

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:	Metabolická dysregulácia ako kľúčový princíp integrovanej patofyziológie chronických ochorení spojených s obezitou: Mapovanie molekulárnych zmien spojených s komplexnou modifikáciou životného štýlu
Akronym projektu:	COMPose
Kód projektu:	09I03-03-V04-00555
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>Projekt umožňuje vyplniť medzery v poznaní molekulárnych mechanizmov, ktoré sú základom celotelovej integrácie adaptačnej odpovede na cvičenie u pacientov, ktorí trpia obezitou, chronickým ochorením, a nízkou metabolickou flexibilitou. Celotelová integrácia odpovede na cvičenie je sprostredkovaná bioaktívnymi molekulami, ktoré sú transportované vo vnútri extracelulárnych vezikúl. Na multi-omickú analýzu molekulárnych mediátorov cvičenia u pacientov s obezitou preto použijeme z plazmy izolované extracelulárne vezikuly. Účinky najslubnejších molekulárnych mediátorov cvičenia, ktoré dokážu modulovať metabolickú flexibilitu bude validovaný na bunkách kostrového svalu ako aj na modeli myši s vysoko-tukovou diétou navodenou obezitou. Tento holistický prístup poskytuje detailný pohľad na celý komplex procesov definujúcich dynamiku metabolickej odpovede na cvičenie, čím odhaľuje potenciálne biomarkery metabolickej flexibility a bioaktívne molekuly napodobňujúce metabolické účinky cvičenia.</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. Komplexná intervencia v oblasti životného štýlu
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M1
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M12
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	2. Integrácia multi-omických údajov
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M13
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M17
Poradové číslo a názov pracovného balíka (PB)	3. Validácia biomarkerov metabolickej flexibility
Začiatok realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M18
Koniec realizácie PB (mesiac projektu – Mx)	M23
IV. Cieľ projektu a výstupy projektu	

<p><b>Ciele projektu</b></p>	<p><b>1. Zistiť vplyv 3-mesačnej komplexnej úpravy životného štýlu pozostávajúcej z diétného poradenstva, pravidelného cvičenia a kognitívno-behaviorálnej terapie u sedavých jedincov s obezitou v strednom veku (n=25) a u vekovo a BMI zodpovedajúcich kontrol (n=25).</b> Energetický metabolizmus celého tela a kostrového svalstva, citlivosť na inzulín, metabolická flexibilita, funkčné parametre svalov a kardio-metabolická zdatnosť sa budú hodnotiť pred a po 3 mesiacoch intervencie. Budú sa skúmať zmeny metabolickej substrátovej preferencie (lipidy vs. sacharidy) v súvislosti s intenzitou cvičenia, ktoré by mohli byť fyziologickým markerom metabolickej flexibility u pacientov s obezitou. Intervenčná štúdia bude realizovať v Centre pre manažment obezity BMC SAV, a to v úzkej spolupráci s Centrom pohybovej aktivity BMC SAV.</p> <p><b>2. Komplexné vyšetrenie biologického materiálu získaného počas akútneho záťažového testu a v odpovedi na komplexnú intervenciu spojenú so zmenou životného štýlu.</b> Pred a po ukončení 3-mesačnej intervencie budeme izolovať extracelulárne vezikuly (EV) uvoľnené do krvi počas akútnej záťaže (pri cvičení). Následne budeme charakterizovať biofyzikálne a biochemické vlastnosti EV pomocou analýzy pohybu nanočastíc (NanoSight), transmisnej elektrónovej mikroskopie (TEM) a imuno-blotingu, teda podľa odporúčaní (MISEV 2018). Regulácia exerkínov (biologicky aktívnych látok uvoľňovaných do krvi pri cvičení) sa bude skúmať v plazme a EV (náklad, membrána a koróna) pomocou RNA-Seq, proteomických, metabolomických a lipidomických analýz. Následne sa budú skúmať súvislosti medzi obsahom EV, miestom ich pôvodu a fyziologickými účinkami na energetický metabolizmus.</p> <p><b>3. Integrácia tréningom-vyvolaných funkčných, metabolických, biochemických a molekulárnych adaptácií v spojení s produkciou exerkínov (bioaktívnych molekúl uvoľňovaných do krvi pri cvičení).</b> Cieľom je definovať fyziologické kontrolné body a molekulárne markery definujúce špecifickú adaptačnú výhodu vyvolanú cvičením (zvyšená funkčná rezerva), čo umožní lepšie individuálne reakcie jedinca na náročné fyziologické podmienky, ako sú (i) hladovanie, (ii) príjem potravy s vysokým obsahom tukov alebo sacharidov alebo (iii) cvičenie s nízkou, strednou a vysokou intenzitou.</p> <p><b>4. Overenie markerov metabolickej flexibility pomocou bunkových a zvieracích modelov.</b> Potenciálne markery metabolickej flexibility z plazmy / plazmatických EV (miRNA, proteíny, lipidy) sa použijú na potvrdenie špecifických účinkov na modelové bunkové a zvieracie systémy pri súčasnej regulácii špecifických molekulárnych dráh. Využijú sa bunkové kultúry in vitro z ľudských primárnych svalových a tukových buniek, ktoré sa rutinne používajú na Oddelení výskumu metabolizmu BMC SAV. Elektrická pulzná stimulácia diferencovaných svalových buniek bola optimalizovaná a bude sa používať ako in vitro model cvičenia.</p>																								
<p><b>Výstupy projektu</b></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>schválenie / registrácia štúdie (dodatok EK)</td> <td>WP1</td> <td>dokument</td> <td>P</td> <td>priebežná správa</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>nábor, skrining a počiatočná fenotypizácia</td> <td>WP1</td> <td>databáza</td> <td>N</td> <td>priebežná správa</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>komplexná intervencia v oblasti životného štýlu</td> <td>WP1</td> <td>súbor s údajmi</td> <td>N</td> <td>priebežná správa</td> </tr> </tbody> </table>	Číslo výstupu	Výstup	Číslo pracovného balíka	Typ	Prístup a šírenie	Metóda overovania	1	schválenie / registrácia štúdie (dodatok EK)	WP1	dokument	P	priebežná správa	2	nábor, skrining a počiatočná fenotypizácia	WP1	databáza	N	priebežná správa	3	komplexná intervencia v oblasti životného štýlu	WP1	súbor s údajmi	N	priebežná správa
Číslo výstupu	Výstup	Číslo pracovného balíka	Typ	Prístup a šírenie	Metóda overovania																				
1	schválenie / registrácia štúdie (dodatok EK)	WP1	dokument	P	priebežná správa																				
2	nábor, skrining a počiatočná fenotypizácia	WP1	databáza	N	priebežná správa																				
3	komplexná intervencia v oblasti životného štýlu	WP1	súbor s údajmi	N	priebežná správa																				

