

Plant metabolites as a platform for designing new bioactive compounds. An overview of Łukasiewicz-IChP research and academic collaborations in 2020–2025

Metabolity roślinne jako platforma do projektowania nowych związków bioaktywnych. Przegląd badań Łukasiewicz-IChP realizowanych we współpracy z polskimi ośrodkami akademickimi 2020–2025



DOI: 10.15199/62.2026.5.2

A review, with 14 refs., of studies conducted at the Łukasiewicz – Industrial Chemistry Institute in 2020–2025 on the chem. modification of natural plant metabolites as well as their bioactive derivatives and conjugates. The scope included the derivatization of hydroxycinnamic acids (caffeic and coumaric acids), steroidal sapogenins (diosgenin and tigogenin), and pentacyclic triterpenoids (ursolic acid), as well as the design and synthesis of conjugates of the compds. with selected amino acids, peptides, heteroaromatic fragments, chemotherapeutic agents, and organometallic moieties. The reviewed compds. showed an anticancer and immunomodulatory potential. Computational approaches (mol. docking and ADME prediction) used to support the compd. design, as well as biol. activity evaluations, were also discussed.

Keywords: hydroxycinnamic acids, steroidal sapogenins, pentacyclic triterpenoids, conjugates, molecular docking, biological activity

Prezentowano wyniki prac prowadzonych w Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej w latach 2020–2025 w zakresie chemicznej modyfikacji naturalnych metabolitów roślinnych i ich bioaktywnych pochodnych oraz koniugatów. Badania obejmowały derywatyzację kwasów hydroksycynamonowych (kwas kawy i kumarowy), steroidowe sapogeniny (diosgenina i tigogenina), pentacykliczne triterpenoidy (kwas ursolowy), a także projektowanie i syntezę koniugatów tych związków z wybranymi aminokwasami, peptydami, fragmentami heteroaromatycznymi i metaloorganicznymi oraz chemioterapeutykami. Objęte przeglądem związki wykazywały potencjał przeciwnowotworowy oraz immunomodulujący. Przedstawiono również narzędzia bioinformatyczne – dokowanie molekularne i analizę ADME – wspomagające projektowanie struktur chemicznych i ocenę ich biologicznej aktywności.

Słowa kluczowe: kwasy hydroksycynamonowe, sapogeniny steroidowe, pentacykliczne triterpenoidy, koniugaty, dokowanie molekularne, aktywność biologiczna



Dr Marcin CYBULSKI (ORCID: 0000-0002-4560-9317) ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). Pracuje jako lider obszaru w Sekcji Chemii w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – chemia organiczna, chemia leków.



Dr inż. Piotr KRZECZYŃSKI (ORCID: 0000-0002-4978-5887) ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej w specjalizacji synteza i technologia organiczna. Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu uzyskał na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Do 2020 r. pracował jako starszy specjalista w Zakładzie Chemii Instytutu Farmaceutycznego, a obecnie jako główny specjalista w Sekcji Chemii w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – chemia, synteza i technologia organiczna, chemia leków oraz chemia medyczna, w tym synteza API.

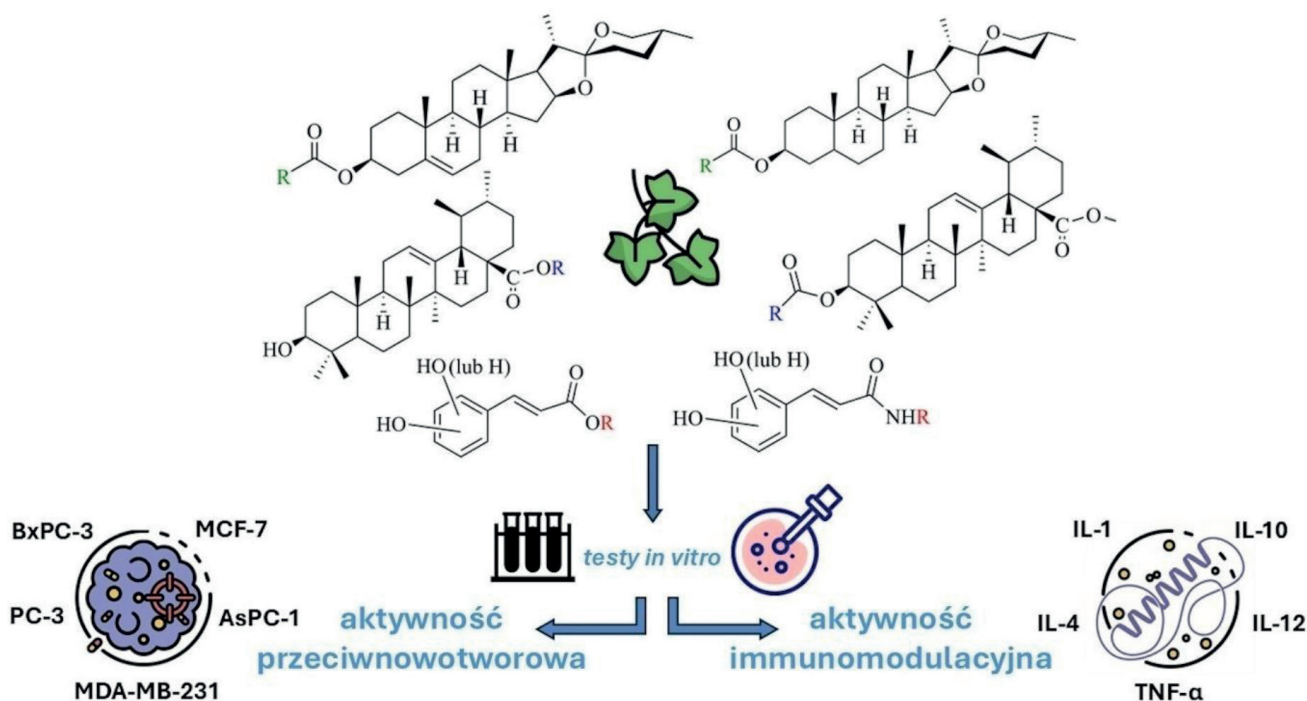


Fig. 1. Schematic representation of the reviewed compounds and their evaluation in the presented biological models

Rys. 1. Schemat ilustrujący badane związki oraz ich ocenę w zastosowanych testach biologicznych

Metabolity wtórne roślin są od dekad ważnym źródłem struktur chemicznych o zróżnicowanej aktywności biologicznej i stanowią podstawę do projektowania nowych związków o potencjale farmaceutycznym i kosmetycznym. Szczególną rolę w tym zakresie odgrywają kwasy hydroksycynamonowe, sapogeniny steroidowe oraz pentacykliczne triterpenoidy, które łączą dobrą dostępność surowcową z obecnością reaktywnych grup funkcyjnych sprzyjających racjonalnym modyfikacjom strukturalnym.

Łukasiewicz-Institut Chemii Przemysłowej (Ł-ICHP) prowadzi badania nad chemiczną funkcjonalizacją metabolitów roślinnych, koncentrując się na opracowywaniu strategii syntezy ich pochodnych i koniugatów oraz na ocenie ich aktywności biologicznej. W latach 2020–2025

prace te obejmowały m.in. projektowanie koniugatów kwasów hydroksycynamonowych z aminami i fragmentami heterocyklicznymi, modyfikacje sapogenin steroidowych (diosgeniny i tigogeniny) oraz pentacyklicznych triterpenoidów, takich jak kwas ursolowy, a także syntezę hybryd zawierających fragmenty metaloorganiczne (rys. 1).

Praca ma charakter przeglądowy i stanowi syntetyczne podsumowanie wybranych badań prowadzonych w latach 2020–2025 w Ł-ICHP we współpracy z Uniwersytetem Wrocławskim, Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku, Uniwersytetem Warszawskim, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN oraz Instytutem Chemii Organicznej PAN, wcześniej opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych i/lub prezentowanych na międzynarodowych konferencjach naukowych.



