

REZUMAT

Proiectul 20.80009.5007.10. Produse noi, inovative cu performanțere-marcabile în medicina (biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficiențizarea tratamentului unor patologii

Universitatea de Stat din Moldova.

Conducător proiect : acad. Gulea Aurelian

La etapă de raportare au fost sintetizate 12 tiosemicabazone HL1-HL12, N(4) substituie în poziția N(4) cu radicali cum ar fi: ciclohexil-, hexil- și terț-butil. În calitate de carbonil au servit 2-formilchinolina, 2-formilpiridina și derivații ei. În bază tiosemicarbazonele sintetizate au fost obținuți compușii coordinativi ai manganului, fierului, cobaltului, nichelului și cuprului, care au fost studiați cu metode moderne de cercetare. Compușii sintetizați manifest activitate antioxidativă și antimicrobiană-antifungică. A fost studiată activitatea antiproliferativă a 4-alil-S-metilzotiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei și a unor compușii coordinativi cu acest pro-ligand față de celule canceroase BxPC-3 – cancerului pancreatic, RD – rhabdomiosarcom embrionar și celule normale MDCK. Izotiosemicarbazona studiată a manifestat activitate selectivă împotriva celulelor BxPC-3. În majoritatea cazurilor, compușii coordinativi sunt mai activi decât izotiosemicarbazona. Natura atomului central are o influență puternică asupra activității antiproliferative a complexelor. Compușii coordinativi ai cuprului inhibă creșterea și multiplicarea celulelor BxPC-3 și RD de 16 ori mai activ decât izotiosemicarbazona, și au activitatea anticancerigenă de 6,3-18 și 5,3-16 ori mai înaltă decât doxorubicina, utilizată în medicina în calitate de citostatic. Selectivitatea acestor compușii coordinativi ai cuprului față de liniile celulare BxPC-3 și RD este destul de mare, deoarece indicii lor de selectivitate sunt în intervalul 6,3-18 și depășesc de 5,3-16 ori selectivitatea doxorubicei față de aceste celule canceroase.

Au fost selectate noi produse inovative cu cea mai înaltă activitate citotoxică și antiproliferativă în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt. Rezultatele obținute relevă că 7 compușii (CMA-18, CMC-38, CMG-55, CMD-8, CMJ-33, CMT-67, CMT-104) manifestă activitate citotoxică și antiproliferativă înaltă, acționând la concentrații mult mai joase, comparativ cu substanța de referință – doxorubicina și cisplatina. Rezultatele testării compușilor luați în studiu asupra viabilității celulelor normale ce se divid rapid (celule ale sistemului hematopoietic, macrofage, renocite) demonstrează că activitatea citotoxică a acestora este de 10 - 15 ori mai inferioară celei specifice pentru celulele tumorale. Au fost obținute produse inovative noi cu cele mai înalte proprietăți de modulare a echilibrului tiol-disulfidic, balanței prooxidante-antioxidante în tumori ale creierului

cu potențial invaziv înalt, precum și în celulele normale ce se divid rapid. Cercetările efectuate în premieră demonstrează proprietatea CBA testați de a menține la valori scăzute secreția principalilor factori de creștere VEGF, PDGF, FGF și TGF indusă de LPS de către celulele nucleate ale sângelui periferic, mult inferioare atât în raport cu nivelul inițial, cât și față de nivelul prototipului, fapt ce ar putea preveni metastazarea tumorală, angiogeneza, și supraviețuirea tumorii, ameliora rezultatele clinice și prognosticul cancerului. Inhibarea căilor de transducție a semnalelor principalilor factori de creștere menționați poate constitui o țintă eficientă în intervenția terapeutică în diferite tipuri de cancer. Unul din mecanismele posibile ale efectului supresiv exercitat de CBA asupra factorilor de creștere ar putea fi inhibarea NF- κ B, probabil, datorită modificărilor epigenetice, exercitate de CBA luați în studiu.

Summary

N(4)-Cyclohexyl-, hexyl- and t-butyl thiosemicarbazones of 2-formylquinoline, 2-formylpyridine and its derivatives (HL1-HL12). The coordination compounds of manganese, iron, cobalt, nickel and copper were obtained on the base of thiosemicarbazones. They were studied with modern research methods. The synthesized compounds show antioxidant and antimicrobial-antifungal activity. The antiproliferative activity of 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone 2-acetylpyridine and some coordination compounds with this proligand against BxPC-3 cancer cells - pancreatic cancer, RD - embryonic rhabdomyosarcoma and normal MDCK cells were studied. The studied isothiosemicarbazone showed selective activity against BxPC-3 cells. In most cases, the coordination compounds are more active than isothiosemicarbazone. The nature of the central atom has a strong influence on the antiproliferative activity of the complexes. The coordination compounds of copper inhibit the growth and multiplication of BxPC-3 and RD cells 16 times than isothiosemicarbazone, and have the anticancer activity of 6.3-18 and 5.3-16 times higher than doxorubicin, used in medicine. The selectivity of these copper coordination compounds to the BxPC-3 and RD cell lines is quite high, as their selectivity indices are in the range of 6.3-18 and exceed 5.3-16 times the selectivity of doxorubicin to these cancer cells.

New innovative products with the highest cytotoxic and antiproliferative activity in the brain tumors with high invasive potential were selected. The obtained results reveal that 7 compounds (CMA-18, CMC-38, CMG-55, CMD-8, CMJ-33, CMT-67, CMT-104) show high cytotoxic and antiproliferative activity, acting at much lower concentrations compared to the reference substances - doxorubicin and cisplatin. The results of the tested

compounds on the viability of normal cells that divide rapidly (cells of the hematopoietic system, macrophages, rhinocytes) show that their cytotoxic activity is 10-15 times lower than that specific for tumor cells. New innovative products with the highest modulating properties of the thiol-disulfide, prooxidant-antioxidant balance in the brain tumors with high invasive potential, as well as in normal cells that divide rapidly were obtained. For the first time conducted research demonstrates the property of the tested compounds to maintain at low levels the secretion of the main growth factors - VEGF, PDGF, FGF and TGF induced by LPS by nucleated peripheral blood cells, much lower than both the initial level and comparative with the prototype level, which could improve the prevention of tumor metastasis, angiogenesis, and tumor survival, the clinical outcomes, and cancer prognosis.

Inhibition of signal transduction pathways of the main mentioned growth factors may be an effective target in therapeutic intervention in various types of cancer. One of the possible mechanisms of the suppressive effect exerted by the tested compounds on growth factors could be the inhibition of NF- κ B, probably due to the epigenetic changes exerted by the studied compounds.