

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: doc. RNDr. Andrej Boháč, PhD.	Evidenčné číslo projektu: APVT-20-031904
Názov projektu: Návrh štruktúr a syntéza aktívnych nízkomolekulových organických angio- a kancerostatík, stanovenie ich biologickej aktivity, vývoj nových terapeutík	
Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Univerzita Komenského, Prírodovedecká fakulta, Katedra organickej chémie, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	National Cancer Institute (NCI), Chemotherapeutic Agents Repository, Attn: Thelma Dizon, c/o Fisher BioServices, 1592 Rockville Pike, Suite E, Rockville, MD 20852, USA Prof. Amiram Goldblum, Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, School of Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem, ISRAEL 91120 Professor Ana RODRIGUEZ QUESADA, Biología Molecular y Bioquímica, Faculty of Sciences, Málaga, University of Málaga, Campus de Teatinos, 29071 Málaga, SPAIN
Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	Lácová M., Boháč A <i>Nové typy antineoplastických zlúčenín s pyráno[3,2-c]chromén-2(5H)-ónovým skeletom a spôsob ich prípravy</i> patentová prihláška: PP5006-2006.
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Lácová M., Boháč A "Nové typy antineoplastických zlúčenín s pyráno[3,2-c]chromén-2(5H)-ónovým skeletom a spôsob ich prípravy" Číslo patentovej prihlášky: PP5006-2006. Pazicky M, Gaspar B, Solladie-Cavallo A, Salisova M, Bohac A, Hutta M, Addova G The epimerization of chiral alpha-amino acids by 2-hydroxy-2-methyl-1-tetralone template - The synthesis, conditions and mechanism of isomerization, <i>Synthesis</i> 2006 , 2013 - 2018. Kosiova I, Janicova A, Kois P Synthesis of coumarin or ferrocene labeled nucleosides via Staudinger ligation, <i>Beilstein Journal of Organic Chemistry</i> 2006 , 2:23. Ivana Kosiova, Sona Kovackova and Pavol Kois Synthesis of coumarin–nucleoside conjugates via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition <i>Tetrahedron</i> , 63 , 2007 , 312 - 320. Margita Lácová, Henrieta Stankovičová, Andrej Boháč and Bibiána Kotzianová "Convenient synthesis and unusual reactivity of 2-oxo-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromenes" <i>Tetrahedron</i> in press 2008
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Projekt umožnil identifikáciu šiestich unikátnych typov nosných štruktúr určených pre vývoj aktívnych chemoterapeutík. Projekt taktiež umožnil zavedenie nového typu výskumu v SR zameraného na vývoj neklasických antitumorových zlúčenín - inhibítorov neovaskularizácie tumorov. Výsledky projektu budú ďalej rozvíjané v zmysle vývoja nových kandidátov antineoplastických liečiv. APVV projekt priamo vyvolal vznik medzinárodného COST projektu CM0602 s rokmi riešenia 2007-2010 (15 EU krajín). http://www.cost.esf.org/index.php?id=189&action_number=CM0602

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum:

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-20-031904

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

V priebehu riešenia projektu sme pripravili a popísali 142 nových heterocyklických zlúčenín z ktorých 111 bolo dosiaľ testovaných na ich antineoplastickú aktivitu na ľudských tumorových bunecných líniách v NCI USA. Z týchto zlúčenín bolo 27 potvrdených ako aktívnych. Z nich sme identifikovali 6 nových nosných skeletov vhodných na optimalizáciu biologickej účinnosti a vývoj nových typov zlúčenín s vlastnosťami cytostatík. Jedna aktívna látka sa dostala až na úroveň predklinických testov na zvieratách.

V SR sme etablovali nový medicínsko - chemický výskum zameraný na design, prípravu a bioevaluáciu netoxických zlúčenín s cieľovo selektívnym účinkom inhibície tumorovej angiogenézy. Počas riešenia projektu sa podarilo zaviesť do praxe metodiku biologického testovania antiangiogénneho účinku nových zlúčenín na vyvíjajúcej sa chorioallantoidnej membráne embryí Prepelice japonskej (CAM test). Vyvinuli sme tiež vhodnú kvantifikačnú metódu v CAM teste na porovnanie účinku jednotlivých antiangiogénne aktívnych nízkomolekulových zlúčenín. Navrhli sme sériu fragmentov s farmakoforickými vlastnosťami určenými na identifikáciu vysoko účinných inhibitorov angiogenézy prostredníctvom Click chemistry metodológie. Identifikácia týchto zlúčenín bude predmetom ďalšieho výskumu.

Projekt umožnil nadviazať širokú medzinárodnú spoluprácu najprv prostredníctvom pokusu o získanie EU projektu v rámci 6. RP v r. 2005. Tento projekt sme síce tesne nezískali, no podarilo sa nám vyvolať EU projekt COST CM0602 ako jeden z troch schválených projektov v CMST divízii COSTu za rok 2006. Projekt zahŕňa výskumné skupiny z 15 EU krajín má trvanie 4 rokov (2007-2010) a je priamo zameraný na vývoj nových antiangiogénik.

http://www.cost.esf.org/index.php?id=189&action_number=CM0602

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

APVV project enabled to prepare and describe 142 new heterocyclic compounds. From them, 111 were screened on human tumor cell lines in NCI USA to evaluate their cytostatic activities. Twenty seven compounds were confirmed as chemotherapeutically active. From 27 active compounds, 6 new leading skeletons have been identified. These leading skeletons are appropriate for further optimization of biological activity and development of new compounds with properties of cytostatics. One of the most active compounds was already taken to the preclinical research on animal models.

APVV project enabled to establish in Slovak Republic new kind of medicinal - chemistry research focused on design, synthesis and bio evaluation of non-toxic targeted selective inhibition of tumor angiogenesis (mostly on KDR receptor). Within our project duration we have introduced to our research antiangiogenic biological screening on developing chorioallantoic membrane of Japanese quail embryos (CAM assay). Recently, we have developed appropriate quantification method to compare activities between different types of angiogenic inhibitors. Several fragments possessing pharmacophoric properties have been designed based on known inhibitors and prepared for identification of highly active antiangiogenics by Click chemistry methodology. Their identification will be a subject of our next research.

APVV project enabled to start a broad international cooperation started by coordination of project proposal preparation for EU 6 FP in 2005. This project was closely under the threshold but based on the experiences and international contacts we have been successful to call in EU COST CM0602 project in 2006 (one of the three projects approved in CMST COST domain). COST project involves the biology and chemistry research groups from 15 EU countries, its duration is from 2007 to 2010. CM0602 is directly focused on development of new angiogenic inhibitors.

http://www.cost.esf.org/index.php?id=189&action_number=CM0602

Podpis riešiteľa: