ФОНД НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
Министерство на образованието и науката

Информация за изпълнение на етап на проект

Наименование на конкурса:
Конкурс за финансиране на научни изследвания – 2017 г.
Основна научна област:
Химически науки
№ на договор:
ДН 19/17 от 20.12.2017
Начална и крайна дата на проекта:
20.12.2017 – 20.12.2020
Заглавие на проекта:
ХОЛИСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПРИЦЕЛНА ТЕРАПИЯ НА РАКА
Базова организация:
Институт по молекуляна биология „Акад. Румен Цанев“ (ИМБ)
Партньорски организации:
Химикотехнологичен и Металургичен университет (ХТМУ) **University of Ioannina, Ioannina, Greece (UOI)**
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Доц. Тамара Иванова Пайпанова, дх
Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:
60.000 лв
Интернет страница на проекта (ако има такава):
https://www.facebook.com/groups/907572682738856/; www.bio21.bas.bg/imb; https://www.researchgate.net/project/A-Holistic-Aapproach-for-Targeted-Drug-Delivery-in-Cancer-HATDDC
Научни публикации по проекта:
1. Tatyna A. Dzimbova, Petra Henklein, Thomas Bruckdorfer, Raimund M. Maeier, MARKUS W. Weihaupt, Tamara I. Pajpanova (**2019**) Short arginine analogs: peptide synthesis and prediction of biological effects. Efficient synthesis of peptides containing short analogs of arginine and stability evaluation with docking. Prediction of biological effects of short arginine analogs using computational methods. *Chemicca Oggi. Chemistry Today*, 37 (2), 22-27; https://www.teknoscienze.com/tks_article/short-arginine-analogs-peptide-synthesis-and-prediction-of-biological-effects-efficient-synthesis-of-peptides-containing-short-analogs-of-arginine-and-stability-evaluation-with-docking-prediction/ **МОНОГРАФИЯ**

2. I. Iliev, D. Kontrec, R. Detcheva, M. Georgieva, A. Balacheva, N. Galić, T. Pajpanova (**2019**) Cancer cell growth inhibition by aroylhydrazone derivatives. *Biotechnol & Biotechnol Eq*., ISSN: 1310-2818, (in press), (**IF-1.227**); https://www.tandfonline.com/toc/tbeq20/current#.U3R4LHaAN9Q

3. Emilia Naydenova, Diana Wesselinova, Svetlana Staykova, Tatyana Dzimbova, Dancho Danalev (**2019**) Synthesis, in vitro biological activity and docking of new analogs of BIM-23052 containing unnatural amino acids, *Amino acids*, (in press), (**IF - 2.906**); https://link.springer.com/journal/726

4. Tatyana Dzimbova, Diana Wesselinova, Emilia Naydenova, Peter Milanov (**2019**) Computer modelling of all types of somatostatin receptors, *JCTM*, (in press), ISSN:1314-7471 (print); 1314-7978 (on line), **SJR:0.331**; https://dl.uctm.edu/journal/web/home

5. Georgieva, M., Balacheva, A., Detcheva, R., Iliev, I., Galic, N., Pajpanova, T. (**2019**) Looking for possible enhanced cytotoxic effects of some new aroyl hydrazones combined with AVPI and RGD analogues. *JCTM*, 54, (in press), ISSN:1314-7471 (print); 1314-7978 (on line), **SJR:0.331**; https://dl.uctm.edu/journal/web/home

6. **Georgieva, M., Balacheva, A., Detcheva, R., Pajpanova, T.** (**2019**) Chemical modifications and anti-proliferative activity correlation of bi-functional peptide over MDA-MB-231 breast cancer cells. *JCTM*, 54, (in press) ISSN:1314-7471 (print); 1314-7978 (on line), **SJR:0.331**; https://dl.uctm.edu/journal/web/home

