

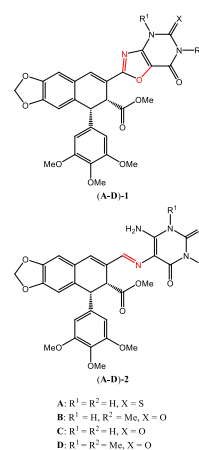
Podofilopirymidyny: nowa rodzina koniugatów między podofilotoksyną i pochodnymi uracylu

inż. Andrei Zlobin

Kierownik: dr Anna Zawadzka

Podofilotoksyna (**PPT**) – niealkaloidowy cyklolignan, będący metabolitem wtórnym, naturalnie występujący m.in. w roślinach z rodziny Berberysowatych. Jest to silnie toksyczna substancja, stosowana w medycynie głównie ze względu na swoje właściwości przeciwnowotworowe. Mechanizm jej cytotoxyczości opiera się na inhibicji polimeryzacji tubuliny w mikrotubule, tym samym zatrzymując cykl komórkowy w metafazie i powodując śmierć komórki¹.

W celu zwiększenia polarności **PPT** i wzmocnienia jej działania cytotoxycznego w ramach niniejszej pracy magisterskiej zsyntezowano 2 typy koniugatów między podofilotoksyną i pochodnymi uracylu, otrzymanymi w sposób syntetyczny z odpowiednich moczników. Bazując na wstępnych wynikach dokowania molekularnego oraz ze względu na budowę przestrzenną miejsca aktywnego zmodelowanego homologicznie receptora (tubuliny A1B-B2B), zdecydowano na dołączenie kolejnych cząsteczek do **PPT** w pozycji C-9. Zastosowano 2 rodzaje linkerów między resztami **PPT** i uracylu: 1,3-oxazolowy (pochodne typu 1) i iminowy (pochodne typu 2). Dalsze wyniki dokowania molekularnego wskazały na zwiększone, względem **PPT**, oddziaływanie nowosyntezowanych koniugatów z tubuliną oraz na negatywny wpływ grup metylowych na atomach N w reszcie pirymidynowej na oddziaływanie ligand-receptor. Wyniki badań *in vivo* na liniach komórkowych raka jelita grubego LoVo i keratynocytów HaCaT potwierdziły znaczne zwiększenie cytotoxyczości otrzymanych koniugatów – ok. 100-krotnie względem podofilotoksyny. Niestety przeprowadzona modyfikacja cząsteczki **PPT** doprowadziła do całkowitego zaniku selektywności w działaniu cytotoxycznym wobec komórek nowotworowych, która była charakterystyczna dla lignanów². Brak tego efektu w przypadku innych pochodnych **PPT** modyfikowanych w pozycji C-9³, może wskazywać na oddziaływanie z innym niecharakterystycznym dla podofilotoksyny celem molekularnym w komórkach. Jego poznanie może stać się przedmiotem dalszych badań.



Rysunek 1: Koniugaty typu 1 i 2.

Literatura:

- [1] Gordaliza M. et al., *Toxicon*, 2004, 44, 4.
- [2] Plaha NS. et al., *3Biotech*, 2022, 12, 10.
- [3] Kamal A. et al. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2014, 22, 19.