

Działanie przeciwnowotworowe nowych pochodnych 4-tiazolidynonu

Rostyslav Dudchak^{a*}, Magdalena Podolak^b, Olga Szewczyk-Roszczenko^a, Piotr Roszczenko^b, Roman Lesyk^c, Krzysztof Bielawski^a, Anna Bielawska^b

^a Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

^b Zakład Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok, Poland

^c Katedra Chemii Farmaceutycznej, Organicznej i Bioorganicznej, Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny, Pekarska 69, 79010 Lwów, Ukraina

WSTĘP

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów we współczesnym świecie, dlatego naukowcy stale poszukują nowych leków do walki z tą chorobą¹. Obiecującym kierunkiem badawczym w tej dziedzinie są pochodne 4-tiazolidynonu. To związki wykazujące udowodnioną aktywność przeciwnowotworową przeciwko takim rodzajom raka jak białaczki, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, nienabłonkowy rak płuc, rak nerkwokomórkowy, rak okrężnicy i piersi².

CEL

Celem tej pracy było zbadanie potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej nowych związków 4-tiazolidynonowych na liniach komórkowych raka piersi (MCF-7 i HCC-1954) w stężeniach od 0,1 μM do 50 μM za pomocą metody MTT. Wykonano również badania wpływu tych związków na indukcję apoptozy, aktywację kaspazy 3/7, 8, 9, 10 oraz potencjał błony mitochondrialnej przy użyciu cytometrii przepływowej. Ponadto, zastosowano metody badań *in silico*, takie jak ADMET oraz dokowanie molekularne.

