

**AKTYWNOŚĆ CYTOTOKSYCZNA
SYNTEZYCZNYCH KOMPLEKSÓW OKSOWANADU(IV)
WOBEC KOMÓREK NOWOTWOROWYCH
WYWODZĄCYCH SIĘ Z PRZEWODU TRZUSTKOWEGO**

Szymon Kowalski¹, Artur Sikorski², Aleksandra Tesmar³, Iwona Inkielewicz-Stępnia¹

¹*Katedra i Zakład Patofizjologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z OML, Gdański Uniwersytet Medyczny*

²*Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański*

³*Katedra Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański*

Nowotwór trzustki stanowi siódmą przyczynę zgonów wśród pacjentów onkologicznych. Bardzo niski wskaźnik 5-letniego przeżycia wynika z późnej diagnozy jak i z minimalnej skuteczności stosowanej farmakoterapii [1]. W ostatnich latach wykazano, że związki wanadu wykazują aktywność przeciwnowotworową, chociaż dokładny molekularny mechanizm ich działania nie został poznany [2, 3].

W ramach współpracy z Uniwersytetem Gdańskim, zaprojektowaliśmy i zsyntetyzowaliśmy 3 nowe kompleksy oksowanadu(IV) zawierające w swojej strukturze 2-amino-3-hydroksypirydynę (V1-V3). Aktywność cytotoksyczna wobec komórek nowotworowych trzustki (PANC-1 i MIA PaCa2) została oznaczona za pomocą testu MTT, działanie antyproliferacyjne za pomocą testu BrdU a komórki nekrotyczne/późno apoptotyczne za pomocą testu LDH. Cytometria przepływowa została wykorzystana w celu oznaczenia poziomu reaktywnych form tlenu (RFT), komórek apoptotycznych oraz mitochondrialnego potencjału błonowego (MMP). Zmiany na poziomie ultrastrukturalnym zaobserwowaliśmy za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego.

Analiza uzyskanych wyników wykazała zbliżoną aktywność cytotoksyczną wszystkich kompleksów wanadu. Dalsze badania kompleksu V3 wykazały działanie antyproliferacyjne, wzrost poziomu RFT oraz indukcję apoptozy wraz ze spadkiem MMP w komórkach nowotworowych trzustki. Na poziomie ultrastrukturalnym zaobserwowaliśmy obrzmiałe mitochondria z uszkodzonymi grzebieniami a także obkurczone komórki ze skondensowaną cytoplazmą będącą charakterystyczną zmianą towarzyszącą apoptozie.

Nasze badania wskazują na potencjał terapeutyczny kompleksów wanadu w leczeniu nowotworu trzustki i stanowią podstawę do dalszych bardziej zaawansowanych badań *in vivo*.

PIŚMIENNICTWO:

- [1] Rawla P et al., „Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors”, *World J. Oncol.*, 2019, 10, 10-27.
- [2] Rehder, D, “Implications of Vanadium in Technical Applications and Pharmaceutical Issues.” *Inorganica Chimica Acta.*, 2017, 455, 378-389.
- [3] Kowalski S et al., „Molecular and Cellular Mechanisms of Cytotoxic Activity of Vanadium Compounds against Cancer Cells”, *Molecules*, 2020, 25.7, 1757.