

# ANALIZA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ FUNKCJONALIZOWANYCH SIARKĄ POCHODNYCH WĘGLOWODANÓW JAKO POTENCJALNYCH LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

## STRESZCZENIE

Poznanie funkcji biologicznych węglowodanów, zapoczątkowało rozwój nowych kierunków badań, mających na celu wykorzystanie ich jako leków w terapiach różnych chorób człowieka, w tym nowotworów. Różnorodność i złożoność węglowodanów przejawia się w ich szerokim zakresie funkcji biologicznych np. jako inhibitorów enzymów lub transporterów leków. Ponadto cechuje je stosunkowo niewielki rozmiar i łatwość modyfikacji, co czyni węglowodany szczególnie interesującymi z punktu wykorzystania ich do projektowania potencjalnych leków. Jeden z rodzajów modyfikacji węglowodanów polega na podstawieniu atomu tlenu atomem siarki, a tak otrzymane pochodne nazywane są tiocukrami. Tiocukry wykazują szereg interesujących właściwości, a badania tiocukrów stanowią kolejne kamienie milowe w rozwoju glikochemii i chemii medycznej.

**Celem niniejszej pracy doktorskiej była analiza właściwości biologicznych funkcjonalizowanych siarką węglowodanów i ich pochodnych w tym poznanie mechanizmów ich działania na wybranych liniach komórek nowotworowych.**

Analiza ta była przeprowadzona z wykorzystaniem szeregu metod cytometrycznych, spektrofluorymetrycznych, kolorymetrycznych, testu kometowego z modyfikacjami, technik elektroforetycznych, techniki qPCR i dokowania molekularnego.

Stwierdzono, że anhydrocukry nie indukują efektu cyto- i genotoksycznego w komórkach nowotworowych. Mono-tiocukry indukowały stres oksydacyjny na drodze związanej z nadekspresją genu *NOX5*. Związek z motywem metanosulfonamidowym bezpośrednio oddziaływał z DNA i indukował pęknięcia DNA podobnie jak i S-glikozylowane tiosemikarbazydy. Ta grupa związków indukowała również wzrost ekspresji genów szoku cieplnego i stresu retikulum endoplazmatycznego.

Zapoczątkowane w tej pracy nowatorskie badania mogą stanowić punkt wyjścia do syntezy nowych tiocukrów o właściwościach przeciwnowotworowych, badań *in vivo* oraz badań klinicznych.

Anna Krubelko-Brenikowska



# ANALYSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF SULFUR FUNCTIONALIZED CARBOHYDRATE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICANCER DRUGS

## SUMMARY

Understanding the biological function of carbohydrates in cells resulted in the development of novel direction in glycochemistry and synthesis of carbohydrates as new potential drugs including anticancer ones. Carbohydrates are very diverse and performs various function in the cells. Therefore, they are used as cellular enzymes inhibitors or drug carriers. Carbohydrates are relatively small and could be easily modified. One of novel direction of glycochemistry are sugars with sulfur as heteroatoms, including in the ring, known as thiosugars. Thiosugars have accounted for a predominant portion of the carbohydrate literature.

The aim of this work is to evaluate an anticancer potential of sulfur functionalized carbohydrates and their derivatives. We used a broad range of various methods to analyze an anticancer potential of studied compounds including cytometric, spectrofluorimetric, colorimetric and electrophoretic techniques as well as comet assay with modifications, qPCR and molecular docking.

Obtained results showed neither cyto- and genotoxic properties of compounds with anhydro-sugar motif. The compound with the methanesulfonamide motif directly interacted with DNA and induced DNA breaks. Mono-thiosugars induced oxidative stress by overexpression of the *NOX5* gene. S-glycosylated thiosemicarbazides induces DNA damage and increased expression of heat shock and endoplasmic reticulum stress genes.

Obtained in this work results proposed new research direction for developing thiosugar derivatives that have anticancer properties, and would establish new therapeutic strategies against cancer in the future. Moreover obtained data contributed to better understanding of basic cell biology of thiosugars.

Anna Czubała - Brinkauska