

Celem projektu jest zbadanie zmian w metabolizmie elaza indukowanego przez zwi zki o działaniu przeciwnowotworowym. elazo jest niezb dne dla ka dej ywej komórki, gdy pełni niezliczone funkcje jak np. synteza DNA, synteza kolagenu, aktywno oddechowa komórki. W zwi zku z tym w komórkach nowotworowych cz sto dochodzi do zmian w metabolizmie elaza, których celem jest zapewnienie takiej komórce zwi kszonej poda y tego pierwiastka zarówno ze ródeł zewn trznych jak i wewn trznych. Inn wa n funkcj elaza, dotychczas słabo udokumentowan , jest indukcja odpowiedzi adaptacyjnej komórki na stres. Przykładowo, krótkotrwałe niedotlenienie serca indukuje zmiany adaptacyjne, które sprawiaj , e kolejny epizod niedotlenienia jest znacznie lepiej tolerowany. Co ciekawe, zmiany te nie wyst powały kiedy wyeliminowano, labiln pul elaza (LIP). W przypadku komórek nowotworowych stresem b dzie działanie zwi zków o charakterze cytotoksycznym. W pi miennictwie danych dotycz cych zmian w metabolizmie elaza indukowanych przez zwi zki o działaniu przeciwnowotworowym jest niewiele. W niniejszym projekcie zamierzamy przetestowa nowo syntetyzowane zwi zki i okre li ich przeciwnowotworow aktywno oraz ich wpływ na metabolizm elaza. Badane b d tlenowe i siarkowe *N*-podstawione pochodne alifatyczne 1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ony oraz diselenidy zawieraj ce w swojej strukturze odpowiednio drugo i trzeciorz dow funkcj amidow . Ponadto, badany b dzie również organiczny zwi zek siarki pochodzenia naturalnego, trisulfid diallilu. Struktury tego typu posiadaj udowodnion aktywno antyoksydacyjn , przeciwnowotworow , przeciwzapaln , przeciwbakteryjn i przeciwgrzybiczn . Opieraj c si na wynikach innych badaczy oraz na wynikach naszych bada wst pnych, w niniejszym projekcie stawiamy hipotez , e syntetyzowane przez nas zwi zki selenu b d działały przeciwnowotworowo poprzez modyfikacj szlaku sygnałowego kinazy Akt oraz poprzez indukcj zmian w metabolizmie elaza w komórkach nowotworowych. Ponadto, przyjmujemy zało enie, e cz ich aktywno ci b dzie zwi zana z przeciwzapalnym oddziaływaniem.

*N*-alkilowe pochodne ebselenu b d otrzymywane now , wydajn metod z wykorzystaniem diselenku dilitu, diselenidy poprzez redukcj *N*-alkilobenzisoselenazonów borowodorkiem sodu. Transformacje pochodnych tlenowych do siarkowych b d prowadzone z wykorzystaniem odczynnika Lawessona. Przeciwnowotworowe działanie pochodnych ebselenu b dzie badane na liniach komórkowych raka prostaty. ywotno komórek b dzie mierzona za pomoc testów SRB i MTT, ponadto oceniany b dzie wpływ badanych zwi zków na cykl komórkowy oraz apoptoz i nekroz .

W niniejszym projekcie proponujemy badania nowo syntetyzowanych zwi zków pochodnych benzisoselenazonu w modelu *in vitro* i *in vivo*. Uwa amy, e badania te przyczyni si do lepszego zrozumienia procesu adaptacji komórek nowotworowych w stosowanej chemioterapii oraz roli elaza w tym procesie. Dokładny mechanizm sygnalizacyjnej roli elaza wci nie został wyja niony. Proponowane badania w tym projekcie pozwol lepiej zrozumie proces regulacji poziomu puli wolnego elaza (LIP) w komórkach rakowych oraz lepiej zrozumie sygnalizacyjn rol elaza w procesie adaptacji do zastosowanej chemioterapii.