

Katarzyna Papierska

Poszukiwanie naturalnych i syntetycznych modulatorów ścieżek sygnałowych Nrf2, NF- κ B oraz STAT3

Pomimo znacznych postępów w leczeniu nowotworów, rak jelita grubego (CRC) wciąż stanowi istotny problem, z którym musi się zmierzyć współczesna medycyna. Obecnie CRC zajmuje czwarte miejsce na świecie pod względem śmiertelności z przyczyn onkologicznych. Stosowane schematy leczenia są, nie tylko kosztowne, ale wiążą się również z uciążliwymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi. Stąd też poszukuje się nowych punktów uchwytu dla związków pochodzenia naturalnego bądź ich syntetycznych pochodnych, które mogłyby zostać wykorzystane zarówno w profilaktyce jak i terapii CRC. Nową koncepcję w tych poszukiwaniach są modele badawcze zmierzające do opracowania strategii prewencyjnych lub terapeutycznych opartych na kilku punktach uchwytu. Ten nowatorski trend określa się mianem anakoinosis i bazuje na wzajemnej komunikacji ścieżek sygnałowych w komórkach nowotworowych. W procesie kancerogenezy jelita grubego istotną rolę odgrywają czynniki Nrf2, NF- κ B oraz STAT3, których nadekspresję wykazano w komórkach CRC. Co więcej, istnieją również ściśle powiązania pomiędzy tymi ścieżkami. Wzajemne relacje między określonymi ścieżkami sygnałowymi stanowią przesłankę do ich wykorzystania jako strategicznych punktów uchwytu dla nowych, potencjalnych związków terapeutycznych względem komórek CRC. Takimi związkami wydają się być wtórne metabolity porostów oraz syntetyczne tiopochodne naturalnych chalkonów. Aktywność tych związków, ukierunkowana na konkretne działanie w komórce rakowej powinna wywoływać odpowiedni efekt, prowadzący ostatecznie do zahamowania dalszego rozwoju procesu nowotworzenia.

W związku z powyższym, cel niniejszej pracy stanowiło wyłonienie spośród grupy badanych związków naturalnych i syntetycznych, tych, które mogłyby być wykorzystane w profilaktyce i/lub terapii nowotworów jelita grubego. Cel badań został zrealizowany poprzez ocenę możliwości modulacji ścieżek sygnałowych Nrf2, NF- κ B i STAT3 w komórkach linii wywodzących się z raka jelita grubego, DLD-1 i HCT116, przez naturalne związki, będące metabolitami wtórnymi porostów oraz syntetyczne tiopochodne chalkonów. Poszukiwano więc związków najbardziej aktywnych względem badanych ścieżek i kontrolowanych przez nich

białek. Ponadto, podjęto próbę wskazania najkorzystniejszych punktów uchwytu w szlakach sygnałowych Nrf2, NF- κ B i STAT3. Zwrócono również uwagę na działania związków badanych wobec komórek CRC na zasadzie anakinosis, czyli łącznego hamowania badanych ścieżek sygnałowych.

Z grupy badanych wtórnych metabolitów porostów największą aktywność wobec komórek CRC wykazały kwasy fyzodowy i salazynowy. Związki te oddziaływały na każdą z analizowanych ścieżek sygnałowych. W rezultacie obserwowano aktywację czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz ekspresji jego genów docelowych *SOD* i *GSTP* kodujących odpowiednio dysmutazę ponadtlenkową i S-transferazę glutationu pi. Efekt odwrotny kwasy fyzodowy i salazynowy wywoływały w odniesieniu do ścieżek NF- κ B i STAT3, dla których odnotowano inhibicję również na poziomie ekspresji genów docelowych dla białek antyapoptotycznych Bcl-x1 oraz c-Myc.

Pośród badanych związków pochodzenia syntetycznego największą cytotoksycznością wobec komórek linii DLD-1 odznaczał się związek **4**, czyli 3-(4-metylotiofen)-1-(3-bromo-4,5-dimetoksyfenylo)prop-2-en-1-on, który hamował jednocześnie szlaki NF- κ B/STAT3. Uzasadnia to jego potencjalne możliwości wykorzystania w terapii CRC. Wśród tiopochodnych chalkonów wyróżniono także związek **5**, czyli 3-(3-metoksy-4-metylotiofenylo)-1-(3-bromo-5-metoksy-4-metylotiofen)prop-2-en-1-on, który wykazał zdolność aktywacji Nrf2 z równoczesną inhibicją ścieżki NF- κ B.

Uzyskane wyniki nie dostarczyły jednak odpowiednich danych, aby móc wskazać najkorzystniejsze punkty uchwytu w szlakach sygnałowych Nrf2, NF- κ B oraz STAT3, gdyż związki badane działały na różnych poziomach aktywacji i ekspresji wskazanych czynników.

Podsumowując, otrzymane w ramach niniejszej pracy wyniki sugerują, że kwas fyzodowy i salazynowy oraz syntetyczne tiopochodne chalkonów **4** i **5** mogą być wykorzystane do dalszych badań w kierunku opracowywania nowych strategii terapeutycznych CRC. Zgodnie z przyjętą hipotezą, hamowały one istotne w procesie kancerogenezy ścieżki sygnałowe.

Poznań, 02.12.2020r.

Katarzyna Papierska