

lek. Piotr Strus

**Pochodne podofilotoksyny i benzotiazolu jako leki
przeciwnowotworowe – optymalizacja struktury i badanie
mechanizmu działania**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Izabela Młynarczuk - Biały

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2025 r.

Słowa kluczowe: podofilotoksyna, benzotiazol, leki przeciwnowotworowe, farmakologia, onkologia, nowotwory, HPV, zielona synteza, raki nosogardła.

Key words: podophyllotoxin, benzothiazole, anti-cancer drugs, pharmacology, oncology, cancers, HPV, green synthesis, nasopharyngeal cancer.

W niniejszej pracy doktorskiej przedstawiono cykl czterech publikacji dotyczących projektowania, syntezy i badań aktywności przeciwnowotworowej nowych pochodnych podofilotoksyny i benzotiazolu z analizą mechanizmu działania zarówno macierzystej substancji, jak i zsyntetyzowanych przez nasz zespół nowych pochodnych.

Podofilotoksyna (PPT) jest związkiem pochodzenia roślinnego o silnych właściwościach przeciwnowotworowych, jednak jej zastosowanie kliniczne jest ograniczone ze względu na wysoką toksyczność. Już od połowy zeszłego wieku PPT była eksperymentalnie używana do leczenia nowotworów, między innymi nosa, gardła i krtani związanych z HPV. Mimo obiecującej skuteczności, ze względu na dużą toksyczność, w wielu przypadkach nie wydano rekomendacji. Obecnie jest stosowana wyłącznie miejscowo w leczeniu kłykcin kończystych odbytu i narządów płciowych.

PPT służy jednak jako rusztowanie dla rozwoju mniej toksycznych i bardziej skutecznych substancji do ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej. Przykłady obejmują leki przeciwnowotworowe, takie jak etopozyd i tenipozyd, które są pochodnymi PPT i weszły do codziennego użytku w onkologii.

Celem badań było uzyskanie nowych pochodnych o lepszym profilu terapeutycznym, a zatem wyższej skuteczności przeciwnowotworowej i niższej toksyczności w kierunku zdrowych komórek, a także poznanie mechanizmu działania nowych leków oraz porównanie efektów ich działania do PPT w modelu komórkowym.

W ramach pracy zsyntetyzowano serię nowych związków KL1, KL2 i KL3, które następnie przebadano *in vitro* na różnych liniach komórkowych, w tym: w liniach komórek nienowotworowych HaCaT, NIH 3T3 oraz w liniach komórek nowotworowych: HeLa, MDA-MB-231, MCF-7, PC-3, DU-145, CFPAC-1. Najbardziej obiecującą pochodną jest KL3, która jest połączeniem PPT i benzotiazolu. W naszych badaniach związek KL3 wykazał działanie przeciwnowotworowe równe lub bardziej efektywne niż PPT i był mniej toksyczny dla komórek nienowotworowych niż macierzysta PPT. Indeks selektywności dla większości badanych linii komórkowych wykazał, że KL3 jest bardziej selektywny niż PPT. Przeprowadzono eksperymentalną analizę mechanizmu działania KL3 oraz PPT, z uwzględnieniem badania cyklu komórkowego, indukcji procesu apoptozy oraz analizy ultrastruktury komórek w transmisyjnej mikroskopii elektronowej.

Wyniki zostały opublikowane w trzech artykułach oryginalnych. Po analizie dostępnej bibliografii na temat zastosowań pochodnych PPT w chorobach innych niż nowotworowe, doktorant podjął się przygotowania przeglądu systematycznego w celu uzupełnienia luki w wiedzy na ten temat. W tym celu, wykorzystując wiedzę pozyskaną w szkole doktorskiej, utworzony został przegląd systematyczny w 2025 roku.