



ФОНД
НАУЧНИ
ИЗСЛЕДВАНИЯ

Конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания – 2022 г.

Проект на тема: „Потенциал на йонни течности на основата на бетулинова киселина като модулатор на Toll-like рецепторите в мононуклеарни клетки и клетъчни линии от рак на млечната жлеза“, ръководител доц. д-р Мая Гунчева
Договор № КП-06-Н69/2

Базова организация: Институт по органична химия с Център по фитохимия – БАН

Партньор 1: Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

Партньор 2: Тракийски Университет, Медицински факултет, Катедра „Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика“, гр. Стара Загора

Стойност на проекта: 350 000 лв.

Срок за изпълнение: 08.12.2022 г – 18.12.2026 г.

Резюме: Toll-like рецепторите (TLRs), техните лиганди и ангажираните сигнални пътища са атрактивна цел за терапевтично въздействие при редица възпалителни заболявания. Възпалението е седмия основен признак на онкологичните заболявания и е тясно свързан с всички етапи на туморогенезата. Модулацията на локалния и системния възпалителен отговор, е съвременен подход за лечение и превенция на онкологичните заболявания.

Активираните от TLRs сигнални пътища зависят от редица фактори, включително вида на лигандите, клетъчния тип, микросредата и др., което води до разнообразие в клетъчния отговор, в това число включване на механизми за различни видове клетъчна смърт, индуциране на проинфламаторни молекулни и клетъчни механизми на вродения имунитет, които пък от своя страна подпомагат и насочват придобития имунитет.

Ракът на гърдата е най-често срещаното онкологично заболяване сред жените в развитите страни. Редица изследвания показват връзката на TLR2, TLR3, TLR4, TLR7 и TLR9 и патогенезата на инвазивен и метастатичен карцином на гърдата. В ход през последните години са клинични проучвания за ефекта на адюванти, агонисти или антагонисти на TLRs с цел повишаване ефикасността на антитуморни лекарства.

Бетулиновата киселина (БК) е природен пентацикличен терпен, който инхибира пролиферацията на различен вид злокачествени клетки, появява противоъспалително, антидиабетно, антилипидемично, анксиолитично, антидепресантно действие, антивирусно, антибактериално и невропротективно действие, както и оказва протективно въздействие върху сърдечно-съдовата система. Наскоро беше установено, че превръщането на БК в йонни течности (ЙТ) повишава нейната разтворимост, активност и селективност.

Цел на настоящето изследване е да се синтезират серии нови ЙТ, съдържащи катиони естери на L-аминокиселини и бетулинатен анион и да се оцени за първи път цитотоксичността им и ефекта им върху TLR/NLPR3 сигнален път и тяхната експресия при клетки от рак на млечната жлеза и периферни кръвни мононуклеарни клетки. Освен това, NLRP3 инфламазомният път се приема като значим за патогенезата на редица аутоимунни, онкологични и невродегенеративни заболявания, ефектите върху активирането на инфламазомните комплекси са по-слабо изучени за разлика от детайлно изучените ефекти от взаимодействието на TLRs с техните лиганди водещи

до NF-κB (ядрен фактор капа би) път активиране. Ние ще направим калориметрично профилиране на клетките от рак на млечната жлеза, третирани с ЙТ на БК, което ще допринесе да бъде изяснено коя е мишената им в клетките - сигналните пътища, цитоплазмени протеини и/или компоненти на клетъчното ядро, РНК или ДНК.

Основният фокус на проекта е откриването на нови нетоксични и ефективни йонни течности на БК, които също биха могли да представляват интерес за фармацевтичната индустрия като имуномодулатори. Изследването е интердисциплинарно и фундаментално и попада в приоритетните области на Националната стратегия за развитие на научните изследвания за периода 2017-2030 г, а именно „Здраве и качество на живот. Превенция, ранна диагностика и терапия, зелени, сини и екотехнологии, биотехнологии, екохрани“ и „Материалознание, нано и квантови технологии“.