Dr inż. Maria MAZUR (ORCID: 0000-0003-0452-1594) w roku 2017 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. W 2022 r. uzyskała stopień doktora w Katedrze Chemii Organicznej tej samej uczelni. Od maja 2022 r. jest pracownikiem badawczym w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – chemia ferrocenów oraz związków pochodzenia naturalnego.



Mgr Sylwia ŻURAWICKA (ORCID: 0000-0002-0026-073X) w roku 2022 ukończyła z wyróżnieniem studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Od czerwca 2022 r. była stażystką w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie, a od września 2022 r. jest specjalistką Pionu Badawczego w Sekcji Chemii. Specjalność – chemia i synteza organiczna, chemia leków oraz chemia medyczna.

Koniugaty naturalnych kwasów hydroksycynamonowych ze związkami o działaniu przeciwnowotworowym oraz związkami metaloorganicznymi

Niezadowalające wyniki standardowych terapii (np. schematu Folfirinox^{1,2}) w leczeniu raka trzustki stanowią bezpośredni impuls do poszukiwania nowych cząsteczek o wyższej selektywności. Projektowanie związków łączących w jednej strukturze różne farmakofory o komplementarnych mechanizmach działania stanowi obecnie jedno z kluczowych podejść w poszukiwaniu nowych związków przeciwnowotworowych³. Szczególnie atrakcyjne w tym kontekście są naturalne kwasy hydroksycynamonowe, którym przypisuje się zdolność modulowania stresu oksydacyjnego. Może to prowadzić do zaburzenia homeostazy redoks, peroksydacji lipidów oraz wpływu na przepuszczalność błon mitochondrialnych i ostatecznie aktywacji mechanizmów śmierci komórek nowotworowych⁴.

W latach 2020–2025 w Ł-ICHP opracowano serie amidowych koniugatów kwasów hydroksycynamonowych z cząsteczkami farmakoforowymi chemioterapeutyków, 5'-deoksy-5-fluorocytydyną (5'-dFCR)⁵ oraz indolo[2,3-*b*]chinoliną (DiMIQ)⁶. Związki 5'-dFCR zaprojektowano jako potencjalne proleki podatne na hydrolizę enzymatyczną karboksylesterazą CES2, biorąc pod uwagę jej podwyższoną ekspresję w gruczolakoraku przewodowym trzustki (PDAC)⁷. Syntezy związków prowadzono z wykorzystaniem klasycznych metod amidacji i estryfikacji oraz z wykorzystaniem znanych grup ochronnych (rys. 2). Struktury związków potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas.

Aktywność cytotoksyczną związków oceniano w badaniach *in vitro* wobec linii raka trzustki AsPC-1 i BxPC-3 oraz fibroblastów NHDF (test MTT). Analogi zawierające fragment DiMIQ wykazywały wyraźnie wyższą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu z koniugatami 5'-dFCR, w niektórych przypadkach osiągając wartości IC_{50} poniżej 1 μ M. Równocześnie część związków charakteryzowała się korzystnym profilem selektywności względem komórek prawidłowych. Pochodne 5'-dFCR (1–6) wykazywały średnio nasiloną aktywność wobec linii AsPC-1, z wartościami IC_{50} w zakresie 37–133 μ M (tabela 1). Koniugaty były bardziej aktywne względem pierwotnej linii BxPC-3 (IC_{50} 14–45 μ M). Analogi para-

cetylowany 5 i semiacetylowany 6 charakteryzowały się zbliżoną, umiarkowaną aktywnością cytotoksyczną w obu liniach nowotworowych. Koniugaty DiMIQ wykazywały silniejszą cytotoksyczność niż pochodne 5'-dFCR. Spośród testowanych związków DiMIQ jedynie dwa (7 i 8) wykazały wyższą lub porównywalną aktywność cytotoksyczną w stosunku do wyjściowego DiMIQ. Najbardziej aktywny związek 8 wykazywał selektywność wobec komórek NHDF, z wartością wskaźnika selektywności (SI) równą 5, a także okazał się hemokompatybilny przy oznaczonym poziomie hemolizy wynoszącym 1,5%.

Badania *in silico*, obejmujące dokowanie molekularne oraz predykcję parametrów ADME/Tox, stanowiły istotne uzupełnienie badań eksperymentalnych. Wykazano w nich m.in. silne oddziaływanie koniugatów DiMIQ z DNA oraz kompleksem DNA-topoizomera II, natomiast w przypadku koniugatów 5'-dFCR zaobserwowano potencjalne wiązanie w centrum aktywnym karboksylesterazy CES2, sugerujące podatność tych związków na enzymatyczną aktywację.

Istotnym rozszerzeniem prac nad modyfikacją kwasów hydroksycynamonowych była synteza ich hybryd z układami metaloorganicznymi, a konkretnie z ferrocenem. Połączenie fragmentu ferrocenowego z bioaktywnymi fenolowymi kwasami roślinnymi, takimi jak kwasy hydroksycynamonowe, umożliwiła otrzymanie koniugatów łączących w jednej strukturze właściwości redoks ferrocenu z potencjałem biologicznym naturalnych metabolitów roślinnych^{8,9}. Badania modelowe nad syntezą koniugatów, które łączą potencjał biologiczny naturalnych fenolokwasów z aktywnością ugrupowania metalocenu, przeprowadzono na acetylowanej pochodnej kwasu *para*-kumarowego 12. Umożliwiło to wybór właściwej metody syntezy (reakcja Mitsunobu), optymalizację warunków i opracowanie metodyki pozwalającej na uzyskanie nowej klasy związków przeznaczonych do dalszych badań przesiewowych pod kątem aktywności przeciwnowotworowej.

Pochodne sapogenin steroidowych

Rośliny lecznicze stanowią istotne źródło związków biologicznie aktywnych, często wykazujących właściwości immunomodulujące¹⁰. Należą do nich sapogeniny steroidowe, aglikony saponin, takie jak diosgenina (DSG, (25*R*)-spirost-5-en-3 β -ol) oraz tigogenina (TGG, (25*R*)-5 α -



Joanna TOBIASZ (ORCID: 0000-0003-4856-9215) jest specjalistką w Pionie Wsparcia w Sekcji Chemii w Sieci Badawcza Łukasiewicz – Instytucji Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie, a wcześniej była starszym specjalistą w Instytucji Biotechnologii i Antybiotyków w Zakładzie Syntezy i Technologii Chemicznej. Sprawuje nadzór nad sprzętem do wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Specjalność – technologia organiczna, chemia leków oraz chemia medyczna.



Ewa DOMINICZAK (ORCID: 0009-0007-4160-6577) jest specjalistką w Pionie Wsparcia w Sekcji Chemii w Sieci Badawcza Łukasiewicz – Instytucji Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie, a wcześniej była starszym specjalistą w Instytucji Biotechnologii i Antybiotyków w Zakładzie Syntezy i Technologii Chemicznej. Sprawuje nadzór nad sprzętem kontrolno-pomiarowym w Sekcji. Specjalność – technologia organiczna, chemia leków oraz chemia medyczna.

