



## 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>  |
| Биологични науки   |
| <b>№ на договор:</b>   |
| ДН 11/7 от 14.12.2017 год  |
| <b>Начална и крайна дата на проекта:</b>   |
| 14.12.2017 – 14.12.2020  |
| <b>Заглавие на проекта:</b>  |
| Изследване на инхибиращото действие на високи концентрации глюкоза върху TGFβ сигнализацията и установяване на начини за противодействие   |
| <b>Базова организация:</b>   |
| Софийски университет „Св. Климент Охридски“  |
| <b>Партньорски организации:</b>  |
| Институт по биофизика и биомедицинско инженерство -БАН   |
| <b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>  |
| Чл. кор. проф. дбн Румен Панков  |
| <b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:</b>  |
| 60 000лв   |
| <b>Интернет страница на проекта (ако има такава):</b>  |
| <a href="https://projects.uni-sofia.bg/">https://projects.uni-sofia.bg/</a>  |
| <b>Научни публикации по проекта:</b>   |
| 1. Evangelatov A., Naidenova D., Georgiev G., Momchilova A., Pankov R., (2019), Effects of hyperglycemia on wound healing in three-dimensional cell culture, <i>Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences</i> (in press).  |
| 2. Naidenova D., Evangelatov A., Georgiev G., Arabadjiev B., Momchilova A., Pankov R., (2019), Hyperglycemia attenuates fibroblast contractility via suppression of TβII receptor modulated α-smooth muscle actin expression, <i>Experimental and Molecular Pathology</i> (submitted). |
|  |



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

В резултат от цялостното изпълнение на проекта ние очакваме:

1. Да докажем експериментално хипотезата си, че високите концентрации на глюкоза оказват инхибиращо действие върху експресията на TGF $\beta$  рецептор тип II в човешки кожни фибробласти.
2. Да установим механизма (механизмите), по който глюкозата оказва своето въздействие.
3. Да намерим подходящи агенти, които да противодействат на глюкозата и да възстановяват експресията на TGF $\beta$  рецептор тип II дори и в среда с високи концентрации на глюкоза.
4. Да покажем експериментално, че същите агенти имат благоприятно въздействие и спомагат за по-бързото възстановяване на експериментални кожни рани в диабетни лабораторни животни.

Доколкото в момента липсват публикувани данни за корелация между глюкозните концентрации и експресията на T $\beta$ RII, потвърждаването на нашата хипотеза и изясняването на молекулните механизми на тази връзка, нашите резултати могат да бъдат определени като ново фундаментално знание, касаещо механизмите на регулация на TGF $\beta$  сигналния път.

От практическа гледна точка това знание би спомогнало за по-доброто разбиране на факторите, които водят до възникване на трудноздравяващите диабетни рани. В допълнение, резултатите ни ще имат значение за очертаването на нови или допълващи терапии, основани на идентифицираните от нас агенти, които да стимулират възстановителните процеси при диабетните рани.

В резултат от изпълнение на задачите от първия етап на проекта ние очакваме да постигнем резултатите описани в точка 1 и частично в точка 2, както са описани по-горе.



## Членове на научния колектив

| <i>Организации/участници<sup>1</sup></i>               | <i>Бележка<sup>2</sup></i> |
|--|----------------------------|
| <b>Базова организация:</b>                             |                            |
| Софийски университет „Св. Климент Охридски“            |                            |
| <b>Ръководител на научния колектив</b>                 |                            |
| Чл. кор. проф. дбн Румен Панков                        |                            |
| <b>Участници:</b>                                      |                            |
| Гл. ас. Георги Георгиев                                |                            |
| Гл. ас. Борислав Арабаджиев                            | ПД                         |
| Диана Найденова  | ДО                         |
| Деница Мелнишка  |                            |
| Проф д-р Благой Благоев (Университет на Южна Дания)    | УЧ                         |
| <b>Партньорска организация:</b>                        |                            |
| Институт по биофизика и биомедицинско инженерство -БАН |                            |
| <b>Участници:</b>                                      |                            |
| Проф. дбн Албена Момчилова                             |                            |
| Профл д-р Румяна Цонева                                |                            |

<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 първия етап от проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)***

В резултат от изпълнението на задачите от първия етап на проекта ние:

1. Получихме експериментално потвърждение на хипотезата ни, че високите глюкозни концентрации потискат експресията на рецептора за TGF- $\beta$  тип II (T $\beta$ RII). Чрез PCR анализи и имуноблотинг е демонстрирано, че най-силен, статистически значим ефект има 25mM глюкоза (отговаряща на тежки хипергликемични диабетни състояния), приложени за 72 или повече часа в сравнение с 5mM глюкоза (отговаряща на нормогликемични състояния). Потискането на рецептора довежда до промени във физиологията на клетките, изразяващи се в намалена миграционна способност и снижена пролиферация. В допълнение към планираните задачи е показано, че хипергликемията довежда до потискане експресията на алфа-гладкомускулния актин ( $\alpha$ -SMA), снижена способност за диференциация на фибробластите до миофибробласти и потисната клетъчна контрактилност.

2. Изследвахме част от възможните механизми, по които високата глюкозна концентрация оказва инхибиращо въздействие върху рецептора, като е показано, че това най-вероятно не е свързано промени в експресията на негативно действащите транскрипционни фактори c-Myc и Egr-1 или промени в епигенетичните характеристики (хистоново ацетилиране и метилиране и ДНК свръхметиране). Изследване на възможното влияние на малките GTPases RhoA, RhoB и Rac демонстрира възможно участие на RhoA, която се активира силно в условия на хипергликемия и потискането и със специфичен инхибитор довежда до повишаване експресията на T $\beta$ RII и  $\alpha$ -SMA.

3. Потвърдихме, че високите концентрации на глюкоза предизвикват оксидативен стрес, като са снети промените в количествата на активните форми на кислорода, на редуцирания глутатион и повишаване на липидните пероксиди. Резултатите ще бъдат използвани в следващия етап на проекта за намиране на най-ефективните продигодействащи антиоксиданти.

Успешното завършване на проекта ще допринесе за увеличаване на познанията за механизмите, обуславящи патологичните промени, водещи до незарастващи диабетни рани и разработване на нови подходи за тяхното лечение.