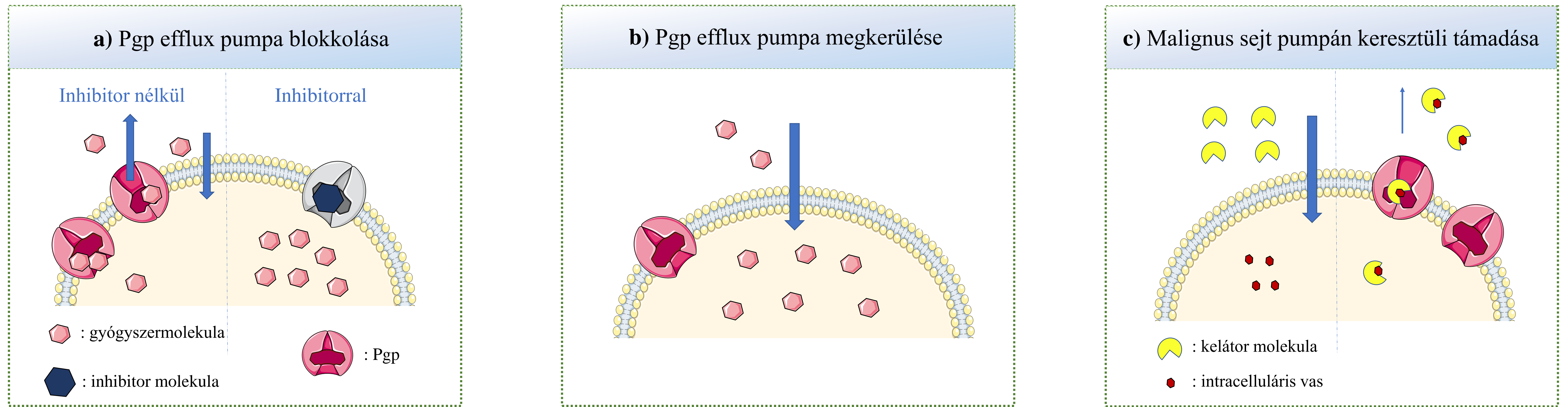


Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar;
Természettudományi Kutatóközpont

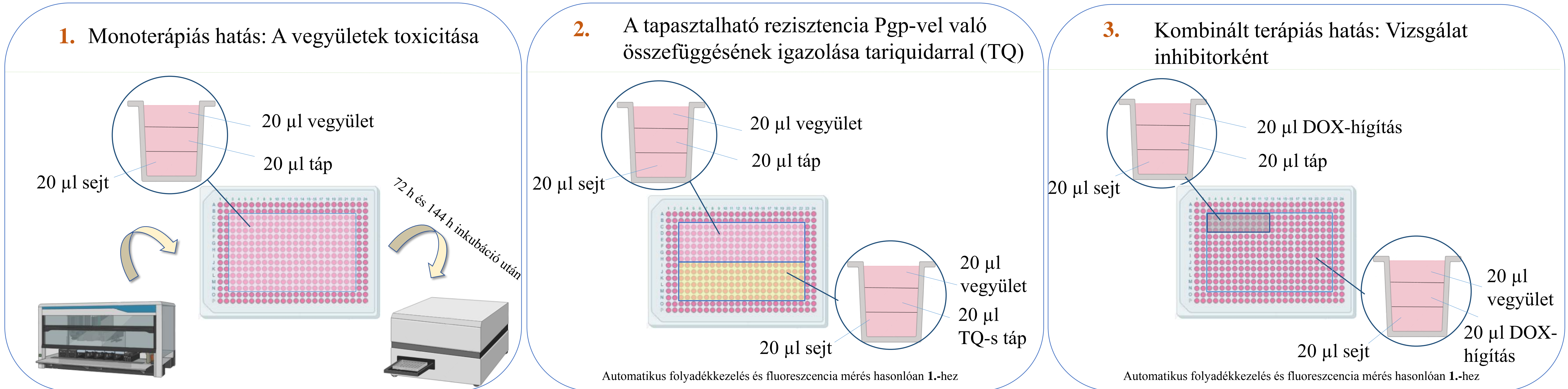
Potenciális bioaktivással rendelkező cinkona alapú organokatalizátorok vizsgálata

PÓSA Szonja Polett^{1,2}, DARGÓ Gyula¹, TÓTH Szilárd, PhD², HÁMORI Lilla², HUSZTHY Péter, DSc¹, KUPAI József, PhD¹
¹BME VBK Szerves Kémia és Technológia Tanszék
²Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet
posszonja@gmail.com