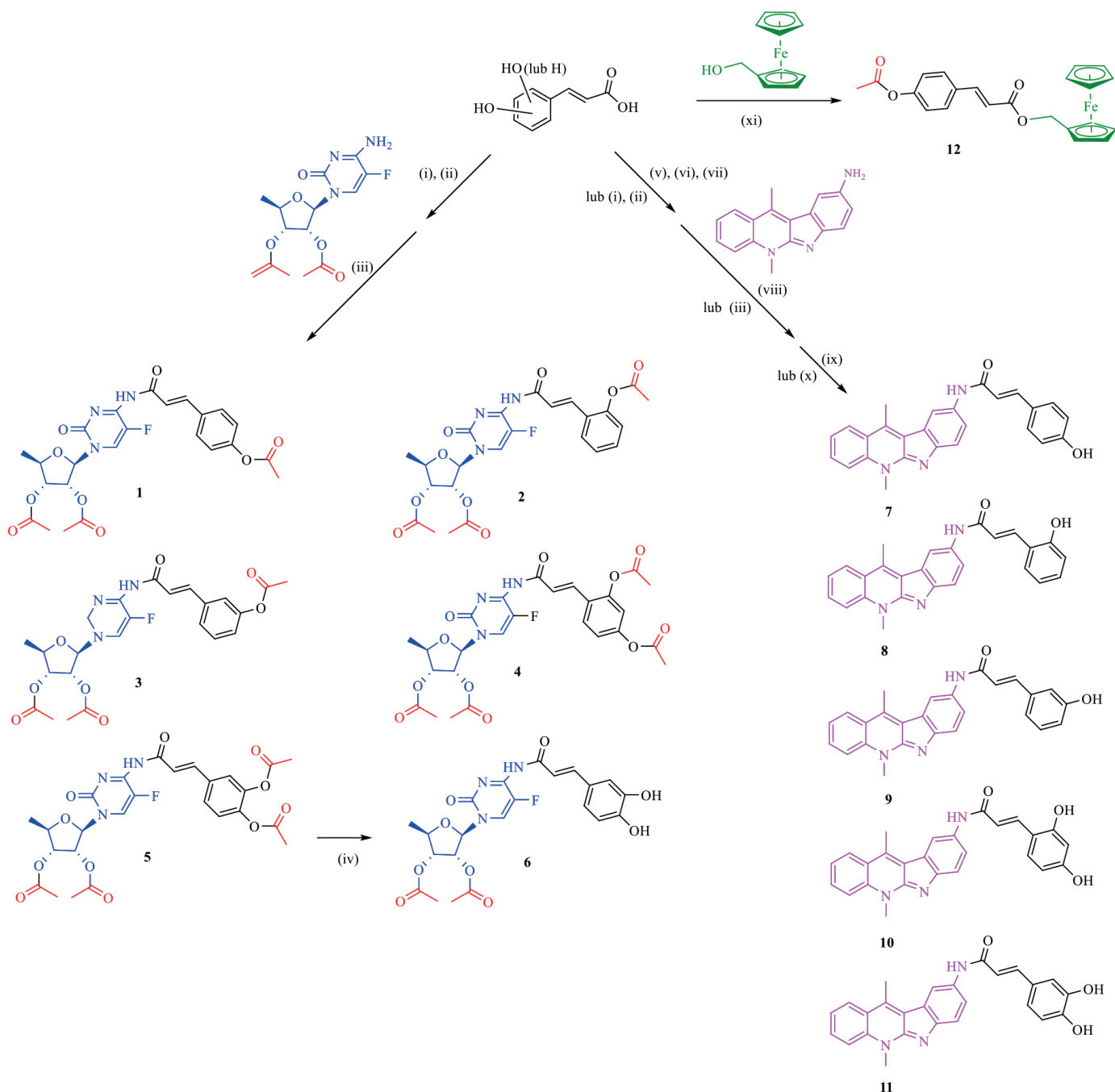


Fig. 2. Reaction conditions: (i) pyridine/DMAP/ $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; (ii) SOCl_2/DCM ; (iii) $\text{DCM}/\text{pyridine}$, -20 to $-5^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$; (iv) $\text{anhyd. K}_2\text{CO}_3/\text{CHCl}_3/\text{cat. MeOH}$; (v) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COCl}$, r.t. ; (vi) allyl bromide, $\text{anhyd. K}_2\text{CO}_3$, acetone, r.t. ; (vii) NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$; (viii) TBTU/DIPEA/DMF, r.t. ; (ix) $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{DMF}$, r.t. ; (x) $\text{anhyd. K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, r.t. ; (xi) PPh_3 , DEAD, THF

Rys. 2. Warunki reakcji: (i) pirydyna, DMAP, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; (ii) SOCl_2 , DCM; (iii) DCM, pirydyna, od -20 do -5°C , następnie do temperatury pokojowej; (iv) bezwodny $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CHCl}_3/\text{kat. MeOH}$; (v) CH_3OH , CH_3COCl , temperatura pokojowa; (vi) bromek allilu, bezwodny K_2CO_3 , aceton, temperatura pokojowa; (vii) NaOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$; (viii) TBTU, DIPEA, DMF, temperatura pokojowa; (ix) Et_3SiH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, temperatura pokojowa; (x) bezwodny K_2CO_3 , DMF, temperatura pokojowa; (xi) PPh_3 , DEAD, THF



Dr Marek KUBISZEWSKI (ORCID: 0000-0002-6144-2211) w roku 2000 ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. W 2006 r. uzyskał stopień doktora nauk chemicznych na tym samym wydziale. Obecnie jest głównym specjalistą Pionu Badawczego w Laboratorium Analityki Farmaceutycznej w Sieci Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – spektroskopia NMR, IR i Ramana.



Jamie WOJTASINSKI (ORCID: 0009-0007-6060-776X) jest studentem III roku chemii na Uniwersytecie Oksfordzkim. Dwukrotnie odbył 2-miesięczne staże badawcze w Sieci Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie (2024 i 2025 r.), w czasie których zajmował się syntezą związków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym oraz analizą ich właściwości.

Table 1. IC_{50} values and selectivity index (SI) against PDAC cell lines and normal cell line determined in the MTT assay

Tabela 1. Wartości cytotoksyczności IC_{50} oraz współczynnika selektywności (SI) wobec linii PDAC i komórek prawidłowych wyznaczone w teście MTT

Związek	IC_{50} , μM			SI	
	AsPC-1 (rak trzustki)	BxPC-3 (rak trzustki)	NHDF (komórki prawidłowe)	AsPC-1	BxPC-3
DiMIQ	1,62±0,13	0,89±0,05	2,33 ± 0,35	1,44	2,62
Kapecytabina	> 200	> 200	> 200	-	-
5-Fluorouracyl (5-FU)	52,39±11,56	12,74±2,73	> 200	-	-
1	57,15±2,06	13,60±2,48	96,49±5,79	1,69	7,10
2	69,26±4,00	26,93±1,64	98,54±10,46	1,42	3,66
3	37,00±3,20	20,18±2,43	60,04±3,17	1,62	2,98
4	81,47±3,60	45,09±4,20	116,17±2,71	1,43	2,58
5	90,07±4,53	31,59±0,82	121,30±4,32	1,35	3,83
6	132,60±5,67	23,16±1,25	163,40±4,33	1,23	7,06
7	2,64±0,29	0,81±0,06	2,30±0,16	0,87	2,86
8	0,34±0,09	0,35±0,05	1,71±0,05	5,09	4,93

spirostan-3 β -ol). Stanowią one atrakcyjne rusztowania molekularne do dalszych modyfikacji chemicznych dzięki sztywnemu szkieletowi i reaktywnej grupie hydroksylowej w pozycji C-3. Przyjęta strategia badawcza zakładała modyfikacje w tej pozycji poprzez wprowadzenie podstawników biogennych aminokwasów, peptydów oraz kwasów organicznych (rys. 3). Zmiana ta miała na celu uzyskanie nowych związków o działaniu przeciwnowotworowym i/lub immunomodulującym^{11, 12}.

Przeprowadzono badania *in vitro* (test MTT) na wybranych liniach raka piersi i raka prostaty, wykazując, że połączenie aglikonów z aminokwasami może prowadzić do znaczącego wzrostu aktywności cytostatycznej w porównaniu z wyjściowym związkiem naturalnym. Najciekawsze wyniki uzyskano dla pochodnej tigogeniny z L-seryną (**13**), która wykazała wysoką cytotoksyczność wobec linii raka piersi MCF-7 (IC_{50} = 1,4 μM) (tabela 2).

