

Received: 2011.01.13
Accepted: 2011.04.14
Published: 2011.05.05

Akrydyny jako związki aktywne przeciwnowotworowo

Acridines as antitumor drugs

Anita Dopierała, Patrycja Wrosz, Jan Mazerski

Katedra Technologii Leków i Biochemii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska

Streszczenie

Akrydyny należą do grupy policyklicznych związków heteroaromatycznych. Wykazują szeroki zakres aktywności biologicznej obejmujący aktywność przeciwprzetoziową, przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwnowotworową. Pochodne akrydyny o działaniu przeciwnowotworowym wykazują zróżnicowany mechanizm działania na poziomie molekularnym. Z uzyskanych dotychczas danych wynika, że jednym z podstawowych etapów działania jest tworzenie fizykochemicznych kompleksów z DNA. Wśród pochodnych akrydyny o aktywności przeciwnowotworowej wyróżnić można pięć podstawowych klas związków: nitroakrydyny, 9-anilinoakrydyny, pirazoloakrydyny, imidazoakrydony oraz triazoloakrydony. Związki z poszczególnych klas różnią się zarówno mechanizmem działania jak i zakresem aktywności przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe:

akrydyny • leki przeciwnowotworowe • oddziaływanie z DNA

Summary

Acridines belong to a group of polycyclic heteroaromatic compounds and exhibit a broad spectrum of biological activity including antiprotozoal, antibacterial, antiviral and antitumor activity. Acridine derivatives with antitumor activity have different mechanisms of action at the molecular level. The data obtained so far indicate that one of the main steps is the formation of physicochemical complexes with DNA. Among acridine derivatives with anticancer activity we can distinguish five main classes of compounds: nitroacridines, 9-anilinoacridines, pyrazoloacridines, imidazoacridines, and triazoloacridines. Compounds from different classes differ both in mechanism of action and spectrum of antitumor activity.

Key words:

acridine • antitumor drugs • drug-DNA interactions

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=941521>

Word count:

1953

Tables:

–

Figures:

7

References:

73

Adres autorki:

mgr inż. Anita Dopierała, Katedra Technologii Leków i Biochemii, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk; e-mail: anita_dopierala@wp.pl

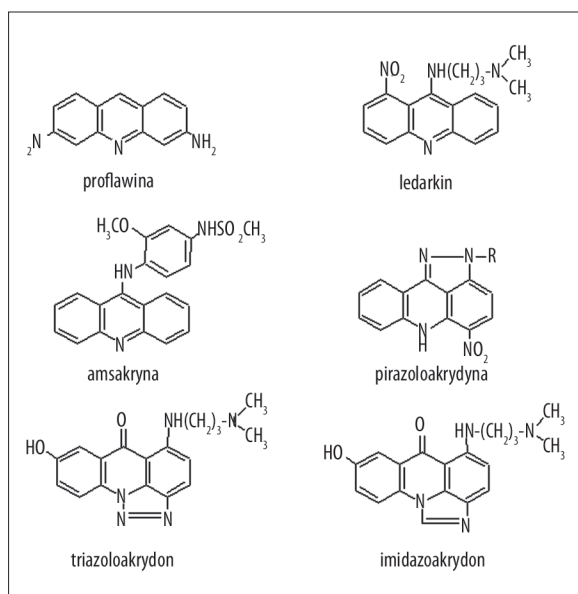
Akrydyny należą do grupy policyklicznych związków heteroaromatycznych (ryc. 1). Poczynając od przełomu XIX/XX wieku pochodne akrydyny stosowane były jako barwniki w przemyśle farbiarskim. W latach 30. ub.w. odkryto, że niektóre pochodne akrydyny wykazują aktywność przeciwnowotworową. Pierwszym związkiem z tej grupy mającym szerokie zastosowanie medyczne była atebryna. W latach 60. XX wieku wykazano, że niektóre pochodne akrydyny wykazują aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwwirusową. Od tej pory podjęto wiele prób modyfikacji chemicznej tej grupy związków w celu znalezienia pochodnej charakteryzującej się dużą aktywnością przeciwnowotworową [12,15].