WYNIKI

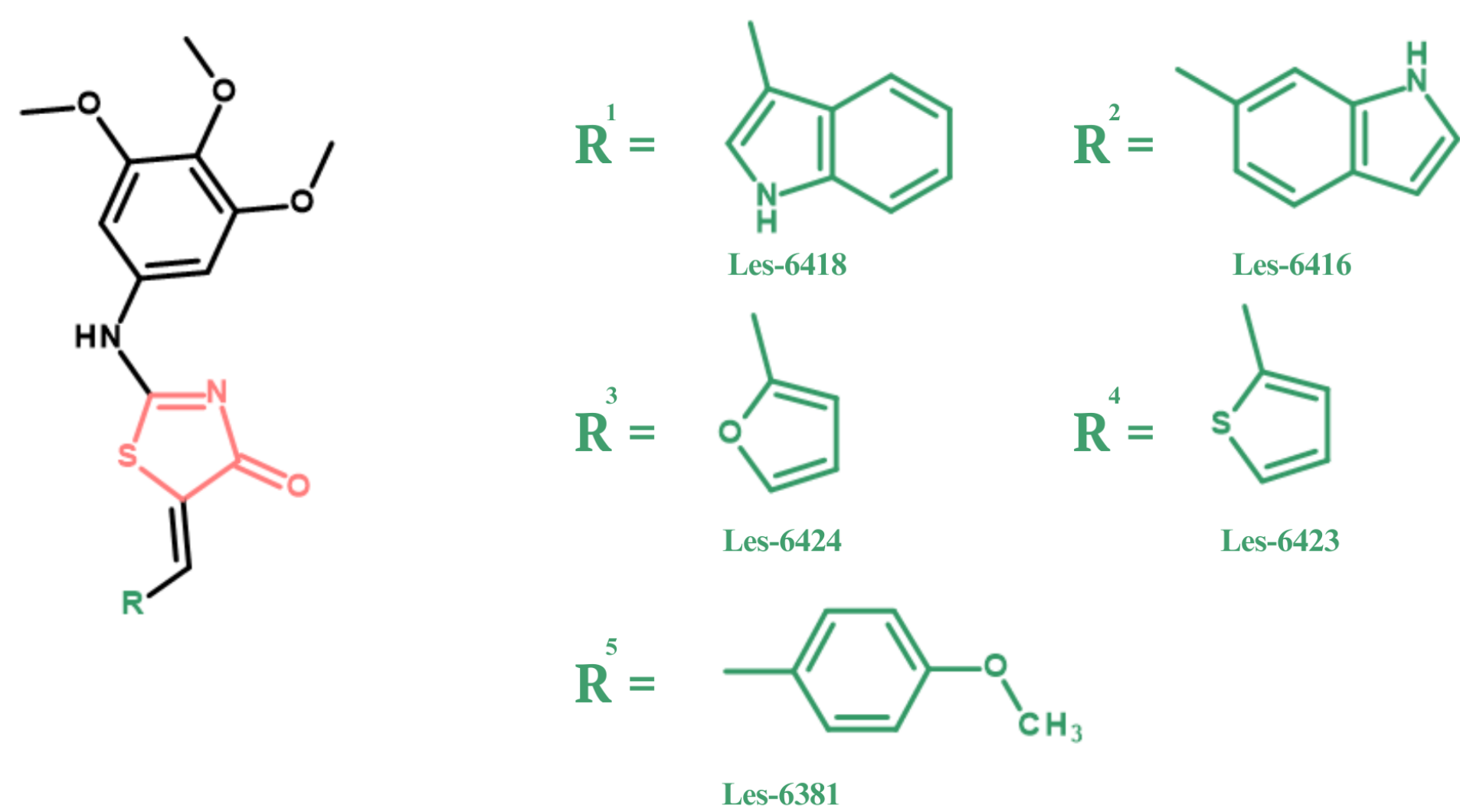


Figura 1. Struktury nowych pochodnych 4-tiazolidynonu o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym.

NAZWA ZWIĄZKU	IC-50 MCF-7 24H/48H/72H, μM	IC-50 HCC-1954 24H/48H/72H, μM
Les-6424	20.86/15.69/2.05	19.96/16.97/2.9
Les-6423	5.00/1.23/0.60	5.44/3.62/0.37
Les-6418	4.41/2.96/1.03	5.35/5.22/1.25
Les-6416	3.15/0.34/0.26	1.26/0.99/0.74
Les-6381	6.38/6.45/1.63	7.00/5.19/1.25
DOX	2.55/0.68/<0.1	3.14/1.28/0.23

Tabela 1. IC-50 nowych pochodnych 4-tiazolidynonu wyznaczone za pomocą testu MTT w stężeniach między 0,1 μM a 50 μM na liniach komórkowych raka piersi (MCF-7, HCC-1954)

