



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0024

Redoxne aktívne komplexy kovov vykazujúce duálne protirakovinové a antibakteriálne účinky

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Peter Rapta, DrSc.**

Príjemca

Slovenská technická univerzita v Bratislave - Fakulta chemickej a potravinárskej technológie

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav fyzikálnej chémie a chemickej fyziky, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita v Bratislave.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Pri riešení projektu sme intenzívne spolupracovali hlavne s Institute of Inorganic Chemistry, University of Vienna, A-1090 Vienna, Austria, ale spolupráca bola aj s inými zahraničnými výskumnými skupinami.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

V rámci projektu neboli plánované patenty alebo úžitkové vzory, projekt bol riešený v oblasti základného výskumu.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

[1] MILUNOVIC, Miljan N. M. - OHUI, Katerina - BESLEAGA, Iuliana - PETRASHEUSKAYA, Tatsiana V. - DOMOTOR, Orsolya - ENYEDY, Eva A. - DARVASIOVÁ, Denisa - RAPTA, Peter - BARBIERIKOVÁ, Zuzana - VÉGH, Daniel - TOTH, Szilard - TOTH, Judit - KUCSMA, Nora - SZAKACS, Gergely - POPOVIC-BIJELIC, Ana - ZAFAR, Ayesha - REYNISSON, Johannes - SHUTALEV, Anatoly D. - BAI, Ruoli - HAMEL, Ernest - ARION, Vladimir B. Copper(II) Complexes with Isomeric Morpholine-Substituted 2-Formylpyridine Thiosemicarbazone Hybrids as Potential Anticancer Drugs Inhibiting Both Ribonucleotide Reductase and Tubulin Polymerization: The Morpholine Position Matters. In Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 67, iss. 11 (2024), s. 9069-9090.

[2] BESLEAGA, Iuliana – RAPTOVÁ Renáta – STOICA Alexandru-Constantin – MILUNOVIC, Miljan N. M. - ZALIBERA, Michal – BAI, Ruoli – IGAZ Nóra - REYNISSON, Johannes – KIRICSI Mónika - ENYEDY, Eva A. - RAPTA, Peter - HAMEL, Ernest - ARION, Vladimir B. Are the metal identity and stoichiometry of metal complexes important for colchicine site binding and inhibition of tubulin polymerization? Dalton Transactions (2024) DOI: 10.1039/d4dt01469c (in press)

[3] PORTE, Vincent - MILUNOVIC, Miljan N. M. - KNOF, Ulrich - LEISCHNER, Thomas - DANZL, Tobias - KAISER, Daniel - GRUENE, Tim - ZALIBERA, Michal - JELEMENSKÁ, Ingrid [Puškárová] - BUČINSKÝ, Lukáš - JANNUZZI, Sergio A. V. - DEBEER, Serena - NOVITCHI, Ghenadie - MAULIDE, Nuno - ARION, Vladimir B. Chemical and Redox

Noninnocence of Pentane-2,4-dione Bis(S-methylisothiosemicarbazone) in Cobalt Complexes and Their Application in Wacker-Type Oxidation. In JACS Au. Vol. 4, iss. 3 (2024), s. 1166-1183.

[4] KUZNETCOVA, Irina - BACHER, Felix - ALFADUL, Samah Mutasim - THAM, Max Jing Rui - ANG, Wee Han - BABAK, Maria V. - RAPTA, Peter - ARION, Vladimir B. Elucidation of Structure-Activity Relationships in Indolobenzazepine-Derived Ligands and Their Copper(II) Complexes: the Role of Key Structural Components and Insight into the Mechanism of Action. In Inorganic Chemistry. Vol. 61, iss. 26 (2022), s. 10167-10181.

