

Badanie mechanizmów aktywności cytotoksycznej pochodnych tiomocznika

Komórki nowotworowe stanowią paradoksalną, wypaczoną kopię komórek prawidłowych. Wykorzystują mechanizmy, które są fundamentem ludzkiego życia i przetrwania, dlatego leczenie nowotworów pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Wśród licznych strategii terapeutycznych, chemioterapia wciąż odgrywa kluczową rolę, mimo ograniczeń związanych z niską selektywnością, opornością lekową i zmienną biodostępnością. W niniejszym badaniu skoncentrowano się na ocenie potencjału przeciwnowotworowego zróżnicowanych strukturalnie 1,3-dwupodstawionych pochodnych tiomocznika, zawierających elektroujemne podstawniki w końcowych pierścieniach fenyłowych. W celu oceny wpływu modyfikacji strukturalnych na cytotoksyczność, biodostępność oraz selektywność związków, otrzymane pochodne tiomocznika poddano przesiewowym testom cytotoksyczności *in vitro* wobec komórek pierwotnego i przerzutowego raka jelita grubego (SW480 i SW620), prostaty (PC3) oraz białaczki (K-562). Analiza zależności struktura–aktywność pozwoliła na wyselekcjonowanie najbardziej obiecujących związków, które następnie poddano szczegółowym badaniom oceniającym mechanizmy działania. Pochodne 3-(trifluorometylo)fenylotiomocznika 1, 2, 3, 8 i 9 wykazały silne działanie cytotoksyczne oraz wysoką selektywność wobec komórek raka jelita grubego, zarówno pierwotnego, jak i przerzutowego. Jednocześnie analogi te wykazywały silne działanie proapoptotyczne i hamujące wydzielanie IL-6 związanej z progresją nowotworu. Na podstawie aktywności biologicznej wyselekcjonowano dwa związki — dichlorowcopochodną 2 i pochodną 4-trifluorometylową 8, które cechowały się najniższym stężeniem IC_{50} i najwyższym wskaźnikiem selektywności (SI). W toku dalszych badań ścieżek metabolicznych wykazano, że obie pochodne aktywowały kaspazy 3/7, a także wpływały na zahamowanie szlaku NF- κ B, co wiązało się z obniżeniem poziomu VEGF i potencjalnym działaniem antyangiogennym. Dodatkowo potwierdzono istotne działanie prooksydacyjne obu związków. Z kolei analiza metabolomiczna potwierdziła szczególnie korzystne zmiany w profilu metabolicznym w komórkach przerzutowego raka jelita grubego SW620 oraz, w przypadku pochodnej 2, także w komórkach raka prostaty. Co ciekawe, związki te wykazały również silną bioaktywność w sferoidach w warunkach hodowli 3D, co może sugerować ich korzystną biodostępność. Z kolei związki 1a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5d i 5j z drugiej puli badanych halogenopochodnych bisfenylotiomocznika wykazywały silne działanie cytotoksyczne ($IC_{50} < 10,7 \mu M$), porównywalne do cisplatyny. Spośród nich, pochodne 3b i 5j wykazały selektywną aktywność wobec komórek nowotworowych linii SW480, a związek 5d — wobec komórek PC3,

jednocześnie pozostając nietoksyczne dla komórek prawidłowych. Wszystkie badane związki hamowały wydzielanie IL-6 w komórkach raka jelita grubego (SW480, SW620) oraz raka prostaty (PC3), a także zwiększały poziom wolnych rodników, co – przy jednoczesnym osłabieniu mechanizmów antyoksydacyjnych – mogło potęgować ich efekt cytotoksyczny. Zaobserwowano również zmiany w cyklu komórkowym – związki 1a, 3a i 5d zwiększały odsetek komórek w fazie sub-G1, związek 3a – w G0/G1, natomiast 2b – w G2/M, co może sugerować kolejno indukcję apoptozy lub nekrozy, uniemożliwienie podziału lub uszkodzenie DNA. Największy potencjał przeciwnowotworowy wykazały pochodna dichlorofenyłowa 3a oraz monopodstawione pochodne 1a i 5j. Na podstawie przeprowadzonych testów cytotoksyczności *in vitro* zaobserwowano obiecujące efekty działania wybranych pochodnych tiomocznika, co wskazuje na ich potencjał jako kandydatów do dalszych badań przedklinicznych w kontekście terapii nowotworów, zarówno litych jak i hematologicznych.