

Информация за финансиран на проект

Наименование на конкурса:
КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ - 2021 г.
Основна научна област:
Медицински науки
№ на договор:
Начална дата на проекта и срок на договора:
Заглавие на проекта:
Тирозинкиназни инхибитори с вторичен фармакофор като ново поколение мултитаргетни антинеопластични средства
Базова организация:
Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София
Партньорски организации:
Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия - БАН
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
доц. д-р Георги Костадинов Ставраков
Общ размер на договореното финансиране:
166 580 лв

Резюме на проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):

Сред най-значимите иновации в областта на онкофармакологията е разработването на таргетни лекарства, чийто генетичен субстрат са тумор-специфични молекули и сигнални пътища, имащи отношение към клетъчната диференциация, пролиферация и проапоптотична сигнализация. Тирозинкиназите заемат централно място в модуляцията на клетъчната сигнализация, медирана от растежни фактори. Тирозинкиназните инхибитори (TKIs) са ефективни при таргетното лечение на различни злокачествени заболявания. Imatinib е първият медикамент въведен в клиничната онкология и е последван бързо от редица други TKIs като gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib. Въпреки, че споделят сходен механизъм на действие, а именно конкурентно инхибиране на АТФ на мястото на каталитично свързване на тирозинкиназа, те се различават по спектъра на таргетираните кинази, по своята фармакокинетика, както и по специфичните за всяко активно вещество неблагоприятни странични ефекти. Всичко това оправдава изследванията насочени към разработване на нови тирозинкиназни инхибитори.

Предмет на настоящия проект е въвеждането на вторична фармакофорна фeroценова и/или пиперинова група в установени TKIs с цел модифициране и подобряване на техните фармакологични и фармакокинетични свойства. Feroценовият фрагмент има няколко възможни роли в биологично активните съединения. Той може да замени други функционални групи с цел по-добра комплементарност към хидрофобни джобове в различни таргетни молекули. От друга страна, хетерометалните съединения, съдържащи фeroцен, са предлекарства, които могат да се биотрансформират до активен метаболит. Самият фeroцен се отличава с изключително ниска токсичност и е биоизостер за бензеновия пръстен, и хетероароматните пръстени. Като такъв, той е подходящ заместител за оптимизиране на кинетичните свойства и биологичната активност, както и за редуциране токсичността на съединенията с минимални промени в химичната им структура. От друга страна, редица проучвания докладват за Р-гликопротеин (P-gp) инхибиращата активност на пиперинови аналози и потенциалните им ползи като средства за преодоляване на множествената лекарствена резистентност. Предвид това, въвеждането на пиперинови фрагменти в структурата на различни TKIs е обещаващ подход за модулиране на тяхната фармакокинетика и повишаване на бионаличността им в малигнени клетки, свръхекспресиращи ефлуксната помпа.

Настоящият проект е началото на научно изследване обединяващо лекарствен дизайн, синтез, фармакология и токсикология, биохимични и физикохимични изследвания. Наред с утвърдените учени ръководещи отделните работни пакети на проекта, участие ще вземат и трима студенти, които ще бъдат обучавани в синтез на нови съединения, *in vitro* изследвания и *in silico* анализ. Така те ще преминат през ключовите стъпки на експерименталния етап в създаването на едно лекарство. Целта на проекта е от една страна да се достигне до съединение с оптимизирана химична структура, готово за предклинични изследвания (lead compound), а от друга дейността на младите хора включени в проекта да прерасне в дипломни работи, които да бъдат надградени в дисертационни трудове.

Членове на научния колектив

Организации/участници¹	Бележка²
Базова организация:	
Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София	
Ръководител на научния колектив	
доц. д-р Георги Костадинов Ставраков	
Участници:	
Проф. дхн Ирини Атанас Дойчинова – Цекова Проф. дн Георги Цветанов Момеков гл. ас. д-р Марияна Димитрова Атанасова гл. ас. д-р Росица Асенова Михайлова Теодора Николаева Атанасова, мед. лаборант Асине Юсеинова Даилова Ростислава Данаилова Ангелова Василена Пламенова Маринова	
Партньорска организация:	
Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия - БАН	
Участници:	
доц. д-р Ирена Любомирова Филипова	

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).