



## Информация за изпълнение на етап на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурсната сесия фундаментални научни изследвания - 2017
<b>Основна научна област:</b>
Медицински науки
<b>№ на договор:</b>
ДН13/4 от 15.12.2017
<b>Начална и крайна дата на проекта:</b>
15.12.2017 – 36 месеца
<b>Заглавие на проекта:</b>
РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И ЕВОЛЮЦИЯ НА ЕНДЕМИЧЕН МУЛТИРЕЗИСТЕНТЕН ГЕНОТИП НА <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (SIT41, ПОДГРУПА TUR) В БЪЛГАРИЯ
<b>Базова организация:</b>
Национален център по заразни и паразитни болести – гр. София
<b>Партньорски организации:</b>
Няма
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Професор, доктор на науките, Стефан Панайотов
<b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:</b>
60 000 лева
<b>Интернет страница на проекта (ако има такава):</b>
<b>Научни публикации по проекта:</b>
1. Coll, F. Phelan, J., Hill-Cawthorne, G.A., Nair, M.B., Mallard, K., Ali, S., Abdallah, A.M, Alghamdi, S., et al. Genome-wide analysis of multi- and extensively drugresistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . <i>Nature Genetics</i> 50, 307–316 (2018) <a href="https://doi.org/10.1038/s41588-017-0029-0">https://doi.org/10.1038/s41588-017-0029-0</a> Импакт фактор: 27.959(2017)
2. Stefan Panaiotov, Vladimir Milanov, Maria Nikolova, Elena Nikolova, Rumen Dimitrov, Reni Kalfin. Targeting <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in the blood of patients with active and latent tuberculosis. 39th ESM congress, Abstr. book p.78, Poster P223, 1-4 July, 2018, Dresden, Germany
3. PANAIOTOV, Stefan ; NIKOLOVA, Maria ; MILANOV, Vladimir; DIMITROV, Roumen; NIKOLOVA, Elena ; KALFIN, Reni . INTERVENTIONAL STRATEGIES BINDING THE HUMAN BLOOD MICROBIOTA WITH THE STATES OF HEALTH, LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS. 6th World Congress on Targeting Microbiota, Oral presentation, Abstr. book p.52, 29-31 Oct. 2018, Porto, Portugal
4. Stefan Panaiotov, Elizabeta Bachiyaska, Vladimir Milanov, Todor Kantardjeiv. Geographic specificity of multidrug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> genotype in Bulgaria. 28-th Annual Assembly of IMAB, Oral presentation, 13-16 May, 2018
5. Stefan Panaiotov, Vladimir Milanov, Maria Nikolova, Elena Nikolova, Rumen Dimitrov, Reni Kalfin. The Blood Microbiome in Latent Tuberculosis and Healthy Individuals. 14 <sup>th</sup> CMB, Oral presentation, Abstr. book GM4, p. 34, 10-13. Oct. 2018, Hisarya, Bulgaria.



