

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти – 2022 г.
Основна научна област:
Медицински науки
№ на договор:
КП-06ПМ63/8
Начална дата на проекта и срок на договора:
15.12.2022, срок 2 год.
Заглавие на проекта:
Създаване на нови антибактериални агенти срещу резистентни щамове Staphylococcus aureus и Enterococcus faecalis, чрез използване на антисенс олигонуклеотиди
Базова организация:
СУ“Св. Климент Охридски“ София, България
Партньорски организации:
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Гл.ас. д-р Мартина Трайковска, Биологически Факултет
Общ размер на договореното финансиране:
40,000 лв.

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

Основната цел на настоящия проект е да се продължи едно много успешно проучване в областта на синтетичната и РНК биологията, медицината и фармацията, започнато от ръководителя на проекта гл.ас. д-р Марина Трайковска преди няколко години като докторант в СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически Факултет, катедра Генетика. От 2015г. тя е публикувала статии с резултати, свързани с това проучване, в реномирани списания, както и в списания с импакт фактор, като Expert Opinion On Drug Discovery, Nature Biotechnology, ACS Chemical Letters, както и глави в книги, като Elsevier и Springer. Също така, гл.ас. д-р Марина Трайковска през 2019 год. спечели проект на тема: „Създаване на антисенс олигонуклеотиди, които инхибират растежа на *Helicobacter pylori* и *Porphyromonas gingivalis*” по Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания на млади учени и постдокторанти. Резултатите бяха успешно публикувани в три статии, от които две са с IF: 5.11 и IF: 4.8.

Идеята на гл. ас. д-р Марина Трайковска за настоящия проект е да се създадат антисенс олигонуклеотиди, които директно да се свързват с бактериалния рибопревключвател присъстващ в генома на условните патогенни бактерии *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* като мишена за регулация на генната експресия на важен за бактериалната клетка метаболит. Рибопревключвателите са структурни РНК домени, най-често разположени в 5'-нетранслираният регион на информационни РНКи, които директно свързват специфични метаболити. Те служат като регулиращи “порти” на генната експресия. В резултат, рибопревключвателите дават възможност на информационните РНКи да регулират своето изразяване, без необходимостта от регулаторни белтъци. По този начин, жизненоважни метаболити за бактериите няма да бъдат синтезирани от клетките или транспортирани вътре в нея от външната среда. Резултатът от тази регулация е смъртта на бактерията. Антисенс олигонуклеотидите, показващи бактерициден ефект, ще бъдат тествани като нови антибактериални агенти в бактериални изолати и човешки бъбречни ембрионални линии (HEK 293) за токсичност.

Основната идея на проекта е особено важна към настоящия момент, заради изключителното неконтролируемо повишаване на броя на резистентните и мултирезистентните бактериални патогени. Към тези мулти-резистентни бактериални патогенни спадат и *S. aureus*, особено MRSA (Multi-drug Resistant *S. aureus*) щама и *E. faecalis*, които причиняват тежки заболявания до животозастрашаващи заболявания като пневмония, менингит, остеомиелит, ендокардит, синдром на токсичен шок, бактериемия, и сепсис. *E. faecalis* съдържа ензим тирозин декарбоксилаза, способен да декарбоксилира L-дopa, ключово лекарство при лечението на болестта на Паркинсон. Ако L-dopa се декарбоксилира в чревния микробиом, той не може да премине през кръвно-мозъчната бариера и да бъде декарбоксилиран в мозъка, за да стане допамин.

Установени са мулти-резистентни щамове на *S. aureus* и *E. faecalis* към следните антибиотици: пеницилините, карбапенемите, цефалоспорините и аминокликозидните антибиотици. Но, и не само при тези патогенни бактерии е установена антибиотична резистентност, а и при много други човешки

бактериални патогени. През 2010 година бе установено, че около 14% от всички патогенни бактерии са резистентни към пеницилин, 16% към тетрациклин и 10% към флуорокинолон. Вземайки това предвид, Центърът по контрол на заболяванията и превенцията им в Американския департамент по Здраве и Човешки грижи очаква повече от 2 000 000 заболели и 23 000 смъртни случая, причинени от антибиотичната резистентност само в САЩ. Всички тези факти показват необходимостта от създаването и откриването на нови стратегии за нови антибактериални агенти. Бактериалните рибопревключватели са открити при 59 човешки патогенни бактерии, като при *S. aureus* и *E. faecalis* се среща един от най-разпространените рибопревключватели, glmS рибопревключвателя. *S. aureus* освен този рибопревключвател съдържа и FMN рибопревключвателя. Тези открития показват, че бактериите широко използват РНК превключватели, за да усетят промените в клетъчната физиология и да регулират метаболитните пътища. Повечето от рибопревключвателите не контролират есенциални метаболити при човека, за разлика от при бактериите, и поради тази причина те могат да бъдат използвани без вреден ефект за човека като мишени за антибактериалните агенти. Цялата група от методи и техники (биоинформатични, микробиологични, антисенс олигонуклеотидни и др.) са тествани и проверени. Има още и лабораторно изработени и доказани резултати за бактериостатичния ефект на два от тестваните антисенс олигонуклеотида, свързващи се с рибопревключватели, като този за FMN, водещи до гибел на патогенни бактерии, като *S. aureus*. Всички тези причини могат да се разглеждат като факти, които показват, че проекта със сигурност ще достигне до резултати с важно обществено влияние за световната здравна система

Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
<i>Базова организация:</i>	
Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България	
<i>Ръководител на научния колектив</i>	
гл.ас. д-р Мартина Трайковска, БФ, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България	ПД,МУ
<i>Участници:</i>	
млад учен Николет Павлова, БФ, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България	ПД,МУ
млад учен Катерини Валсаматзи-Панагйоту, БФ, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, гр. София, България	ПД,МУ
докторант Антония Велчева Георгиева, БФ, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България	ДО
докторант Ваня Дякова, БФ, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, гр. София, България	ДО
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</i>	
<i>Участници:</i>	
<i>Партньорска организация:</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).

<i>Участници:</i>	