

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:	
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2022 г.	
Основна научна област:	
Биологически науки	
№ на договор: КП-06-Н61-4	
BG-175467353-2022-04-0245	
Начална дата на проекта и срок на договора:	
Начална дата:	Срок на договора: 36 месеца
Заглавие на проекта:	
Устойчива биотехнологична платформа за биосинтез на противовъзпалителни молекули с антиревматично действие	
Базова организация:	
Институт по Микробиология „Стефан Ангелов”-Българска Академия на Науките	
Партньорски организации:	
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):	
Доцент д-р Андрей Стоянов Марчев	
Общ размер на договореното финансиране:	
200 000 лева	

Резюме на проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Ревматоидният артрит (РА) е хетерогенно и мултифакторно заболяване, засягащо 0.5 до 1.0% от населението в световен мащаб. Развитието на РА може да настъпи по всяко време от живота на човек, но най-често се наблюдава между 40-70 годишна възраст. Заболяването включва автоимунни нарушения, засягащи синовиалната тъканна обвивка на ставната капсула, които водят до хронично високостепенно системно възпаление, инфилтрация на имунни клетки в синовиалната мембрана и ставната кухина, както и образуване на хиперпластичен и инвазивен синовиум, водещ до прогресивно разрушаване на хрущяла, субхондрална костна ерозия и трайно увреждане на ставите. Характеризира се със синтез на антитела, насочени към Fc региона на имуноглобулин G (означавани с термина ревматоиден фактор (RF)), както и антитела срещу цитрулинирани протеини (АСРА).

Ключова роля в патогенезата на РА има синовиумът, който при физиологични условия е деликатна структура с интима, състояща се предимно от макрофаг-подобните и фибробласт-подобните синовиоцити (MLS и FLS). При възпалителни състояния: първо, интимата се разширява значително поради активиране както на MLS, така и на FLS, които са съществен източник на цитокини и протеази. MLS продуцират различни провъзпалителни цитокини, включително IL-1, IL-6, TNF- α и други. Въпреки че FLS експресират IL-6, тяхната най-характерна особеност е производството в по-високи количества на матриксни металопроотеинази (MMPs) и медиатори на възпалението като простагландини (PG). Наблюдава се и формирането на характерните за РА, RF и АСРА. Втората промяна е инфилтрация на клетки на адаптивната имунна система в синовиалната субинтима. FLS придобиват агресивен и инвазивен фенотип с деструктивни характеристики подобни на туморните клетки. Увеличаващите се FLS са не само отговорни за хиперпластичната тъкан на пануса и увреждането на хрущяла, но също така участват и в системното разпространение на възпалението чрез мигрирането им от става към става и други органи.

Съвременният подход за лечение на заболяването чрез повлияване на една биологична структура, т.н. „таргетирана терапия“ и противовъзпалителните лекарства срещу РА имат тежки странични ефекти и лимитирана ефективност, както и висока цена. Ето защо, има не само клинична необходимост да се идентифицират пациенти с висок риск от липса на отговор към лечение със синтетични лекарства, но също така и да се откриват нови ефикасни терапевтични средства за лечение на РА без противопоказание от странични ефекти. В това отношение природните продукти с противовъзпалителна активност представляват обещаващи адювантни агенти или алтернативи на терапиите на РА с традиционните лекарствени средства. Понастоящем много растителни екстракти и вещества имат полезен ефект в превенцията и управлението на клиничните прояви на РА. Триптолид (дитерпенов епоксид, продуциран от лоза) и неговите производни са изследвани в предклинични и клинични изпитания, а паклитаксел (лекарство от растителен произход) инхибира артрит индуциран при мишки.

Етиологията на РА все още не е изяснена напълно и е силно зависима от множество генетични и екологични фактори, изразяваща се в етнически, географски и полови различия, а крайния резултат е нарушения в имунния баланс и възпаление в ставния синовиум. Ревматоидният артрит има значима тежест както за индивида, така и за обществото. Тежестта върху отделния индивид се дължи на мускулно-скелетни дисфункции, спад във физическата активност, заниженото качеството на живот и завишен риск от коморбидни заболявания (напр. хипертония, диабет, хиперлипидемия и затлъстяване). Социално-икономическата тежест, освен големите преки медицински разходи (изчислени приблизително 14 906 евро/година за пациент), е следствие от функционално увреждане, намалена работоспособност и социалната изолираност.

