



## Информация за изпълнение на етап на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
<b>Основна научна област:</b>
Биологически науки
<b>№ на договор:</b>
<b>ДН11/5_2017</b>
<b>Начална и крайна дата на проекта:</b>
<b>14.12.2017 – 14.12.2020</b>
<b>Заглавие на проекта:</b>
<b>Сиртуини (SIRTs) – нови мишени за фина селективна епигенетична регулация на патологията при ставно възпаление по време на грипна инфекция</b>
<b>Базова организация:</b>
Институт по микробиология „Акад. Стефан Ангелов“, Българска академия на науките, София
<b>Партньорски организации:</b>
не
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Доцент д-р Петя Асенова Димитрова
<b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:</b>
<b>60 000 лева</b>
<b>Интернет страница на проекта (ако има такава):</b>
<a href="http://microbio.bas.bg/wordpress/index.php/proekti/proekt-dn11-05-ot-2017-g/">http://microbio.bas.bg/wordpress/index.php/proekti/proekt-dn11-05-ot-2017-g/</a>
<b>Научни публикации по проекта:</b>
Leseva MN, Stoyanov KS, Simeonova LS, Saso L, Dimitrova P. Pharmacological modulation of sirtuin activity in collagen-antibody induced arthritis in mice. Special issue "Chemistry, Biology, and Pharmacology of Modulators of Oxidative Stress". Oxidative Medicine and Cellular Longevity (IF 4.936), Submitted 29.01.2019.



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

През последните няколко години се натрупват все повече доказателства за това, че пациенти със ставни възпалителни заболявания са по-чувствителни към грипна инфекция от здрави индивиди на същата възраст. Повишената податливост на пациентите се свързва с механизмите на хроничното възпаление и разрушаването на хрущяла/костите, както и с имunosупресия от приложението на нестероидни противовъзпалителни средства и биологична терапия. Независимо от това че, днес здравните специалисти препоръчват ваксиниране на пациентите с артрит, все още има необходимост от дискретно управление на ставните увреждания по време на грипна инфекция и от адекватен контрол на вирусната инфекция при индивиди със съпътстващо възпаление на ставите. В настоящия проект предлагаме **фин инструмент за настройка на ставната патология и остро възпаление при грипна инфекция чрез насочена терапия към сиртуини (SIRT), хистон деацетилази от клас III**. SIRTs са ключови фактори, които изтриват придобити епигенетични модификации, регулират генната транскрипция чрез хистон деацетилиране и предизвикват пост-транскрипционни промени на протеини в цитозола и митохондриите по клетъчно-рестриктиран/специфичен маниер.

Очакваните резултати ще **имат фундаментално значение**, защото ще:

- послужат като „proof-of concept“ за нов, оригинален и многообещаващ подход за лечение на артрит чрез насочено действие към сиртуините;
- покажат общ механизъм за контрол и баланс на клетъчните функции;
- предложат нови данни за ролята на неутрофилите при артрит в условия на белодробна грипна инфекция.
- предложат нови данни за прилагане на сиртуинови активатори/инхибитори при ставна патология по време на грипна инфекция.

В дългосрочен план очакваните резултати ще **имат приложно значение понеже ще:**

- предложат алтернатива за лечение на ставни заболявания чрез фина селективна епигенетична настройка на имунния отговор;
- предложат алтернатива за лечение на грипни инфекции чрез фин контрол на имунологичния отговор при инфекция;
- предложат нов експериментален модел на артрит с инфекция за мониторинг на страничните ефекти от нови терапии;
- подпомогнат прилагането на нов алгоритъм за лечение, основан на персонализиран подход

Дейностите по проекта ще:

- повишат капацитета на кандидатстващата организация в консултанска дейност;
- повишат възможностите за колаборация;
- повишат квалификацията и професионалното израстване на членовете на колектива;
- ще създадат компетентност за привличане на нови членове и за разгръщане на научния потенциал на учените в екипа.