A progresszív, előrehaladott stádiumú daganatos megbetegedések kemoterápiás kezelésének sikerét az egyik leggyakoribb rezisztencia mechanizmus, a többszörös gyógyszer-rezisztencia (multidrog rezisztencia; MDR) gyakran megüti. A multidrog rezisztencia jellemzően a gyógyszer-efflux pumpa fehérjék sejtmembránban való fokozott expressziójához kapcsolható. A szállításukhoz kulcsszerepet tölt be a P-glikoprotein (ABCB1, MDR1, Pgp), ugyanis elsősorban ez a pumpa hozható összefüggésbe a kemoterápia során fellépő gyógyszer-rezisztenciával. Energiafüggő működési mechanizmusán keresztül számos hidrofób vegyület, köztük daganatellenes ágensek extracelluláris térbe való eltávolításáért felelős, ezáltal gátat szab a kemoterápia hatékonyságának. A jelenség mechanizmusa és annak klinikai megoldása aktívan kutatott terület, amelyre számos megoldási javaslat született. Az MDR leküzdése *in vitro* a pumpa blokkolásán (a), megkerülésén (b) vagy a malignus sejt pumpán keresztüli támadásán (c) keresztül is megvalósítható.

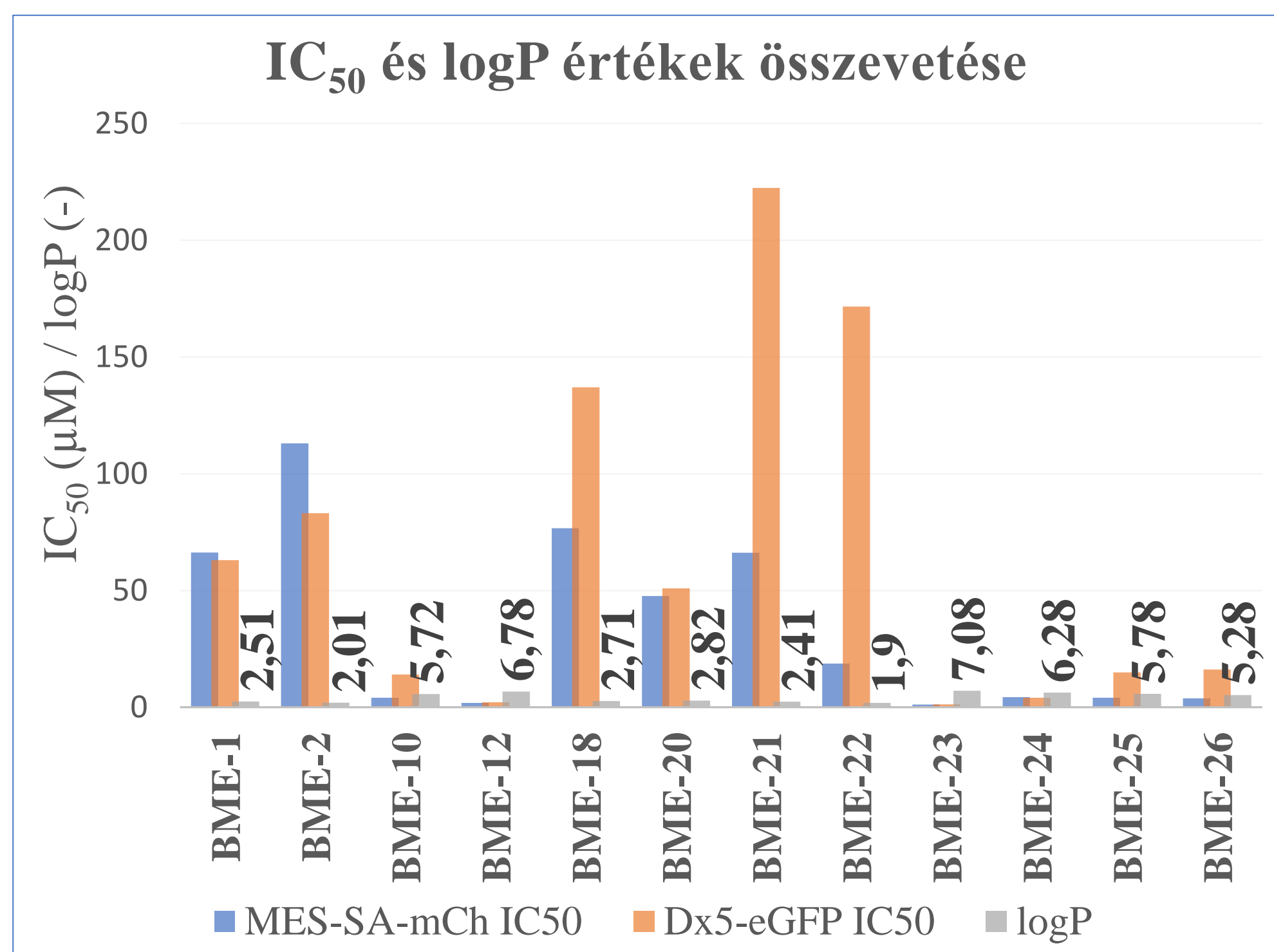


A kinin maláriaellenes, antifungális és antibakteriális hatása már régóta ismert [1–3], amelynek széleskörű bioaktív funkciója megteremtette a cinkona származékok potenciális rákellenes aktivitásának feltérképezésére irányuló törekvéseket [4, 5]. **Kutatásom célja**, hogy megállapítsam, hogy az eredendően katalizátor funkciót betöltő **cinkona alapú organokatalizátorok esetében melyik támadási stratégia az, amit ki lehetne aknázni az MDR leküzdésére, ezáltal egy átfogó szerkezet-aktivitás kapcsolatot felállítani ezen vegyületcsoportra**. Eredményeim hozzájárulhatnak az organokatalizátorok egy újabb alkalmazási trendjének megteremtéséhez a rákkutatásban, egyúttal mélyebb információt biztosítva a gyógyszeriparnak az egyes katalitikus reakciókhoz alkalmazandó vegyületcsoportok bioaktivitásáról, toxicitásáról, és ezáltal támaszt nyújtva a megfelelő katalitikus reagens kiválasztásához.