Споменатите вече ефекторни функции, както и водещата роля на FLS при автоимунни ставни заболявания, в частност РА, ги правят атрактивни потенциални клетъчни мишени с възможност за контрол на заболяването без имуносупресия. Най-често използваният модел за изследване механизмите на РА в *in vitro* условия е клетъчната линия на човешки синовиален сарком (SW982), тъй като притежава имунологични свойства подобни на първичните FLS. От друга страна, експерименталната терапия с новоразработени лекарства при хора е ограничена поради технически и етични причини. Следователно моделите на гризачи са много полезни за проверка на хипотезата за глобалния ефект на дадена молекула.

Основната цел на този проект е изследване ефекта на растенията *Rhodiola rosea* L. и *Lespedeza bicolor* Turcz., както и на биотехнологично продуцирани екстракти, фенилетаноиди, фенилпропаноиди и фенолни съединения от растителни *in vitro* системи на тези растения върху *in vitro* и *in vivo* модел на РА, индуциран в клетки на човешка синовиална саркома (линия SW982) и миши модел, съответно.

По настоящем няма достатъчно научни данни за противовъзпалителната активност на *R. rosea*, *L. bicolor* и техните маркерни вещества спрямо експериментални модели на РА на клетъчно и организмово ниво. Въпреки това литературната справка показва, че *R. rosea*, *L. bicolor* и основните вещества, съдържащи се в тях могат да се използват като моно- или адювантни терапии за управление на възпалителни процеси чрез модулиране на основните сигнални пътища, типични за РА. Успоредно с това, наши предишни изследвания показват, че *R. rosea* и нейните основни съединения имат благоприятен ефект при автоимунни заболявания.

В тази връзка се очаква, че научните резултати от този мултидисциплинарен проект ще повишат знанията за потенциалното третиране на РА и ще разкрият основните механизми на противовъзпалителния ефект на *R. rosea*, *L. bicolor* и техните маркерни молекули. От друга страна, ще бъде получена задълбочена информация за биосинтетичния потенциал на растителни *in vitro* системи от *R. rosea* и *L. bicolor*, което ще даде основание за създаването на устойчива биотехнологична платформа за биосинтез на характерните за тях фенилетаноиди, фенилпропаноиди и фенолни съединения. С изясняването важната роля на медицинските растения, продуциращи метаболити с противовъзпалителна активност, те могат да претендират за ефективна алтернатива на синтетичните лекарствени препарати, които имат силно изразени токсични ефекти. Това може да насърчи пациентите с РА да добавят повече медицински растения или хранителни добавки към противовъзпалителната си диета. Поради тяхната мулти мишенна природа, медицинските растения могат не само да облекчат значително симптомите на РА, но също така да имат благоприятен ефект и върху съпътстващите заболявания.

Фокусът на предложения научен проект е в съответствие с целите на Националната стратегия за научни изследвания 2017-2030 и с обществените предизвикателства, заложили в нея, където „Биотехнологии, здраве и качество на живот“, както и „превенция, ранна диагностика и терапия“ са определени като приоритетни области. От друга страна, фундаменталните изследвания са насочени и към някои обществени предизвикателства, като подобряване на качеството на живот-храна, здраве, биоразнообразие, опазване на околната среда, както и решаване на важни здравни проблеми. Освен това проектът е в съответствие с някои от приоритетите на Хоризонт 2020: Върхови постижения и търсене на решения на обществените предизвикателства (здраве, демографски промени и благосъстояние), както и изследване и развитие на биотехнологични процеси, базирани на растения от *in vitro* системи.

Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
<i>Базова организация:</i>	
Институт по Микробиология „Стефан Ангелов”-БАН	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
Доц. д-р Андрей С. Марчев	Учен
<i>Участници:</i>	
Доц. д-р Николина М. Михайлова	Учен
Гл. ас. д-р Калина А. Николова-Ганева	Учен
Мартина С. Савова	Докторант
Ива Д. Стойкова	Докторант
Лидия А. Кечиджиева	Студент
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	

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).