

Príloha č. 2 Zmluvy o poskytnutí prostriedkov mechanizmu

OPIS PROJEKTU

Opis projektu pre účel výzvy s kódom 09I03-03-V04 „Štipendia pre excelentných výskumníkov a výskumníčky R2-R4“.

I. Všeobecné informácie o projekte	
Názov projektu:	Odhalenie tajomstva cvičenia: Dekódovanie exozomálnych molekulárnych vzorcov u ľudí počas cvičenia pomocou metabolického a lipidomického skriningu a pokročilej výpočtovej analýzy
Akronym projektu:	ExExMaP
Kód projektu:	09I03-03-V04-00455
Názov programu:	Plán obnovy a odolnosti SR
Komponent:	9. Efektívnejšie riadenie a posilnenie financovania výskumu, vývoja a inovácií Plánu obnovy a odolnosti Slovenskej republiky
Investícia:	3. Excelentná veda
Schéma pomoci	Neuplatňuje sa
Anotácia projektu	<i>Cieľom tohto projektu je preskúmať, ako akútne vytrvalostné cvičenie ovplyvňuje metabolické zdravie a neurologickú rovnováhu, a to skúmaním úlohy extracelulárnych vezikúl (EV) pri sprostredkovaní komunikácie medzi perifériou a mozgom. Budeme analyzovať EV v mozgovomiechovom moku (CSF) a sére spolu s celým CSF a plazmou od zdravých jedincov pred a po 90-minútovom behu pri 75 - 80 % ich maximálnej spotreby kyslíka (VO₂max). Na získanie údajov na vytvorenie metabolickej asociačnej siete sa použijú najmodernejšie techniky, ako je lipidomika, metabolomika, sekvenovanie RNA a výpočtové technológie. Tento výskum prinesie nové poznatky do nášho chápania systémovej adaptácie vyvolanej cvičením a môže viesť k personalizovaným cvičebným intervenciám a inovatívnej liečbe chorôb.</i>
II. Harmonogram projektu	
Začiatok realizácie Projektu (MM/RRRR)	08/2024
Ukončenie vecnej realizácie Projektu (MM/RRRR)	06/2026
III. Pracovné balíky projektu	
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	1. Analýza LC-MS
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M1
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M4
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	2. Analýza údajov - Omics
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M5
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M10
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	3. Analýza údajov - mikroRNA
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M11
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M17
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	4. Integrácia údajov

Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M16
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M22
IV. Cieľ projektu a výstupy projektu	
Cieľ projektu	<p><i>Navrhovaný projekt využije najmodernejšie analytické a výpočtové metódy a pracovné postupy pre výskum EV a integruje množstvo priebežných výsledkov štúdií, čo umožní podrobne charakterizovať komplexný klinický fenotyp akútneho vytrvalostného cvičenia a študovať vzťahy medzi špecifickými metabolickými a neurologickými/neurofyziologickými fenotypmi a ich dynamikou. Budeme identifikovať exerkiny / EV, molekulárne mediátory cvičenia, ktoré sa podieľajú na systémovej synchronizácii adaptačnej odpovede vyvolanej cvičením prostredníctvom medziorgánovej komunikácie.</i></p> <p><i>Analýzy v tomto projekte sa budú vykonávať na vzorkách získaných v rámci prebiehajúcich alebo ukončených klinických štúdií, realizovaných v BMC SAV (PI prof. Ukropcová, APVV 15-0253, APVV 20-0466, VEGA 2-0076-22).</i></p> <p><i>Jedným z cieľov tohto projektu je podporiť spoluprácu medzi výskumníkmi z rôznych krajín a inštitúcií v Európe, vrátane BMC SAV, Laboratória pre dedičné metabolické poruchy na Univerzite Palackého v Českej republike (LIMD) a Centra funkčnej genomiky, ETH Zürich vo Švajčiarsku (ETH Zürich). V týchto inštitúciách pôsobia odborníci na klinický výskum, metabolické zdravie, štatistiku, bioinformatiku a analytickú chémiu. Naše existujúce výskumné partnerstvá s ETH Zürich1 aj LIMD2 slúžia ako pevný základ tejto spolupráce. Okrem toho výsledky projektu nielenže posunú vedecké poznatky, ale prispievajú aj k výskumným kapacitám organizácie a podporia výmenu poznatkov.</i></p> <p><i>Cieľ 1: Vykonať LC-MS metabolickú a lipidomickú analýzu EV frakcie CSF a séra a CSF a plazmy mladých, zdravých jedincov získanej pred a po jednom zábere intenzívnej aeróbnej fyzickej aktivity v podobe 90-minútového behu (75-80 % VO2max). Splnenie tohto cieľa bude charakterizované úspešným vykonaním LC-MS/MS analýz v úzkej spolupráci s Prof. Friedeckým (LIMD) a získaním výsledkov vo forme surových dátových súborov (.wiff, .wiffscan), ktoré budú ďalej spracované v rámci ďalšieho cieľa.</i></p> <p><i>Primárnym výstupom v rámci tohto cieľa budú súbory údajov, ktoré budú nahrané do verejných repozitárov špeciálne určených na zdieľanie metabolomických a lipidomických údajov, ako je Metabolomics Workbench (https://www.metabolomicsworkbench.org), a budú prístupné po publikovaní práce vo vedeckom časopise.</i></p> <p><i>Cieľ 2: Vykonať výpočtovú analýzu získaných metabolomických, lipidomických údajov (z cieľa 1) a analýzu sekvenovania mikroRNA (RNAseq) získaných v rámci tejto klinickej štúdie. Analýza omických údajov (lipidomika a metabolomika) zahŕňa spracovanie údajov, štatistickú analýzu a vizualizáciu pomocou osvedčených pracovných postupov (mnou a tímom prof. Friedeckého) a softvéru (SciexOS, R balíky: Metabol, LipidElutionPatterns, Stats, Hmisc, Cytoscape). Údaje o mikroRNA v cirkulujúcich EV a v CSF a plazme budú získané v úzkej spolupráci s Dr. Nikoletou Alchus Laiferovou (Oddelenie výskumu metabolizmu, BMC SAV), ktorá sa špecializuje na izoláciu a charakterizáciu EV. Údaje sa budú analyzovať v rámci osvedčenej externej spolupráce s Prof. Wolfrumom (ETH Zürich), ktorý má odborné znalosti v oblasti RNAseq a spracovania údajov. Využijem odborné znalosti nášho spolupracujúceho partnera v oblasti analýzy údajov RNAseq tým, že podniknem návštevu laboratória, aby som sa naučila vykonávať výpočtovú analýzu. Následne prenesiem tieto získané vedomosti do BMC SAS a zavediem tieto základné pracovné postupy v organizácii žiadateľa.</i></p> <p><i>Primárnymi výstupmi v rámci tohto cieľa budú: Štatistická analýza a vizualizácia (1) lipidomických údajov, (2) metabolomických údajov a (3) RNAseq údajov. Tieto príslušné výstupy budú zahrnuté do pripravovanej publikácii a po predložení práce budú prístupné ako preprint.</i></p> <p><i>Cieľ 3: Využitie výpočtových a štatistických metód na integráciu a analýzu súborov omických údajov s údajmi z RNAseq a fenotypov pacientov, ktoré boli získané v rámci klinickej štúdie. Skonštruovať metabolickú asociačnú sieť na základe vzájomných vzťahov medzi týmito molekulárnymi systémami v CSF a v rámci EV v CSF a sére. Identifikovať molekulárnu</i></p>