6. Е. Бачийска, С. Йорданова, Ю. Атанасова, Я. Тодорова, А. Байкова, М. Минкова, Рифампицинова резистентност сред щамове <i>M. tuberculosis</i> , разпространени в България, Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите, София, 10-12.05.2018, Сборник научни трудове, ОП, стр. 21.
7. Е. Бачийска, Ю. Атанасова, А. Байкова, С. Йорданова, М. Минкова, Резистентната туберкулоза в България през последните две години – микробиологични аспекти, Семинар за специалисти от РЗИ и ТБ областни координатори, 20.09.18, п-к х-л Москва, София.
8. Н.Корсун, Е.Бачийска, С.Панайотов, М.Николова, А.Дечева, И.Томова, С.Ангелова, И.Георгиева, В.Левтерова, Н.Бранкова, А.Курчатова, А.Минкова, Ю.Атанасова, С.Йорданова, Я.Тодорова, А.Байкова, С.Волева, И.Трифонов. Национален референтен център „респираторни инфекции и туберкулоза” - анализ на дейността през 2016. БАМ 2018
9. Стефан Панайотов. Роля на генотипа на <i>Mycobacterium tuberculosis</i> при персонализиран подход за лечение на туберкулоза. Доклад. Симпозиум: Персонализирана медицина при вирусни и бактериални инфекции, 2 март 2018 г., хотел „Хилтън“ гр. София
10. Я. Тодорова, Р. Емилова, В. Миланов, Л. Енева, Е. Бачийска, Ю. Атанасова, М. Николова. ИМУНОФЕНОТПИНИ МАРКЕРИ, РАЗГРАНИЧАВАЩИ ЛАТЕНТНА ОТ АКТИВНА МТВ ИНФЕКЦИЯ Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите, София, 10-12.05.2018, Сборник научни трудове, ОП, стр. 21.
11. Ю. Атанасова, А. Байкова С. Йорданова, Е. Бачийска МОЛЕКУЛЯРЕН МЕТОД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ НА НЯКОИ ВИДОВЕ НЕТУБЕРКУЛОЗНИ МИКОБАКТЕРИИ Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите, София, 10-12.05.2018, Сборник научни трудове
12. А. Байкова, Е. Бачийска, Ю. Атанасова, С. Йорданова, М. Минкова МИКРОБИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА В БЪЛГАРИЯ ПРЕЗ 2018 ГОДИНА Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите, София, 10-12.05.2018, Сборник научни трудове
13. Владимир Миланов. Туберкулоза при възрастни – факти и митове. Доклад. Симпозиум на БДББ, Боровоц 14-16.06.2019



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

Проектът надгражда дългосрочни изследвания започнати преди повече от 15 години. Референтните лаборатории по „Молекулярна микробиология“ и по „Туберкулоза“ бяха създадени съответно през 2001г. и 2006г. Проектът се очаква да даде нова визия какъв да бъде съвременния подход за анализ на епидемични взривове и в частност за анализ на ендемичен мултирезистентен генотип разпространяващ се от години на територията на България без да затихва или изчезва. Екологичната адаптивност и трансмисивност на този генотип все още не ни е известна. С настоящият проект се очаква да се развият и натрупат нови съвременни знания и информация за разпространяващата се ендемия от мултирезистентна туберкулоза свързана с генотип SIT41 на *M. tuberculosis* в България.

Идентифициране на пациентите носители на генотип SIT41 и провеждане на SNP анализ за идентифициране на мутации отговорни за резистентност към прилагани туберкулостатици ще позволи да се започне насочена терапия за мултирезистентна туберкулоза. Индивидуално лечение на пациенти с туберкулоза според генотипа на щама досега не е било предлагано и експериментирано. Схемите за лечение на туберкулозата са разработени преди повече от 50 години. Нашите предварителни данни насочват, че в бъдеще схемите за лечение на туберкулозата ще са съобразени и с генотипа на щама. С това ще се подобри лечението на пациентите.

На базата на нашите резултати ще могат да се вземат адекватни управленски решения, които ще доведат до ограничаване на разпространението на мултирезистентната туберкулоза в България.

Определянето на мутационната честота (mutation rate) на щамовете със SIT41 на базата на целогеномно секвениране ще ни позволи да натрупаме фундаментални знания за еволюцията на генотип SIT41.

Проектът има за цел да утвърди в дългосрочен план сътрудничеството между двете лаборатории, между България и Италия. Компетентностите и техническите възможности на двете лаборатории ще се задълбочат при този трансфер на знания. Проектът в значителна степен ще подпомогне интегрирането на европейската наука чрез дългосрочно сътрудничество между страните.

Резултатите, които очакваме от реализирането на проекта се очаква да имат:

**Научна и практическа значимост** – чрез целогеномно секвениране на MDR щамове със SIT41 научно-обосновано ще мониторираме трансмисията им.

