

NOVÉ DNA-INTERKALÁTORY S PROTINÁDOROVÝM ÚČINKOM

Vantová Z.*¹, Paulíková H.¹, Hudecová D.¹, Kožurková M.², Sabolová D.²,
Dovinová I.¹, Kristián P.², Imrich M.², Ungvarský J.² a Janovec L.²

¹Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU, Radlinského 9, Bratislava,
²Prírodovedecká fakulta UPJŠ, Moyzesova 11, Košice
e-mail: zuzana.vantova@gmail.com

Objavovanie nových zlúčenín s protinádorovým účinkom je dôležitým smerom v onkologickom výskume. Jednou z najdlhšie študovaných tried látok s potenciálnym kancerostatickým efektom sú akridíny [1; 2]. Ich kancerostatická aktivita bola objavená v dvadsiatych rokoch minulého storočia. Najznámejším liečivom na báze akridínu je m-amsakrín, ktorý je efektívny v liečbe akútnej leukémie a zhubných lymfómov. Vďaka planárnemu akridínovmu skeletu dochádza pri interakcii akridínov s DNA k interkalácii, alebo sa tento ligan viaže väčšinou do veľkého žliabku DNA.

My sme pripravili a otestovali protinádorový účinok štyroch nových derivátov 2',2''-[(akridín-3,6-diyl) diimino]-1,3-diimidazolidín-4-ónu (AcrDIM) s rozdielnou dĺžkou alkylového reťazca: propyl-AcrDIM, butyl-AcrDIM, pentyl-AcrDIM, hexyl-AcrDIM. Mechanizmus viazania AcrDIM s týmusovou DNA (ctDNA) sme študovali UV-VIS a fluorescenčnou spektroskopiou. Zistili sme, že všetky deriváty AcrDIM interkalujú ctDNA, najvyššiu afinitu k ctDNA mal propyl-AcrDIM ($K = 1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). Vysoké hodnoty DNA väzobných konštánt sú prvým predpokladom cytotoxického pôsobenia nových derivátov. Základné testovanie (MTT-test, priame počítanie viabilných buniek po 24 h, 48 h a 72 h inkubácii) vplyvu študovaných látok na viabilitu leukemických buniek potvrdilo ich cytostatický účinok. Na dosiahnutie 50-percentnej inhibície proliferácie citlivej a rezistentnej ľudskej leukemickej línie HL-60 a HL-60/ADR boli potrebné koncentrácie v rozsahu 5–67 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ a myšacej leukemickej línii L1210 v rozsahu 6–100 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$. Najvyšší cytostatický efekt nemal derivát s najvyššou afinitou k DNA, ale hexyl-AcrDIM ($\text{IC}_{50} = (5,76 \pm 0.66) \mu\text{M}$ pre HL-60, po 48 h inkubácii), tento derivát, v porovnaní s jeho analógmi, vstupoval do leukemických buniek najrýchlejšie. Vstup derivátov AcrDIM a cytomorfologické zmeny buniek boli monitorované fluorescenčnou mikroskopiou a skríningom intracelulárnej fluorescencie. Hexyl-AcrDIM vytváral už po 30-minútovej inkubácii detekovateľný fluorescenčný komplex s jadrovým chromatínom buniek. Predbežné výsledky analýzy bunkového cyklu HL-60 buniek prietokovou cytometriou a cytomorfologické zmeny naznačujú, že hexyl-AcrDIM indukuje apoptózu buniek po zablokovaní bunkového cyklu vo fáze G₂/M. Experimentálne údaje o účinkoch AcrDIM derivátov na leukemické bunky vytvárajú prvý predpoklad pre získanie novej skupiny potenciálnych protinádorových látok.

Táto práca bola podporená grantmi VEGA 1/0053/08 a 1/0462/08 a 2/0066/08.

[1] Martínez, R.; Chacón-García, L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 127–151.

[2] Janovec L., Sabolová D., Kožurková M., Paulíková H., Kristián P., Ungvarský J., Moravčíková E., Bajdichová M., Podhradský D., Imrich J. *Bioconj. Chem.* **2007**, *18*, 93–100.