

Agnieszka Gogler. **Właściwości antyproliferacyjne i cytotoksyczne nowej syntetycznej pochodnej genisteiny.** Zakład Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach.

Genisteina, główny izoflawonoid soi (*Glycine max*), działa cytostatycznie i cytotoksycznie wobec komórek nowotworowych, między innymi poprzez hamowanie aktywności białkowych kinaz tyrozynowych oraz topoizomerazy II, oraz indukując w niektórych komórkach nowotworowych sygnały proapoptotyczne. Ostatnie badania wskazują także na radioczułające właściwości genisteiny. Pomimo wielu korzystnych właściwości genisteiny, jej niska biodostępność *in vivo*, w połączeniu z dwufazowym działaniem (w wysokich stężeniach genisteina wykazuje działanie cytotoksyczne i cytostatyczne, natomiast w niskich stężeniach stymuluje proliferację niektórych typów komórek nowotworowych) jest poważnym ograniczeniem jej szerszego zastosowania bądź jako samodzielnego leku, bądź w kombinacji z chemoterapią, radioterapią lub immunoterapią.

Korzystniejszymi właściwościami biologicznymi w kontekście aktywności przeciwnowotworowej charakteryzuje się, będący przedmiotem naszych badań, syntetyczny lipofilny glikozyd genisteiny IFG-021, zawierający nienasyconą resztę dwucukrową, w której wszystkie grupy hydroksylowe są acetylowane. Glikozyd działa cytotoksycznie i cytostatycznie w odniesieniu do komórek nowotworowych, przy stężeniu ponad dziesięciokrotnie niższym niż genisteina. Wywołuje silny blok cyklu komórkowego w fazie G2/M, z równoczesną akumulacją komórek w mitozie. Szczególną, unikalną właściwością pochodnej IFG-021 jest wywoływanie zaburzeń struktury wrzeciona podziałowego. Wykazaliśmy, że badany związek hamuje polimeryzację dimerów tubuliny w układzie bezkomórkowym *in vitro*, co jest prawdopodobnie przyczyną zaburzenia dynamiki mikrotubul i powstawania aberracji w strukturze wrzecion podziałowych. Pochodna genisteiny IFG-021 wywołuje ponadto zmiany w budowie centrosomu, powodujące zaburzenia w nukleacji mikrotubul wrzeciona mitotycznego, wykazując cechy związku aneugenicznego. IFG-021 hamuje także aktywność białkowych kinaz tyrozynowych, w zakresie stężeń, które silnie obniżają zdolności proliferacyjne komórek.

Wykonane badania wskazują, że pochodna genisteiny IFG-021 może być brana pod uwagę jako potencjalny lek przeciwnowotworowy klasyfikujący się w grupie leków nazywanych antymitotykami lub truciznami wrzeciona podziałowego.