

Streszczenie

Zrozumienie i wyjaśnienie procesów leżących u podstaw metabolizmu w komórkach nowotworowych stało się celem wielu badań ukierunkowanych na znalezienie i opracowanie nowych strategii przeciwnowotworowych. Jednym z wyzwań (również w niniejszej pracy) stała się próba zahamowania glikolizy poprzez wpływ na jeden z jej enzymów – heksokinazę II (HKII), którego zwiększona ekspresja obserwowana jest powszechnie w komórkach nowotworowych. W związku z powyższym przeprowadzono badania tej izoformy enzymu w celu oceny przeciwnowotworowej aktywności „potencjalnych” inhibitorów heksokinazy II (HKII), wyselekcjonowanych technikami *in silico*, oraz wyboru najbardziej efektywnej pochodnej (spośród przebadanych) pod kątem wykorzystania jej jako inhibitora HKII. W pracy zweryfikowano hipotezę badawczą, która zakładała, że: *nowe inhibitory heksokinazy II wykazują działanie przeciwnowotworowe na drodze hamowania aktywności HKII i/lub zwiększają indeks terapeutyczny znanych cytostatyków.*

Powyższą hipotezę badawczą zweryfikowano na ludzkich liniach komórkowych raka wątrobowokomórkowego (HepG2 i Huh-7), poddając je działaniu glimepirydu, indometacyny oraz benserazydu zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z doksorubicyną. W celu oceny aktywności biologicznej badanych związków oraz ich kombinacji z doksorubicyną, oceniano zdolność do hamowania aktywności HKII zarówno w komórce (*in vitro*), jak i w roztworze (*in solution*), cytotoksyczność, wpływ na cytotoksyczność leków przeciwnowotworowych (doksorubicyny) oraz zdolność do indukowania stresu oksydacyjnego i śmierci komórki.

Uzyskane wyniki wskazują, że badane związki - benserazyd, indometacyna i glimpiryd:

- ✓ hamują aktywność HKII w komórce, jak i w roztworze,
- ✓ wpływają na działanie cytotoksyczne doksorubicyny (efekt synergistyczny w kombinacji z glimepirydem),
- ✓ powodują wzrost poziomu reaktywnych form tlenu oraz azotu,
- ✓ powodują spadek potencjału mitochondrialnego ($\Delta\Psi$), całkowitego potencjału,
- ✓ antyoksydacyjnego komórek oraz poziomu zredukowanego glutationu,
- ✓ indukują apoptozę na ścieżce mitochondrialnej,
- ✓ zwiększają poziom wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} ,
- ✓ nie indukują lub słabo indukują proces autofagii,

- ✓ kombinacje glimepirydu, indometacyny bądź benserazydu z dokсорubicyną indukują proces autofagii.

Uzyskane wyniki wskazują, że badane związki - glimepiryd, indometacyna i benserazyd - wykazują zdolność do hamowania aktywności heksokinazy II (HKII). Interesującym odkryciem jest synergistyczny efekt połączenia glimepirydu z dokсорubicyną, co sugeruje potencjalne zastosowanie tego związku jako modulatora cytotoxyczności antracykliny.

Jednakże, aby wykorzystać inhibitory glikolizy, takie jak glimepiryd, w celu uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie dokсорubicyny, konieczne są dalsze badania. Ważne jest zrozumienie mechanizmów działania tych związków w połączeniu z dokсорubicyną oraz ich wpływu na komórki nowotworowe i prawidłowe. Podsumowując, przeprowadzone badania ukazują znaczenie i możliwość ukierunkowania terapii na metabolizm nowotworów jako realną opcję terapeutyczną.