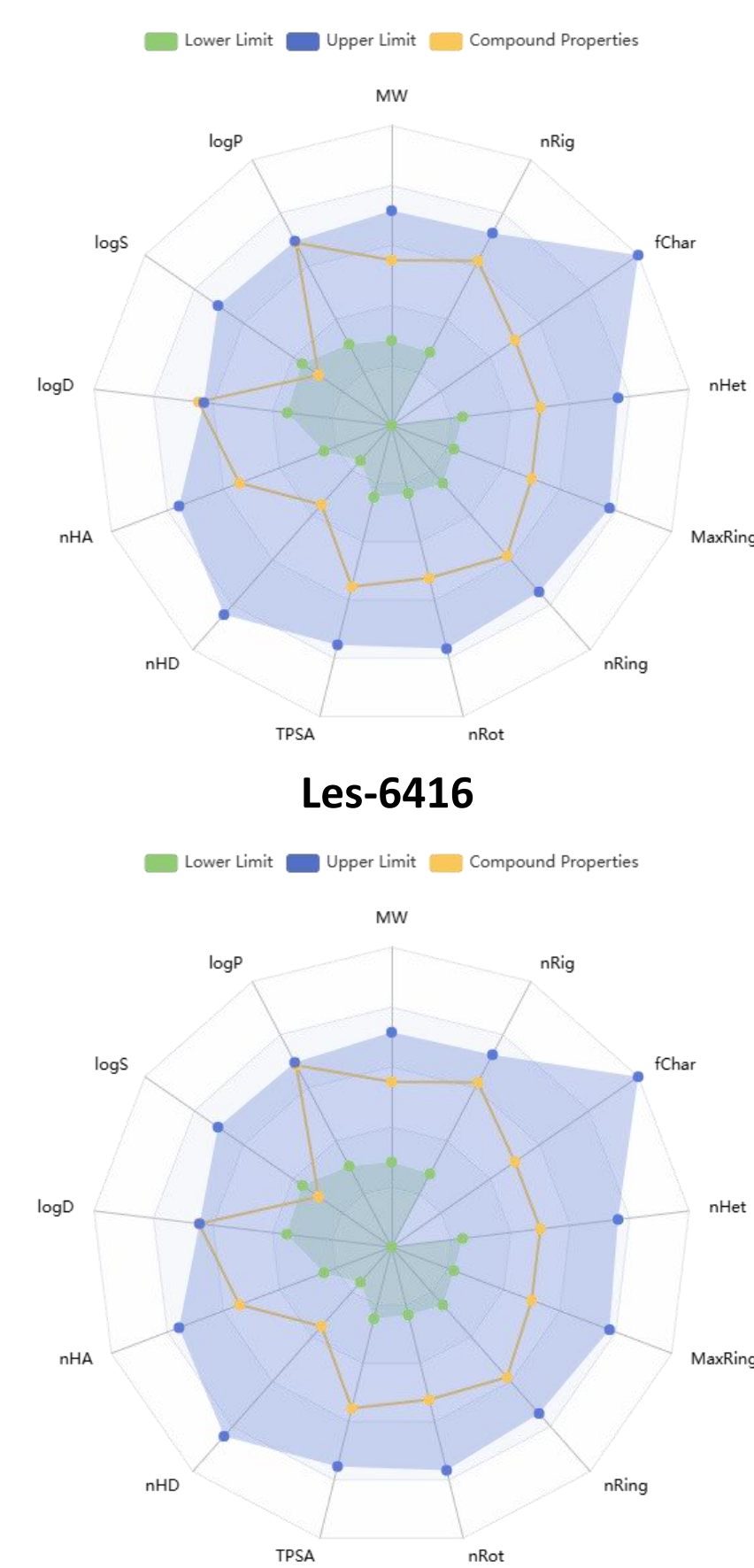


Figura 2. Właściwości ADME związków Les-6416 oraz Les-6418 wyznaczone *in silico* za pomocą serwisu internetowego ADMETLab³.

MW – masa cząsteczkowa. Zakres optymalny: 100 – 600.
logP – logarytm współczynnika podziału n-oktanol/woda. Zakres optymalny: 0 - 3 log mol/L.
logS – logarytm wartości rozpuszczalności w wodzie. Zakres optymalny: -4 do 0,5 log mol/L.
logD – Logarytm współczynników podziału n-oktanol/woda przy pH=7,4. Zakres optymalny: 1 do 3 log mol/L.
nHA – liczba akceptorów wiązań wodorowych. Zakres optymalny: 0 – 12.
nHD – liczba donorów wiązań wodorowych. Zakres optymalny: 0 - 7.
TPSA – topologiczna polarna powierzchnia. Zakres optymalny: 0 - 140.
nRot – liczba wiązań rotacyjnych. Zakres optymalny: 0 - 11.
nRing – liczba pierścieni. Zakres optymalny: 0 - 6.
MaxRing – liczba atomów w największym pierścieniu. Zakres optymalny: 0 - 18.
nHet – liczba heteroatomów. Zakres optymalny: 1 - 15.
fChar – ładunek formalny. Zakres optymalny: od -4 do +4.
nRig – liczba sztywnych wiązań. Zakres optymalny: 0 - 30.