7. Balacheva, M. Lambev, R. Detcheva, T. Bruckdorfer, T. Pajpanova **(2019)** IN VITRO ASSESSEMENT OF THE CYTOTOXIC EFFECTS OF NOVEL RGD ANALOGUES AND CONJUGATES**.** In: *Peptides 2018*, Proceedings of the 35th European Peptide Symposium Patrick B. Timmons, Chandralal M. Hewage, Michal Lebl (Editors), European Peptide Society & PSP, 2018, Prompt Scientific Publishing, m@5z.com, pp. 259-260, https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.259

8. K. Georgiev, A. Balacheva, S. Michailova, T. Pajpanova **(2019)** MODULATION OF CYP3A4 BY THE RGD- AND NEUROTENSIN (8-13)-ANALOGUES. In: *Peptides 2018*, Proceedings of the 35th European Peptide Symposium, Patrick B. Timmons, Chandralal M. Hewage, Michal Lebl (Editors),European Peptide Society & PSP, 2018,Prompt Scientific Publishing, m@5z.com, pp. 283-294, https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.283

9. M. Georgieva, A.D. Kostagianni, M. Chatziathanasiadou, E. Vrettos, A. Tzakos, T. Pajpanova **(2019)** DEVELOPMENT OF A NEW TETRAFUNCTIONAL HYBRID TO TARGET CANCER CELLS. In: *Peptides 2018*, Proceedings of the 35th European Peptide Symposium, Patrick B. Timmons, Chandralal M. Hewage, Michal Lebl (Editors), European Peptide , Society & PSP, 2018, Prompt Scientific Publishing, m@5z.com, pp. 325-326, https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.325

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

Главната цел на този проект е: *създаването на най-съвременна платформа за доставяне на терапевтични агенти – пептидни конюгати с комбинирано антитуморно и ангиогенеза-инхибиращо действие, които специфично са насочени към структури по клетъчната повърхност, свръхекспресирани при раковите клетки.*

Изследователските цели на проекта са:

- Разработване на синтетични схеми, които позволяват моделирането на химични структури – аналози/миметици на RGD и SST, които чрез инхибиране на процесите на ангиогенеза и апоптоза, да предизвикат регресия, или забавяне на растежа на солидни тумори в експериментални системи;
- Създаване на нови вектори, които да функционират като тумор-насочващи елементи и да имат повишена метаболитна стабилност;
- Изработване на нови хибридни структури – RGD/SST, които да действат като специфични средства за диагностика и терапевтични средства. В този контекст ще бъде проучен и обсъден процесът на успешно векторизиране;
- Установяване, чрез интегрални фармако-биологични изследвания причините за промяната в биологичната активност – дали и как определени промени в SST- и RGD-мономерни единици, както и в конюгатите ще промени цитотоксичната активност на изходните молекули; ще се търсят потенциални независими ефекти на конюгатите, както и синергистични ефекти с навлезлите в клиниката противоракови агенти (в частност цисплатин).

Очакваните резултати още са свързани с:

- моделиране на химични структури – аналози/миметици на **RGD**, които чрез инхибиране на ангиогенезата да инициират регресия или забавено развитие на солидните тумори в експериментални системи и условия.
- Създаване на нови ефективни биоматериали – специфични преносители на терепевтични агенти.

Дългосрочната цел на предложените изследвания е създаването на нови противотуморни средства с по-ниска токсичност, по-добра водоразтворимост, висока мембранна пропускливост, повишена селективност и терапевтична активност. Получените резултати ще бъдат реален принос за лекарствената терапия на злокачествените заболявания.

Членове на научния колектив

Организации/участници[1]	*Бележка*[2]
Базова организация:	
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ при БАН (ИМБ)	
Ръководител на научния колектив	
доц. Тамара Иванова Пайпанова, дх	
Участници:	
доц. Георги Ангелов Милошев, дб	
доц. Милена Георгиева Кирилова, дб	
гл. ас. Татяна Асенова Дзимбова, дх	
гл. ас. Светлана Цончева Стайкова, дх	МУ
гл.ас. Румяна Любенова Дечева, дб	
ас. Антония Димитрова Христова-Генчева	
ас. Силвия Георгиева Михайлова	
ас. Момчил Константинова Ламбев	ДО
Анелия Анатолиева Балачева	ДО
Мая Георгиева Георгиева	ДО
лаборант Виолета Славчева Добрева	ДО
Партньорска организация:	
Химикотехнологичен и Металургичен университет (ХТМУ)	
Участници:	

[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).

