

## **Badanie aktywności antyproliferacyjnej oraz mechanizmów działania pochodnych chinoliny w celu potencjalnego zastosowania w terapii nowotworowej**

### **STRESZCZENIE**

Ze względu na duży odsetek zachorowalności na choroby nowotworowe i związaną z tym wysoką śmiertelność, niezwykle ważne jest poszukiwanie nowych leków i efektywnych sposobów leczenia. Zrozumienie mechanizmów molekularnych działania potencjalnych środków przeciwnowotworowych i ciągle ulepszanie ich właściwości stanowi bardzo ważne wyzwanie dla współczesnej nauki. Dodatkowym istotnym problemem związanym z lekoopornością komórek nowotworowych są liczne mutacje, które szybko zmieniają konformacje struktur molekularnych wykorzystywanych jako cele dla leków przeciwnowotworowych. W związku z tym, kluczową strategią jest projektowanie i synteza nowych związków o wielokierunkowych właściwościach antyproliferacyjnych wobec komórek nowotworowych. Do realizacji tego często wykorzystuje się struktury uprzywilejowane będące zazwyczaj małowymiarowymi związkami heterocyklicznymi. Wśród nich na szczególną uwagę zasługuje chinolina, która charakteryzuje się szerokim spektrum właściwości biologicznych. Różnorodność aktywności biologicznej związków opartych na rusztowaniu chinolinowym zależy od rozmieszczenia podstawników.

Obiektem przeprowadzanych w niniejszej pracy analiz były nowe pochodne styrylochinoliny oraz furanylwinylchinoliny, których ocenę działania antyproliferacyjnego dokonano w warunkach *in vitro* na panelu linii ludzkich komórek nowotworowych o różnym pochodzeniu oraz statusie białka p53. Spośród analizowanych związków wybrano te, wykazujące najlepsze właściwości terapeutyczne. Dla nich określono potencjalny mechanizm działania ze szczególnym uwzględnieniem indukcji stresu oksydacyjnego. Wykorzystując technikę mikrokapilarnej cytometrii przepływowej zbadano wpływ testowanych pochodnych na przebieg cyklu komórkowego a także określono rodzaj wywoływanej przez nie śmierci komórkowej. Ponadto przedstawiono zależny od czasu wzrost wewnątrzkomórkowych reaktywnych form tlenu (RFT) oraz zmiany w poziomie jednego z głównych przeciwutleniaczy komórki – glutationu. Potencjalne mechanizmy działania zostały także potwierdzone na poziomie mRNA oraz białka poprzez analizy zmian ekspresji poszczególnych celów molekularnych związanych ze stresem oksydacyjnym, cyklem komórkowym oraz apoptozą.

Uzyskane wyniki pokazały, że istotne znaczenie w poprawie aktywności testowanych pochodnych miało m.in. dołączenie grupy hydroksylowej w pozycję C8 oraz halogenowanie atomami chloru pierścienia chinoliny. Aktywność przeciwnowotworową zwiększała także substytucja grupy nitrowej w podstawniku styrylowym lub furanylwinylowym. Badane związki powodowały także inhibicję przebiegu cyklu komórkowego w fazie S lub G2/M oraz indukowały śmierć komórkową na drodze apoptozy. Podczas inkubacji ze wszystkimi wybranymi pochodnymi stwierdzono także zaburzenia w równowadze oksydoredukcyjnej komórek poprzez generowanie RFT przy jednoczesnych zmianach w poziomie glutationu, prowadzących w efekcie końcowym do jego znacznego obniżenia. Udowodniono, że mechanizm pochodnych styrylochinoliny jest oparty na hipoksji i nie jest zależny od białka p53. Natomiast badana pochodna furanylwinylchinoliny aktywowała białko p53, a czynnika indukowanego hipoksją nie. Ponadto różnice w poziomie ekspresji wybranych genów i białek wskazywały także na istotny wpływ statusu p53 w mechanizmie działania tej pochodnej.