

Opracowanie metod syntezy i badanie właściwości cytotoksycznych wybranych N⁶-alkilowych pochodnych adenozyiny

Katherine Burchiellaro

Promotor: **Dr hab. Jan Romański prof. ucz. oraz Dr hab. Elżbieta Speina**

Opiekun: **Dr hab. Adam Mieczkowski**

Choroby nowotworowe są drugą najczęstszą przyczyną śmierci na świecie, dlatego odkrywanie i rozwój nowych leków przeciwnowotworowych należy do kluczowych zadań chemii medycznej. Ulepszenie profilu farmakologicznego oraz zwiększenie selektywności wobec komórek nowotworowych może pozwolić na ograniczenie toksyczności i działań niepożądanych. Nukleozydy pełnią kluczowe role we wszystkich aspektach funkcjonowania komórki, od regulacji metabolicznej, dostarczania energii, aż po przechowywanie informacji genetycznej. Zmodyfikowane nukleozydy wykazały swoją użyteczność jako narzędzia terapeutyczne, w tym jako leki przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, ale także jako środki diagnostyczne. Dalsze badania tej grupy związków mogą prowadzić do powstania nowych pochodnych o znacznym potencjale terapeutycznym.

Rezultaty mojej pracy magisterskiej przedstawiłam na plakacie, który podzieliłam na trzy sekcje. Wstęp obejmuje role nukleozydów w przyrodzie, istotę badań prowadzonych nad tymi związkami oraz najważniejsze wnioski, które wynikają z dotychczasowych badań nad pochodnymi nukleozydów, przeprowadzonych w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN.

W sekcji wyników zaprezentowałam opracowane metody syntezy i oczyszczania nowych N⁶-alkilowych pochodnych nukleozydu adenozyiny oraz rezultaty badań efektu cytotoksycznego oraz selektywności nowo otrzymanych związków na panelu linii nowotworowych (HCT116 oraz HCT116p53^{-/-}). Dodatkowo, przeprowadziłam badania na najbardziej aktywnych związkach korzystając z serii rozcieńczeń, co pozwoliło mi na wyznaczenie wartości IC₅₀. Jeden ze związków wykazał wyraźne działanie cytotoksyczne dla największego zastosowanego stężenia, równego 80 µM (IC₅₀ = 24,85 µM dla linii HCT116 oraz IC₅₀ = 20,7 µM dla linii HCT116p53^{-/-}). W tej części przedstawiłam również wyniki badań uzyskane w czasie oceny śmierci komórek linii HCT116 oraz HCT116p53^{-/-}, które były traktowane wybranymi związkami. Wykorzystałam do tego system obrazowania żywych komórek IncuCyte S3 z użyciem barwników Incucyte® SytoxGreen i Annexin V do zliczania martwych i apoptotycznych komórek. Wyniki badań obejmują również efekty analizy cyklu komórkowego linii HCT116 oraz HCT116p53^{-/-} po potraktowaniu komórek wiodącym związkiem, które wykonałam za pomocą cystometrii przepływowej.

W przyszłości, zamierzam przetestować zsyntezowane związki na wybranych wirusach.

Literatura:

- [1] Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. i in., Global Cancer Observatory: Cancer Today, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed February 2021).
- [2] Görög M., Nucleosides, nucleotides and their analogues, in: Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Elsevier, 2012, s. 331-392.
- [3] Bader G.D., Betts M.J., Nucleosides in Health and Disease: Metabolism, Signaling, and Molecular Targets, Molecular Cell, 2017, 67(2), s. 279-291.
- [4] Agrofoglio L.A., Nucleosides: Synthesis and Biological Properties, Wiley, 2016.