[5] DOBROV, Anatolie - DARVASIOVÁ, Denisa - ZALIBERA, Michal - BUČINSKÝ, Lukáš - JELEMENSKÁ, Ingrid - RAPTA, Peter - SHOVA, Sergiu - DUMITRESCU, Dan - ANDRADE, Marta A. - MARTINS, Luisa M. D. R. S. - POMBEIRO, Armando J.L. - ARION, Vladimir B. Diastereomeric dinickel(II) complexes with non-innocent bis(octaazamacrocyclic) ligands: isomerization, spectroelectrochemistry, DFT calculations and use in catalytic oxidation of cyclohexane. In Dalton Transactions. Vol. 51, iss. 13 (2022), s. 5151-5167.

[6] JOZEFÍKOVÁ, Flóra - PERONTSIS, Spyros - KONARIKOVÁ, Katarína - ŠVORC, Ľubomír - MAZÚR, Milan - PSOMAS, George - MONCOL, Ján. In vitro biological activity of copper(II) complexes with NSAIDs and nicotinamide : Characterization, DNA- and BSA-interaction study and anticancer activity. In Journal of Inorganic Biochemistry. Vol. 228, (2022), s. [1-14], art. no. 111696.

[7] STEPANENKO, Iryna - ZALIBERA, Michal - SCHANIEL, Dominik - TELSER, Joshua - ARION, Vladimir B. Ruthenium-nitrosyl complexes as NO-releasing molecules, potential anticancer drugs, and photoswitches based on linkage isomerism. In Dalton Transactions. Vol. 51, iss. 14 (2022), s. 5367-5393.

[8] LUKEŠ, Vladimír - KOVÁČOVÁ, Andrea - HARTMANN, Horst. On thermodynamics of electron, proton and PCET processes of catechol, hydroquinone and resorcinol - Consequences for redox properties of polyphenolic compounds. In Journal of Molecular Liquids. Vol. 360, (2022), s. [1-10], art. no. 119356.

[9] BABAK, Maria V. - CHONG, Kai Ren - RAPTA, Peter - ZANNIKOU, Markella - TANG, Hui Min - REICHERT, Lisa - CHANG, Meng Rui - KUSHNAREV, Vladimir - HEFFETER, Petra - MEIER-MENCHES, Samuel M. - LIM, Zhi Chiaw - YAP, Jian Yu - CASINI, Angela - BALYASNIKOVA, Irina V. - ANG, Wee Han. Interfering with Metabolic Profile of Triple-Negative Breast Cancers Using Rationally Designed Metformin Prodrugs. In Angewandte Chemie-International edition. Vol. 60, iss. 24 (2021), s. 13405-13413. DOI: 10.1002/anie.202102266

[10] BESLEAGA, Iuliana - STEPANENKO, Iryna - PETRASHEUSKAYA, Tatsiana V. - DARVASIOVÁ, Denisa - BREZA, Martin - HAMMERSTAD, Marta - MARC, Malgorzata A. - PRADO-ROLLER, Alexander - SPENGLER, Gabriella - POPOVIC-BIJELIC, Ana - ENYEDY, Eva A. - RAPTA, Peter - SHUTALEV, Anatoly D. - ARION, Vladimir B. Triapine Analogues and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Characterization, Solution Speciation, Redox Activity, Cytotoxicity, and mR2 RNR Inhibition. In Inorganic Chemistry. Vol. 60, iss. 15 (2021), s. 11297-11319. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c01275

[11] MICHALÍK, Martin - BIELA, Monika - CAGARDOVÁ, Denisa - LUKEŠ, Vladimír. Chelates of 3-and 5-hydroxyflavone: Quantum chemical study. In Chemical Physics Letters. Vol. 762, (2021), s. (1-5), art. no. 138142. DOI: 10.1016/j.cplett.2020.138142.

