



# AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA HYDRAZONOWYCH POCHODNYCH PIRAZOLOPIRYDOTIAZINY

Teresa Glomb<sup>1</sup>, Piotr Świątek<sup>1</sup>, Kamila Środa-Pomianek<sup>2</sup>, Anna Palko-Łabuz<sup>2</sup>, Olga Wesołowska<sup>2</sup>, Agnieszka Wikiera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, Polska

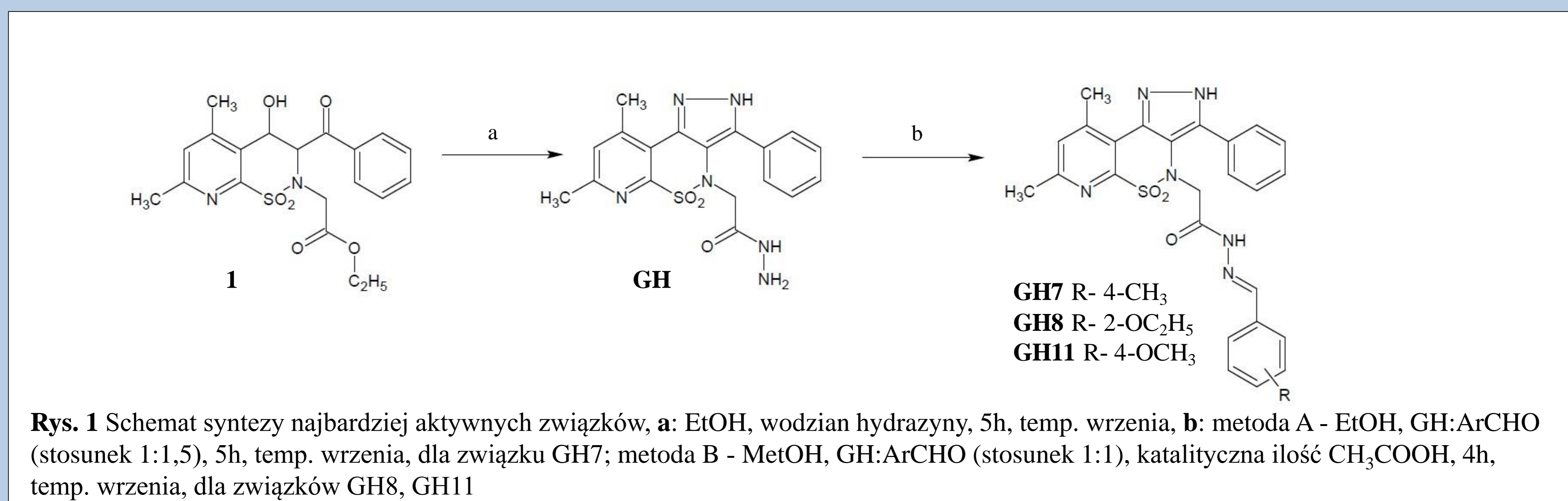
<sup>2</sup> Katedra i Zakład Biofizyki i Neurobiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 3A, 50-368 Wrocław, Polska

<sup>3</sup> Zakład Fizjologii Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Michałowskiego 12, 31-126 Kraków, Polska

