



Информация за изпълнение на етап на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
Основна научна област:
Биологически науки
№ на договор:
ДН 11/3
Начална и крайна дата на проекта:
14.12.2017г. – 14.12.2020г.
Заглавие на проекта:
Потискане развитието на автоимунни заболявания посредством епигенетична модификация на генома в миши модели на системен лупус
Базова организация:
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ - Българска Академия на Науките
Партньорски организации:
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
гл. ас. д-р Калина Александрова Николова-Ганева
Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:
55.000 лв.
Интернет страница на проекта (ако има такава):
Научни публикации по проекта:



Описание на очакваните резултати по проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Автоимунните синдроми са широка група заболявания, които представляват сериозен медицински и социален проблем. Редица изследвания доказват участието на епигенетичните механизми (по-конкретно - метилирането на ДНК) в развитието на системен лупус еритематозус. Първият етап от настоящия проект има за цел да изследва влиянието на епигенетични модификатори – определени хранителни добавки, съдържащи високи нива на метилови групи, върху развитието на заболяването при пристан-индуциран миши модел на системен лупус. Тъй като при лупусните пациенти ДНК е глобално хипометилирана, добавянето на метилови донори в храната на опитните животни би довело до възобновяване на физиологичното ниво на метилиране, а оттам и до подобряване на общото им състояние.

В научно отношение, очакваните резултати от изпълнението на първата част на проекта са насочени към изясняване механизмите за контрол на генната експресия и към проследяване биологичната роля на метилирането на ДНК при миши модел на системен лупус в *in vivo* и в *in vitro* условия чрез набор от модерни имунологични и молекулно-биологични техники. Сравнявайки тези нива при болни и здрави животни, ще бъдат получени специфичните стойности, характерни за развитието на болестта, което ще даде количествен и динамичен аспект на първите фази при пречупването на имунния толеранс и иницирането на лупус. Очаква се прилагането на този лечебен подход да потисне развитието на клиничните прояви на болестта (поява на протеинурия и високи нива на анти-ДНК антитела), да понижи степента на отлагане на имунни комплекси в бъбреците, както и потисне свръх-активността на определени клетъчни популации от опитните животни. Очаква се също да се изясни ефекта на епигенетичните модификации върху антитяло-секретиращите клетки, като се изследват степента на апоптоза и пролиферация. Успешното реализиране на поставените задачи би довело до установяване нивата на метилиране на ДНК като прогностичен маркер и до последваща терапия с комбинация от епигенетични модифициращи фактори. Темата на проекта обвързва фундаментален научен проблем с клиничното му приложение. Очаква се реализирането му да подобри качеството на живот на пациентите със системен лупус.

В по-широк аспект, очакваните резултати са свързани също и с увеличаване квалификацията на научния колектив - усвояване на нови техники и методологии, както и разширяване на научния потенциал посредством представяне на получените резултати на научни форуми.



Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
Базова организация:	
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ - Българска Академия на Науките	
Ръководител на научния колектив	
гл. ас. д-р Калина Александрова Николова-Ганева	
Участници:	
Илиян Константинов Манойлов Силвия Любенова Брадянова Виолета Андреева Костадинова Доц. д-р Андрей Иванов Чорбанов	МУ ДО СТ
Партньорска организация:	
Участници:	
Партньорска организация:	
Участници:	
Партньорска организация:	
Участници:	

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник като включите и участниците, които са работили по проекта не през целия период за изпълнение на проекта

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



Постигнати резултати от изпълнението на проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)

Работната програма, предвидена за първия етап на проекта, беше изпълнена напълно, като бяха получени много обнадеждаващи резултати за крайната цел на разработваните задачи. Предсрочно бяха завършени напълно плануваните работни пакети, което от своя страна е възможност през втория етап вниманието да се фокусира върху по-трудоемките задачи, свързани със следващите *in vivo* експерименти. Обработката на резултатите и тяхното представяне в графичен вид беше извършено съгласно работната програма и продължи непосредствено до края на първия етап. Подготвен е напълно в пълен текст ръкопис за публикация, който ще бъде изпратен до края на месец август в списание с импакт фактор. Резултатите от проведените експерименти потвърдиха, че прилагането на високо-метилова диета при предразположени към лупус мишки предотвратява развитието на заболяването, като потиска появата на характерните за болестта автореактивни анти-двДНК антитела и протеинурия. Също така при животните, хранени с обогатената на метилови донори диета, не бяха наблюдавани патологичните изменения в гломерулите и отлагане на имунни комплекси в бъбреците; нивата на апоптоза, на специфични антитяло-секретиращи клетки, както и на про-възпалителните цитокини бяха значително по-ниски, в сравнение с контролната група, третирана със стандартна диета. Беше потвърдено и увеличаване нивото на метилиране на ДНК, което най-вероятно е предпоставка за последващите резултати. Аналогични наблюдения бяха установени и при втората група опитни мишки, при които високо-метиловата диета беше въведена след развитие на заболяването. Това показва, че прилагането на специфичното хранене има не само превантивен, но и терапевтичен ефект, което го прави подходящо лекарствено средство от потенциално ново поколение. Успешното реализиране на проекта също е свързано и с повишаване квалификацията на научния колектив – овладяване на нови техники, разработване на нови протоколи, подобряване представянето на резултатите, генериране на хипотези, свързани с изясняване механизма на действие на метиловите донори.

Приключването на първата част на проекта потвърди, че е възможно да се потисне развитието на аутоимунно заболяване в предразположени към лупус мишки чрез промяна в храненето, като това е свързано с увеличаване на метиловите донори в диетата. Ефектът от прилагането на специфична храна се изразява в понижаване свръх-реактивността на патологичните лимфоцити и модулиране на цитокиновата мрежа, които са основни участници в прогреса на заболяването. Независимо че може да се предположи, че механизма на действие е свързан с увеличаване степента на метилиране на генома, допълнителни изследвания са необходими за пълното му изясняване – прицелни гени, специфичност на определени метилови донори, странични ефекти от предозиране и др.