

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023

Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii.

Cifrul proiectului 20.80009.5007.10

Ro

La etapa de raportare au fost sintetizate **45** tiosemicarbazone substituie în poziția N(4) în baza N(4)-alil-, N(4)-fenil- și N(4)-fluorofenil- N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butiltiosemicarbazone ale 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzolilpiridinelor și aldehidei 5-sulfosalicilice; cu uni acizi minerali și organici: azotic, clorhidric, cloroacetic, dicloroacetic, tricloroacetic, sulfosalicilic. În baza liganzilor sus numiți au fost găsite condițiile optime de sinteză a **310** de combinații coordinative ai cuprului și nichelului. Cu ajutorul spectroscopiei RMN a fost stabilit că în compoziția sărurilor este protonat atomul de azot piridinic. Prin metoda difracției de raze X a fost dovedită structura cristalină pentru **12** tiosemicarbazone sub formă de săruri și pentru 16 combinații coordinative ale Cu(II) și Ni(II). A fost stabilit că protonarea tiosemicarbazonelor duce la creșterea activității antiradicalice. Calculul repartiției densității electronice în compușii sintetizați a arătat ca protonarea fragmentului piridinic induce modificări ale suprafeței potențialului electrostatic molecular și ale descriptorilor moleculari, inclusiv electronegativitatea, duritatea chimică și indicele electrofil. Aceste modificări fac ca fragmentul cationic al tiosemicarbazonelor să fie mai favorabil pentru acceptarea electronilor și, astfel, contribuie la o majorarea activităților antiradicalice. Pentru tiosemicarbazonele N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butil ale 2-formil-, 2-acetil- și 2-benzolilpiridinelor a fost cercetată activitatea antioxidantă prin metoda ABTS⁺, rezultatele căreia au demonstrat că potențialul antioxidant cel mai pronunțat îl manifestă N-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei cu (IC₅₀=5.1 ± 0.8 μM), care este de 7 ori mai activ în comparație cu substanța de referință Trolox.

Au fost obținute date noi privind mecanismele moleculare ale acțiunii celor mai eficiente produse inovative noi (PIN) prin evaluarea gradului de expresare a unor markeri moleculari și a rolului lor în modularea proliferării, diferențierii celulare, angiogenezei și apoptozei. Complexul de cupru (II) [CMT-67] de a reduce semnificativ nivelul secreției principalilor factori de creștere ar putea ameliora prevenirea, rezultatele clinice și prognosticul cancerului. De asemenea, acest compus ar putea fi folosit în calitate de remediu eficient pentru tratarea și prevenția fibrozei renale și a patologiilor, însoțite de fibroză pronunțată, indusă de excesul de factori de creștere și în calitate de remediu eficient în cardiologie pentru prevenția restenozei, precum și în calitate de remediu pentru prevenția complicațiilor și medicația infecției cu SARS-CoV-2. Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează acțiunea PIN asupra producției endogene de H₂S o importantă moleculă de semnalizare, care participă în numeroase procese fiziologice și biochimice, iar dereglările biosintezei acestei molecule sunt legate de complicațiile bolilor multifactoriale, cum ar fi maladiile oncologice, cardiovasculare, neurodegenerative, diabetul zaharat și alt. PIN cercetate manifestă proprietăți inhibitorii puternice asupra radicalilor superoxizi, fapt ce ar putea contracara efectele negative ale stresului oxidativ (SO) și inflamației și ameliora în mod substanțial rezultatele tratamentului, în patologiile induse de exacerbarea SO. Au fost selectate PIN cu cea mai înaltă activitate citotoxică și antiproliferativă în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt. A fost elaborată și propusă o ipoteză nouă despre diviziunea amitotică a celulelor glioblastomului și care constă în aceea că creșterea infiltrativă a glioblastomului în creier se datorează în principal diviziunii amitotice, „muguririi” sau gemării celulelor glioblastice și transfecției fragmentelor patologice de ADN (ARN) în celulele gliale sănătoase vecine ale creierului.