## WSTĘP

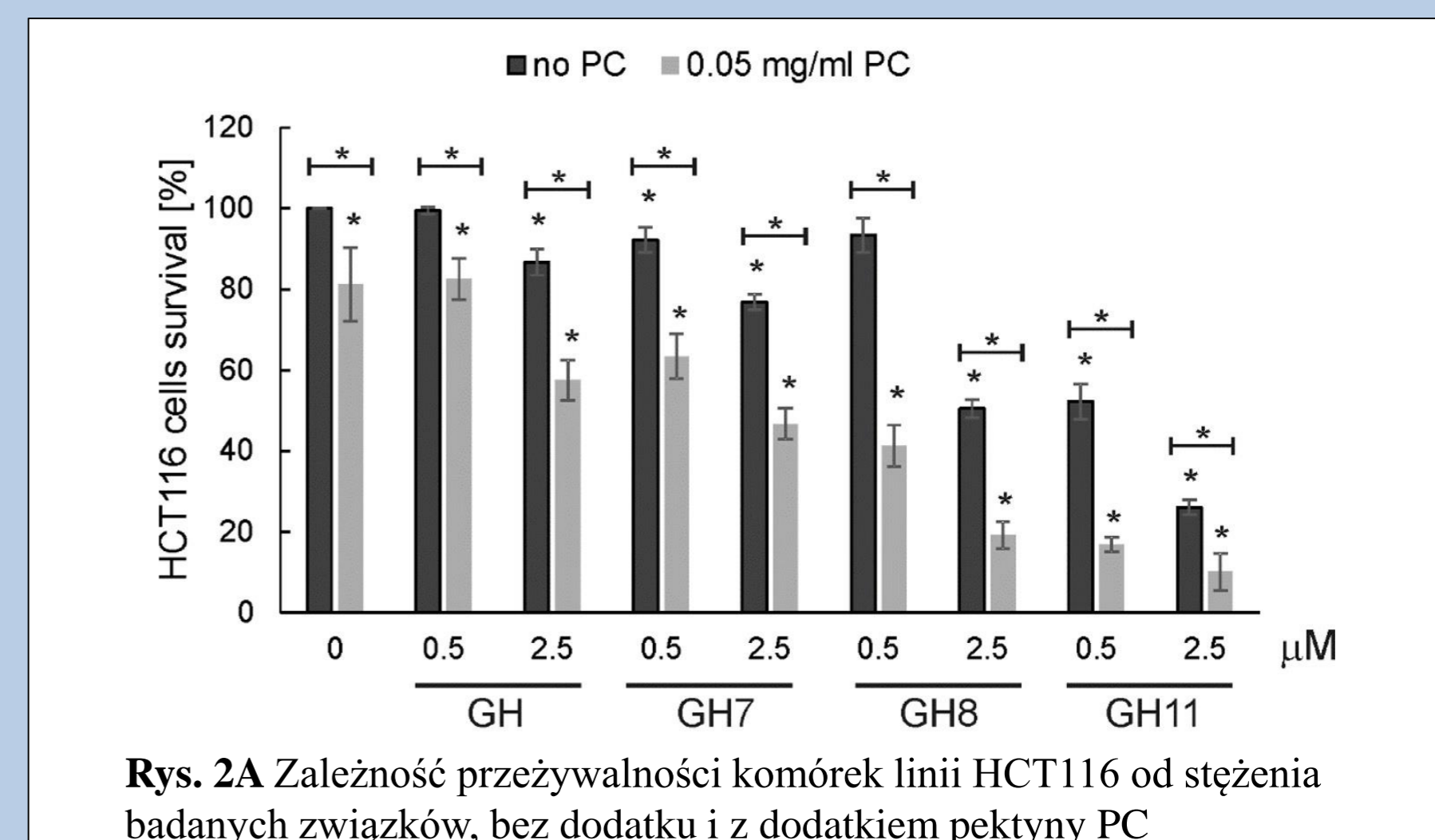
Związki, które zawierają ugrupowanie *N*-acylohydrazonowe są ważną grupą pochodnych, wśród których poszukuje się nowych kandydatów na leki. Szczególnie dużo doniesień naukowych dotyczy aktywności antyproliferacyjnej czy też cytotoksycznej związków zawierających ugrupowanie *N*-acylohydrazonowe, których działanie oparte jest na selektywnym wpływie na różne etapy karcynogenezy, m.in. hamowaniu proliferacji komórek, indukcji apoptozy, zaburzeniu ścieżek sygnałowych niezbędnych do wzrostu guza czy etapu przerzutowania. Z doniesień literaturowych wynika, że pochodne *N*-acylohydrazonowe były badane jako potencjalne inhibitory kinazy ogniskowo-adhezyjnej (FAK) [1], inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [2], inhibitory receptora II dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2) [3], a także związki aktywujące prokaspazę-3 do kaspazy-3, co ma na celu indukcję apoptozy [4]. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe przesłanki, zaprojektowano oraz otrzymano serię hydrazonowych pochodnych pirazolopirydotiazoacetohydrazidu (**Rys. 1**) celem sprawdzenia ich aktywności cytotoksycznej.

