2 w przebiegu infekcji z towarzyszącym biofilmem

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2018-07-13)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/390985-pl.pdf>

**Przykład 10**

Przedmiot badania (tytuł): Nowe amidowe pochodne kwasu cynamonowego jako inhibitory reduktaz karbonylowych, modulujące aktywność doksorubicyny - nowa perspektywa w terapii nowotworów

Okres realizacji: 36 miesięcy (od 2017-02-08)

Opis projektu: <https://projekty.ncn.gov.pl/opisy/337687-pl.pdf>

**PROJEKTY FINANSOWANE PRZEZ NCBR**

**Przykład 1**

Przedmiot badania (tytuł): Nowopochodne niesteroidowych leków przeciwzapalnych uwalniające siarkowodór w leczeniu oraz prewencji schorzeń błony śluzowej przełyku (LIDER)

Okres realizacji: 1.01.2018-31.12.2020

Opis projektu: Przełyk Barretta (z j. ang. Barrett’s Esophagus, BE) jest schorzeniem błony śluzowej przełyku powstałym na skutek cofania się kwaśnej treści żołądkowej oraz zasadowej treści dwunastniczej z powodu osłabionej sprawności dolnego zwieracza przełyku (GERD). BE jest określany mianem stanu przedrakowego, ze względu na znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów u pacjentów ze zdiagnozowaną metaplazją nabłonka dolnej części przełyku w kierunku nabłonka charakterystycznego dla dolnych części przewodu pokarmowego. Dotychczas wykazano, że powstający endogennie oraz uwalniany z odpowiednich związków siarkowodór (H2S) działa ochronnie na błonę śluzową dolnych partii przewodu pokarmowego narażonych na czynniki uszkadzające, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), alendronian, etanol, ischemię z reperfuzją i stres. Molekuła ta działa przeciwzapalnie i przeciwoksydacyjnie, regulując szlaki molekularne. Dlatego też, w ostatnich latach dużą uwagę poświęca się potencjałowi ochronnemu oraz terapeutycznemu H2S, czego efektem są powstające hybrydowe pochodne NLPZ, które w połączeniu z komponentą uwalniającą H2S wykazują lepsze działanie przeciwzapalne oraz znacznie mniej skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego. Taka pochodna naproksenu (ATB-346) przeszła pomyślnie badania przedkliniczne i z sukcesem przechodzi kolejne fazy badań klinicznych w kierunku działania przeciwbólowego tego leku w bólach kostno-stawowych. Celem projektu jest określenie czy ATB-346 lub pochodna aspiryny uwalniająca H2S (ATB-340) mogą działać m.in.przeciwzapalnie i chemoprewencyjnie w obrębie błony śluzowej przełyku z GERD w modelach in vitro i in vivo. Zbadane zostaną mechanizmy, poprzez które leki te działają ochronnie oraz określony zostanie na poziomie mikro- i makroskopowym oraz molekularnym wpływ tych leków na progresję metaplazji błony śluzowej przełyku powstałej na wskutek przewlekłej ekspozycji na treść żołądkowo-jelitową prowadzącej do rozwoju BE oraz nowotworu złośliwego przełyku.

**Przykład 2**

Przedmiot badania (tytuł): Leczenie blaszek miażdżycowych tętnic w modelu choroby niedokrwiennej serca poprzez modulację interakcji neuro-immunologicznych (PLAQUEFIGHT), JTC 2017, ERA-CVD Cardiovascular Diseases

Okres realizacji: 1.08.2018-31.07.2021

Opis projektu: Miażdżyca stanowi bardzo istotny problem kliniczny, co w szczególności jest powiązane z niestabilnością blaszki miażdżycowej. Celem projektu jest zrozumienie złożonych interakcji pomiędzy układem odporności a obwodowym układem nerwowym w przydance naczyń krwionośnych, w odniesieniu do cech stabilności i niestabilności blaszki. Aby zrozumieć te dotychczas niepoznane mechanizmy miażdżycy tętnic, obecnie zmierzamy do zbadania roli denerwacji współczulnej na rozwój miażdżycy tętnic i trzeciorzędowych narządów limfatycznych w tętnicach (ATLO) . W ramach projektu planujemy zbadanie wpływu receptorów ADRβ2 na miażdżycę tętnic, określenie terytorialności i charakteru połączeń aksonalnych i neuronów w ścianie naczyń krwionośnych i interakcji neuroimmunologicznych w całej aorcie w 3D przy użyciu technologii oczyszczania tkanek (tissue clearing technology). Ze względu na potencjalne różnice w patomechanizmach choroby w modelach zwierzęcych i u ludzi proponujemy zbadać przejawy tych mechanizmów w ludzkich naczyniach krwionośnych.

**Przykład 3**

Przedmiot badania (tytuł): Nowe reaktywatory butyrylocholinoesterazy jako pseudo-katalityczne wymiatacze związków fosforoorganicznych (BChER), V4-Korea Joint Research Program

Okres realizacji: 1.04.2018-31.05.2020

Opis projektu: Projekt ma celu poszukiwanie nowych reaktywatorów enzymu bytyrylocholinoesterazy (BChE). Takie małe cząsteczki mogą być stosowane jako pseudo-katalityczne zmiatacze umożliwiające przywrócenie funkcji enzymu w przypadku zatrucia związkami fosforoorganicznymi. Działanie to może przyspieszyć detoksykację związków fosforoorganicznych, zwiększając szansę na przeżycie i zmniejszając skutki zatrucia. Nowe reaktywatory BChE powinny charakteryzować się zwiększonym bezpieczeństwem wobec ludzkiego organizmu. Badania w ramach projektu obejmują zastosowanie metod komputerowych, syntezy chemicznej, analizy fizykochemicznej nowych cząsteczek, ocenę ich aktywności w badaniach in vitro i in vivo. Grupa z Uniwersytetu Jagiellońskiego będzie prowadziła badania in silico. Ponadto projekt ma na celu zbudowanie konsorcjum składającego się z czterech partnerów; z Korei oraz trzech z krajów Grupy Wyszehradzkiej (V4), którzy posiadają różne doświadczenie, a dzięki współpracy zamierzony cel może być osiągnięty.