Wybór akrydyn jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych podyktowany był przede wszystkim udowodnioną zdolnością tych związków do oddziaływania z DNA [8,22,69]. W terapii przeciwnowotworowej, ze względu na brak istotnych różnic między komórką prawidłową a komórką nowotworową wykorzystuje się przede wszystkim istniejące między nimi różnice, głównie ilościowe, a przede wszystkim zdolność do hamowania podziałów komórkowych. DNA jest zatem jednym z najważniejszych molekularnych miejsc działania wielu chemioterapeutyków przeciwnowotworowych [37,53].

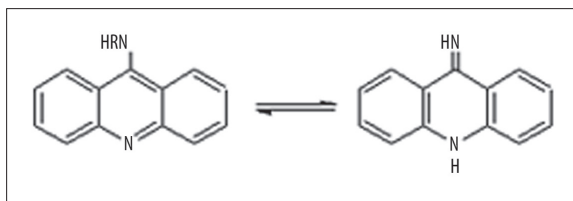
PROFLAWINA

Proflawina jest heterocyklicznym barwnikiem z rodziny aminoakrydyn (ryc. 1). Ten syntetyczny barwnik akrydynowy był stosowany jako doskonały środek antyseptyczny podczas drugiej wojny światowej [33]. Proflawina jest bakteriostatykiem używanym przeciwko bakteriom Gram-dodatnim [1]. W ostatnich latach związek ten jest intensywnie badany jako nowy RNA-zależny lek przeciwwirusowy oraz jako referencyjny interkalator w badaniach potencjalnych związków o właściwościach przeciwnowotworowych [22,23,24].

Proflawina była jedną z pierwszych pochodnych akrydyny, której oddziaływania fizykochemiczne z DNA poddano



Ryc. 1. Struktury chemiczne niektórych aktywnych przeciwnowotworowo pochodnych akrydyny



Ryc. 2. Tautomery aminoakrydyn

szczegółowym badaniom [7]. Badania te wykazały występowanie dwóch typów oddziaływań:

- proces I, w którym związek silnie oddziałuje z DNA,
- proces II, w którym związek słabo oddziałuje z helisą DNA.

Etap ten jest charakterystyczny w przypadku stosowania wyższych stężeń liganda. Dominującą rolę w procesie II odgrywają oddziaływania elektrostatyczne [7].

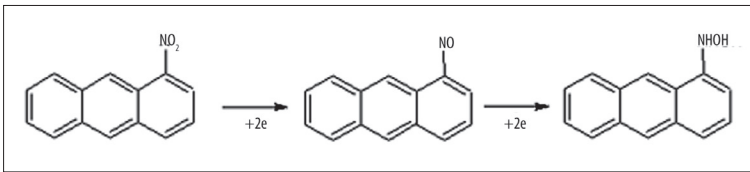
Wykazano, że wiązanie proflawiny z dwuniciowym DNA powoduje wydłużenie oraz rozplecenie podwójnej helisy kwasu, blokując tym samym działanie wirusów [21], nie wpływa natomiast na długość zdenaturowanego DNA. Dodatkowo proflawina obniża współczynnik sedimentacji, zwiększa lepkość roztworu DNA i zaburza struktury kwasu nukleinowego obserwowane metodami rentgenograficznymi [7]. Wyniki tych badań wskazywały, iż dochodzi do interkalacji związku między pary zasad podwójnej helisy DNA. Powstający w ten sposób kompleks proflawiny z DNA jest stabilizowany przez oddziaływania typu π - π płaskich układów aromatycznych z układami aromatycznymi zasad. Stała wiązania proflawiny do DNA jest rzędu 10^4 [M⁻¹] [2,6].