Poza działaniem cytotoksycznym, istotnym kierunkiem badań była ocena właściwości immunomodulujących oraz antyoksydacyjnych nowych pochodnych. Właściwości immunomodulujące określono na podstawie analizy wpływu badanych związków na ekspresję genów cytokin pro- i przeciwzapalnych (IL-1, IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α), oznaczoną metodą ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR). Wykazano, że pochodna tigogeniny z kwasem L-glutaminowym **14** oraz diosgeniny z kwasem

kawowym **19** wykazują zdolność do stymulacji produkcji przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10), przy jednoczesnym braku indukcji cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1). Wykonane badania modelowania molekularnego sugerują, że efekt ten może być mediowany przez interakcję z receptorem glikokortykoidowym.

W kontekście potencjalnych zastosowań w leczeniu chorób skóry, kluczowa okazała się też derywatywacja diosgeniny kwasami o znanym potencjale antyoksydacyjnym. Wprowadzenie ugrupowania kwasu *p*-aminobenzoesowego (PABA) pozwoliło na uzyskanie związku **20** o silnych właściwościach przeciwutleniających, zdolnego do hamowania peroksydacji lipidów i nie wykazującego toksyczności wobec prawidłowych fibroblastów skóry (NHDF) ani działania hemolitycznego.

Istotnym rozszerzeniem badań było opracowanie i otrzymanie nowej klasy koniugatów diosgeniny, w których aglikon połączono z fragmentem ferrocenowym za pośrednictwem aminokwasowego łącznika o konfiguracji D lub L. Związki oceniono pod kątem aktywności cytotoksycznej *in vitro* wobec linii raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 oraz fibroblastów skóry ludzkiej (NHDF). Pochodne zawierające D-aminokwasy wykazywały wyższą aktywność biologiczną niż ich L odpowiedniki, a najaktywniejsze z nich (IC_{50} ok. 10 μM) zakwalifikowano do dalszych badań mechanizmów działania *in vitro*. Przeprowadzone obliczenia *in silico*



Michał ZIELIŃSKI (ORCID: 0009-0006-2621-9838) jest studentem IV roku kierunku lekarskiego na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Laureat wyróżnień na Studenckim Ogólnopolskim Forum Radiologicznym (SOFoR XII) oraz 21. Międzynarodowej Konferencji WIMC. Od 2022 r. związany z Sekcją Chemii w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie, do którego został przyjęty w ramach I edycji programu „Olimpijczywo w Łukasiewiczu”. Specjalność – medycyna, chemia leków, chemia organiczna, farmacja.



Inż. Aleksandra DYGA (ORCID: 0009-0007-9352-3511) w roku 2025 ukończyła studia inżynierskie na kierunku technologia chemiczna na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Obecnie finalizuje studia magisterskie na tej samej uczelni w specjalności chemia medyczna. Jest specjalistką Pionu Wsparcia w Sekcji Chemii w Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej im. Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – synteza organiczna, chemia leków oraz chemia medyczna.

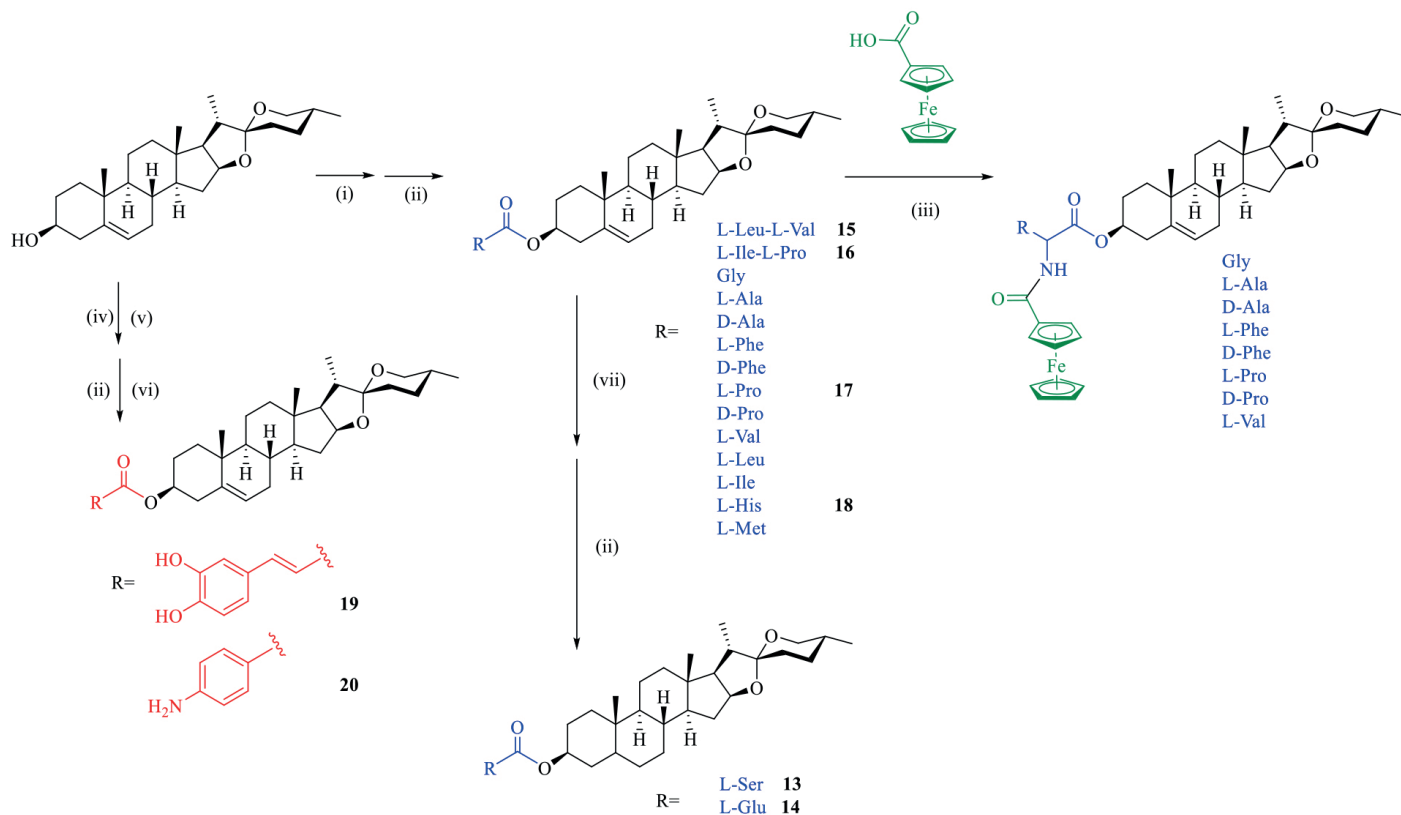


Fig. 3. Synthesis of diosgenin and tigogenin conjugates; reaction conditions: (i) DCC, DMAP, DCM; (ii) HCl/EtOAc; (iii) TBTU, HOBt, DIPEA; (iv) DCC, DMAP, THF; (v) 3,4-allyloxycinnamic acid, DCC, DMAP, DCM; (vi) 1,3-dimethylbarbituric acid, Ph_3P , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; (vii) H_2 , Pd/C, AcOEt

Rys. 3. Synteza koniugatów diosgeniny i tigogeniny; warunki reakcji: (i) DCC, DMAP, DCM; (ii) HCl/AcOEt; (iii) TBTU, HOBt, DIPEA; (iv) DCC, DMAP, THF; (v) kwas 3,4-alliloksycynamonowy, DCC, DMAP, DCM; (vi) kwas 1,3-dimetylobarbiturowy, Ph_3P , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; (vii) H_2 , Pd/C, AcOEt

Table 2. IC_{50} cytotoxicity values (mean \pm SEM) against breast cancer and prostate cancer cell lines determined in the MTT assay

Tabela 2. Wartości cytotoksyczności IC_{50} (średnia \pm SEM) wobec linii nowotworowych raka piersi i raka prostaty wyznaczone w teście MTT

Związek	IC_{50} , μM	
	MCF-7 (rak piersi)	PC-3 (rak prostaty)
Diosgenina (DSG)	21,0 \pm 3,6	10,0 \pm 2,9
Tigogenina (TGG)	> 100	> 100
13	1,4 \pm 1,3	10,0 \pm 2,3
14	70,0 \pm 7,4	> 100
15	3,4 \pm 2,9	7,5 \pm 2,1
16	4,0 \pm 2,7	7,5 \pm 3,8
17	5,4 \pm 3,7	10,0 \pm 1,9
18	5,0 \pm 2,3	11,0 \pm 2,3

wykazały zróżnicowanie energii wiązania analizowanych ligandów w obrębie modeli receptora transferyny (TFRC) oraz receptora estrogenowego (ESR1). Wyniki badań biologicznych i obliczeniowych oraz oceny właściwości *drug-likeness* wskazały, że otrzymane koniugaty stanowią obiecujący punkt wyjścia do dalszych badań nad związkami o interesującym profilu przeciwnowotworowym.

