



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie
reg. číslo: CZ.1.07/2.3.00/30.0060

Závěrečné zhodnocení projektu PropMedChem

Realizace projektu PropMedChem („Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie“, reg. č. CZ.1.07/2.3.00/30.0060, v rámci Operačního programu Vzdělání pro konkurenceschopnost) přinesla posílení výzkumných týmů na Vysoké škole chemicko-technologické v Praze a na Univerzitě Palackého v Olomouci. V rámci projektu byly rozšiřovány oblasti stávajícího výzkumu směrem k dalším novým společným projektům v oblasti medicínální chemie. Tyto výzkumné týmy měly za cíl přinášet na vysoké úrovni originální výsledky svého bádání, rozvíjet mezinárodní spolupráci a následně přenášet své poznatky do vzdělávání cílové skupiny.

V rámci projektu bylo vytvořeno 16 pracovních pozic pro mladé absolventy Ph.D. studia, přičemž byl kladen důraz na mezinárodní složení týmu tak, aby docházelo k posilování jazykových kompetencí cílové skupiny. Tito pracovníci rozvíjeli aktuální témata výzkumu v oblasti medicínální chemie a své výsledky publikovali v prestižních mezinárodních časopisech, nejvýznamnější výsledky s komerčním potenciálem ochránili podáním patentových přihlášek.

Realizace zahraničních stáží přineslo prohloubení vzdělání pracovníků v dané oblasti po stránce teoretické i praktické a dále stáže přispěly k rozvoji spoluprací se zahraničními pracovišti.

Současně byly nově získané zkušenosti uplatňovány ve vzdělávacích aktivitách cílové skupiny, kde docházelo k zavádění nových témat závěrečných prací pro studenty, nových cyklů přednášek a seminářů pro studenty a vědecké pracovníky tak, aby byly zachyceny a průběžně aktualizovány moderní trendy daného výzkumného oboru. Rovněž byly implementovány nové způsoby vedení studentů, aby se stali významnou součástí mezinárodní výzkumné skupiny, v níž musí obhajovat průběžně výsledky svého výzkumu, referovat o teoretických poznatcích a diskutovat na odborné téma.

Projekt byl rozdělen do klíčových aktivit, v jejichž rámci došlo k rozvoji výzkumného projektu řešícího design, syntézu a studium vlastností nových biologicky aktivních látek (zejména cytostatik s novým mechanismem účinku) a jejich diagnostické a terapeutické použití. Nedílnou součástí bylo zajištění specifického směřování těchto látek na cílové struktury, zejména rakovinné buňky. Toho bylo dosahováno použitím specifických ligandů pro rozpoznání a vazbu na biologicky významných analytů a receptorů. Bylo připraveno více než 200 nových multidentátních chelátorů na bázi heterocyklickýchhydrazinů s významnou biologickou aktivitou. Na základě výsledků biologických testů (protirakovinné a antimikrobiální účinky) byly vybrány nejúčinnější strukturální motivy a ty byly dále optimalizovány. Zároveň proběhly studie rozpoznávání a cílení biomarkerů novými analyty. Výzkum vedl k novým biologicky aktivním molekulám a supramolekulárním systémům se selektivitou vůči cílovým strukturám. Deriváty byly dále studovány jako potenciální terapeutika proti Alzheimerově chorobě. Nejúčinnější strukturální motivy byly ochráněny patentovými přihláškami, výsledky byly dále publikovány v prestižních mezinárodních časopisech a na vědeckých konferencích.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie
reg. číslo: CZ.1.07/2.3.00/30.0060

Dále došlo k systematickému rozvoji v oblasti designu a syntézy derivátů Trögerových bází. Tyto strukturní motivy byly propojeny s biologicky aktivní strukturní fragmenty, nebo fragmenty s očekávatelnou biologickou aktivitou (strukturní analoga biologicky aktivních látek). Tyto nové sloučeniny byly testovány z hlediska biologické aktivity (testování protirakovinných a antimikrobiálních účinků). Deriváty byly také využity pro přípravu konjugátů s hemicyaninovými barvivy, látek s potencionálním využitím jako cytostatik a intracelulárních sond. Tyto látky ukázaly vysokou afinitu vůči nádorovým markerům.