проф. инж. Емилия Димитрова Найденова, дх	
доц. инж. Данчо Любенов Даналев, дх	
гл.ас.д-р.инж. Спаска Атанасова Янева	
гл.ас.д-р. Владислава Иванова	
д-р.инж. Искра Иванова Стойкова	МУ
Иван Атанасов Гивечев	ДО
Сирин Слейман Джабер	ДО
Здравка Христова Захариева	ДО
Десислава Бориславова Борисова	СТ
Партньорска организация:	
University of Ioannina, Ioannina, Greece (UOI)	
Участници:	
Assistant Professor Dr. Andreas Tzakos	
Evgenios Stylos	ДО
Antonis Tsiailanis	СТ
Androniki Kostagianni	СТ
Eirinaios Vrettos	ДО
Christos Chatzigiannis	СТ
Партньорска организация:	
Участници:	

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

В изпълнение на работната програма през първия етап:

- Синтезирани са 26 подходящо защитети неприродни аминокиселинии производни необходими за следващото получаване на модифицираните RGD/SST аналози и конюгати; Получените АК представляват удобни модификанти за получаване на биологично активни пептиди.
- С оглед получаване на по-активни, хидролитично по-стабилни при физиологични условия и селективни спрямо различните пептидните рецептори са синтезирани няколко серии от пептидни миметици:
  - *на аналога SST, BIM23052 както следва*: *съдържащи пространствено запречени аминокиселини Tle, Aib, Ac5c и Ac6c; * съдържащи различен брой халогенирани остатъци от Phe; * съдържащи неприродната аминокиселина Cit и gCit.
  - *на RGD както следва*: * съдържащи неприродните аминокиселини Cav, Agb, Arg;
- За доказване структурите на новосинтезираните молекули е разработена подходяща HPLC-MS система.
- Определена беше цитотоксичната/антипролиферативна активност чрез MTT тест на синтезираните пептидни аналози. Проучено беше дали и по какъв начин определени модификации, неописани в литературата и при SST- и при RGD- мономерните субединици, ще променят активността на молекулите. Използвани са различни клетъчни линии, като целта е да се определи дали се наблюдава специфичност към определена линия.
- Беше изследван сенсибилизиращ потенциал на някои от пептидите върху раковите клетки към навлезли в клиничната практика цитотоксични агенти (цисплатина), беше анализирано влиянието върху апоптозата и анти-ангиогенен потенциал.
- За да се установи връзката структура-биологична активност и с цел да намерим обяснение между набора от данни, получени в резултат от *in vitro* анализа и процеса на докинг към различните соматостатинови рецептори беше направено компютърно моделиране на петте STTRs чрез използване на различни софтуери. Получените модели бяха използвани за доказване на докинга на лигандите (BIM аналозите) към рецепторите (SSTRs). Новополученият модел на SSTRs може да бъде използван допълнително за *in silico* експерименти и ще даде възможност за по-бързо и по-правилно проектиране на селективни и ефективни лиганди за SSTRs.
- Разработена беше HPLC-DAD система за определяне на хидролитичната стабилност на някой от новосинтезираните аналози на BIM23052 според European Pharmacopoeia, 6-то издание.
- Във връзка с поставената цел в проекта за получаване на аналози на RGD и SST, съдържащи комбинация от два фармакофора бяха синтезирани пептидни конюгати в реда на SST - комбиниращи аналога от новосинтезирани молекули с най-висок антипролиферативен ефект, съдържащ един халогениран Phe и кафеена киселина, 1,8-нафталимид и RGD; и от реда на RGD - бифункционални хибридни молекули съдържащи AVPI и END-2.