

Streszczenie w języku polskim

Na całym świecie liczba zachorowań na choroby nowotworowe stale wzrasta, a rozwój oporności komórek w odpowiedzi na stosowane środki chemioterapeutyczne przyczynia się do ograniczonej skuteczności ich leczenia. Pomimo postępów w leczeniu chorób nowotworowych, chemioterapia nadal pozostaje jednym z głównych sposobów walki z nowotworami. Poszukiwanie nowych, skutecznych leków chemioterapeutycznych jest, zatem jednym z głównych obszarów badań naukowych. Wiele obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych zawiera w swojej strukturze pierścienie heterocykliczne.

W niniejszej pracy oceniono aktywność biologiczną nowych, syntetycznych sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny (związków **MM**). Badania miały na celu ocenę mechanizmów komórkowych odpowiedzialnych za aktywność tych związków. Badano stopień cytotoksyczności, genotoksyczności, zdolność do indukowania apoptozy oraz stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych i prawidłowych człowieka w układzie *in vitro*. Sulfonamidowe pochodne pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny wykazały wyższą aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych gruczolakoraka trzustki (BxPC-3), raka jelita grubego (HCT-116) i raka prostaty (PC-3), niż wobec komórek prawidłowych. Największą wrażliwość na działanie cytotoksyczne badanych pochodnych wykazały komórki linii PC-3, następnie komórki linii BxPC-3 oraz komórki linii HCT-116, przy czym najwyższą aktywność cytotoksyczną wykazywał związek **MM137**. Stwierdzono wzrost uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych poddanych inkubacji z badanymi związkami, co potwierdziło genotoksyczne działanie sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny. Badane związki wykazywały również działanie proapoptotyczne oraz prooksydacyjne, szczególnie w komórkach linii BxPC-3. Analiza ekspresji genów wskazuje na udział białka GADD45 α (ang. *growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha*) w zahamowaniu proliferacji oraz klonogenności

komórek nowotworowych w odpowiedzi na badane pochodne oraz na indukcję nekroptozy i/lub apoptozy komórek nowotworowych. Badania *in silico* sugerują obiecujące właściwości farmakokinetyczne badanych związków oraz wskazują na kinazę AKT2, jako główny cel molekularnego działania sulfonamidowych pochodnych pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny.

Strategiczne włączenie układu heterocyklicznego pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny w chemiczną strukturę cząsteczek nowych potencjalnych leków może mieć istotne znaczenie dla projektowania związków o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej oraz selektywności.

.....*Marcin Kaur*.....

Podpis doktoranta