V rámci projektu byla testována biologická aktivita sady nových organických molekul, které byly následně modifikovány tak, aby mohly sloužit k selektivnímu cílení k receptorům nádorových buněk. Vzhledem k předpokládanému použití modifikovaných látek, jako cytostatik s novým mechanismem účinku, byla v první fázi ověřena jejich antiproliferační aktivita na vybraných buněčných liniích (modely různých nádorových onemocnění).

Další experimenty byly zaměřeny na zjištění mechanismu působení vybraných sloučenin metodami fluorescenční mikroskopie, transmisní elektronové mikroskopie, stanovením specifických proteinů charakteristických pro buněčnou transformaci a analýzou transkripce vybraných genů. Perspektivní sloučeniny byly dále testovány na rezistentních buněčných liniích a zvířecích modelech. Sada látek byla testována jako potencionální terapeutika na Alzheimerovu chorobu pomocí stabilně transfekovaných klonů neuroblastomové buněčné linie SHSY5Y. Dále byl studován vliv všech klinicky používaných statinů na genovou expresi pankreatické nádorové buněčné linie MiaPaCa-2 a vliv všech statinů na buněčnou smrt různě diferencovaných pankreatických nádorových buněčných linií *in vitro*.

V rámci další klíčové aktivity došlo k rozvoji výzkumného projektu řešícího syntézu a zkoumání vztahů mezi strukturou, biologickými vlastnostmi a účinností nových látek (ovlivnění cytotoxicity a apoptózy, interakce se steroidními receptory) a případné využití diagnostické. Byly připraveny steroidní konjugáty obsahující různé typy brassinosteroidů (významné skupiny přírodních biologicky aktivních látek s prokázanou účinností na rostliny i savce), jež byly využity ke studii jejich lokalizace v buňce a přispěly k poznání brassinosteroidního receptoru. Dále byly rozvíjeny fyzikálně-chemické studie konjugátů sacharosy s porfyriny a konjugátů žlučových kyselin. Při zkoumání derivátů byly prozkoumány samoskladné vlastnosti a možnosti vysoce citlivých analytických stanovení (klasických a imunoanalytických) neboť samoskladné vlastnosti mohou přispět k poznání rozpoznání a imunitní odpovědi organismu. Obě větve výzkumu vedly k podání patentových přihlášek chránících potenciální využití v léčbě a diagnostice.

V oblasti protein-proteinových interakcí byly aktivity směřovány do výzkumu a vývoje nových syntéz pro efektivní přípravu diverzních heterocycklických látek. Zvláštní pozornost byla věnována rozvoji nového výzkumného projektu řešícího design a syntézu modulátorů protein-proteinových interakcí (PPI). PPI hrají zásadní roli ve všech fázích života buňky. Výzkum a vývoj nových syntetických modulátorů PPI byl cílen nejen na nové terapeutické látky, ale i jako nástroj pro studium biochemických pochodů v buňkách. Byl vypracován protokol pro traceless syntézu 2-aminoindolonů v pevné fázi s využitím námi

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie
reg. číslo: CZ.1.07/2.3.00/30.0060

objevené C-arylace, optimalizována syntéza acyklických intermediátů a testovány různé reakční podmínky pro cyklativní štěpení z pryskyřice. Připravené deriváty byly purifikovány a plně charakterizovány. Dále byl rozvíjen nově objevený přesmyk indazol oxidů, který poskytuje farmakologicky relevantní deriváty indazolů, které jsou obtížně dostupné jinými transformacemi. Byly připraveny série substrátů za účelem nalezení strukturálních rysů, které umožňují debenzoylaci indazol oxidů a následnou acylaci interního dusíkového nukleofilu.