NITROAKRYDYN

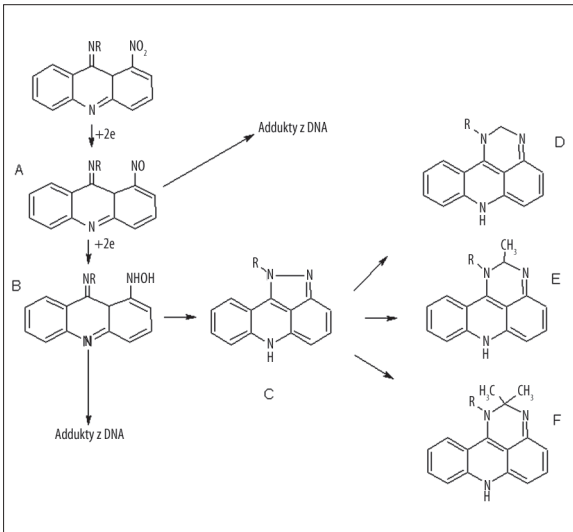
Do innej grupy pochodnych akrydyny o ciekawych właściwościach biologicznych należą 9-alkiloamino-1-nitroakrydyny zsyntetyzowane w latach 60 ub.w. przez zespół prof. Zygmunta Ledóchowskiego, a następnie prof. Andrzeja Ledóchowskiego [35,45] w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej. W trakcie badań otrzymano liczne pochodne nitroakrydyny, które różnią się budową (głównie położeniem grupy nitrowej oraz strukturą łańcucha bocznego) oraz wykazują zróżnicowaną aktywność biologiczną [41]. Aktywność biologiczna nitroakrydyn zależy w głównej mierze od trzech czynników strukturalnych:

- zawady sterycznej między grupą nitrową w pozycji 1 a łańcuchem bocznym w pozycji 9,
- równowagi tautomerycznej między aminoakrydyną-i-aminoakrydyną (ryc. 2) oraz
- możliwością redukcji grupy nitrowej (ryc. 3).

Spośród otrzymanych pochodnych najaktywniejsze okazały się pochodne 1-nitroakrydyny z aminoalkilowym łańcuchem bocznym, wśród nich jeden związek został zarejestrowany w 1974 r. jako pierwszy polski lek przeciwnowotworowy. Była to 1-nitro-9-(3-dimetyloaminopropylamino)-akrydyna, o polskiej nazwie Ledakrin (ryc. 1) (symbol roboczy C-283, nazwa rekomendowana przez WHO to Nitracrine) [45,46,59]. Związek ten wykazuje aktywność przeciwko nowotworom jajnika, płuc i skóry oraz nowotworom piersi [43,57,62]. Używany w terapii nowotworowej nie wywołuje efektu



Ryc. 3. Etapy redukcji grupy nitrowej w związkach aromatycznych



Ryc. 4. Produkty metabolizmu Ledakrinu, A, B – nietrwałe intermediały, C–F – wyizolowane związki [60]

mielosupresyjnego [9,34], jednak jest silnie toksyczny [51] i może wywoływać działania niepożądane, w tym wymioty [32]. 1-nitroakrydyny powodują rozplęcenie kołowego i nadskręconego DNA [31], jest to efekt charakterystyczny dla interkalatorów. Za interkalację do DNA odpowiedzialna jest tylko część akrydynowa związku [68]; dodatkowo proces ten powoduje stabilizację struktury dwuniciowej.

W trakcie badań wykazano, że etap tworzenia niekowalencyjnego kompleksu ligand/DNA nie jest wystarczający do wywołania odpowiedzi biologicznej nitroakrydyn. Uznano więc, że warunkiem działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego tych związków może być ich kowalencyjne wiązanie się z DNA. Wykazano, że Ledakrin ulega w komórce metabolicznej aktywacji, a powstające metabolity tworzą kowalencyjne wiązania z kwasem nukleinowym, i są również zdolne do sieciowania DNA [42]. W dalszych badaniach zaproponowano dwie możliwe metody przemian 1-nitroakrydyn: redukcję grupy nitrowej w pozycji 1, bądź utlenienie grupy aminowej łańcucha bocznego [54]. Istotną rolę grupy nitrowej w aktywności biologicznej 1-nitroakrydyn sugerowała, że w warunkach wewnątrzkomórkowych aktywacja związków dotyczy właśnie tej grupy [40]. Schemat przemian metabolicznych Ledakrinu przedstawiono na ryc. 4.

