

## Formulár ZK - Záverečná karta projektu

<b>Riešiteľ:</b> Doc. RNDr. Peter Kutschy, CSc.	<b>Evidenčné číslo projektu:</b> : APVV-0514-06
<b>Názov projektu:</b> 1-Metoxyspirobrassinolové fytoalexíny a ich analógy ako nový typ zlúčenín s protinádorovou aktivitou	

<b>Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:</b>	Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach
	Ústav experimentálnej fyziky SAV
<b>Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):</b>	Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA

<b>Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:</b>	
<b>Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače):</b>  <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Mezencev R., Kutschy P., Salayová A., Čurillová Z., Mojžiš J., Pilátová M., McDonald J.: Anticancer Properties of 2-Piperidyl Analogues of the Natural Indole Phytoalexin 1-Methoxyspirobrassinol. <i>Chemotherapy</i> <b>2008</b> , <i>54</i> , 372-378.
	Kutschy P., Salayová A., Čurillová Z., Kožár T., Mezencev R., Mojžiš J., Pilátová M., Balentová E., Pazdera P., Sabol M., Zburová M.: 2-(Substituted phenyl)amino analogs of 1-methoxyspirobrassinol methyl ether: Synthesis and anticancer activity. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> <b>2009</b> , <i>17</i> , 2698-3712.
	Mezencev R., Kutschy P., Salayová A., Updegrove T., McDonald J. F.: The design, synthesis and anticancer activity of new nitrogen mustard derivatives of natural indole phytoalexin 1-methoxyspirobrassinol. <i>Neoplasma</i> <b>2009</b> , <i>56</i> , 321-330.
	Kutschy P., Mezencev R.: Indole Phytoalexins from Brassicaceae: Synthesis and Anticancer Activity. In: <i>Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties</i> . Attanasi O. A., Spinelli D., Eds., Volume 12, 2008, pp 120-148. Italian Society of Chemistry, Urbino, Italy, 2009. ISBN: 978-88-86208-56-7.
	Kutschy P., Sýkora A., Čurillová Z., Repovská M., Pilátová M., Mojžiš J., Mezencev R., Pazdera P., Hromjáčková T.: Glyoxyl analogs of indole phytoalexins: Synthesis and anticancer activity. <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> <b>2010</b> , prijaté do tlače.
<b>V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:</b>	Projekt priniesol principiálne nové poznatky v oblasti syntézy, štruktúry a protinádorovej aktivity 1-metoxyspirobrassinolových fytoalexínov a ich analógov. Boli navrhnuté, syntetizované a z hľadiska antiproliferačnej aktivity voči ľudským nádorovým bunkovým líniam preštudované štruktúrne analógy prírodných látok, ktoré môžu nájsť uplatnenie pri vývoji nových liečiv s protinádorovou aktivitou.

## Charakteristika výsledkov

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

V rámci projektu boli študované 1-metoxindolové fytoalexíny a ich analógy ako nový typ zlúčenín s protinádorovou aktivitou. Preskúmaná bola ich syntéza, štruktúra a antiproliferačná aktivita voči ľudským nádorovým bunkovým líniam leukémie (Jurkat, CEM), rakoviny prsníka (MDA-MB 231, MCF7), rakoviny krčka maternice (HeLa) a rakoviny pľúc (A-549) a boli stanovené hodnoty  $IC_{50}$  v  $\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$  po 72 hodinovej inkubácii. Výskum bol zameraný na štruktúrne rôzne typy 1-metoxindolových fytoalexínov s lineárnym postranným reťazcom v polohe 3, tricyklickým thiazinoindolovým heterocyklickým systémom, thiazolovým alebo benzothiazolovým kruhom pripojeným do polohy 3  $\sigma$ -väzbou ako aj spiroindolindihydrothiazolových derivátov a ich analógov. Experimentálne výsledky, teoretické QSAR štúdium a modelovanie farmakofóru viedlo k záveru, že najaktívnejšie sú spirocyklické zlúčeniny u ktorých sú metoxy skupina v polohe 2 a metylsulfanylová skupina prítomná v dihydrothiazolovej časti predlohovej štruktúry nahradené arylaminoskupinami. Tieto látky súčasne vykazujú priaznivé hodnoty indexu selektivity pri porovnaní ich cytotoxicity voči študovaným nádorovým bunkovým líniam a nemalígnym bunkám HUVEC. Štúdium mechanizmu účinku viedlo k zisteniu, že jednotlivé typy indolových fytoalexínov sa medzi sebou odlišujú v mechanizme účinku, že mechanizmus účinku týchto látok je dosť komplexný a pri cytotoxickom účinku voči rôznym bunkovým líniam sa u tých istých látok môžu uplatňovať odlišné miesta zásahu.

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

Within the project, 1-methoxyindole phytoalexins and their analogs as a new type of compounds with antitumor activity were studied. Investigated was their synthesis, structure and antiproliferative activity against human cancer cell lines Jurkat, CEM (leukemia), MDA-MB 231, MCF7 (breast cancer), HeLa (cervical cancer) and A-549 (lung cancer).  $IC_{50}$  values in  $\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$  were determined after 72 h incubation. The research was focused on various structural types of 1-methoxyindole phytoalexins possessing linear side chain in the position 3, tricyclic thiazinoindole heterocyclic system, thiazole or benzothiazole ring attached to position 3 by  $\sigma$ -bond as well as spiroindolinedihydrothiazole derivatives and their analogs. Experimental results, theoretical QSAR study and pharmacophore modeling resulted in conclusion that the most active are spirocyclic compounds having the methoxy group in position 2 and methylsulfanyl group present in dihydrothiazole part of lead structure replaced by arylamino groups. These substances also exhibit favorable values of selectivity index when their cytotoxicity against cancer cell lines under study was compared to cytotoxicity against nonmalignant cells HUVEC. Study of the mechanism of action resulted in finding that individual types of indole phytoalexins differ in their mechanism of action. Mechanism of action is quite complex and cytotoxicity of the same substances against different cell lines may involve different targets.

**Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.**

Podpis zodp. riešiteľa: .....

Dátum: .....

Podpis štatutárneho zástupcu: .....

Pečiatka: