

## VII. STRESZCZENIE

Terpenoidy to duża i zróżnicowana grupa metabolitów wtórnych wytwarzanych przez rośliny, owady, drobnoustroje i organizmy morskie. Wykazują właściwości smakowo-zapachowe oraz zróżnicowaną aktywność biologiczną. Terpenoidy znajdują szerokie zastosowanie w przemyśle perfumeryjno-kosmetycznym, spożywczym i farmaceutycznym.

Zarówno rosnąca liczba zakażeń grzybiczych wywoływanych przez drobnoustroje odporne na dotychczas stosowane leki jak i rozwój zjawiska wielolekooporności komórek nowotworowych skłania do poszukiwania nowych związków o właściwościach przeciwgrzybiczych i przeciwnowotworowych. Ich źródłem mogą być substancje pochodzenia roślinnego – alkaloidy, flawonoidy i terpenoidy. Jak pokazują wyniki licznych badań, terpenoidy są grupą związków naturalnych o ogromnym potencjale terapeutycznym. Jako że mechanizm ich działania przeciwgrzybiczego i przeciwnowotworowego nie jest w pełni znany, niezbędne są dalsze badania mające na celu jego wyjaśnienie.

Celem niniejszej pracy było zbadanie, czy terpenoidy, takie jak cytral,  $\beta$ -kariofilen, geraniol, borneol, farnesol, kwas kawowy, mentol, kamfora, gwajazulen, triwertal i keton metylowo-cedrylowy, mogą mieć działanie grzybobójcze bądź wspomagać działanie czynników grzybobójczych (jeśli tak, to w jaki sposób) oraz zbadanie, czy terpenoidy mogą być pomocne w przełamaniu oporności wielolekowej komórek nowotworowych.

Związkami o największym potencjale przeciwgrzybiczym były cytral, geraniol i borneol. Borneol, geraniol, mentol, triwertal, kamfora,  $\beta$ -kariofilen zmniejszyły poziom ekspresji genów *cdr1* i *cdr2* w zależności stężeniowej. Badane związki hamowały również aktywność transportową białek CDR1 i CDR2 w zależności stężeniowej. Wszystkie terpenoidy wydłużały czas podwojenia populacji *C. albicans* MYA-574 (najefektywniejsze były kamfora i mentol). Farnesol i triwertal najsilniej zwiększały generację RFT w komórkach *C. albicans* MYA-574. Wszystkie badane terpenoidy spowodowały spadek zawartości glutationu w komórkach *C. albicans* MYA-574 (największy spadek wywołał geraniol). Terpenoidy wykazywały synergiczne działanie z lekami azolowymi. Największą toksyczność wobec komórek wykazywały cytral, farnesol, kwas kawowy, keton metylowo-cedrylowy, geraniol i borneol. Keton metylowo-cedrylowy hamował aktywność

białka ABCB1. Badane terpenoidy modulowały poziom ekspresji genów odpowiedzialnych za odpowiedź komórek nowotworowych na stres oksydacyjny.

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że badane terpenoidy nie cechują się silną aktywnością drożdżakobójczą, ale wzmagają działanie leków przeciwgrzybiczych. U podłoża tego efektu może leżeć hamowanie przez niektóre terpenoidy ekspresji transporterów zaangażowanych w aktywny eksport leków, wzmożenie produkcji RFT i obniżenie poziomu glutationu. Badane terpenoidy cechują się zróżnicowaną toksycznością wobec komórek nowotworowych. Niektóre, takie jak keton metylo-cedrylowy, hamują aktywność glikoproteiny P, co może być uwarunkowane zmniejszeniem płynności błony.

*Dominika Hojciechowska*

## VIII. ABSTRACT

Terpenoids are a large and diverse group of secondary metabolites produced by plants, insects, microorganisms and marine organisms. They exhibit flavors and diversified biological activity. Terpenoids are widely used in the perfumery, cosmetics, food and pharmaceutical industries.

Both the growing number of fungal infections caused by microorganisms resistant to previously used drugs and the development of multi-drug resistance of cancer cells incline to search for new compounds with antifungal and anticancer properties. Their source may be substances of vegetable origin - alkaloids, flavonoids and terpenoids. As shown by the results of numerous studies, terpenoids are a group of natural compounds with great therapeutic potential. As the mechanism of their antifungal and antineoplastic activity is not fully known, further research is needed to clarify it.

The aim of this study was to investigate whether terpenoids, such as citral,  $\beta$ -caryophyllene, geraniol, borneol, farnesol, caffeic acid, menthol, camphor, guajazulene, trivertal and methyl cedryl ketone, may have fungicidal activity or support fungicidal agents (if yes, how) and whether terpenoids can be helpful in overcoming the multidrug resistance of cancer cells.

The compounds with the greatest antifungal potential were citral, geraniol and borneol. Geraniol, borneol, menthol, trivertal, camphor and  $\beta$ -carophyllene caused decrease of expression of *cdr1* and *cdr2* genes in a concentration-dependent manner. The compounds tested also inhibited the transport activity of the CDR1 and CDR2 proteins in a concentration-dependent manner. All terpenoids increased the doubling time of the *C. albicans* MYA-574 population (the most effective were camphor and menthol). Farnesol and trivertal increased the generation of ROS the most effectively in *C. albicans* MYA-574 cells. All tested terpenoids caused a decrease in glutathione content in *C. albicans* MYA-574 cells (geraniol was the most effective). Terpenoids showed synergy of action with azole drugs. Citral, farnesol, caffeic acid, methyl cedryl ketone, geraniol and borneol were the most toxic to cancer cells. Methyl cedryl ketone inhibited ABCB1 protein activity. The studied terpenoids modulated of gene expression responsible for the response of tumor cells to oxidative stress.

Based on the obtained results, it can be concluded that the tested terpenoids do not have strong yeasticidal activity, but they enhance the effect of antifungal drugs. It can be

caused by the inhibition of the expression of transporters involved in active drug export, the enhancement of ROS production and the reduction of glutathione levels. The studied terpenoids exhibit different cytotoxicity to tumor cells. Some of them, such as methyl cedryl ketone, inhibit the activity of P-glycoprotein, which may be caused by decreased membrane fluidity.

*Dominika Wojciechowska*