Podczas badań wykazano, że produkty A i B powstają tylko w śladowych ilościach w mieszaninie reakcyjnej i szybko się rozpadają [36]. W zaproponowanych przemianach powstają również produkty, które zawierają dodatkowe struktury cykliczne (ryc. 4 C–F). Są one efektem wewnątrzcząsteczkowych reakcji, w których biorą udział atomy azotu w pozycji 1 i 9. Tak zaktywowane produkty mogą się wiązać kowalencyjnie do DNA oraz do innych makromolekuł komórkowych [35,55]. 1-nitro-9-aminoakrydyny zdolne są do tworzenia międzyłańcuchowych wiązań sieciujących

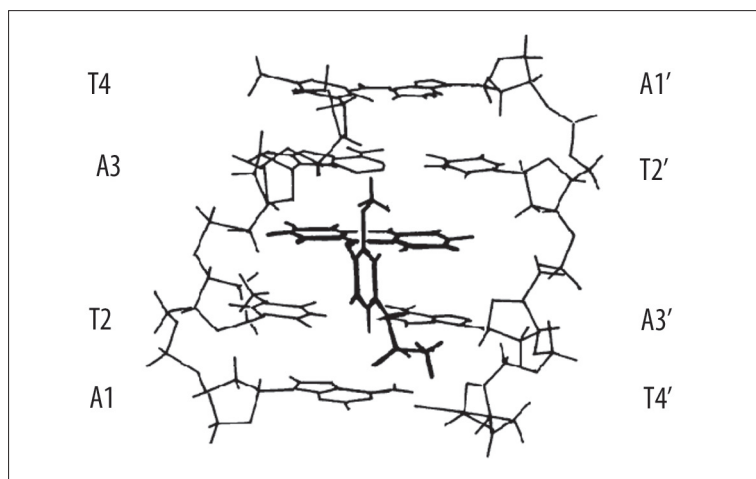
DNA w komórkach bakteryjnych i w komórkach ssaków [5,42]. Na podstawie badań korelacyjnych udowodniono, że to właśnie zdolność do tworzenia wiązań sieciujących jest odpowiedzialna za aktywność biologiczną 1-nitroakrydyn [56].

9-ANILINOAKRYDINY, AMSAKRYNA

Jedną z najważniejszych pochodnych z tej grupy o interesujących właściwościach biologicznych jest związek zsyntetyzowany na początku lat 70 ub.w. na Uniwersytecie w Auckland, w zespole kierowanym przez prof. Bruca Caina [11]. Jest to pochodna zwana Amsakryną (m-AMSA), która zawiera przyłączoną grupę anilinową w pozycji 9 pierścienia akrydynowego (ryc. 1). Związek ten jest stosowany w leczeniu ostrych białaczek [49,73] i przeciw nowotworom, które nabyły oporność na antracykliny i inne leki przeciwnowotworowe [47].