Pochodne pentacyklicznych triterpenoidów

Pentacykliczne triterpenoidy stanowią atrakcyjne szkielety wyjściowe do modyfikacji chemicznej ze względu na obecność reaktywnych grup funkcyjnych. Kluczowe znaczenie mają pozycje: C-3, zlokalizowana w pierścieniu A i zawierająca grupę hydroksylową, oraz C-28, w której



Dr hab. n. farm. Agnieszka GORNOWICZ (ORCID: 0000-0002-0945-7870) ukończyła studia na Wydziale Biologii i Biotechnologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2015 r., a stopień doktora habilitowanego w 2022 r. Pracuje jako adiunkt naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Biotechnologii na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Jej działalność naukowa obejmuje badania biologiczne nowych związków o potencjalnym działaniu immunomodulującym oraz przeciwnowotworowym. Specjalność – biologia molekularna.



Prof. dr hab. Anna BIELAWSKA (ORCID: 0000-0001-9164-8440) od roku 1982 pracuje na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, gdzie w 1988 r. uzyskała stopień naukowy doktora. W 2004 r. uzyskała na Akademii Medycznej im. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie stopień naukowy doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych. W 2012 r. otrzymała tytuł naukowy profesora. Pracuje jako kierownik w Zakładzie Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Specjalność – biochemia, chemia leków.

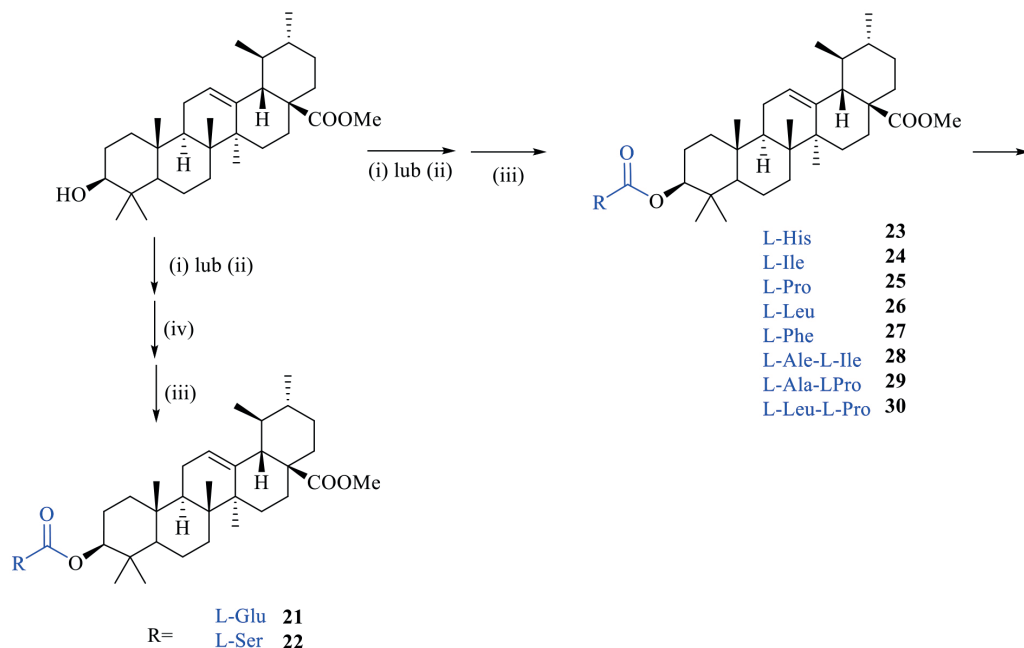


Fig. 4. Synthesis of ursolic acid conjugates; reaction conditions: (i) DCC, DMAP, DCM; (ii) TBTU, HOBT, DIPEA (iii) HCl/AcOEt; (iv) H₂, Pd/C, AcOEt

Rys. 4. Synteza koniugatów kwasu ursolowego; warunki reakcji: (i) DCC, DMAP, DCM; (ii) TBTU, HOBT, DIPEA; (iii) HCl/AcOEt; (iv) H₂, Pd/C, AcOEt

Table 3. IC₅₀ cytotoxicity values (mean ± SEM) against breast cancer cell lines determined in the MTT assay

Tabela 3. Wartości cytotoksyczności IC₅₀ (średnia ± SEM) wobec linii nowotworowych raka piersi wyznaczone w teście MTT

Związek	IC ₅₀ , μM	
	MCF-7 (rak piersi)	MDA-MB-231 (rak piersi)
Ester metylowy kwasu ursolowego	> 100±3	32,5±2
Kwas ursolowy (UA)	55±2	32,5±2
21	> 100±3	> 100±3
22	32±1	15±1
23	44±2	17,5±1
24	74±2	22±1
25	42±1	14±1
26	70±2	22±1
27	> 100±3	30±2
28	50±2	17±1
29	81±2	17,5±1
30	70±2	17,5±1

występuje grupa karboksylowa. Rozmieszczenie tych grup funkcyjnych umożliwia ich modyfikację dodatkowymi fragmentami strukturalnymi, co ułatwia racjonalne projektowanie nowych pochodnych.

W Ł-ICHp w ostatnich latach otrzymano i zbadano pochodne kwasu ursolowego, wykorzystując dwie strategie jego modyfikacji: (i) selektywną funkcjonalizację grupy hydroksylowej w pozycji C-3, prowadzącą do estrów aminokwasowych i dipeptydowych¹³⁾ oraz (ii) modyfikację pozycji C-28 umożliwiającą sprzężanie cząsteczki kwasu za pośrednictwem 4- lub 6-węglowego łącznika z wybranymi zasadami pirymidynowymi¹⁴⁾ (rys. 4).

W serii pochodnych aminokwasowych i dipeptydowych (tabela 3) wyróżniały się 3 związki o mikromolowych wartościach IC₅₀ wobec linii raka piersi (MDA-MB-231 i/lub MCF-7): pochodna *L*-seryny **22**, pochodna *L*-proliny **25** oraz pochodna *L*-alanylo-*L*-izoleucyny **28**. Dla tych związków przeprowadzono dodatkowe badania biochemiczne. Pochodne **22** i **28** istotnie zwiększały poziom markerów apoptozy (białka Bax i enzymu kaspazy), a tylko związek **25** istotnie



Prof. dr hab. Bartosz TRZASKOWSKI (ORCID: 0000-0003-2385-1476) jest profesorem nauk chemicznych i liderem grupy w Centrum Nowych Technologii (CeNT) Uniwersytetu Warszawskiego. Przed dołączeniem do CeNT pracował w California Institute of Technology w grupie Williama Goddarda oraz na Wydziale Chemii University of Arizona w grupie Ludwika Adamowicza, w interdyscyplinarnych projektach łączących elementy chemii, biochemii, biologii i inżynierii materiałowej. Specjalność – mechanistyczny opis procesów katalitycznych, modelowanie związków makrocyklicznych oraz projektowanie leków i związków biologicznie czynnych.



Dr inż. Olga MICHALAK (ORCID: 0000-0002-1067-4223) ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w CBMIM PAN (Zakład Chemii Bioorganicznej). Pracuje jako lider obszaru oraz kierownik Sekcji Chemii w Sieci Badawcza Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego w Warszawie. Specjalność – chemia organiczna, chemia leków i peptydów.

