



Информация за финансиран проект

Наименование на конкурса:
КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПО ОБЩЕСТВЕНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА – 2018 г.
Основна научна област или обществен приоритет:
Подобряване на качеството на живот – храни, здраве, биоразнообразие, опазване на околната среда, градска среда и транспорт и др.
Входящ № на проект:
ОПР 03/2
Заглавие на проекта:
МУЛТИТАРГЕТНИ ПЕПТИД-ФРАГМЕНТ ХИБРИДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
Базова организация:
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, Българска академия на науките (ИМБ-БАН)
Партньорски организации:
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска академия на науките (ИБФБМИ-БАН)
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Доц. д-р Николай Цветков Цветков
Общ размер на отпуснатото финансиране:
120 000 лв.
Разпределение на сумата по проекта между базовата организация и партньорите
Организация:
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, Българска академия на науките (ИМБ-БАН)
Сума: 90 000 лв.
Организация:
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска академия на науките (ИБФБМИ-БАН)
Сума: 30 000 лв.
Организация:
Сума:
Организация:
Сума:



Резюме на проекта:

Основната патофизиология на всички невродегенеративни заболявания (НДЗ) е бавната прогресивна дисфункция и крайната загуба на неврони в централния и/или гръбначен мозък. По-голямата част от одобрените лекарствени средства за лечение на НДЗ се основават на парадигмата "една молекула-една биологична мишена". Тези „прицелни/еднотаргетни“ лекарствени средства оказват влияние върху някои симптоми при различни стадии на дадено невродегенеративно заболяване и често се използват в комбинация с други лекарства, за да се намалят нежеланите странични ефекти. Известно е, че най-често срещаните патогенни механизми, характеризиращи повечето НДЗ, включват дисфункция на специфични невронни ензими, анормална протеинова динамика с неправилно нагъване/агрегация, оксидативен стрес/образуване на свободни радикали, митохондриална дисфункция/увреждане на ДНК, дисфункция на невротрофините и невровъзпаление. Следователно, за да се противодейства на мултифакторното естество на НДЗ, комбинацията от подходящи къси пептиди с избрани лекарствени фрагменти в една нова, пептидно-фрагментна хибридна структура ще доведе до едновременно (симултанно) таргетиране на два или повече специфични ензими, които участват в различни невродегенеративни процеси. Очаква се също, че такива пептид-фрагмент хибриди могат да действат като метал-селективни хелатори и антиоксиданти. В зависимост от постигнатите биологични ефекти, тази нова "мултитаргетна" концепция е многообещаваща стратегия за оптимизиране лечението на най-разпространените НДЗ като например болестта на Паркинсон и Алцхаймер. В сравнение с комбинираната терапия с две или повече отделни терапевтични средства пептид-фрагмент хибридите, насочени едновременно към няколко биологични мишени, биха показали комбинираната полза от синергични и/или адитивни ефекти с намален риск от токсичност и странични ефекти чрез предотвратяване на лекарствени взаимодействия. Освен това такива пептид-фрагмент хибриди могат да имат оптимален физикохимичен профил с подобрена пропускливост през кръвно-мозъчната бариера (BBB), като по този начин могат бъдат полезни и като диагностични за откриване на биомаркери на невродегенеративните заболявания.

Главната цел на този проект е създаването на най-съвременна технологична платформа за изграждане на нови мултитаргетни лиганди като потенциални терапевтични агенти и/или диагностични на невродегенеративни заболявания — фрагмент-пептид хибриди, комбиниращи невропротективни ефекти с епигенетично-регулиращо и моноаминергично-инхибиращо действие, които едновременно модулират функцията на два или повече ензими свръхекспресирани в невронните клетки.

Оттук произтичат и следните конкретни задачи:

- ✚ *In silico* дизайн и виртуален скрининг на лекарственоподобни пептид-фрагмент хибридни структури използвайки нова, комбинирана технологична платформа за монокристално рентгеноструктурно/молекулно мюонизиране (SeeSAR/HYDE), даваща възможност за оценка, визуализация и количествено определяне на резултатите от докинга под формата на т.нар. HYDE афинитетни стойности;
- ✚ Избор и охарактеризиране на дуално активните и мултитаргетни пептид-фрагмент хибриди на основата на техните прогнозираните афинитетни стойности (HYDE граници), физикохимични и токсикологични характеристики;
- ✚ Дизайн и разработване на синтетични схеми, които позволяват изграждане на химични структури — аналози/пептидомиметици на къси протеини, модифицирани аминокиселини и лекарственоподобни фрагменти;



- ✦ Създаване и синтез на къси ензим-насочващи протеини (ЕТР), които да изпълняват функцията на мултитаргет ориентирани единици в новите хибридни структури и допринасят за повишена метаболитна стабилност и BBB пропускливост;
- ✦ Създаване на нови пептид-фрагмент хибридни структури, действащи като мултитаргетни лиганди с подобрен физикохимичен профил. В този контекст ще бъде проучен и обсъден процесът на успешно векторизиране (въвеждане на подходящи конюгиращи мотиви);
- ✦ Въвеждане на биологични тестове и установяване чрез паралелни фармако-биологични *in vitro* изследвания дали новосинтезираните молекули взаимодействат с онези биологични мишени, които са от значение за най-разпространените НДЗ. Установяване на зависимостта структура-биологична активност (SARs), по-конкретно дали и как определени модификации в съответните пептид-фрагмент мономерни единици, както и в целевите хибридните структури ще покажат невропротективни ефекти и ензим инхибираща активност в сравнение с навлезлите в клиниката монотерапевтични средства.

Целите на настоящия проект биха могли да бъдат осъществени благодарение на интегралния и интердисциплинарен технологичен подход, включващ *in silico* дизайн, виртуален скрининг, синтезата и *in vitro* оценка на биологичния ефект върху съответните човешки рекомбинантни ензими на целеви пептид-фрагмент хибридни структури. Проектът е в съответствие и със стратегическите цели на ЕС за подобряване на човешкото здраве и качеството на живот.



Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
Базова организация:	
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ Българска академия на науките (ИМБ-БАН)	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
доц. д-р Николай Цветков Цветков	
<i>Участници:</i>	
доц. д-р Тамара Иванова Пайпанова	
доц. д-р Ива Угринова Златкова	
доц. д-р Татяна Асенова Дзимбова	
проф. Людмил Манолов Антонов, дхн	
ас. д-р Вера Венциславова Денева	
гл. ас. д-р Румяна Любенова Дечева	
Мая Георгиева Георгиева	ДО
Анелия Анатолиева Балачева	ДО
Десислава Бориславова Борисова	СТ
Нора Георгиева Ангелова	СТ
Александър Николаев Душков	СТ
Александър Тодоров Цинцаров	СТ
Prof. Dr. Atanas Georgiev Atanasov	УЧ
Aggregate Professor Luigi Milella	УЧ
<i>Партньорска организация:</i>	
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство Българска академия на науките (ИБФБМИ-БАН)	
<i>Участници:</i>	
чл.-кор. проф. дбн Илза Константинова Пъжева	
проф. д-р Таня Колева Пенчева	

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник

² Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), пенсионер (ПН) или учен от чужбина (УЧ) и съответната бройка.



доц. д-р Иванка Милошева Цаковска	
биолог Петко Стоянов Алов	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	

Общ брой млад учен (МУ) /
Общ брой постдокторант (ПД) /
Общ брой докторанти (ДО) 2
Общ брой студенти (СТ) 4