

Streszczenie w języku polskim

Jasieniec piaskowy (*Jasione montana* L.) (dzwonkowate, Campanulaceae), porastający siedliska piaszczyste terenów leśnych i leśno-stepowych, jest dwuletnią byliną powszechnie spotykaną na terenie Europy. Biorąc pod uwagę jedynie szczątkowe informacje o profilu fitochemicznym oraz potencjale farmakologicznym jasiońca piaskowego, jak również niskie wymagania glebowe, podjęto prace badawcze mające na celu ustalenie składu chemicznego oraz aktywności biologicznej ziela *J. montana*. W pierwszym etapie badań przeprowadzono szczegółową analizę jakościową otrzymanych wyciągów (**JM1–JM3**) i ich frakcji (**JM4–JM6**) metodą LC–PDA–ESI–MS/TOF, w wyniku której określono obecność 25 związków polifenolowych, głównie o charakterze połączeń flawonoidowych. Następnie podjęto się próby izolacji związków o potencjalnym aspekcie farmakologicznym, w wyniku której uzyskano trzy jednorodne, chromatograficznie czyste związki, których pełną charakterystykę strukturalną ustalono na podstawie następujących analiz spektralnych, UV, ¹H i ¹³C NMR, MS. Wyizolowane związki zidentyfikowano jako luteolinę (związek **22**), 7-*O*-glukozyd luteoliny (związek **12**), jak również 7-*O*-sambubiozyd luteoliny (związek **9**) wyizolowany i opisany po raz pierwszy w gatunku *J. montana*. Na podstawie zwalidowanej, nowej metody oznaczeń ilościowej zawartości wyizolowanych związków, zidentyfikowano związki **22** i **12** jako dominujące w **JM4**, zaś **22** i innych pochodnych flawonoidowych w **JM4**. W kolejnych etapach określono aktywność biologiczną wyciągów, frakcji (**JM1–JM6**) i ich głównych związków (**9**, **12**, **22**) z *J. montana*. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniach w modelu *in vitro* nad komórkami czerniaka skóry C32, przypisano frakcji **JM4** oraz jej dominującemu związkowi **22** silną aktywność cytotoksyczną reprezentowaną przez wartości IC₅₀ równymi odpowiednio, 119,7±3,2 µg/mL oraz 95,1±7,2 µg/mL. Co więcej, ustalono potencjał proapoptyczny wspomnianej frakcji i jej głównego składnika, na podstawie cytometrycznego oznaczenia fazy apoptozy, aktywności potencjału mitochondrialnego MMP oraz ekspresji kaspazy-3, -8, -9 i -10. Frakcja **JM4** była zdolna do znaczącej redukcji MMP w komórkach C32, co było zgodne ze znaczącym odsetkiem komórek w fazie wczesnej i później apoptozy udokumentowanym w barwieniu aneksyną V. Ponadto, oznaczenie aktywności kaspazy-9 potwierdziło aktywację wewnętrznej (mitochondrialnej) ścieżki apoptozy. Na podstawie obserwowanej zwiększonej ekspresji kaspazy-8 i kaspazy-10 pod wpływem **JM4** i jej głównego składnika, **22**, oceniono ich wpływ na zewnętrzną drogę apoptozy. Ostateczne potwierdzenie aktywności proapoptycznej uzyskano na podstawie oznaczenia kaspazy-3, bezpośrednio prowadzącej do degradacji DNA i śmierci komórek nowotworowych. W kolejnym etapie oceniono, wpływ ekstraktów, frakcji *J. montana* oraz wyizolowanych związków na mechanizmy uczestniczące w procesie naprawczym skóry. Spośród wszystkich badanych próbek, frakcje (**JM4**, **JM5**), o najwyższej zawartości związków polifenolowych, cechowały się znaczącym potencjałem antyoksydacyjnym w teście DPPH oraz FRAP, jak również najwyższą zdolnością inhibicji elastazy. Wszystkie badane ekstrakty/frakcje oraz wyizolowane związki były zdolne do stymulacji migracji i proliferacji fibroblastów skóry ludzkiej w modelu „zadrapania” *in vitro*. Jednakże, wpływ na syntezę kolagenu był ograniczony, a jednocześnie nie zaobserwowano, wraz ze wzrostem stężenia, znacznej degradacji kolagenu. Ponadto, udokumentowano potencjał przeciwwzapalny poprzez obserwowaną zdolność związku **22** oraz frakcji o jego zawartości, zwłaszcza **JM4**, do modulacji ekspresji cytokin pro- i przeciwwzapalnych (IL-1β, IL-6 i IL-8), potwierdzając związek między zawartością związków flawonoidowych, a aktywnością poszczególnych ekstraktów/frakcji. Podsumowując, przeprowadzone w ramach prezentowanej rozprawy doktorskiej badania sugerują potencjalne zastosowanie nadziemnych części jasiońca piaskowego w opracowaniu nowych, miejscowych preparatów terapeutycznych o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych i/lub stymulujących gojenie ran. Konieczne są jednak dalsze badania nad określeniem mechanizmu molekularnego, selektywności, metabolizmu,

czy też właściwości toksykologicznych materiału roślinnego i związków pochodzenia naturalnego w modelu *in vivo*, jak również opracowanie odpowiedniej postaci preparatu.