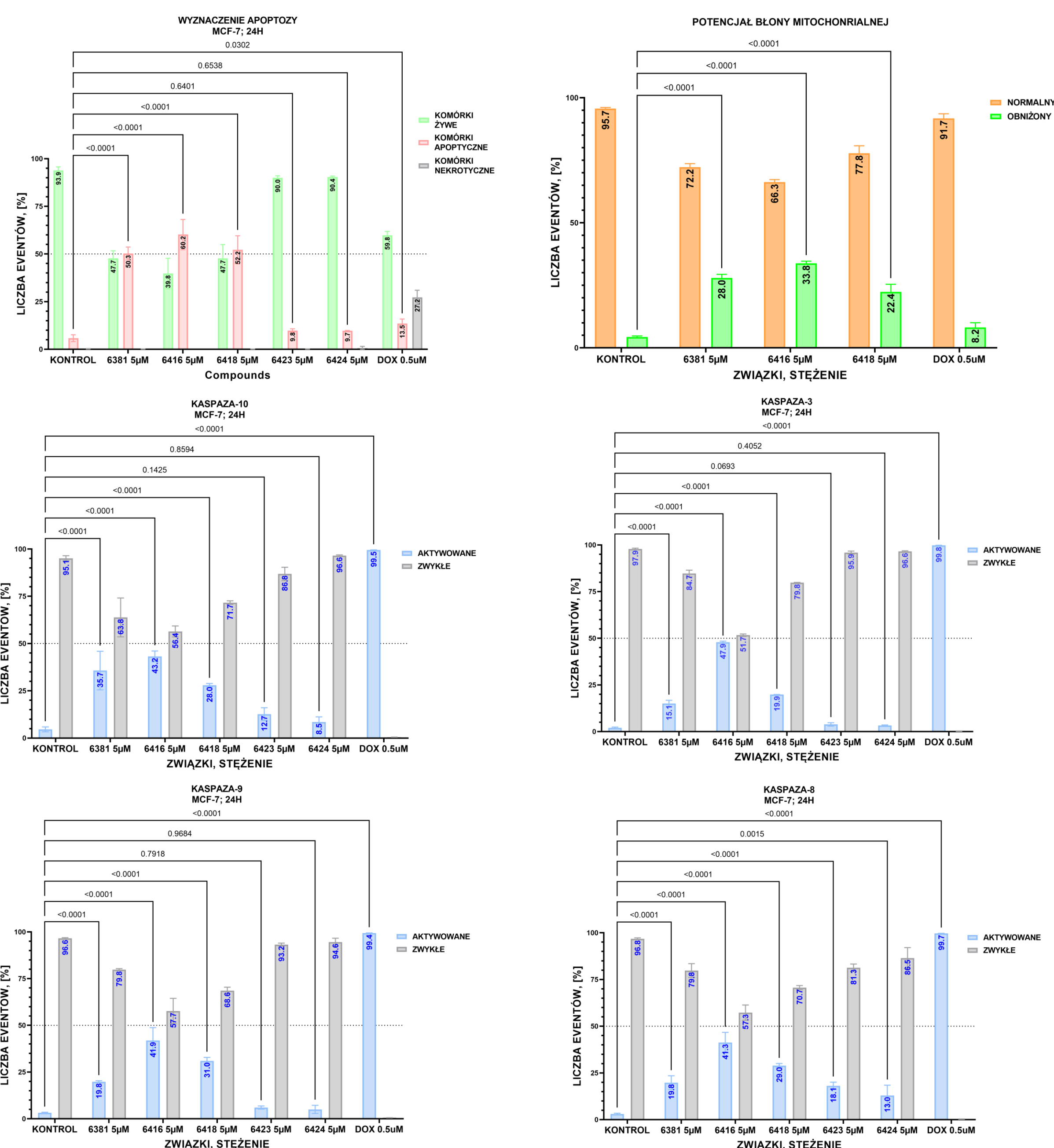


Figura 3. Wyniki badań wpływu nowych związków na apoptozę, potencjał błony mitochondrialnej oraz aktywowanie kaspaz 10/3/9/8 za pomocą cytometrii przepływowej.

