

Potenciális bioaktivitással rendelkező cinkona alapú organokatalizátorok vizsgálata

Study of cinchona-based organocatalysts with potential bioactivity

PÓSA Szonja Polett^{1,2}, DARGÓ Gyula¹, TÓTH Szilárd², phd, HÁMORI Lilla²,
HUSZTHY Péter¹, dsc, KUPAI József¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

jkupai@mail.bme.hu, www.kupaigroup.com

²TTK Enzimológiai Intézet
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

ABSTRACT

One of the major representatives of organocatalysts is the group of cinchona alkaloids, which, in addition to their outstanding role in organic synthesis, also have diverse biological effects. An excellent example is quinine, a long-known and generally used antimalarial agent possessing anticancer activity as well, thus the study of bioactivity and anticancer toxicity of other organocatalysts may be a question of interest.

Multidrug resistance (MDR) is the main reason for the failure of chemotherapy, owing to the process in which malignant tumor cells develop resistance towards the cytotoxic agents used during the treatment. One of the most significant mechanisms of MDR is the elevated expression of P-glycoprotein (Pgp, ABCB1, MDR1), a protein belonging to the family of ABC (ATP-binding cassette) transporters, which recognizes many chemotherapeutic compounds as its substrate. We aimed to synthesize amine, thiourea, and squaramide derivatives from quinine, which, based on previous results of our research group, are presumably able to eliminate multidrug-resistant cells overexpressing Pgp. The synthesized compounds were tested and evaluated on parental and MDR cancer cell lines. Chemotypes have been successfully characterized in terms of cytotoxicity and resistance.

Keywords: cinchona, organocatalyst, multidrug resistance, P-glycoprotein, cytotoxicity

KIVONAT

Az organokatalizátorok egy jelentős képviselői a cinkona alkaloidok, amelyek kémiai szerepük mellett változatos biológiai hatással is rendelkeznek. Ennek kiváló példája a kinin, amely egy régóta ismert és alkalmazott maláriaellenes szer, rákellenes hatással is rendelkezik, így érdekes kérdésként vetődhet fel további organokatalizátorok bioaktivitásának, rákellenes toxicitásának vizsgálata.

A rosszindulatú tumorok kezelése során alkalmazott kemoterápia gyakran azért vall kudarcot, mert a tumorsejtek rezisztenssé válnak az alkalmazott citotoxikus szerekre, kialakul a multidrog rezisztencia (MDR). Az MDR egyik legjelentősebb mechanizmusa az ABC (ATP-binding cassette) transzporterek családjába tartozó P-glikoprotein (Pgp, ABCB1, MDR1) fehérje fokozott expressziója, amely számos kemoterápiás vegyületet szubsztrátjaként ismer fel. Célunk a kininből kiindulva olyan amin, tiokarbamid és négyzetamid származékok szintézise volt, amelyek a kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján feltételezhetően képesek eliminálni a Pgp-t túlexpresszáló multidrog rezisztens sejteket. A szintetizált vegyületek tesztelését parentális és MDR rákos sejtvonalakon végeztük. Citotoxicitás és rezisztencia terén is sikeresen jellemeztük a kemotípusokat.

Kulcsszavak: cinkona, organokatalizátor, multidrog rezisztencia, P-glikoprotein, citotoxicitás