A vegyületek bioaktivitását egy parentális (MES-SA-mCherry) és multidrog rezisztens méh szarkóma (MES-SA/Dx5-eGFP) sejtvonalat magában foglaló *in vitro* ko-kultúra modellen jellemeztem. A kívánt cél megvalósításához egy fluoreszcens fehérje alapú citotoxicitási esszét használtam, amelyet az adott kémiai funkció (Pgp-inhibíció, Pgp-megkerülés, MDR-szelektivitás) vizsgálatának megfelelően alakítottam. **A citotoxicitási esszék kialakítása egy Hamilton StarLet automata folyadékkezelő robot segítségével történt, a fluoreszcencia intenzitás méréséhez pedig egy Perkin Elmer EnSpire többfunkciós lemezolvasó állt rendelkezésemre, amely adatok felhasználásával és egy automatikus kiértékelő szoftverrel meghatároztam az egyes IC₅₀ értékeket.**

MONOTERÁPIÁS HATÁS



IC₅₀ és logP értékek összevetése MES-SA-mCherry és MES-SA/Dx5-eGFP sejtvonal esetében. Az adatfeliratok a logP értékekre vonatkoznak.

Köszönetnyilvánítás:
A szerzők köszönik az OTKA (K128473), a Boljai János Kutatói Ösztöndíj, a Servier Beregi ösztöndíj és a Richter Gedeon Talentum Alapítvány anyagi támogatását.

Forrásjegyzék:
[1] D. Greenwood, *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *30*, 417.
[2] L.G. Leame, X. S. Goh, T. Dai, *Lasers Surg. Med.* **2020**, *52*, 569.
[3] L. D. Anitka, D. Triana, T. Erawati, *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* **2020**, *462*, 012006.
[4] P. Genne, M. T. Dimanche-Boitrel, R. Y. Mauvrenay, G. Gutierrez, O. Duchamp, J. M. Petit, F. Martin, B. Chauffert, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 2797.
[5] M. Krishnaveni, K. Suresh, *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.* **2015**, *3*, 169.

KÓD	R ₁	R ₂	RR
BME-18		-CH ₂ -CH ₃	1,79
BME-21	-NH ₂	-CH=CH ₂	3,36*
BME-22		-C≡CH	6,28*
BME-10		-CH ₂ -CH ₃	3,47**
BME-25		-CH=CH ₂	3,66*
BME-26		-C≡CH	4,27*
BME-20		-CH ₂ -CH ₃	1,07
BME-1	-OH	-CH=CH ₂	0,95
BME-2		-C≡CH	0,74
BME-23		-CH ₂ -CH ₃	1,06
BME-12		-CH=CH ₂	1,10
BME-24		-C≡CH	0,93

RR: IC₅₀ (MES-SA)/IC₅₀ (Dx5); *: p < 0,05; **: p < 0,01.

■ : Dx5-re toxikusabb
■ : MES-SA-ra „toxikusabb” (Dx5 esetén keresztrezisztencia lép fel a vegyületekkel szemben)

A PGP REZISZTENCIÁBAN VALÓ SZEREPÉNEK IGAZOLÁSA

	IC ₅₀ (µM) MES-SA-mCherry	IC ₅₀ (µM) Mes+TQ	IC ₅₀ (µM) MES-SA/Dx5-eGFP	IC ₅₀ (µM) Dx5+TQ
BME-10	4,931	5,572	15,81	3,387
BME-25	4,452	4,648	15,07	2,503
DOX	0,06625	0,05467	7,454	0,06818

TQ jelenlétében, ill. annak hiányában mért IC₅₀ értékek.

KOMBINÁLT TERÁPIÁS HATÁS: PGP INHIBÍCIÓ VIZSGÁLATA