**Обществена значимост** – Основна цел на проекта е да се намерят начини да се прекъсне трансмисията на мултирезистентна туберкулоза дължаща се на генотип SIT41. Теоретично това би довело до снижаване на MDR туберкулозата в България с 50%. В перспектива ще се разработят нови схеми за лечение на базата на генотипа на микроорганизма, което се очаква да доведе до намаляване на туберкулозата като общественозначимо заболяване.



## Членове на научния колектив

<b>Организации/участници<sup>1</sup></b>	<b>Бележка<sup>2</sup></b>
<b>Базова организация:</b>	
Национален център по заразни и паразитни болести	
<b>Ръководител на научния колектив</b>	
Стефан Въчев Панайотов, професор, доктор на науките	
<b>Участници:</b>	
Професор, дн Тодор Веселов Кантарджиев, НЦЗПБ Доцент, д-р Елизабета Василева Бачийска, НЦЗПБ Доцент, д-р Виктория Стефанова Левтерова, НЦЗПБ Анна Иванова Байкова, НЦЗПБ Теодора Младенова Стоилова, НЦЗПБ/СУ Мария Руменова Малчева, НЦЗПБ Главен асистент, д-р Яна Димитрова Тодорова, НЦЗПБ Юлияна Асенова Атанасова, НЦЗПБ Главен асистент, д-р Иван Маринов Симеоновски, НЦЗПБ Кристин Пламенова Танкова, НЦЗПБ Красимира Владимирова Василева, НЦЗПБ Д-р Даниела Мария Чирило Институт Сан Рафаеле, Милано	МУ СТ ДО  ДО ПД  уч
<b>Партньорска организация:</b>	
НЯМА	
<b>Участници:</b>	
<b>Партньорска организация:</b>	
<b>Участници:</b>	
<b>Партньорска организация:</b>	
<b>Участници:</b>	

<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)**

През първи етап от изпълнението на проекта бяха изпълнени следните задачи:

1. Културелно определяне или потвърждаване на лекарствена чувствителност към първи и втори ред противотуберкулозни лекарствени препарати на изолирани щамове на МТВ - стрептомицин, изониазид, рифампицин, етамбутол, амикацин, канамицин, каприомицин, офлоксацин, моксифлоксацин и линезолид.
2. Генетично определяне на лекарствена чувствителност чрез молекулярно-генетичен тест базиран на технологията DNA-STRIP към рифампицин и изониазид, чрез установяване на мутации в гени *rpoB*, *katG* и *inhA* и за определяне на чувствителност/резистентност към флуорохинолони и аминогликозиди/циклични пептиди, чрез определяне на мутации в гени *gyrA*, *gyrB*, *rrs*.
3. Видова идентификация на изолатите до *M. tuberculosis* complex, използвайки имунохроматографски тест за определяне на секретирани антигени MPT64.
4. През 2018 г. бяха изолирани 22 MDR щама *M. tuberculosis* complex и 3 монорифампицин резистентни щама.
5. Бяха генотипирани чрез техниките сполиготипиране и 24 локусен MIRU-VNTR анали 65 щама *M. tuberculosis* complex (10 MDR от 2011г.; 2 MDR от 2012г.; 5 MDR от 2013г.; 4 MDR от 2016г.; 20 MDR от 2017г., 1 XDR от 2017г., 1 рифампицин резистентен от 2017г и 22 MDR от 2018г.

Приложимост на резултатите за надзора на мултирезистентната туберкулоза в България:

- MIRU-VNTR генотипа на SIT41 на МТВ разпространен в България има локален произход и еволюция. Той се различава съществено от щамове на SIT41 разпространени в Сърбия и Турция.
- Делът на SIT41 сред мултирезистентните щамове на *M. tuberculosis* се запазва доминиращ – около 50%
- Сред чувствителните щамове на МТВ генотип SIT41 е рядкост.
- Генотип Пекин (SIT1) не се разпространява в страната и е около 1.5% (1 щам). Вероятно генотипът екологично по-слабо се адаптира за разлика от други страни.
- Няма навлизане на необичайни щамове от Африка и Азия, различни от група 4.