



## Информация за изпълнение на етап на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
<b>Основна научна област:</b>
Химически науки
<b>№ на договор:</b>
ДН 19/13
<b>Начална и крайна дата на проекта:</b>
12.12.2017 - 12.12.2020
<b>Заглавие на проекта:</b>
Синтез и <i>in vitro</i> скрининг на нови микротубулни таргетиращи агенти с потенциално противотуморно действие
<b>Базова организация:</b>
СУ "Св. Кл. Охридски"
<b>Партньорски организации:</b>
Институт по молекулярна биология "Акад. Румен Цанев", БАН (ИМБ) Институт по минералогия и кристалография "Акад. Иван Костов", БАН (ИМК)
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Проф. д-р Огнян Петров
<b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап: 60 000.00 лв</b>
<b>Интернет страница на проекта (ако има такава): не</b>
<b>Научни публикации по проекта:</b>
Acta Cryst. (2018). A74, e195



**Описание на очакваните резултати по проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):**

В резултат на успешното изпълнение на предложения проект се очаква да бъдат получени серия съединения от стилбенов и халконов тип, съчетаващи различни фармакофорни фрагменти с потенциално практическо приложение. Структурите на целевите стирилбензазоли ще бъдат доказани посредством съвременни спектрални методи, както и с помощта на рентгеноструктурен анализ. Познаването на кристалните структури на синтезираните стилбени ще помогне за обяснение на връзката структура-активност, както и за оптимизирането на дизайна на изследваните молекули. Фармакологичните тестове ще дадат възможност за проследяване на влиянието на топологията на съединенията върху активността, както и за разширяване познанията относно механизма на противотуморно действие на стилбеновите производни. От друга страна, установяването на висока биологична активност при някои от новополучените съединения би могло да бъде начало за създаването на нов лекарствен препарат.



## Членове на научния колектив

<i>Организации/участници<sup>1</sup></i>	<i>Бележка<sup>2</sup></i>
<b>Базова организация:</b>	
СУ "Св. Кл. Охридски"	
<b>Ръководител на научния колектив</b>	
Проф. д-р Огнян Петров	
<b>Участници:</b>	
Доц. д-р Христо Чанев Доц. д-р Владимир Гелев Гл. ас. д-р Мариана Герова Ас. Десислава Станишева	- - - МУ
<b>Партньорска организация:</b>	
Институт по молекулярна биология "Акад. Румен Цанев", БАН (ИМБ)	
<b>Участници:</b>	
Проф. д-р Маргарита Апостолова Гл. ас. д-р Силвия Райкова Статева Докторант Георги Ристо Атанасов Химик-техник Гергина Райнова Енчева	- МУ, ПД ДО, МУ -
<b>Партньорска организация:</b>	
Институт по минералогия и кристалография "Акад. Иван Костов", БАН (ИМК)	
<b>Участници:</b>	
Проф. д-р Борис Шивачев Проф. д-р Росица Николова Руси Иванов Русев	- - ДО, МУ

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).



**Постигнати резултати от изпълнението на проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)**

1. Синтезирани, изолирани, пречистени и охарактеризирани са 26 целеви цис- и транс- хетециклени стилбени, аналози на СА-4.
2. Разработване на 4 независими синтетични стратегии за получаване на изходни продукти в резултатна което са синтезирани повече от 50 съединения.
3. Получени са монокристали и са решени кристалните структури на шест от синтезираните цис аналози на два транс хетероциклени стилбена.
4. Извършени са анализи на термичната стабилност на осем цис- и два транс-аналога от новосинтезираните вещества.
5. Експресирани и пречистени са фрагмента RB3 на статминовия комплекс с тубулин за получаване на информация за взаимодействието на охарактеризираните стилбени в колхициновия джоб.
6. Онкофармакологичното проучване на цитотоксичната и апоптогенна активност на избраните лидерни стилбенови производни показва, че те притежават изразена тумор-специфична цитотоксичност, проявена при ниски наномоларни концентрации.
7. Седем цис-изомера показват висока (наномоларна) EC50 активност. Най-силен цитотоксичен ефект при всички клетъчни линии притежава аналог S19. Този аналог има ясно изразена цитотоксичност при HT-29 клетъчна линия, при което инхибиращата активност на изследвания аналог е по-добра от тази на противотуморно лекарство СА-4.
8. S19 притежава съизмерима цитотоксична активност с СА-4 при клетките от панели „Рак на простата“ и „Левкемии“.
9. Механизмът на действие е стилбеновите производни е свързан с блокиране на клетъчния цикъл в G2/M фаза, неправилно формиране на делителното вретено и клетъчна смърт.

С изпълнението на научната работа по проекта са получени ценни данни и знания относно анти-пролиферативната активност на новосинтезираните бензотиазолонови аналози на комбретастатин А-4 при ракови клетъчни линии с различен произход (апоптотично и СА-4 резистентни) и са потвърдени някои предположения по отношение на връзката структура-активност. Също така са изяснени и част от основните механизми, отговарящи за цитотоксичното действие на новосинтезираните тубулин-свързващи агенти. Резултатите предоставят полезна научна информация, която може да послужи за целенасочен дизайн при разработката на лекарствени препарати за лечение на онкологични заболявания.