	4	ročné sledovanie	WP1	súbor s údajmi	N	záverečná správa
	5	validácia techniky izolácie EV	WP2	súbor s údajmi	N/P	priebežná správa
	6	detekcia plazmatických a z EV pochádzajúcich biomarkerov intervenciou vyvolaných zmien v Met Flex	WP2	súbor s údajmi	N/P	záverečná správa
	7	integrácia omických a klinických údajov na definovanie metabolickej flexibility	WP2	výpočtové potrebie	N/P	publikácia
	8	overovanie biomarkerov metabolickej flexibility v svalových bunkách in vitro	WP3	súbor s údajmi	P	publikácia
	9	overenie biomarkerov metabolickej flexibility u myší s obezitou vyvolanou diétou	WP3	súbor s údajmi	P	publikácia
	10	Aktívna účasť na medzinárodnej konferencii	WP2/3	prezentácia	P	kniha abstraktov
	11	Vedecká publikácia	WP1-3	publikácia	P	publikácia
	12	Vedecká publikácia	WP1-3	publikácia	P	publikácia
	13	Predloženie nadväzujúceho výskumného projektu	WP1-3	dokument	P	žiadosť
<b>Míľniky projektu</b>	<b>Číslo míľnika</b>	<b>Míľnik</b>		<b>Číslo pracovného balíka</b>		<b>Metóda overovania</b>
	1	Schválenie / registrácia projektu		WP1		dokument
	2	Ukončenie náboru		WP1		dokument
	3	Ukončenie intervencie v oblasti životného štýlu		WP1		dokument/priebežná správa
	4	Ukončenie jednoročného sledovania		WP1		dokument / záverečná správa
	5	Protokol k izolácii EV		WP2		protokol
	6	Identifikácia biomarkerov Met-Flex		WP2		databáza
	7	Priebežná správa		WP1-3		správa
	8	Integrácia multi-omických parametrov		WP2		publikácia
	9	Validácia markerov Met-Flex		WP3		publikácia
	10	Záverečná správa		WP1-3		správa

## V. Informácie o výskumníkovi/výskumníčke

Identifikácia výskumníka/výskumníčky	Jozef Ukropec
Typ podpory/fáza kariéry	C) Štipendium výskumníka R4
Vedná oblasť	Prírodné a lekárske vedy

## VI. Rozpočet projektu

Celková výška oprávnených výdavkov	304 329,60 €		
Výška prostriedkov mechanizmu bez DPH	293 192,00 €		
Výška prostriedkov mechanizmu – na DPH	11 137,60 €		
Prostriedky mechanizmu na mzdové náklady výskumníka	Prostriedky mechanizmu na výskum bez DPH	Prostriedky mechanizmu na výskumný tím	Prostriedky mechanizmu na nepriame náklady bez DPH
129 504,00 €	26 000,00 €	108 000,00 €	29 688,00 €