

**„Mechanizmy działania pochodnej kwasu usninowego
wobec komórek nowotworu trzustki”
mgr Mariola Gimła**

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jedno z najpoważniejszych zdrowotnych wyzwań w skali całego świata. Nowotwór trzustki jest trzecim pod względem śmiertelności nowotworem, zaraz po raku płuca i jelita grubego. W 2022 r. prawie pół miliona osób zmarło z powodu tej choroby. Wzrost zachorowalności i zgonów z powodu nowotworów złośliwych, w tym nowotworu trzustki, jest przyczyną ciągłych poszukiwań i rozwoju nowych leków, również w oparciu o związki naturalnie występujące w przyrodzie.

Kwas usninowy (ang. usnic acid, UA, 2,6-diacetylo-7,9-dihydroksy-8,9b-dimetylodibenzo[b,d]furan-1,3(2H,9bH)-dion) należy do benzofuranowych metabolitów wtórnych porostów i wykazuje szereg aktywności biologicznych, w tym działanie antynowotworowe. Liczne badania wskazują, że UA posiada potencjał antyproliferacyjny i zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G0/G1, S lub G2/M, a także powoduje śmierć komórek nowotworowych. Mimo tej obiecującej aktywności, UA ma także wady. Przede wszystkim musi być stosowany w wysokich stężeniach, aby wykazywać działanie antynowotworowe, a wówczas cechuje się również silną hepatotoksycznością. W celu ulepszenia działania UA, w tym zwiększenia jego aktywności i selektywności wobec komórek nowotworowych oraz zwiększenia rozpuszczalności w wodzie i biodostępności, badacze projektują jego syntetyczne pochodne.

Jedną z takich pochodnych, która silniej niż UA obniża żywotność różnych typów komórek nowotworowych, jest (R)-8-acetylo-5,7-dihydroksy-3,4a,6-trimetylo-2,4a-dihydro-4*H*-benzofuro[3,2-*f*]indazol-4-on, pirazolowa pochodna UA oznaczona jako **5**.

Celem niniejszej pracy było porównanie jej aktywności wobec komórek ludzkiego nowotworu trzustki z aktywnością związku wyjściowego i poznanie mechanizmów jej działania. Otrzymane wyniki wskazują, że pochodna **5** działa wielokierunkowo w komórkach raka trzustki linii Mia PaCa-2 i PANC-1. Wykazuje ona silniejszy niż UA potencjał antyproliferacyjny i cytotoksyczny poprzez hamowanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 oraz indukcję śmierci komórek. U podłoża tych procesów leży stres retikulum endoplazmatycznego (ER). Co ważne, działanie to jest również widoczne *in vivo*.

U myszy z przeszczepionymi ludzkimi komórkami nowotworowymi trzustki pochodna **5** skutecznie hamuje wzrost guza i nie powoduje widocznych skutków ubocznych. Co więcej, pochodna **5** efektywnie ogranicza migrację i inwazję komórek raka trzustki. Towarzyszy temu modulacja poziomu markerów przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT), zwłaszcza zwiększenie poziomu białka Klaudyny-1, co sugeruje, że związek ten poprzez utrzymanie integralności nabłonka mógłby zapobiegać lub odwracać proces EMT i redukować tym samym potencjał metastatyczny.

Pochodna **5** normalizuje także morfologię mitochondriów, co wiąże się ze spadkiem poziomu ATP w komórkach nowotworowych. Połączenie pochodnej **5** z inhibitorem glikolizy, 3-BrPA, potęguje spadek poziomu ATP (efekt synergii), co wpływa na natężenie i rodzaj śmierci komórek.

Podsumowując, poprzez wpływ na takie procesy jak cykl komórkowy, śmierć komórek, ich migrację, inwazję, EMT i metabolizm energetyczny, pochodna **5** ogranicza wiele kluczowych etapów w progresji raka trzustki. Fakt, że jest efektywna i bezpieczna w modelu *in vivo*, skłania do dalszych badań nad jej wykorzystaniem w terapii tego nowotworu.