En

At the reporting stage, **45** N(4)-substituted thiosemicarbazones were synthesized based on N(4)-allyl-, N(4)-phenyl-, N(4)-fluorophenyl-, N-cyclohexyl-, N-hexyl- and N-tert-butylthiosemicarbazones of 2-formyl-, 2-acetyl-, and 2-benzoylpyridines and 5-sulfosalicylaldehyde and some mineral and organic acids: nitric, hydrochloric, chloroacetic, dichloroacetic, trichloroacetic, sulfosalicylic. Based on the above-mentioned ligands, the optimal conditions for the synthesis of **310** coordination compounds of copper and nickel were found. NMR spectroscopy was used to establish that the pyridinic nitrogen atom is protonated in the composition of the salts. The crystal structure of 12 thiosemicarbazones in the form of salts and 16 coordination combinations of Cu(II) and Ni(II) was proven by the X-ray diffraction method. Protonation of thiosemicarbazones increased antiradical activity. The calculation of the electron density reassignment in the synthesized compounds showed that the protonation of the pyridinic fragment induces changes in the molecular electrostatic potential surface and molecular descriptors, including electronegativity, chemical hardness and electrophilic index. These modifications make the cationic fragment of thiosemicarbazones more favorable for accepting electrons and thus contribute to an increase in antiradical activities. For the 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoylpyridine N-cyclohexyl-, N-hexyl- and N-tert-butyl thiosemicarbazones, the antioxidant activity was investigated by the ABTS⁺ method, the results of which demonstrated that 2-acetylpyridine N-cyclohexylthiosemicarbazone possesses the most pronounced antioxidant potential ($IC_{50}=5.1 \pm 0.8 \mu M$), which is 7 times more active compared to the reference substance Trolox. New data were obtained regarding the molecular mechanisms of action of the most effective new innovative products (PIN) by evaluating the degree of expression of some molecular markers and their role in modulating cell proliferation, differentiation, angiogenesis and apoptosis. The property of the copper(II) ligand 2-formylpyridine n(4)-phenylthiosemicarbazone compound [CMT-67] to significantly reduce the level of secretion of key growth factors could improve cancer prevention, clinical outcomes and prognosis. Also, this compound could be used as an effective remedy for the treatment and prevention of renal fibrosis and pathologies, accompanied by pronounced fibrosis, induced by the excess of growth factors and as an effective remedy in cardiology for the prevention of restenosis, as well as as a remedy for the prevention of complications and the medication of SARS-CoV-2 infection. The results of the conducted research demonstrate the action of PIN on the endogenous production of H₂S - an important signaling molecule, which participates in numerous physiological and biochemical processes, and the biosynthesis disturbances of this molecule are related to the complications of multifactorial diseases, such as oncological, cardiovascular, neurodegenerative diseases, diabetes sugary and other. The investigated PINs show strong inhibitory properties on superoxide radicals, a fact that could counteract the negative effects of oxidative stress (OS) and inflammation and substantially improve treatment results, in pathologies induced by OS exacerbation. PINs with the highest cytotoxic and antiproliferative activity in brain tumors with high invasive potential were selected. A new hypothesis has been developed and proposed about the amitotic division of glioblastoma cells and that the infiltrative growth of glioblastoma in the brain is mainly due to amitotic division, "budding" or budding of glioblastoma cells, and transfection of pathological DNA (RNA) fragments into neighboring healthy glial cells of the brain. This hypothesis is confirmed by conducting experimental studies with the introduction into cell culture of the polymerase, adenovirus of the AstraZeneca vaccine, as well as visual data obtained by nuclear magnetic resonance (NMR) on the dynamics and character of the growth of glioblastomas and the state of the surrounding brain tissue. Chemotherapeutic drugs that affect various mitosis blocking mechanisms are not effective, because the glioblast growth process is amitotic, subcellular, biochemical in nature.