* Adres do korespondencji:

Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Chemii Przemysłowej imienia Profesora Ignacego Mościckiego, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa, e-mail: olga.michalak@ichp.lukasiewicz.gov.pl

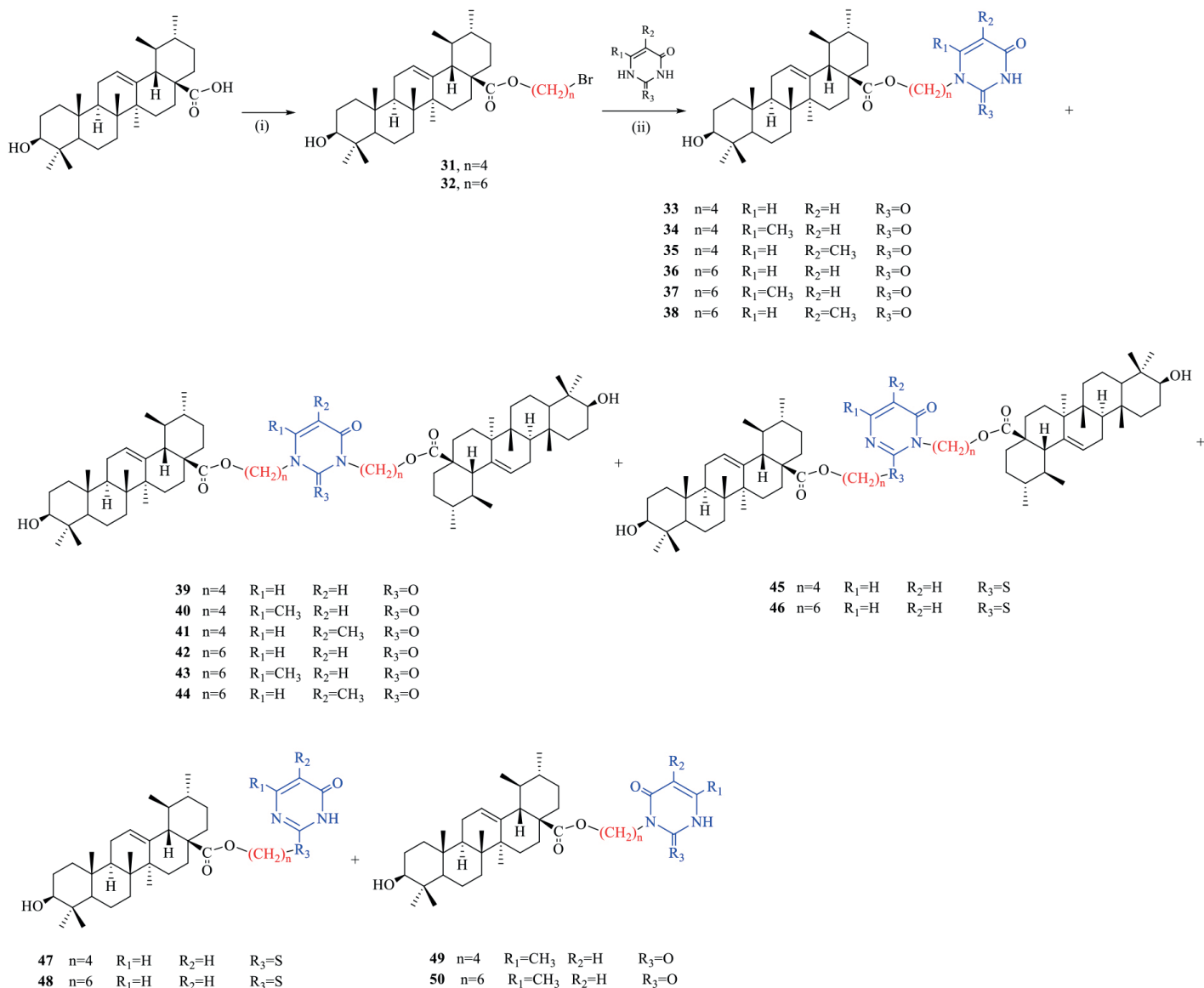


Fig. 5. Synthesis of pyrimidine base-ursolic acid conjugates; reaction conditions: (i) K_2CO_3 , 1,4-dibromobutane or 1,6-dibromohexane, DMF, r.t.; (ii) K_2CO_3 , DMF, 50°C

Rys. 5. Synteza koniugatów zasad pirymidynowych i kwasu ursolowego; warunki reakcji: (i) K_2CO_3 , 1,4-dibromobutan lub 1,6-dibromoheksan, DMF, temperatura pokojowa; (ii) K_2CO_3 , DMF, 50°C

zwiększał stężenia markerów autofagii LC3A i LC3B w porównaniu z kontrolą, indukując jej szlak w komórkach nowotworowych. Ponadto badane koniugaty wykazały efekt antymetastatyczny, zmniejszając stężenie metaloproteinaz MMP-9 i MMP-2 w komórkach nowotworu przerzutowego MDA-MB-231. Co więcej, w komórkach MDA-MB-231 związek **25** obniżał poziom dwóch cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-6), podczas gdy związek **22** zmniejszył jedynie stężenie TNF- α .

Przeprowadzone badania dokowania molekularnego wykazały duże teoretyczne powinowactwo pochodnych aminokwasowych/peptydowych do miejsca aktywnego receptora estrogenowego z wartościami szacunkowymi wyższymi niż w przypadku referencyjnego estradiolu. W obliczeniach *in silico* zidentyfikowano dwie potencjalne

pozycje wiązania ligandów w miejscu aktywnym receptora estrogenowego.

Drugi kierunek badań obejmował modyfikacje w pozycji C-28 kwasu ursolowego poprzez wprowadzanie fragmentów zasad pirymidynowych za pośrednictwem alifatycznych łączników. Otrzymane bromoalkilowe estry kwasu ursolowego C-28 (4- lub 6-węglowe **31**, **32**) łączono z odpowiednimi zasadami (uracyl, tymidyna, 6-metyluracyl, 2-tiouracyl), uzyskując związki mono- (**33–38**, **47–50**) oraz bispodstawione (**39–46**) (rys. 5).

W badaniach *in vitro* wykazano aktywność przeciwnowotworową dla monopodstawionych pochodnych, szczególnie z krótszym łącznikiem 4-węglowym. Bispochnie o dużej masie cząsteczkowej (**39–46**) okazały się biologicznie nieaktywne, najprawdopo-

Table 4. IC_{50} cytotoxicity values against MCF-7, MDA-MB-231 and human normal cells (skin fibroblasts and bronchial epithelium)

Tabela 4. Wartości cytotoksyczności IC_{50} wobec linii nowotworowych raka piersi i normalnych komórek ludzkich (fibroblasty skóry NHDF i nabłonek oskrzelowy BEAS-2B)

Związek	IC_{50} , μ M			
	MCF-7 (rak piersi)	MDA-MB-231 (rak piersi)	NHDF	BEAS-2B
Kwas ursolowy (UA)	25,72±2	13,07±1	32,28±2,46	16,02±1,76
33	19,66±2	12,64±1	18,20±2,24	15,93±0,35
34	17,04±1	9,24±1	> 100	> 100
35	14,00±1	5,83±1	26,88±1,69	60,22±3,77
36	36,31±2	33,14±2	35,15±2,62	17,54±2,11
37	17,00±2	12,10±1	24,95±2,34	16,79±2,15
38	> 100	42,06±2	-	-
39	> 100	> 100	-	-
40	> 100	> 100	-	-
41	> 100	> 100	-	-
42	> 100	> 100	-	-
43	> 100	> 100	-	-
44	> 100	> 100	-	-
45	> 100	> 100	-	-
46	> 100	> 100	-	-
47	15,96±1	19,43±2	> 100	> 100
48	40,84±2	36,31±2	-	-
49	24,54±2	20,42±2	19,03±2,11	15,71±2,15
50	45,17±2	58,59±2	> 100	> 100
Dokсорubicyna (DOX)	3,94±0,51	6,08±0,38	> 100	> 100

dobniej z powodu ograniczonej penetracji przez błonę komórkową.

