

Streszczenie w języku polskim

Choroby nowotworowe są jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie. Pomimo znacznego rozwoju innowacyjnych metod leczenia nowotworów, chemioterapia w dalszym ciągu stanowi główną strategię w onkoterapiach. W związku z tym, poszukiwanie nowych, bardziej skutecznych leków przeciwnowotworowych jest wciąż wiodącym i stale rozwijającym się kierunkiem badań na świecie. W ten nurt badań wpisuje się tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej, w której zostały przeprowadzone badania aktywności biologicznej zsyntetyzowanych *de novo* pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych: **MM129**, **MM130** i **MM131**.

Badania obejmowały analizę cyto- oraz genotoksyczności, a także ocenę aktywności proooksydacyjnej i proapoptotycznej badanych pochodnych pirazolo-triazyny względem ludzkich komórek linii nowotworowych HeLa (rak szyjki macicy), HCT 116 (rak okrężnicy), PC-3 (rak prostaty) oraz BxPC-3 (gruczolakorak trzustki). Ponadto zbadano wpływ testowanych związków na przebieg cyklu komórkowego i jego poszczególnych faz oraz przeprowadzono badania komputerowe (*in silico*), które pozwoliły na ocenę oddziaływań badanych związków z kinazami zależnymi od cyklin (CDKs). W celu określenia selektywności testowanych związków wobec komórek nowotworowych, badania cytotoksyczności zostały uzupełnione o model ludzkich komórek prawidłowych, który obejmował komórki Hs27 (ludzkie fibroblasty napletka) oraz PBMCs (jednojądrzaste komórki krwi obwodowej człowieka).

Przeprowadzone badania wykazały, że pochodne pirazolo-triazyny są silnie cytotoksyczne w stosunku do badanych komórek w bardzo niskim zakresie stężeń ($IC_{50} = 0,17\text{--}1,15 \mu\text{M}$) po 72 h ekspozycji komórek na działanie związków **MM129**, **MM130** i **MM131**. Testowane pochodne pirazolo-triazyny charakteryzowały się wyższą cytotoksycznością w stosunku do komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi – PBMCs i Hs27. Wykazano, iż związki **MM129**, **MM130** i **MM131** posiadają wysoką aktywność genotoksyczną, proooksydacyjną

i proapoptotyczną wobec badanego modelu komórkowego. Komórki linii nowotworowej HCT 116 wykazały najwyższą wrażliwość na działanie genotoksyczne i proapoptotyczne badanych pochodnych. Efektywne działanie proapoptotyczne badanych związków zaobserwowano również w komórkach linii HeLa. Ocena przebiegu cyklu komórkowego oraz jego poszczególnych faz wykazała wzrost liczby komórek HCT 116 w fazie S, a w przypadku komórek linii BxPC-3 i PC-3 wzrost frakcji G0/G1. Dodatkowo w odniesieniu do komórek linii HeLa i PC-3 nastąpił wzrost ich liczby w fazie subG1. Wyniki badań *in silico* sugerują, iż zdolność testowanych pochodnych pirazolo-triazyny może wynikać z ich potencjału do hamowania CDKs.

Spośród badanych związków, **MM129** charakteryzował się najwyższym potencjałem do tworzenia kompleksów z enzymami CDK oraz indukował najwyższy wzrost liczby komórek PC-3 i HeLa w fazie subG1, zaś związek **MM131** posiadał najsilniejszą aktywność cytotoksyczną, genotoksyczną oraz proooksydacyjną we wszystkich testowanych komórkach. Przeprowadzone badania stanowią istotny wkład w wiedzę dotyczącą właściwości biologicznych nowych pochodnych układu pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[4,5-*b*][1,2,4]triazyny i ich syntez chemicznych. Pozwolą także na efektywne zaplanowanie kolejnych eksperymentów dotyczących dalszej szczegółowej analizy ich aktywności zarówno, w badaniach podstawowych, jak i przedklinicznych i klinicznych.