STRESZCZENIE

Antracykliny stanowią powszechnie stosowaną w terapii grupę leków onkologicznych, a ich szerokie spektrum aktywności i wysoka skuteczność sprawiają, że są składnikami wielu schematów chemioterapii. Niestety, aktywność antracyklin jest często obniżana na skutek oporności komórek nowotworowych, co ogranicza skuteczność i potencjał terapeutyczny tych leków. Na przestrzeni lat odkryto bardzo wiele mechanizmów oporności komórek nowotworowych na leki. W przypadku antracyklin szczególną rolę w oporności przypisuje się transbłonowym transporterom, głównie z rodziny ABC, przede wszystkim ABCB1, które poprzez aktywny wyrzut cząsteczek leku przez błonę komórkową, obniżają jego stężenia wewnątrzkomórkowe, zmniejszając aktywność cytotoksyczną i cytostatyczną.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie rolą enzymów metabolizujących leki w przebiegu oporności. W przypadku antracyklin są to enzymy cytozolowe z grupy krótkołańcuchowych dehydrogenaz/reduktaz – reduktazy karbonylowe i aldo-keto reduktazy. Enzymy te katalizują reakcję redukcji grupy karbonylowej występującej w łańcuchu bocznym antracyklin, generując metabolit zawierający drugorzędowe ugrupowanie alkoholowe. Metabolity odznaczają się mniejszą aktywnością przeciwnowotworową, niż związki macierzyste, co sprawia że proces biotransformacji powoduje spadek aktywności tych leków. Szczególną rolę w oporności na antracykliny przypisuje się reduktazie karbonylowej 1 (CBR1). Do tej pory scharakteryzowano wpływ działania tego enzymu tylko na aktywność doksorubicyny i daunorubicyny.

Celem badań, zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej, było określenie znaczenia enzymu CBR1 w oporności komórek nowotworowych na różne antracykliny, poprzez określenie podatności antracyklin na biotransformację przy udziale CBR1, rozszerzenie stanu wiedzy na temat zależnych od CBR1 mechanizmów zaangażowanych w oporność na antracykliny oraz wykazanie zależności między CBR1-zależnym metabolizmem, a ABCB1-zależnym wyrzutem leku z komórek.

W toku badań określono biotransformację ośmiu antracyklin, wyznaczając parametry: $t_{1/2}$ i Cl_{int}. *In silico* obliczono wartość cząstkowych ładunków ujemnych tlenu karbonylowego antracyklin oraz dokonano ich dokowania molekularnego do centrum aktywnego CBR1. Zaobserwowane różnice w procesie dokowania poszczególnych antracyklin do centrum aktywnego enzymu udowodniły, że dla szybkości biotransformacji dużą rolę odgrywa obecność grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym.

Dalsze eksperymenty prowadzono z użyciem zmodyfikowanych genetycznie komórek niedrobnokomórkowego raka płuc A549, wykazujących nadekspresję *CBR1*, które pozwoliły stwierdzić, że CBR1 w zróżnicowany sposób wpływa na aktywność poszczególnych antracyklin. Potwierdzono, że aktywność antracyklin, które intensywnie podlegają biotransformacji, w większym stopniu zależy od poziomu CBR1 w komórkach. Stwierdzono również wpływ CBR1 na akumulację antracyklin w lizosomach i indukcję apoptozy. Badania wykazały także, że antracykliny i ich metabolity wykazują różną podatność na aktywny wyrzut transbłonowy, zależny od transportera ABCB1.

Otrzymane wyniki wskazują, że budowa strukturalna badanych antracyklin determinuje ich sposób oddziaływania z CBR1. Zauważono różnice w modulowaniu przez CBR1 aktywności biologicznej antracyklin. Stwierdzono, że metabolity antracyklin stanowią substrat dla pompy oporności ABCB1, a modulator tego transportera w różny sposób wpływa na dystrybucję antracyklin i ich metabolitów w komórkach opornych. Wniosek ten wskazuje na istnienie zależności między CBR1-zależnym metabolizmem antracyklin, a ABCB1-zależnym wyrzutem metabolitów. Powinowactwo metabolitów antracyklin do transportera ABCB1, może stanowić jeden z mechanizmów odpowiadających za zmniejszenie cytotoksyczności antracyklin pod wpływem ich biotransformacji.

Słowa kluczowe: antracykliny, biotransformacja, oporność komórek nowotworowych, reduktaza karbonylowa 1, transporter ABCB1