## Членове на научния колектив

<i>Организации/участници<sup>1</sup></i>	<i>Бележка<sup>2</sup></i>
<i>Базова организация:</i>	
Институт по микробиология „Акад. Стефан Ангелов“, БАН, София	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
Петя Асенова Димитрова	Доцент доктор
<i>Участници:</i>	
Лора Симеонова Симеонова	ПД доктор
Иглика Койчева Джумерска-Алексиева	ПД доктор
Галина Александровна Гегова	Специалист
Кирилка Тодорова Стоилова	Лаборант
Деян Валентинов Дончев	СТ
Калин Стоянов Стоянов	СТ
Мирена Георгиева Железарова	СТ
Luciano Saso	УЧ Професор University of La Sapienza, Rome
Чавдар Любенов Василев	Професор доктор
<i>Партньорска организация:</i> не	
<i>Участници:</i> не	

<sup>1</sup> 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

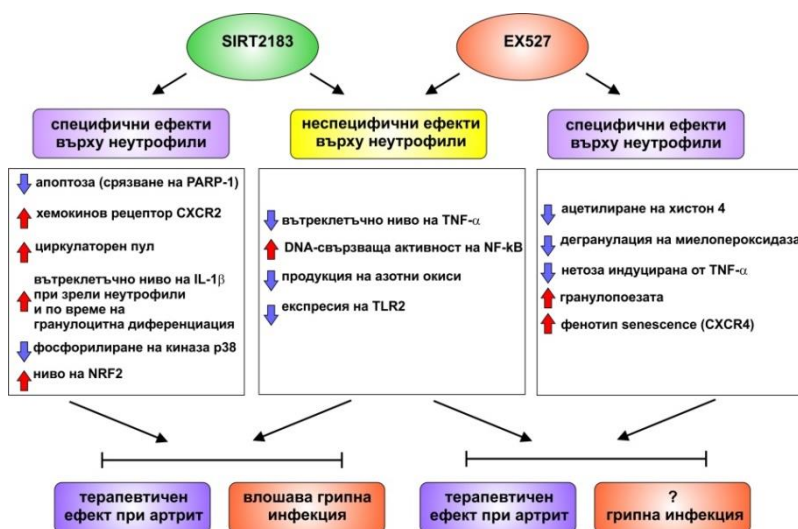
<sup>2</sup> Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).



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

Нашите експерименти започнаха с теоретична подготовка, относно публикуваните данни за вида, химичната структура и биологична активност на SIRT1 активатори. С помощта на проф. Luciano Saso подбрахме за *in vivo* приложение алостеричен активатор – SRT2183 и селективен инхибитор - EX527, които модулират SIRT1 деацетилазната активност *ex vivo*. В пилотни експерименти при модели на артрит установихме, че подкожно третиране за 7 последователни дни с 10 mg/kg SRT2183 има най-добър терапевтичен ефект със значително потискане на клиничните симптоми и хистологичната оценка на възпалението и уврежданията в ставите. Въпреки обнадеждаващите резултати при артрит, подкожното приложение на 10 mg/kg SRT2183 в рамките на 5 последователни дни намали значително преживяемостта на животните, инфектирани с умерена (1LD<sub>50</sub>) и висока (1LD<sub>90</sub>) доза грипен вирус A/Aichi/2/68\_(H3N2) вирус. Веществото нямаше директен антивирусен ефект. Третирането с активатора бе съпроводено със значително увреждане на белия дроб и повишена инфилтрация на неутрофили в бронхоалвеоларния лаваж.

В поредица от *in vitro* и *in vivo* експерименти изследвахме ефектите на активатора SRT2183 и на инхибитора EX527 върху функцията на неутрофилите, изолирани от здрави или артритни мишки. Идентифицирахме специфично действие на SRT2183 върху IL-1 $\beta$  продукцията, активирането на транскрипционен фактор



NRF2 и фосфорилирането на киназа p38 и др. (вж.Фигура). Специфичните ефектите на EX527 бяха свързани с повишаване на гранулопоезата и с придобиване на senescence фенотип от неутрофилите. Установихме, че двете вещества променят неспецифично някои изследвани параметри, които са важни за развитието на имунен отговор при артрит и при инфекция. **В заключение** активирането на SIRT1 чрез фармакологични агенти има терапевтичен потенциал при артрит, но влошава грипната инфекция. Това предполага много прецизно планиране на времето, дозата и начина на приложение на SIRT1 активатори при сложни клинични случаи на пациенти с артрит и грипна инфекция.

Резултатите от нашите изследвания бяха представени предимно от младите учени на 6 конференции в страната и чужбина с доклад, printed poster и e\_poster. Данните са включени в една статия, подадена за публикуване. Планираме повишаване на компетентностите по проекта чрез включване на нов член, специалист по епигенетика, в екипа.