## SCHEMAT SYNTEZY

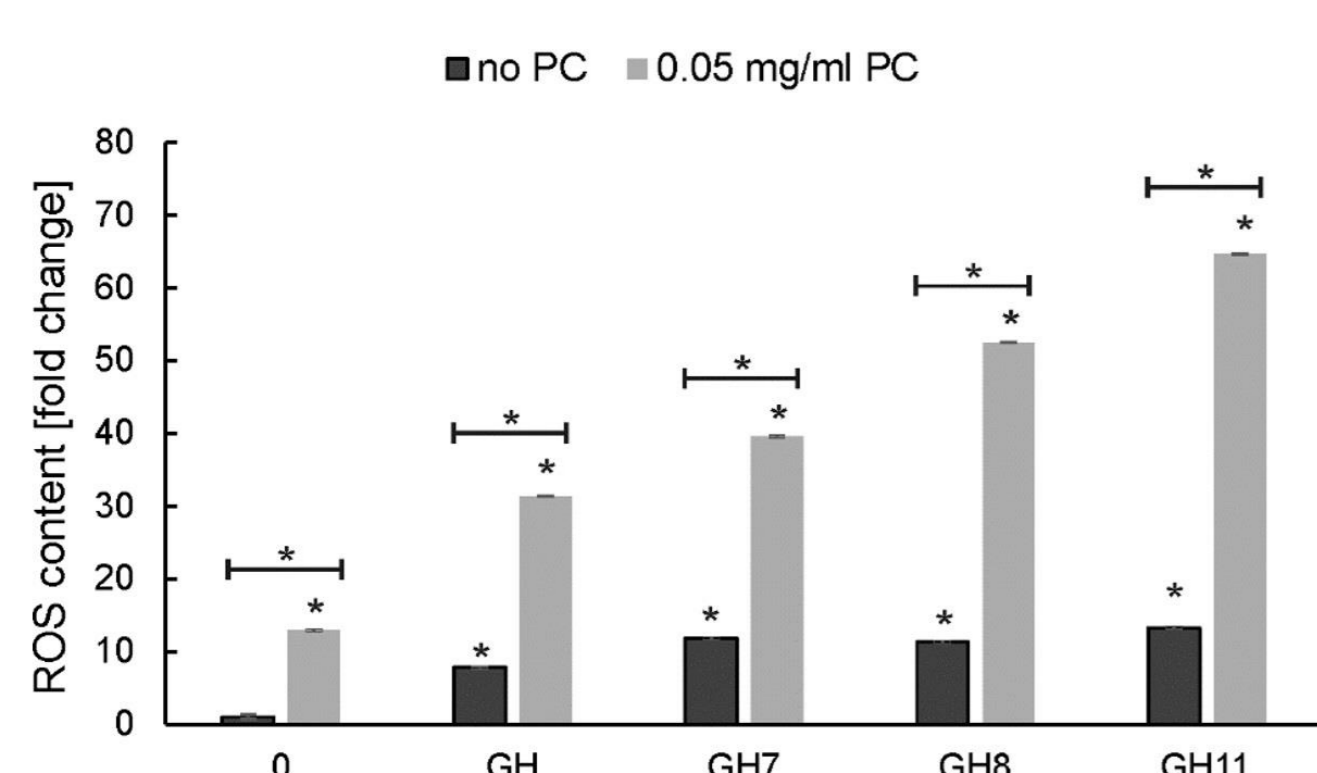


## AKTYWNOŚĆ

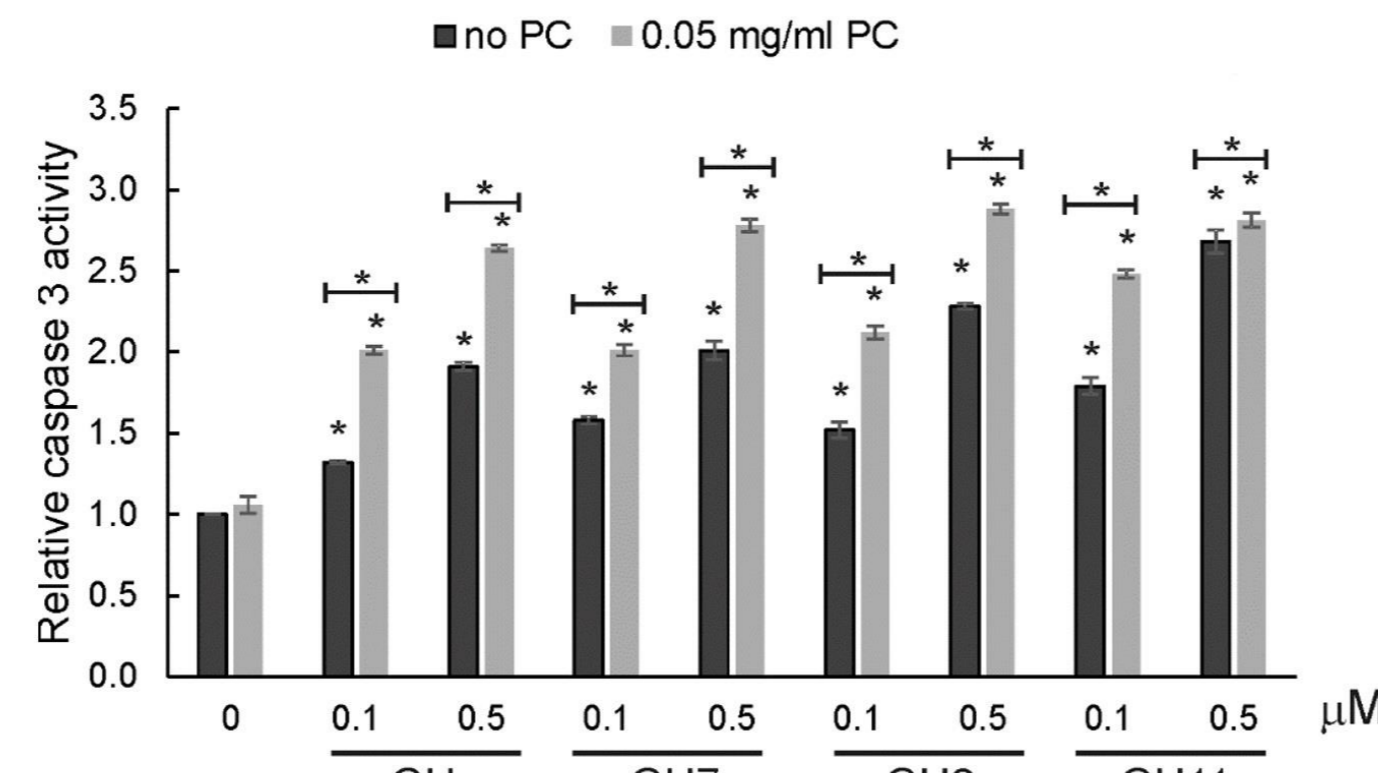
Wpływ nowo zsyntetyzowanych związków na wzrost linii komórkowej nowotworu jelita grubego HCT116 oceniono przy użyciu testu SRB. Do dalszych badań wyselekcjonowano najbardziej aktywne związki: hydrazid GH oraz hydrazony GH7, GH8 i GH11 (Rys. 2A). Dodatkowo zbadano ich potencjał cytotoksyczny łącznie z enzymatycznie otrzymaną pektyną jabłkową PC. Właściwości przeciwnowotworowe PC zostały szczegółowo scharakteryzowane już wcześniej [5]. Sama pektyna zastosowana w stężeniu 0,05 mg/ml znacząco zmniejszała żywotność badanych komórek raka okrężnicy. Jednoczesna aplikacja pozwoliła na wykazanie, że przeżycie komórek było istotnie niższe w porównaniu do sytuacji, gdy stosowano sam związek albo PC. Otrzymane wyniki wyraźnie wskazują na możliwość synergistycznego działania przeciwnowotworowego nowych pochodnych i pektyny jabłkowej.



**Rys. 2A** Zależność przeżywalności komórek linii HCT116 od stężenia badanych związków, bez dodatku i z dodatkiem pektyny PC

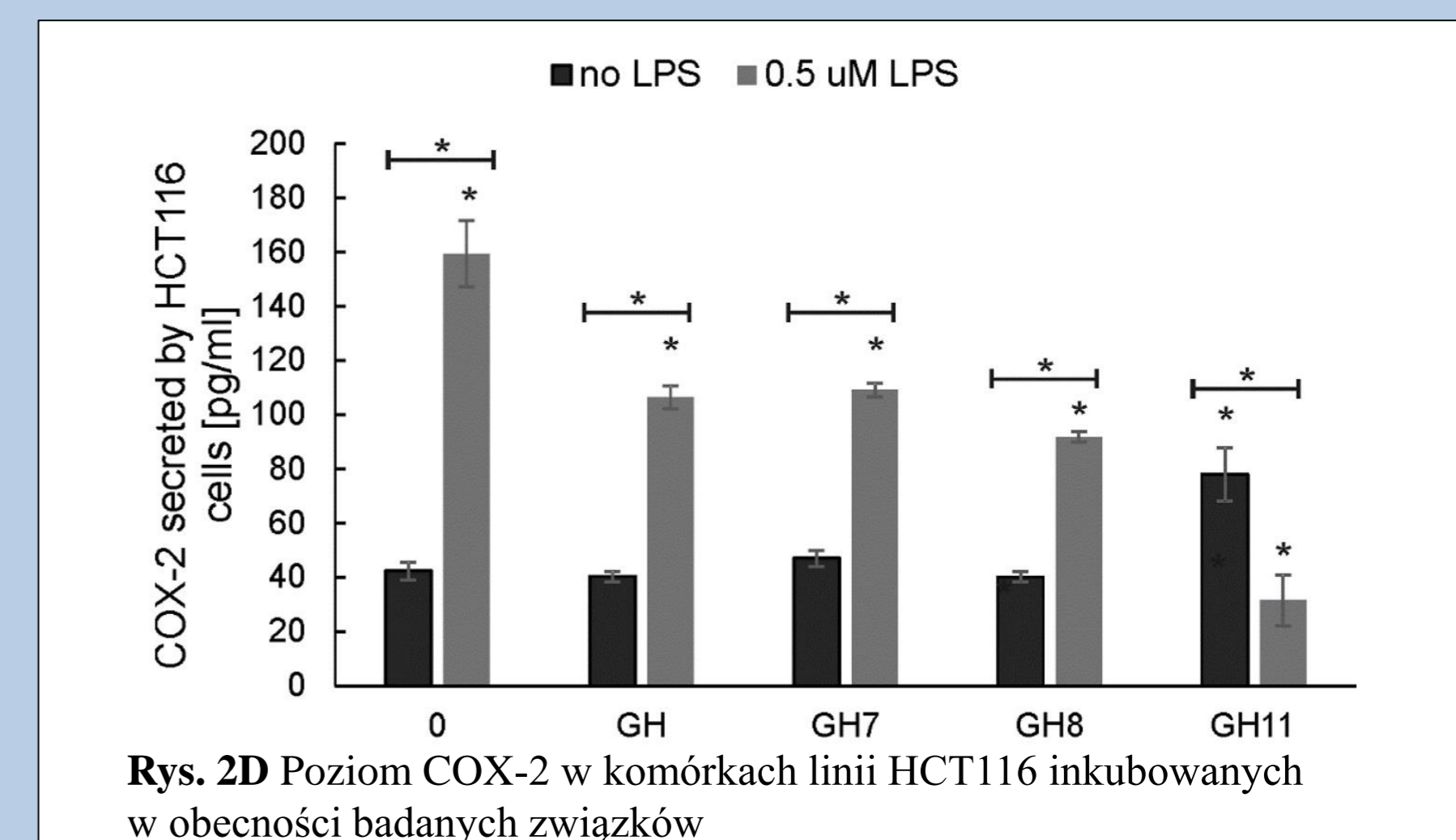


**Rys. 2B** Względny poziom reaktywnych form tlenu w komórkach linii HCT116 inkubowanych w obecności badanych związków, bez dodatku i z dodatkiem pektyny PC



**Rys. 2C** Względny poziom aktywności kaspazy-3 w komórkach linii HCT116 inkubowanych w obecności badanych związków, bez dodatku i z dodatkiem pektyny PC

Dodatkowo wykazano zdolność do indukcji reaktywnych form tlenu w badanych komórkach raka jelita grubego, co może stanowić jeden z mechanizmów działania cytotoksycznego wobec komórek nowotworowych (**Rys. 2B**). W połączeniu z pektyną jabłkową PC, poziom ROS był zdecydowanie wyższy niż przy zastosowaniu samego związku. Ponadto monitorowano aktywność kaspazy-3, która jest proteazą zaangażowaną w fazę wykonawczą apoptozy. Badane związki zwiększały aktywność kaspazy-3 w komórkach raka okrężnicy w sposób zależny od stężenia (**Rys. 2C**), a dodatek pektyny również działał korzystnie.



**Rys. 2D** Poziom COX-2 w komórkach linii HCT116 inkubowanych w obecności badanych związków

## PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki, udowodniono, że otrzymane związki GH, GH7, GH8 oraz GH11 wykazują działanie cytotoksyczne wobec komórek raka jelita grubego. Ciekawą obserwacją był fakt, że wszystkie badane pochodne stosowane łącznie z PC wykazywały istotnie wyższą aktywność niż zaobserwowano w przypadku stosowania PC i związków oddzielnie. Wyniki wskazują na możliwość wzajemnego wzmacniania działania przeciwnowotworowego badanych pochodnych i pektyny jabłkowej. Dodatkowo związki łączą w swojej strukturze zarówno cechy induktora apoptozy oraz inhibitora COX-2. Będą prowadzone dalsze badania nad określeniem ich mechanizmu działania cytotoksycznego.

## BIBLIOGRAFIA

- Kassab AE, Hassan RA., Bioorg Chem. 2018 Oct 1;80:531–44.
- Gaber AA, El-Morsy AM, Sherbiny FF, et al., Arch Pharm (Weinheim). 2021;Aug 31
- El Rayes SM, El Enany G, Ali IAI, et al., ACS Omega. 2022 Aug 2;7(30):26800–11.
- Putt KS, Chen GW, Pearson JM, et al., Nat Chem Biol. 2006 Aug 27;2(10):543–50.
- Palko-Łabuz A, Maksymowicz J, Sobieszkańska B, et al., Cancers (Basel). 2021 Jun 2;13(12):2952.
- Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al., Vol. 13. Nat Rev Cancer; 2013. p. 759–71.

## KONTAKT

teresa.glomb@umw.edu.pl