

Politechnika Śląska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii

mgr inż. Anna Byczek-Wyrostek

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Synteza i ocena aktywności biologicznej wybranych pochodnych kwasu
dichloromukowego w warunkach *in vitro* wobec modelowych linii
komórek nowotworowych**

*Synthesis and evaluation of biological activity of selected
dichloromuco acid derivatives in vitro against model cancer cell lines*

Promotor: prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

Gliwice 2023

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Synteza i ocena aktywności biologicznej wybranych pochodnych kwasu dichloromukowego w warunkach *in vitro* wobec modelowych linii komórek nowotworowych”

mgr inż. Anna Byczek-Wyrostek

Promotor: prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

Celem rozprawy doktorskiej było określenie właściwości antyproliferacyjnych i przeciwnowotworowych pochodnych kwasu dihalogenomukowego zawierających różne podstawniki w pozycji C4 i C5 pierścienia 2(5*H*)-furanonu powalające na modulowanie lipofilowości cząsteczki. Uzyskane dane stanowiły podstawę do określenia mechanizmu działania wybranych pochodnych kwasu dihalogenomukowego.

Badane związki otrzymano w reakcji 3,4-dichloro- lub 3,4-dibromo-5-hydroksy-2(5*H*)-furanonu z alkoholami i aminami aromatycznymi. Otrzymane 5-alkoksyłowe pochodne kwasu 3,4-dichloromukowego (**AB-09**, **AB-11**) wykazują silne działanie cytotoksyczne i lepszą selektywność wobec komórek nowotworowych niż związek wyjściowy. Zaobserwowany efekt cytotoksyczny w przypadku związku **AB-09** wynika głównie z zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2. Pochodna ta była również w stanie wywołać apoptozę niezależną od kaspazy w komórkach A549. Ponadto, po ekspozycji komórek A549 ze związkiem **AB-09**, zaobserwowano znaczny spadek potencjału klonogenego.

Osobną grupę pochodnych stanowiły etery siliłowe kwasu dihalogenomukowego. Potwierdzono regulujący wpływ tych pochodnych na aktywność proapoptotyczną. Efekt ten jest najbardziej widoczny w przypadku związku **AB-22**, **AB-24** oraz **AB-25**. Pierwsza pochodna, posiadająca grupę *tert*-butylo-dimetylosililową, wykazała najlepsze właściwości w hamowaniu proliferacji komórek HCT 116 wt ($IC_{50} = 1,4 \mu M$), ale nie indukowała apoptozy. W przeciwieństwie do niej, związek **AB-24** zawierający w swojej strukturze grupę triizopropylsililową (TIPS) wywołał śmierć komórek w linii HCT 116 wt już po 24 godzinach.

Efekt ten związany jest prawdopodobnie z lepszą penetracją błon komórkowych przez siliłowanie pochodne kwasu 3,4-dibromomukowego. Dwa najbardziej aktywne związki, **AB-24** i **AB-25**, mają najwyższe wartości LogP (odpowiednio 4,06 i 4,68). Może to sugerować, że spośród wszystkich badanych związków, właśnie te dwa mogą być najskuteczniejsze w penetracji błon komórkowych. Innym możliwym wyjaśnieniem wyższej aktywności proapoptotycznej **AB-24** jest to, że obecność dużej grupy TIPS wzmacniającej interakcję między cząsteczką a jej celem wewnątrzkomórkowym.

Nie można również wykluczyć, że otrzymane związki mogą działać jako proleki. Wiadomo, że w zależności od zawady sterycznej na atomie krzemu, szybkości hydrolizy będą się znacznie różnić między pochodnymi. Potwierdzałoby to hipotezę, że grupa TIPS w związku **AB-24** zwiększa swoją interakcję z celami molekularnymi. Wstępne badania aktywności pochodnych wykazały, że **AB-24** może działać poprzez ukierunkowanie na surwiwinę, co ostatecznie prowadzi do wywołania apoptozy zależnej od kaspaz.