

## **Streszczenie w języku polskim.**

**Mgr inż. Kamila Buzun**

Współczesne strategie terapeutyczne chorób nowotworowych oparte są w znacznej mierze na lekach cytostatycznych, których celem jest indukcja apoptozy oraz zahamowanie mitozy w komórkach nowotworowych poprzez zaburzenie cyklu komórkowego. Niestety, niski współczynnik terapeutyczny oraz niewielka selektywność leków, prowadzą do wystąpienia szeregu efektów ubocznych.

Dynamiczny rozwój chemii medycznej, biologii molekularnej oraz genetyki nowotworów pozwala na poszukiwanie i tworzenie nowych, wysoce skutecznych strategii terapeutycznych. W oparciu o odkrycia dotyczące wewnątrzkomórkowej transmisji sygnałów możliwe jest projektowanie nowych drobnocząsteczkowych leków, których zadaniem jest hamowanie szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej. W badaniach nad lekami przeciwnowotworowymi coraz częściej stosuje się związki chemiczne będące inhibitorami białek regulujących punkty kontrolne. Celem pracy wielu zespołów naukowców na całym świecie jest opracowywanie nowych metod leczenia nowotworów a wśród głównych założeń jest zwiększenie skuteczności oraz zmniejszenie toksyczności leków przeciwnowotworowych. Szczególnie interesującą grupę związków o silnych właściwościach przeciwnowotworowych stanowią nowe pochodne 4-tiazolidynonu.

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, 13 nowych pochodnych 4-tiazolidynonu otrzymanych na drodze syntezy organicznej przebadano pod kątem właściwości przeciwnowotworowych. Badania przesiewowe pozwoliły określić zależności struktura-aktywność nowych związków oraz wyselekcjonować cząsteczkę Les-3331 do dalszych, pogłębionych badań *in vitro*. Celem badań było poznanie molekularnego mechanizmu działania związku wobec komórek raka piersi linii MCF-7 i MDA-MB-231. Zbadano wpływ związku na indukcję procesu apoptozy, zmianę mitochondrialnego potencjału błonowego, aktywność kaspazy-9 i kaspazy-8, białka związane z procesem autofagii oraz aktywność topoizomerazy II. Ponadto, określono wybrane parametry ADME-Tox nowej pochodnej 4-tiazolidynonu. W badaniach biologicznych jako związek referencyjny zastosowano etopozyd.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że nowe pochodne 4-tiazolidynonu wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną wobec wybranych linii komórek nowotworowych w porównaniu z etopozydem. Wyselekcjonowana cząsteczka – Les-3331 – wykazała silny efekt cytotoksyczny wobec komórek raka piersi linii MCF-7 i MDA-MB-231. Ponadto, związek ten charakteryzował się niską toksycznością wobec komórek prawidłowych – fibroblastów skóry

ludzkiej, w porównaniu do badanych linii komórek nowotworowych. Wraz ze wzrostem stężenia Les-3331 obserwowano także zwiększone hamowanie procesu wbudowywania [<sup>3</sup>H]-tymidyny do DNA komórek nowotworowych, co świadczy o właściwościach antyproliferacyjnych związku. Molekularny mechanizm przeciwnowotworowego działania Les-3331 związany jest z inhibicją topoizomerazy II. Les-3331 indukuje apoptozę w komórkach nowotworowych na drodze zewnętrznej i wewnętrznej. Co więcej, badania wykazały, że nowa pochodna hamuje proces autofagii w komórkach linii MCF-7 i MDA-MB-231. Les-3331 jest związkiem stabilnym metabolicznie i nie wykazuje ryzyka wystąpienia interakcji lek-lek w przypadku ewentualnego podania go z innymi lekami. Badany związek jest metabolizowany w komórce na drodze degradacji pierścienia 2-tio-4-tiazolidynowego.