	<p>dynamiku vezikulárných exerkínov vyvolaných akútnym vytrvalostným cvičením a vzťah medzi systémovo uvoľňovanými exerkínmi a tými, ktoré cirkulujú v CNS. Táto náročná úloha bude spojená so skonštruovaním komplexnej molekulárnej siete akútnej reakcie na cvičenie v CSF a cirkulujúcich EV a jej integrácia s klinickým fenotypom. Na dosiahnutie tohto cieľa preskúmam niekoľko prístupov na integráciu údajov vrátane regresnej analýzy, random forrest predikcii (RF) alebo iných možných prístupov strojového učenia a integrácie omických údajov pomocou databáz. Tento metodologický prístup nielenže prinesie jedinečný zdroj na identifikáciu nových kandidátov, ale pomôže nám aj vyvinúť atlas údajov, ktorý by sa mohol použiť v klinických skúškach vykonávaných v žiadateľskej organizácii. Primárnymi výstupmi budú (1) regresná analýza a sieťové vizualizácie, (2) zoznam markerov predpovedajúcich vybrané metabolické parametre a (3) analýza obohatenia. Cieľ 4: Vypracovanie atlasu údajov a nástroja na analýzu stratégií, ktoré budú využité v budúcich intervenčných štúdiách vykonávaných v žiadateľskej organizácii. Tento nástroj bude vychádzať z výstupov cieľa 3 a bude vyvinutý v spolupráci s bioinformatickým laboratóriom BMC SAS s cieľom vytvoriť jednoduchý softvérový nástroj s grafickým používateľským rozhraním (GUI), aby bol ľahko dostupný pre lekárov a mohol pomôcť predpovedať účinnosť konkrétnych intervencií/terapií modifikujúcich ochorenie. Primárnym výstupom je atlas údajov a softvérový nástroj.</p>																																																																								
<p>Výstupy projektu</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Číslo výstupu</th> <th>Výstup</th> <th>Číslo pracovného balíka</th> <th>Typ</th> <th>Prístup a šírenie</th> <th>Metóda overovania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Odčítanie LC-MS</td> <td>WP1</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Priebežná správa, nahranie do verejného úložiska</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Súbory s výsledkami MultiQuant</td> <td>WP2</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Nahrávanie do verejného úložiska</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Omics - predbežne spracované údaje</td> <td>WP2</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Nahrávanie do verejného úložiska</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Omics - štatistická analýza a vizualizácie</td> <td>WP2</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Publikácia</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Prezentácia údajov</td> <td>WP2</td> <td>Publikácia</td> <td>P</td> <td>Priebežná správa</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Priebežná správa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Priebežná správa</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>RNAseq - Predbežne spracované údaje</td> <td>WP3</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Nahrávanie do verejného úložiska</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>RNAseq - export CountQC</td> <td>WP3</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Nahrávanie do verejného úložiska</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>RNAseq - štatistická analýza a vizualizácie</td> <td>WP3</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Publikácia</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>Prezentácia údajov</td> <td></td> <td>Publikácia</td> <td>P</td> <td>Záverečná správa</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>Integrované tabuľky údajov</td> <td>WP4</td> <td>Súbor údajov</td> <td>N</td> <td>Nahrávanie do verejného úložiska</td> </tr> </tbody> </table>	Číslo výstupu	Výstup	Číslo pracovného balíka	Typ	Prístup a šírenie	Metóda overovania	1	Odčítanie LC-MS	WP1	Súbor údajov	N	Priebežná správa, nahranie do verejného úložiska	2	Súbory s výsledkami MultiQuant	WP2	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska	3	Omics - predbežne spracované údaje	WP2	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska	4	Omics - štatistická analýza a vizualizácie	WP2	Súbor údajov	N	Publikácia	5	Prezentácia údajov	WP2	Publikácia	P	Priebežná správa	6	Priebežná správa				Priebežná správa	7	RNAseq - Predbežne spracované údaje	WP3	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska	8	RNAseq - export CountQC	WP3	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska	9	RNAseq - štatistická analýza a vizualizácie	WP3	Súbor údajov	N	Publikácia	10	Prezentácia údajov		Publikácia	P	Záverečná správa	11	Integrované tabuľky údajov	WP4	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska
Číslo výstupu	Výstup	Číslo pracovného balíka	Typ	Prístup a šírenie	Metóda overovania																																																																				
1	Odčítanie LC-MS	WP1	Súbor údajov	N	Priebežná správa, nahranie do verejného úložiska																																																																				
2	Súbory s výsledkami MultiQuant	WP2	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska																																																																				
3	Omics - predbežne spracované údaje	WP2	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska																																																																				
4	Omics - štatistická analýza a vizualizácie	WP2	Súbor údajov	N	Publikácia																																																																				
5	Prezentácia údajov	WP2	Publikácia	P	Priebežná správa																																																																				
6	Priebežná správa				Priebežná správa																																																																				
7	RNAseq - Predbežne spracované údaje	WP3	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska																																																																				
8	RNAseq - export CountQC	WP3	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska																																																																				
9	RNAseq - štatistická analýza a vizualizácie	WP3	Súbor údajov	N	Publikácia																																																																				
10	Prezentácia údajov		Publikácia	P	Záverečná správa																																																																				
11	Integrované tabuľky údajov	WP4	Súbor údajov	N	Nahrávanie do verejného úložiska																																																																				

	12	Komplexná regresná analýza	WP4	Súbor údajov	N	Publikácia
	13	Vizualizačné údaje	WP4	Súbor údajov	N	Publikácia
	14	Predloženie publikácie		Publikácia	P	Publikácia
	15	Atlas na kurátorovanie údajov	WP4	Workflow	N	Záverečná správa
	16	Prezentácia údajov		Publikácia	P	Záverečná správa
	17	Predloženie grantu na nadväzujúci výskumný projekt				Záverečná správa
	18	Záverečná správa		Správa	N	N/A
Míľniky projektu	Číslo míľnika	Míľnik	Číslo pracovného balíka	Metóda overovania		
	1	Dokončenie inštrumentálnej analýzy	WP1	Nahrávanie nespracovaných údajov do verejných úložísk		
	2	Dokončenie počítačovej analýzy - Omics a RNA seq	WP2	Údaje budú zahrnuté do pripravovanej publikácie		
	3	Dokončenie sieťovej analýzy integrovaných údajov, vývoj potrubí	WP4	Údaje budú zahrnuté do pripravovanej publikácie		
V. Informácie o výskumníkovi/výskumníčke						
Identifikácia výskumníka/výskumníčky	Dominika Olešová					
Typ podpory/fáza kariéry	A) Štipendium výskumníka R2					
Vedná oblasť	Prírodné a lekárske vedy					
VI. Rozpočet projektu						
Celková výška oprávnených výdavkov	148 306,80 €					
Výška prostriedkov mechanizmu bez DPH	140 561,00 €					
Výška prostriedkov mechanizmu – na DPH	7 745,80 €					
Prostriedky mechanizmu na mzdové náklady výskumníka	Prostriedky mechanizmu na výskum bez DPH	Prostriedky mechanizmu na výskumný tím	Prostriedky mechanizmu na nepriame náklady bez DPH			
101 832,00 €	26 000,00 €	0,00 €	12 729,00 €			