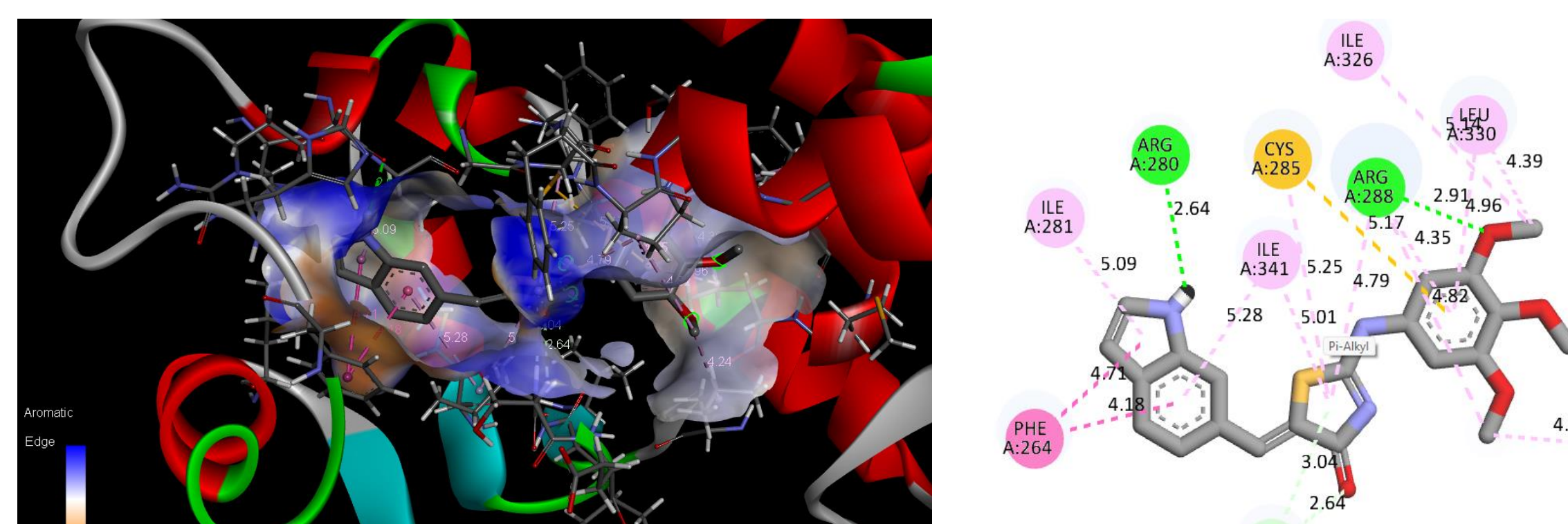


Figura 4. Dokowanie molekularne⁴ związku Les-6416 do jego potencjalnego celu molekularnego – receptora PPAR γ (PDB: 4PRG).

WNIOSEK

Badania wykazały, że nowe związki chemiczne wykazują silne działanie przeciwko komórkom raka piersi MCF-7. Najsilniejszą cytotoksyczność wykazały związki Les-6416 i Les-6418, z wartościami IC-50 wynoszącymi odpowiednio 3,15 μM i 4,41 μM dla tej linii komórkowej. Najbardziej aktywne związki, Les-6416 i Les-6418, wywołały apoptozę na poziomie 60,2% i 52,2% po 24 godzinach w stężeniu 5 μM . Dodatkowo zaobserwowano obniżenie potencjału mitochondrialnego, odpowiednio 33,8% dla Les-6416 i 22,3% dla Les-6418. Przeprowadzono również analizę cytofluorymetryczną, aby zbadać aktywację kaspaz (3/7, 8, 9, 10), gdzie badane związki indukowały wszystkie testowane kaspazy. Ponadto, badano potencjalne działanie związków jako inhibitorów PPAR γ poprzez dokowanie molekularne. Związek Les-6416 wykazał najlepszy wynik z energią wiązania wynoszącą -10,3 kcal/mol, co nie różni się znacząco od referencyjnego ligandu o energii wiązania -11,7 kcal/mol.

REFERENCJE

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Roszczenko P, Holota S, Szewczyk OK, et al. 4-Thiazolidinone-Bearing Hybrid Molecules in Anticancer Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13135. doi:10.3390/ijms232113135
- Guo-Li Xiong, Xiong GL, Zhenxing Wu, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*. 2021;49. doi:10.1093/nar/gkab255
- Bar M, Skóra B, Tabęcka-Lonczyńska A, et al. New 4-thiazolidinone-based molecules Les-2769 and Les-3266 as possible PPAR γ modulators. *Bioorganic Chemistry*. 2022;128:106075. doi:10.1016/j.bioorg.2022.106075