V oblasti fluorescenčních sond byl výzkum zaměřen na studium přípravy a vlastností nových fluorescenčních značek a fluorescenčních systémů pro značení buněčných kompartmentů, determinace či kvantifikace biomolekul a stanovení jejich aktivity. Byly aplikovány moderní přístupy organické syntézy obsahující metodiku syntézy na pevné fázi a principy kombinatoriální chemie, moderní analytické a bioorganické metody zahrnující studium chemických interakcí s biomolekulami. Byly vyvinuty syntetické metody vedoucích k přípravě biologicky aktivních derivátů chinolonu, přičemž bylo zjištěno anomální štěpení aromatických hydrazonů. Právě toto štěpení bylo hlouběji studováno a byly dokončeny práce na využití této anomálie pro design nového bezestopového linkeru pro syntézu na pevné fázi. Dále byly syntetizovány polycyklické sloučeniny imitujících přírodní skelety. Byla připravena knihovna sloučenin s protinádorovou aktivitou a fluorescenčními vlastnostmi, cíleně protinádorové látky schopné interagovat s elongačním faktorem EF1A1.

V oblasti heterocyklických sloučenin s potenciální biologickou aktivitou byla věnována pozornost také novým metodickým přístupům, jako jsou například organokovové a multikomponentové reakce na polystyrenové pryskyřici. Pomocí vyvinutých metodik byly připraveny chemické knihovny organických sloučenin pomocí nejfrekventovanějších způsobů provedení kombinatoriální syntézy na pevné fázi, které byly vyhodnoceny pomocí high-throughputscreeningu (HTS), přičemž vybrané sloučeniny byly následně předmětem navazujícího medicínálního výzkumu v oblasti protinádorové a antimikrobiální aktivity. Z projektů lze zmínit např. C-C couplingové reakce na pevné fázi a vývoj metodiky pro solid-phase syntézu derivátů benzotriazepinonů, vývoj nových antagonistů serotoninových receptorů na bázi derivátů deazapurinů (nových látek působících na CNS), přípravu analogů Anagrelidu a přípravu a studium protinádorových účinků derivátů 3-hydroxychinolonů.

V oblasti chemické biologie a experimentálních léčiv byla práce zaměřena na metody in vivo zobrazování u malých laboratorních zvířat, zejména v modelech infekčních a nádorových onemocnění. Byly využity metody PET, SPECT, CT, fluorescence, luminiscence, rentgenové záření, byly studovány jejich výhody i nevýhody, možnosti fúze signálu a jeho vyhodnocení. Práce byla zaměřena zejména na studium a využití in vivo zobrazovacích metod pro hodnocení účinku protinádorových a antiinfekčních léčiv. Nedílnou součástí byl screening biologické aktivity malých chemických sloučenin v robotizovaných vysokopropustných a vysokokapacitních systémech. Zvláštní pozornost byla věnována buněčným testům s použitím reportérových systémů i fluorescenčně tagovaných proteinů a biochemickým analýzám na principu fluorescence, luminiscence, FRET a možnosti a způsobům datové analýzy a interpretace těchto složitých testů. Mezi významné úspěchy patří spolupráce na stanovení účinnosti karboranů jako inhibitorů tvorby metastáz použitím wound healing assay a scattering assay, studiu nových karboranů jako inhibitorů karbonické anhydrázy IX

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie
reg. číslo: CZ.1.07/2.3.00/30.0060

(stanovení opakovaných toxicit a protinádorová studie karboranů na myších modelech SCIDy a NMRI), dále sekvenování nové generace genů KRAS, NRAS u karcinomu střeva (dokončení optimalizace, testování rutinního užití v laboratoři, optimalizace pyrosekvenování genů KRAS, NRAS).

Náplní projektu byly také stáže u zahraničních institucí, na kterých je pracovníci strávili každý 3-6 měsíců. Se zahraničními institucemi, na kterých se tyto stáže realizovali, má příjemce dotace i partner projektu navázány dlouhodobé vzájemné vztahy a vazby. Kvalitu výzkumu dokládá fakt, že celkově během realizace projektu vzniklo 16 národních patentových přihlášek a jedna mezinárodní, 38 publikací v mezinárodních recenzovaných časopisech a jedna kapitola v knize.

Závěrem lze shrnout, že projekt Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie byl velice úspěšný.