

Wpływ pochodnych doksorubicyny ze zmodyfikowaną daunozaminą na komórki raka jajnika

Niewątpliwym ograniczeniem w stosowaniu doksorubicyny jest wysoka kardiotoxycznosc oraz zjawisko opornosci wielolekowej (MDR). Naukowcy podejmują liczne próby opracowania analogów leku, które charakteryzowałyby się podobną lub wyższą aktywnością terapeutyczną, nie wykazując przy tym niebezpiecznych skutków ubocznych. Obecność wolnej grupy $-NH_2$ daunozaminy uważana była przez wiele lat jako kluczowy element dla aktywności przeciwnowotworowej antracyklin. Ze względu na złożoną strukturę antybiotyków antracyklinowych możliwe jest otrzymanie drogą chemiczną wielu ich analogów, różniących się mechanizmem działania. Liczne badania naukowe dowodzą, że korzystne rezultaty dają modyfikacje grupy aminowej daunozaminy w pozycji C-3'. Wśród badanych w ramach pracy doktorskiej analogów znalazły się takie, w których dokonano zamiany grupy $-NH_2$ znajdującej się przy atomie węgla C-3' daunozaminy na trójpodstawioną grupę amidynową zawierającą reszty cyklicznych amin drugorzędowych ($-NRR$) takich jak piperidyna (DOX-F PIP), piperolidyna (DOX-F PYR), morfolina (DOX-F MOR), heksametylenoimina (DOX-F HEX) i N-metylopiperazyna (DOX-F PAZ) oraz pierścien oksazolinowy (O-DOX). Badane analogi wykazują lepsze właściwości cytotoxyczne w porównaniu z macierzystą doksorubicyną w komórkach raka jajnika opornych na związek referencyjny. Aktywność cytotoxyczna jest ściśle związana ze strukturą analogów. Wykazano ponadto zwiększoną zdolność do indukcji apoptozy i wysoką genotoxycznosc. Co ważne, dostępne dane literaturowe dowodzą także, że zmodyfikowane związki wykazują niższą niż związek referencyjny toxycznosc ogólnoustrojową, w szczególności kardiotoxycznosc. Ponadto, badane pochodne doksorubicyny posiadają zdolność do przełamывania opornosci wielolekowej *in vitro*, w przeciwieństwie do leków macierzystych. Najwyższą aktywność spośród wszystkich badanych związków wykazała pochodna doksorubicyny posiadająca w ugrupowaniu amidynowym resztę cyklicznej aminy II-rzędowej z sześcioczętonowym pierścieniem morfoliny (DOX-F MOR). Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych badań można stwierdzić, że zastosowana modyfikacja chemiczna w pozycji C-3' jest skuteczną metodą dla otrzymania związków o wyższej niż doksorubicyna aktywności biologicznej.

20.09.18, Marta Jemel-Bobrowka

The effect of doxorubicin derivatives with modified daunosamine on ovarian cancer cells

An undoubted limitation in the use of doxorubicin is high cardiotoxicity and induction of multidrug resistance (MDR). Researchers undertake numerous attempts to develop analogues of the drug that would have similar or higher therapeutic activity without dangerous side effects. The free $-NH_2$ group of daunosamine was treated for many years as a key element for the antitumor activity of anthracyclines. Due to the complex structure of anthracycline antibiotics, it is possible to obtain many of their analogues, differing in their mechanism of action. Numerous scientific studies prove that the modifications in the C-3' position of daunosamine moiety are beneficial. We investigated the effect of DOX and its derivatives containing a formamidine group ($-N=CH-N<$) at the 3' position with pyrrolidine (DOX-F PYR), piperidine (DOX-F PIP), morpholine (DOX-F MOR), N-methylpiperazine (DOX-F PAZ) hexamethyleneimine (DOX-F HEX) and oxazoline (O-DOX) ring. The results described in this dissertation show that analogues obtained through the modification of daunosamine, which include the introduction of a formamidine system ($-N=CH-N<$) instead of the $-NH_2$ group, are very promising in terms of biological activity. The tested derivatives show better cytotoxic properties compared to the parent doxorubicin in ovarian cancer cells refractory to the reference compound. Anti-proliferative activity is closely related to the structure of analogues. In addition, an increased ability to induce apoptosis and high genotoxicity has been demonstrated. Importantly, the modified compounds exhibit a systemic toxicity (in particular cardiotoxicity) that is lower than the reference doxorubicin. In addition, the analysed derivatives have the ability to break multidrug resistance *in vitro*, in contrast to parent drugs. The highest activity among all tested compounds was demonstrated by the doxorubicin derivative having in the amidine moiety the cyclic secondary amine with a six-membered morpholine ring (DOX-F MOR). Considering the results of the conducted research, it can be concluded that the chemical modification in position C-3' of daunosamine is a promising method for obtaining compounds with higher biological activity than doxorubicin.

20.09.18 Małgorzata Denel-Bobrowicz