Pięć związków (**33–35**, **37** oraz **47**) znacząco obniżyło żywotność komórek oraz zahamowało proliferację linii raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 (tabela 4). W porównaniu z obiema prawidłowymi liniami komórkowymi związku **34** i **35** wykazały najwyższy stopień selektywności cytotoksycznej wobec linii potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) MDA-MB-231. Wyznaczony wskaźnik selektywności (SI) dla związku **34** wynosił powyżej 10 w odniesieniu do obu badanych linii komórek prawidłowych. W przypadku związku **35** wynik ten zaobserwowano, porównując efekt cytotoksyczny MDA-MB-231/BEAS-2B.

Ponadto zbadano wpływ związków na biosyntezę kolagenu, mierzoną inkorporacją 5- $[^3H]$ proliny, identyfikując analogi **34** i **35** jako najskuteczniejsze w tym badaniu. Analiza zmian poziomu białek (p53, Bax) wskazała, że związki **33**, **35**, **37** i **50** mogą działać poprzez mechanizm mitochondrialnej aktywacji apoptozy w komórkach nowotworowych MDA-MB-231. Stwierdzono również, że wszystkie związki obniżają poziom białka Akt w komórkach MDA-MB-231, przy czym najsilniejsze działanie wykazały **33**, **35** i **49**.

Spośród całej serii analog **35** wykazał w testach wysoką aktywność cytotoksyczną i antyproliferacyjną w obu bada-

nych liniach komórek raka piersi. Zostały potwierdzone jego właściwości przeciwnowotworowe w testach biochemicznych, jak również została wykazana jego selektywność wobec komórek TNBC MDA-MB-231. Związek **35** zwiększał poziom białek p53 i Bax w komórkach MDA-MB-231, znacząco obniżał poziom Akt w komórkach MCF-7 oraz skutecznie hamował biosyntezę kolagenu.

W celu oszacowania potencjalnego działania biologicznego nowych hybryd na podstawie ich właściwości fizykochemicznych wykonano obliczenia ADME oraz dokowanie do kinazy Akt (rys. 6). Wyniki dokowania molekularnego wykazały, że preferowanym sposobem wiązania wszystkich hybryd jest interakcja z nieaktywną formą kinazy Akt, podobnie jak w przypadku znanych allosterycznych inhibitorów Akt. Wartości energii swobodnej Gibbsa wiązania z konformacją aktywną lub domeną PH przewidywały najniższą energię wiązania dla aktywnej konformacji związku **49**, przy czym jego pozycja wiązania odpowiadała pozycji leków capivasertib i miransertib.

Podsumowanie

Badania prowadzone w latach 2020–2025 w Łukasiewicz – Instytucie Chemii Przemysłowej potwierdzają, że

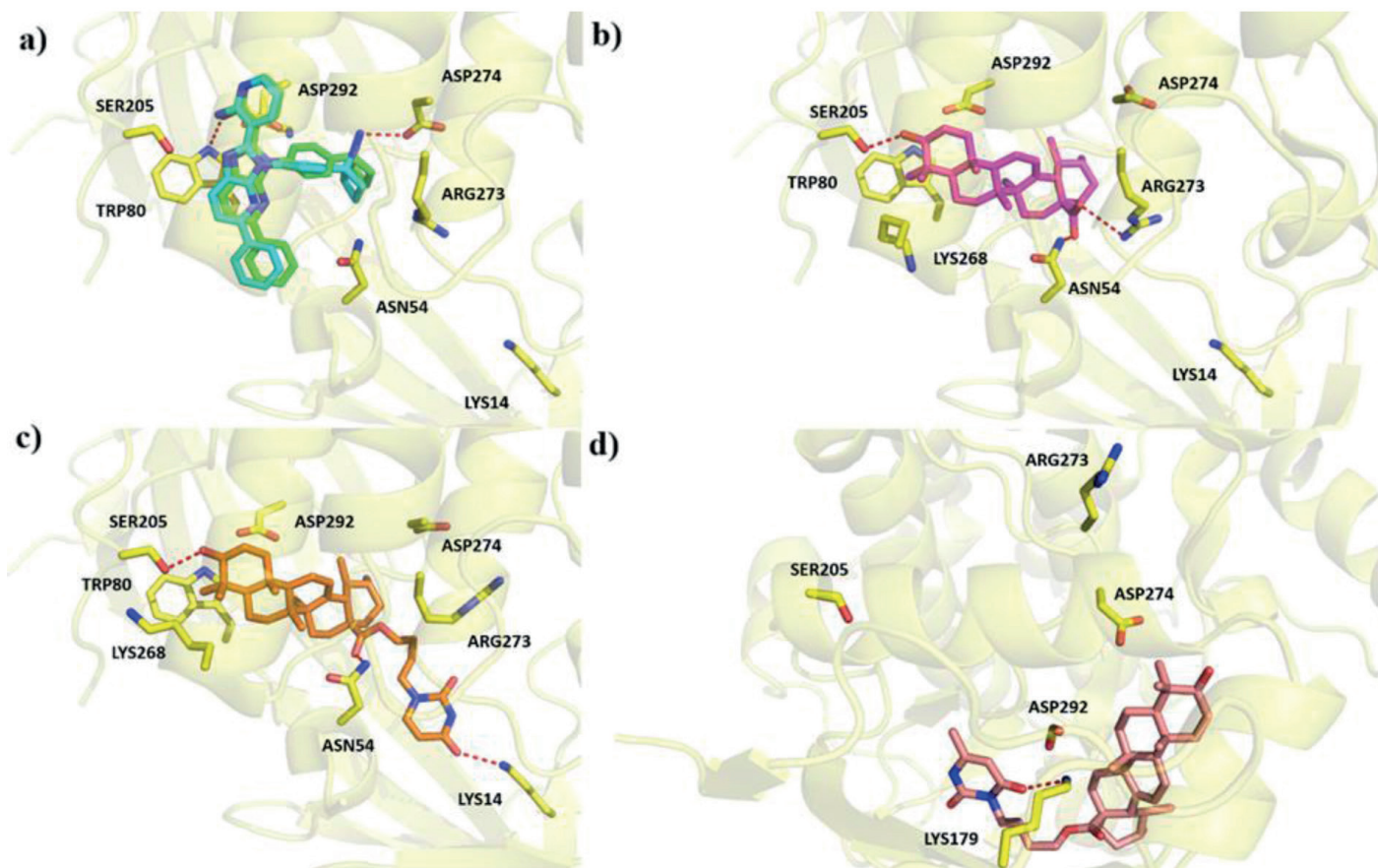


Fig. 6. a) The predicted (cyan) and experimental (green) binding pose of miransertib in the 5KCV crystal structure; b) the predicted binding pose of the ursolic acid (UA) in the 5KCV crystal structure; c) the predicted binding pose of compound 33 in the 5KCV crystal structure; d) the predicted binding site of derivative 49 in the inactive form of Akt (4GV1 crystal structure); Fig. 6 has been created using PyMOL Molecular Graphics System version 1.3 (<https://pymol.org>)

Rys. 6. a) Przewidywana (kolor cyan) i eksperymentalna (kolor zielony) pozycja wiązania miransertibu w strukturze krystalicznej 5KCV; b) przewidywana pozycja wiązania kwasu ursolowego (UA) w strukturze krystalicznej 5KCV; c) przewidywana pozycja wiązania związku 33 w strukturze krystalicznej 5KCV; d) przewidywane miejsce wiązania pochodnej 49 w nieaktywnej formie Akt (struktura krystaliczna 4GV1); rys. 6 został utworzony za pomocą systemu grafiki molekularnej PyMOL w wersji 1.3 (<https://pymol.org>)

metabolity roślinne stanowią uniwersalną i elastyczną platformę do projektowania bioaktywnych pochodnych o zróżnicowanych właściwościach biologicznych. Przegląd przedstawionych prac wskazuje, że racjonalna modyfikacja kwasów hydroksycynamonowych, sapogenin steroidowych oraz pentacyklicznych triterpenoidów pozwala skutecznie kształtować aktywność biologiczną i potencjalne właściwości użytkowe otrzymywanych związków. Obok pochodnych wykazujących silną aktywność cytotoksyczną w badaniach zidentyfikowano cząsteczki, które pomimo braku toksyczności wobec linii nowotworowych oraz komórek prawidłowych, wykazały unikalne właściwości immunomodulujące związane z modulacją poziomu interleukin pro- i przeciwzapalnych.

