

## Streszczenie

W niniejszej pracy doktorskiej pt. „Kempferol i jego pochodne jako związki modulujące aktywność przeciwnowotworową etopozydu” analizowano wpływ kempferolu (K), glikozydowych pochodnych kempferolu (P 2, P 5, P 7, P 8, P 9), frakcji polifenolowej (PF) oraz ekstraktu (EX) wyizolowanych z nadziemnych części soczewicy *Lens culinaris* Medik. na aktywność etopozydu.

Badania przeprowadzono na komórkach nowotworowych linii ludzkiej białaczki promielocytowej HL-60 oraz na prawidłowych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej PBMC izolowanych z kożuszków leukocytaarno-płytkowych pochodzących od zdrowych dawców.

Cel badawczy pracy zrealizowano poprzez wykonanie następujących analiz:

- oceny cytotoksyczności,
- oceny genotoksyczności,
- zdolności do indukowania apoptozy,
- określenia poziomu reaktywnych form tlenu (RFT),
- ekspresji genów kodujących białka związane z odpowiedzią komórek na stres oksydacyjny na poziomie mRNA,
- oceny aktywności enzymatycznej dysmutaz ponadtlenkowych (SOD),
- poziomu wewnątrzkomórkowego całkowitego glutationu (GSH + GSSG).

Związkiem posiadającym największy potencjał w modulowaniu aktywności przeciwnowotworowej etopozydu jest kempferol. Związek ten jest silnym przeciwutleniaczem, a jego działanie antyoksydacyjne związane jest ze zmniejszeniem poziomu RFT i zmianą ekspresji genów kodujących białka aktywne w obronie antyoksydacyjnej komórek. W komórkach nowotworowych HL-60 inkubowanych z etopozydem, kempferol zwiększa ekspresję genów *HMOX1*, *SOD1*, *SOD2* i *NQO1* oraz aktywność enzymatyczną SOD, i jednocześnie prowadzi do zwiększenia genotoksycznego i cytotoksycznego działania leku. Glikozydowe pochodne kempferolu wyizolowane z nadziemnych części soczewicy *Lens culinaris* Medik. mają słabszą aktywność antyoksydacyjną w porównaniu z kempferolem oraz nie wpływają na genotoksyczne i cytotoksyczne działanie etopozydu w komórkach nowotworowych HL-60.

Poznanie interakcji pomiędzy związkami polifenolowymi, będącymi jednym z elementów diety człowieka oraz chemioterapeutykami jest kluczowe dla prawidłowego przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Z jednej strony, możliwe jest stworzenie terapii łączącej konwencjonalne leki z polifenolami, w celu uzyskania bardziej wydajnych lub posiadających mniej skutków ubocznych metod terapii. Z drugiej strony, polifenole mogą oddziaływać negatywnie na efektywność stosowanej terapii, a ograniczenie spożywania określonych związków w trakcie trwania leczenia, może zwiększyć jej efektywność.

## Summary

In the present dissertation entitled „Kaempferol and its derivatives as modulators of etoposide anticancer activity” was analyzed the effect of kaempferol (K), glycoside kaempferol derivatives (P 2, P 5, P 7, P 8, P 9), polyphenol fraction (PF ) and an extract (EX) isolated from the aerial parts of *Lens culinaris* Medik. on the etoposide activity.

The study was carried out on cancer cells of the human promyelocytic leukemia line (HL-60) and on normal peripheral blood mononuclear cells (PBMC) isolated from a leucocyte-buffy coat collected from the blood of healthy and non-smoking donors.

The main aim of the research was achieved by performing the following analyzes, in cells incubated with etoposide and tested plant-origin compounds:

- determination of cytotoxicity
- determination of genotoxicity
- the ability to apoptosis induction
- evaluation of the oxidative stress level
- determination of the mRNA expression of genes encoding proteins related to the response of cells to oxidative stress
- assessment of the superoxide dismutases (SOD) enzymatic activity
- determination of total glutathione (GSH + GSSG) level

The compound with the greatest potential in modulating the antitumor activity of etoposide is kaempferol. It is a powerful antioxidant and its antioxidant activity is related to the reduction of ROS levels and change in the expression of genes encoding proteins active in the cellular antioxidant defense. In HL-60 cancer cells incubated with etoposide, kaempferol increases the expression of *HMOX1*, *SOD1*, *SOD2*, and *NQO1* genes and the activity of SOD enzymes, and at the same time, it increases the genotoxic and cytotoxic effect of the drug. Glycoside derivatives of kaempferol isolated from aerial parts of *Lens culinaris* Medik. lentils have weaker antioxidant activity in comparison to kaempferol and do not influence the genotoxic and cytotoxic effects of etoposide in HL-60 cancer cells.

Understanding the interactions between polyphenolic compounds, which are one of the elements of the human diet, and chemotherapeutic drugs is crucial for the proper course of anticancer treatment. On the one hand, it is possible to design a therapy that combines conventional drugs with polyphenols to achieve more efficient or fewer side-effect therapies. On the other hand, polyphenols may harm the effectiveness of the therapy, and limiting the consumption of certain compounds during treatment may increase its efficiency.