

ОБРАЗЕЦ ПРОЕКТИ

<u>Организация изпълнител</u>	ИНСТИТУТ ПО НЕВРОБИОЛОГИЯ, БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
Име на проекта	Нови молекули за възстановяване на нарушения баланс в ренин-ангиотензиновата система след миметиране на SARS-CoV-2 инвазия
Идентификационен номер	КП-06-Н71/9
Кратко описание	<p>Ангиотензин конвертиращия ензим 2 (ACE2) е част от Ренин-Ангиотензиновата система, който синтезира хептапептида ангиотензин 1-7 (Ang 1-7) и контролира нивата на активния октапептид ангиотензин II (Ang II). Високите нива на Ang II активират ACE2, който увеличава скоростта на конвертиране на Ang II в хептапептида ангиотензин 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 се свързва с G-протеин свързан рецептор – Mas-рецептора активиращ противоположни на Ang II ефекти, свързани с вазодилатация и предотвратяване на пластичните съдови изменения, анксиолитичен и невропротективен ефект. Установено е, че ACE2 се явява и главния мембранен рецептор за навлизането на SARS-CoV-2 вируса в клетките. Настоящият проект е базиран на неинфекциозен фармакологичен експериментален модел с прилагане на селективен ACE2 антагонист и на неврологичните усложнения свързани с променени функции на ACE2 след миметиране на SARS-CoV-2 инфекцията. Въз основа на установените отклонения в основни параметри на поведението и артериалното налягане ще бъдат изследвани ефекти на новосинтезирани пептидни аналози на Ang (1-7) като потенциални средства за възстановяване на нарушения баланс в PAC.</p>
Ключови думи	ACE2, Анг 1-7, пептидни аналози, поведение, памет
Кратко описание на очакваните резултати	<p>Изпълнението на работната програма на проекта ще осигури достатъчен обем данни, за да се направи характеристика на промените предизвикани от хроничното блокиране на ACE2 в контрола на мозъчните функции, експресията на гена кодиращ този ензим и промените в хомеостатичната регулация, свързани с нарушения баланс на PAC у здрави опитни животни и такива с вродена хипертония. Тези данни биха хвърлили светлина върху механизмите на някои дълготрайни усложнения след Covid-19 инфекцията. Прилагането на експерименталния фармакологичен модел позволява дисоциирането на ефектите от окупирането на ACE2 рецепторите от тези, които са резултат от имунната реакция на организма. Синтезът на нови аналози на биологично активни пептиди е творчески процес, който се оценява високо в научните кръгове и предизвиква интерес у фармацевтичните компании. Синтезът и охарактеризирането на новите аналози на Ang 1-7 е пълноценна научна идея, която може да се публикува самостоятелно. Изследването на разнообразни свойства</p>

ОБРАЗЕЦ ПРОЕКТИ

	<p>на пептидните формули и взаимодействието им с моделни мембрани ще осигури правилна интерпретация на тяхната фармакокинетика. Пространното изследване на ефектите на новите аналози на Ang 1-7 върху предизвиканите от фармакологичния модел промени в изследваните параметри е една от основните цели на проекта. Селекцията на новосинтезиран пептиден аналог на ендогенния Анг 1-7 въз основа на специфичните му ефекти върху мозъчните функции е предпоставка за създаването на фармакологични средства за компенсиране на нарушения баланс в мозъчната Ренин-Ангиотензинова ситема.</p> <p>Сред важните очаквани резултати са: разпространяването на получените данни в статии, публикувани в реферирани научни издания, национални и международни научни форуми, разработването на нов дисертационен труд по темата на проекта и развитието на колаборацията между младите и вече утвърдени учени от различни научни организации.</p> <p>Към настоящия момент проектът има завършен първи етап от изпълнението.</p>
Тип на проекта – национален, международен, друг	национален
Срок на осъществяване	Начална дата: 08.12.2023 г. до 08.06.2027 г.
Научна област	Биологически науки
Конкурс	ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ –2023г.
Научен ръководител	Доц. д-р Даниела Маринова Пехливанова
<u>Партньори (юридически лица, физически лица)</u>	Софийски Университет „Св. Климент Охридски“
Член на колектива	Проф. д-р Албена Георгиева Йорданова
Позиция	Координатор
<u>Колектив</u>	
Член на колектива	Проф. д-р Петър Тодоров Тодоров - ХТМУ Доц. д-р, инж. Стела Иванова Георгиева-Кискинова - ХТМУ Доц. д-р Галина Динкова Стоянчева - ИМкБ Гл. асист. д-р Борислав Вениславов Асенов – СУ, ИНБ Димо Иванов Ангелов - ИНБ Проф. д-р Елена Борисова Джамбазова - СУ Доц. д-р Ася Свиленова Цанова - СУ Параскевас Евангелос Пакатаридис - СУ Студент Филипос Савас Хелмис - СУ Студент Илияна Нефели Сороту - СУ
Позиция	Членове
<u>Финансова информация</u>	

