



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 25011 – Конкурсна сесия 2025:

„Изследване на маркери за некроптоза и пироптоза при пациенти с пневмония“

Ръководител: доц. д-р Валентина Димова Димитрова, дм

Пневмонията продължава да бъде едно от основните предизвикателства пред съвременната медицина, като представлява инфекциозно заболяване с високо социално-икономическо значение и глобално разпространение. Засяга всички възрастови групи, като най-уязвими са деца до 1 година, възрастни над 65 години и имунокомпрометираните пациенти. Последната пандемия, причинена от вируса SARS-CoV-2, подчерта дефицитите в разбирането ни за патофизиологичните процеси, които се развиват в белодробната тъкан при пневмония и подчерта нуждата от по-задълбочени молекулярни и клинични изследвания, които да разкрият нови терапевтични подходи и стратегии за по-прецизно проследяване на лечението.

Един от основните съвременни проблеми, свързани с лечението на пневмония, е повишаващата се антибиотична резистентност. Нерационалното емпирично прилагане на антибиотици води до селекция на мултирезистентни бактериални щамове, което значително затруднява терапевтичния подход и увеличава смъртността. В допълнение, страничните ефекти на антибиотичната терапия при продължително приложение често могат да надвишат потенциалните ѝ ползи. Инфекциозните заболявания на долните дихателни пътища остават водеща причина за хоспитализация и антибиотична употреба, което подчертава необходимостта от алтернативни диагностични и терапевтични методи, основани на задълбочено разбиране на патогенетичните механизми.

В последните години вниманието на научната общност се насочва към некроптозата – специфична форма на програмирана клетъчна смърт, отличаваща се с морфологични характеристики на некроза, но с генетично регулиран механизъм на възникване. За разлика от апоптозата, некроптозата води до иницирането на възпалителен отговор в клетката и околната тъкан, което я прави особено значима при инфекциозни и възпалителни заболявания, включително пневмония.

Ключова молекула в каскадата на некроптозата е receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3). RIPK3 участва в активирането на MLKL (mixed lineage kinase domain-like protein), което води до разкъсване на клетъчната мембрана и

освобождаване на възпалителни медиатори. Скорошни изследвания върху миши модели, примати и хора показват, че бактерии, отделящи поро-образуващи токсини (PFTs), могат да индуцират некроптоза в респираторния епител независимо от ендогенните сигнали. Модели с генетично модифицирани мишки, лишени от RIPK3 (Ripk3^{-/-}), показват значително повишена увреда на белодробния паренхим при експериментално индуцирана пневмония, което демонстрира двойствената роля на некроптозата – едновременно като механизъм за контрол на инфекцията и като фактор за влошаване на увреждането. В клиничен контекст, повишени серумни нива на RIPK3 са установени при пациенти с тежка COVID-19 пневмония, като се предполага, че RIPK3-медираната сигнализация допринася за развитието на остро белодробно увреждане (ARDS).

Съществуват немалко данни за участието на RIPK3 в патогенезата на пневмонията, към момента липсва задълбочено изследване, проследяващо динамиката на неговите нива при болни с различна тежест на заболяването, както и корелацията му със смъртност, биомаркери като CRP, прокалцитонин, левкоцитоза и други клинични показатели. Това създава значителна празнина в познанията, която настоящото изследване цели да запълни.

Друг важен медиатор в имунния отговор при пневмония е интерлевкин-1 бета (IL-1 β). Този провъзпалителен цитокин играе централна роля в ранната фаза на възпалителния отговор и е ключов за друг тип клетъчна смърт – пироптозата, като стимулира хемотаксиса на неутрофили и секрецията на други цитокини. Нивата на IL-1 β корелират с тежестта на заболяването и се смята, че имат както защитни, така и потенциално увреждащи ефекти. При бактериална пневмония е доказано, че високите концентрации на IL-1 β в бронхоалвеоларния лаваж (BAL) са свързани с увеличено бактериално натоварване, а при пациенти с вентилатор-асоциирана пневмония (VAP) IL-1 β , заедно с IL-8, се утвърждава като надежден диагностичен маркер.

От особено значение е фактът, че IL-1 β може да бъде активиран в резултат на некроптоза, независимо от класическия инфлазобен път, което подчертава тясната функционална връзка между RIPK3 и IL-1 β . Това предоставя възможност за използването на тези молекули не само като биомаркери за диагностика и прогнозиране, но и като потенциални терапевтични цели. Вече се изследват инхибитори на RIPK3 в контекста на автоимунни и възпалителни заболявания, а позитивни резултати от подобни проучвания биха могли да намерят приложение и при пневмонията.

В заключение, некроптозата, медирана от RIPK3, и възпалителната активност на IL-1 β играят съществена роля в патогенезата на пневмонията.

Изследването на техните нива, корелациите с други показатели и клиничното им значение може да даде ценна информация за тежестта на заболяването, прогнозата и отговора на лечението. По този начин се отваря нова перспектива за развитие на прецизна медицина в лечението на пневмонията, основана на молекулни мишени и индивидуализиран подход към пациента.

Очаквани резултати:

1. Установяване на значима корелация между нивата на RIPK-3 и IL-1 β с останалите биомаркери, изследвани в проучването (WBC, прокалцитонин);
2. Установяване на значима корелация между нивата на RIPK-3 и IL-1 β с тежестта на ППО;
3. Установяване на значима корелация между нивата на RIPK-3 и IL-1 β с 30-дневната смъртност на пациентите;
4. RIPK-3 може да се използва като маркер за проследяване отговор към терапията.