To właśnie te niecytotoksyczne związki o potencjale przeciwzapalnym stały się podstawą do zainicjowania międzynarodowego projektu „Nowoczesne formułacje farmaceutyczne pochodnych związków naturalnych do aplikacji bezpośredniej na skórę (AtopiCure)”, dofinansowanego ze środków Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej

(NAWA) w ramach programu „Partnerstwa Strategiczne NAWA”.

Istotną wartością omówionych badań jest ich interdyscyplinarny charakter, łączący syntezę organiczną z oceną aktywności biologicznej oraz analizami *in silico*, a także ich ukierunkowanie na potencjalne zastosowania aplikacyjne. Prace te wpisują się w wieloletnią tradycję badań prowadzonych w Instytucie i ilustrują ciągłość rozwoju kompetencji naukowych oraz współpracy z ośrodkami akademickimi w kraju i za granicą.

Podziękowania

Autorzy składają serdeczne podziękowania współautorom publikacji źródłowych cytowanych w tekście, niebędącym współautorami niniejszego przeglądu, w szczególności: dr Katarzynie Sidoryk, dr Annie Jaromin, dr Magdalenie Zarembie-Czogalli oraz dr Karolinie Królewskiej-Golińskiej.

Badania zostały sfinansowane przez polskie Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach projektu

Łukasiewicz – Instytutu Chemii Przemysłowej nr 84133301, przez Narodowe Centrum Nauki (program Sonatina), numer grantu 2023/48/C/ST5/00259 oraz przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej (NAWA) w ramach programu Partnerstwa Strategiczne – nabór 2024 (grant AtopiCure, umowa nr BPI/PST/2024/1/00047/U/00001).



Otrzymano: 03-03-2026

Zrecenzowano: 09-03-2026

Zaakceptowano: 24-03-2026

Opublikowano: 25-05-2026

Stosowane skróty:

AcOEt – octan etylu

ADME – absorpcja, dystrybucja, metabolizm i wydalanie
AsPC-1 – linia komórkowa przerzutowego raka trzustki (wodobrzusze)

BEAS-2B – linia komórkowa prawidłowego nabłonka oskrzelowego

Boc – grupa *tert*-butyloksykarbonylowa

BxPC-3 – linia komórkowa pierwotnego raka trzustki

DCM – dichlorometan

DEAD – azodikarboksylan dietylu

DIPEA – *N,N*-diizopropylloetyloamina

HCA – kwasy hydroksycynamonowe

HOBt – 1-hydroksybenzotriazol

HRMS – wysokorozdzielcza spektrometria mas

HUVEC – komórki śródbłonka żyły pępowinowej człowieka

MCF-7 – linia komórkowa raka piersi (hormonozależna)

MDA-MB-231 – linia komórkowa raka piersi (potrójnie ujemna)

MTT – bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowy

NHDF – prawidłowe fibroblasty skóry ludzkiej

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy

PC-3 – linia komórkowa raka prostaty (wywodząca się z przerzutu do kości)

Ph₃P – trifenylfosfina

SEM – błąd standardowy średniej (*standard error of the mean*)

TBTU – tetrafluoroboran 2-(1*H*-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylourowniowy

THF – tetrahydrofuran

LITERATURA

- [1] R.B. Mokhtari, T.S. Homayouni, N. Baluch, E. Morgatskaya, S. Kumar, B. Das, H. Yeager, *Oncotarget* 2017, **8**, nr 23, 38022.
- [2] M. Domagała-Haduch, A. Długaszek, A. Gorzelak-Magiera, I. Gisterek-Grocholska, *Biomedicines* 2026, **14**, nr 1, 188.
- [3] A.K. Singh, A. Kumar, H. Singh, P. Sonawane, H. Paliwal, S. Thareja, P. Pathak, M. Grishina, M. Jaremko, A.-H. Emwas, J.P. Yadav, A. Verma, H. Khalilullah, P. Kumar, *Pharmaceuticals* 2022, **15**, nr 9, 1071.
- [4] E. Sflakidou, G. Leonidis, E. Feroğlu, C. Siokatas, V. Sarli, *Molecules* 2022, **27**, nr 19, 6632.
- [5] M. Cybulski, M. Zaremba-Czogalla, B. Trzaskowski, M. Kubiszewski, J. Tobiasz, A. Jaromin, P. Krzeczyński, J. Gubernator, O. Michalak, *RSC Advances* 2024, **14**, nr 19, 13129.
- [6] M. Cybulski, K. Sidoryk, M. Zaremba-Czogalla, B. Trzaskowski, M. Kubiszewski, J. Tobiasz, A. Jaromin, O. Michalak, *Int. J. Mol. Sci.* 2024, **25**, nr 5, 2573.
- [7] M. Capello, J.F. Fahrman, M.V. Rios Perez, J.V. Vykoukal, E. Irajizad, S.C. Tripathi, D. Roife, L.E. Bantis, Y. Kang, D.L. Kundnani, H. Xu, L.R. Prakash, J.P. Long, H. Katayama, A. Fleury, S. Ferri-Borgogno, D.L. Baluya, J.B. Dennison, C. Aguilar-Bonavides, J.P. Casabar, M. Celiktas, K.-A. Do, O. Fiehn, A. Maitra, H. Wang, Z. Feng, P.J. Chiao, M.H. Katz, J.B. Fleming, S.M. Hanash, *JCO Precision Oncol.* 2020, **4**, 426.
- [8] S. Peter, E. Morifi, M. Nwamadi, S.O. Oselusi, A.L. Tantoh, T.Y. Fonkui, D.T. Ndinteh, B.A. Aderibigbe, *Pharmaceutics* 2025, **17**, nr 6, 722.
- [9] A. Singh, I. Lumb, V. Mehra, V. Kumar, *Dalton Trans.* 2019, **48**, nr 9, 2840.
- [10] R. Latif, T. Nawaz, *Phytochem. Rev.* 2026, **25**, 2299.
- [11] O. Michalak, P. Krzeczyński, A. Jaromin, P. Cmoch, M. Cybulski, K. Trzcńska, P. Misza, P. Mehta, J. Gubernator, S. Filipek, *Steroids* 2022, **188**, 109115.
- [12] O. Michalak, P. Krzeczyński, M. Cieślak, P. Cmoch, M. Cybulski, K. Królewska-Golińska, J. Kaźmierczak-Barańska, B. Trzaskowski, K. Ostrowska, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020, **198**, 105573.
- [13] O. Michalak, M. Cybulski, W. Szymanowski, A. Gornowicz, M. Kubiszewski, K. Ostrowska, P. Krzeczyński, K. Bielawska, B. Trzaskowski, A. Bielawska, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24**, nr 10, 8875.
- [14] O. Michalak, M. Cybulski, M. Kubiszewski, N. Finiuk, Y. Kozak, D. Milenkovic, S. Żurawicka, P. Roszczenko, A. Bielawska, B. Trzaskowski, A. Gornowicz, *Sci. Rep.* 2025, **15**, nr 1, 28803.



WARSZAWA
02-04.12.2026

KONKURS
INŻYNIER PRZEMYSŁU
CHEMICZNEGO



zapisz się już dziś



www.konferencja-przemyslchemiczny.pl