Uplatnenie výsledkov projektu

Hlavným cieľom projektu bol vývoj nových multifunkčných komplexov kovov prevažne s redoxne aktívnou meďou(II) so Schiffovými bázami odvodenými hlavne od tiosemikarbazónov na liečbu rakoviny. Keďže navrhnuté komplexné zlúčeniny produkujú významné množstvo reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a spúšťajú mitochondriálne poškodenie, dá sa očakávať ich uplatnenie na liečbu rezistentných foriem tumorov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Preukázali sa významné protirakovinové vlastnosti novo pripravených derivátov tiosemikarbazónov (TSC), pričom sme preukázali, že TSC komplexy s meďou Cu(II) väčšinou vykazujú výraznú protirakovinovú aktivitu v porovnaní s nekoordinovanými tiosemikarbazónmi. Potvrdili sme aj schopnosť skúmaných ligandov viazať železo, pričom vzniknuté komplexy železa vykazovali schopnosť tvorby reaktívnych foriem kyslíka. S

ohľadom na uvedené výsledky na komplexoch medi(II) s izomérnymi hybridnými ligandami morfolín-tiosemikarbazón (morf-TSC) s dobrou cytotoxicitou v rakovinových bunkách, ukázalo sa, že molekulárnym cieľom zodpovedným za túto aktivitu môže byť tubulín, a teda následne sa skúmali účinky identity kovu a stechiometrie komplexu kov-ligand na antiproliferatívnu aktivitu a inhibíciu polymerizácie mikrotubulov. Toto výrazne napomohlo pri interpretácii mechanizmu účinku takýchto látok. Podarilo sa vyjasniť redoxné deje mnohých vybraných komplexov kovov a ich voľných ligandov a prekursorov ako potenciálnych biologicky účinných látok pomocou EPR spektroskopie a in situ EPR/UV-vis-NIR spektroelektrochémie. Kvantovochemické výpočty výrazne napomohli pri návrhu reakčných mechanizmov oxidácie a redukcie vybraných zlúčenín, simulácii EPR spektier paramagnetických medziproduktov, ako aj pri interpretácii ich UV-vis-NIR spektier. Podarilo sa identifikovať komplexné následné reakcie elektricky nabitých foriem skúmaných potenciálnych liečiv v oblasti protirakovinových a antibakteriálnych liečiv. Publikované práce už zaznamenali aj významný citačný ohlas vo WOS a s ohľadom na úspešné výskumy, ktorých výsledky boli publikované vo viac ako 45-tich vedeckých článkoch evidovaných vo Web of Science (Core Collection), prevažne v periodikách s vysokým impakt faktorom, považujeme vytýčené ciele v projekte za úspešne splnené. Výsledky práce boli propagované na viacerých významných medzinárodných vedeckých konferenciách.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Significant anticancer properties of newly prepared thiosemicarbazone (TSC) derivatives were confirmed, while we demonstrated that TSC complexes with Cu(II) copper mostly show significant anticancer activity compared to those of uncoordinated thiosemicarbazones. We also confirmed the ability of the studied ligands to bind iron, while the iron complexes formed showed the ability to form reactive oxygen species. When these results on copper(II) complexes with morpholine-thiosemicarbazone (morph-TSC) isomeric hybrid ligands with good cytotoxicity were considered in cancer cells, it was shown that tubulin might be the molecular target responsible for this activity, and the effects of identity on metal and metal-ligand complex stoichiometry on antiproliferative activity and inhibition of microtubule polymerization. This significantly helped in the interpretation of the mechanism of action of such substances. The redox events of many selected metal complexes and their free ligands were elucidated as potential biologically active substances using in situ EPR spectroscopy and UV-vis-NIR spectroelectrochemistry. Quantum chemical calculations significantly helped in the design of reaction mechanisms of oxidation and reduction of selected compounds, the simulation of EPR spectra of paramagnetic intermediates, and the interpretation of their ultraviolet-visible (UV-vis-NIR) spectra. The complex subset of reactions of the electrically charged forms of investigated potential drugs was identified in the field of anticancer and antibacterial active compounds. The published works have already received a significant citation response in WOS, and with regard to successful research, the results of which were published in more than 45 scientific articles registered in the Web of Science (Core Collection), mainly in periodicals with a high impact factor, we consider the set goals into the project as successfully completed. The results of the work were promoted at well-established international scientific conferences.