ОБРАЗЕЦ ПРОЕКТИ

Основно финансиране – лв, €	322700.00 лв. / 164993.89 EUR
Финансираща организация	ФНИ
Допълнително финансиране	
<u>Резултати</u>	
<u>Публикации</u>	<p>Todorov P, Georgieva S, Cheshmedzhieva D, Assenov B, Dzhambazova E, Angelov D, Pechlivanova D. Synthesis and analytical profile of new synthetic analogs of angiotensin 1-7, the main balancing peptide of the renin–angiotensin system. Archiv der Pharmazie, Wiley-VCH Verlag, 2025, IF: 3.6 квартил: Q2, Линк: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ardp.202500093</p> <p>Chelmis F-S, Sorotou I N, Pakataridis P, Pechlivanova D, The ameliorative effects of AT2 receptor activation with the hexapeptide Novokinin on a streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease in SHR. Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences, Tome 77, No 12, 2024, IF: 0.378; квартил: Q3, SJR (Scopus):0.15, Линк: DOI: https://doi.org/10.7546/CRABS.2024.12.14</p> <p>Pechlivanova D, Assenov B, Sorotou I, Pakataridis P, Chelmis F, Dzhambazova E. (2025) “Can Blocking Angiotensin-Converting Enzyme Type 2 Impair Behaviour and Nociception in Healthy Mice?”, Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences. Sofia, Bulgaria, 78(8), pp. 1164–1171., IF: 0.378; квартил: Q3, SJR (Scopus):0.15, Линк: https://doi.org/10.7546/CRABS.2025.08.06</p> <p>Pechlivanova D, Angelov D, Dzhambazova E. The renin-angiotensin system and its involvement in pain control. a new insight into an old system. Sci. Techn. Volume VIII, 2024, Number 1, 49-58, Линк: https://www.sandtr.org/en/?f=journal&article=158</p>
<u>Сайт на проекта</u>	няма
<u>Applying organization</u>	Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences
Project title	Novel molecules to restore the imbalance in the renin-angiotensin system after mimicking SARS-CoV-2 invasion
Identification number	КП-06-Н71/9
Short description	Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is part of the Renin-Angiotensin system, which synthesizes the heptapeptide angiotensin 1-7 (Ang 1-7) and controls the levels of the active octapeptide angiotensin II (Ang II). High levels of Ang II activate ACE2, which increases the rate of conversion of Ang II to the heptapeptide angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 binds to a G-protein-coupled receptor – the Mas receptor - activating opposite effects of Ang II, associated with vasodilation and the prevention of vascular plasticity, as well

	<p>as anxiolytic and neuroprotective effects. It has been established that ACE2 is also the main membrane receptor for the entry of the SARS-CoV-2 virus into cells. The present project is based on a non-infectious pharmacological experimental model with the application of a selective ACE2 antagonist and the neurological complications associated with altered functions of ACE2 after mimicking SARS-CoV-2 infection. Based on the established deviations in basic behavioral parameters and arterial pressure, the effects of newly synthesized peptide analogs of Ang (1-7) will be investigated as potential means for restoring disturbed balance in RAS.</p>
Keywords	ACE2, Ang 1-7, peptide analogs, behavior, memory
Short description of expected results	<p>The implementation of the project work program will provide data to characterize the changes caused by chronic ACE2 blockade in the control of brain functions, the expression of the gene encoding this enzyme, and the changes in homeostatic regulation associated with impaired RAS balance in healthy experimental animals and those with essential hypertension. These data would shed light on the mechanisms of some long-term complications after Covid-19 infection. The application of the experimental pharmacological model allows the dissociation of the effects of ACE2 receptor occupancy from those resulting from the body's immune response. The synthesis of new analogues of biologically active peptides is a creative process that arouses interest in pharmaceutical companies. The synthesis and characterization of new analogues of Ang 1-7 is a full-fledged scientific idea that can be published independently. The study of various properties of peptide formulas and their interaction with model membranes will ensure a correct interpretation of their pharmacokinetics. The extensive study of the effects of new Ang 1-7 analogues on the changes in the studied parameters induced by the pharmacological model is a primary goal of the project. The selection of a newly synthesized peptide analogue of endogenous Ang 1-7 based on its specific effects on brain functions is a prerequisite for the creation of pharmacological agents to compensate for imbalances in the brain Renin-Angiotensin system.</p> <p>Among the most important expected results are: the dissemination of the obtained data in articles published in refereed scientific journals, national and international scientific forums, the development of a new dissertation on the project's topic, and the establishment of collaboration between young and already established scientists from various scientific organizations.</p> <p>At present, the project has completed the first stage of implementation.</p>