Amsakryna wiąże się niekowalencyjnie do DNA powodując zaburzenia struktury i funkcji materiału genetycznego [13]. Fizykochemiczne wiązanie m-AMSA do DNA jest stosunkowo słabe [71], stała wiązania w warunkach fizjologicznych jest rzędu 10^4 [M⁻¹], dodatkowo związek bardzo szybko (<10 ms) oddysocjuje z kompleksów DNA [26]. Dla porównania stała wiązania antybiotyków przeciwnowotworowych, takich jak adriamycyna, daunorubicyna są rzędu 10^6 – 10^7 [M⁻¹] [20,58]. W latach 80. ub.w., wykazano, że Amsakryna w odróżnieniu od innych pochodnych 9-aminoakrydyny wiąże się do DNA w sposób kooperatywny, czyli wiązanie pierwszej cząsteczki związku ułatwia przyłączenie się następnych [30]. Dodatkowo badania Wadkinsa i Gravesa wykazały, że pochodna ta ma większe powinowactwo w stosunku do fragmentów DNA bogatych w pary AT lub AC•GT [14,71]. Zaproponowany model wiązania się Amsakryny do DNA [73] zakłada, że płaska struktura pierścienia akrydynowego leży płasko między parami zasad dwuniciowej helisy, a podstawnik anilinowy lokuje się w mniejszym rowku. Schemat takiego wiązania przedstawiono na ryc. 5. Grupa metanosulfonamidowa w przypadku m-AMSA jest zdolna do tworzenia wiązań wodorowych z zasadami wyścielającymi mały rowek DNA. Przedstawiony sposób ułożenia cząsteczki potwierdzono metodami modelowania molekularnego oraz magnetycznym rezonansem jądrowym [14,70].

Zdolność związków do interkalacji wydaje się niezbędną cechą anilinokrydyn o dużej aktywności biologicznej. Badania Denny'ego i wsp. wykazały, że gdy w pozycji 3 lub 4 szkieletu Amsakryny obecny jest podstawnik tert-butylowy (stanowiący dużą objętościowo zawadę steryczną) nie dochodzi do interkalacji do DNA, co skutkuje znikomą aktywnością przeciwnowotworową takiej pochodnej [25]. Jednak tworzenie kompleksu interkalator/DNA nie jest wystarczające do wystąpienia aktywności biologicznej związku. Analog Amsakryny, o-AMSA, który wykazuje prawie 2-krotnie większe powinowactwo do DNA [70]



Ryc. 5. Model wiązania m-AMSA do DNA [73]

nie jest aktywny biologicznie. Obecnie przyjmuje się mechanizm przeciwnowotworowego działania Amsakryny, który zakłada, że to zdolność do blokowania kompleksu topoiizomerazy II z DNA jest odpowiedzialna za efekt cytotoksyczny wywołany przez lek [48,61,67].

PIRAZOLOAKRYDYN

Kolejną ciekawą grupą pochodnych akrydyny o właściwościach przeciwnowotworowych są pirazoloakrydyny (ryc. 1). Przeprowadzone badania wskazały, że związki te wykazują dużą aktywność cytotoksyczną *in vitro* oraz przeciwnowotworową *in vivo* [38]. Pirazoloakrydyny są aktywne przeciwko nowotworom litym, komórkom nowotworowym rosnącym w warunkach niedotlenienia oraz komórkom wykazującym oporność wielolekową MDR. Opierając się na strukturze związków i na badaniach dotyczących zdolności wypierania bromku etydyny z kompleksu interkalacyjnego z DNA, można stwierdzić, że związki te interkalują do DNA [63]. Podobnie jak inne związki interkalujące z grupy akrydyn pirazoloakrydyny hamują aktywność enzymu topoiizomerazy II, obserwowaną zarówno w warunkach komórkowych, jak i bezkomórkowych.

IMIDAZOAKRYDYN

W Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej od wielu lat poszukuje się nowych związków o właściwościach przeciwnowotworowych. Rezultatem prowadzonych prac w zespole pod kierunkiem prof. Jerzego Konopy była synteza grupy pochodnych imidazoakrydonu (ryc. 1, 7), które wykazują aktywność cytotoksyczną *in vitro* i przeciwnowotworową *in vivo* [17,19]. Właściwości biologiczne imidazoakrydonów zależą od dwóch czynników strukturalnych:

- struktury chemicznej łańcucha bocznego,
- obecności oraz rodzaju podstawnika w pozycji 8 pierścienia akrydynowego [52].

Badania aktywności przeciwnowotworowej imidazoakrydonów [16], wykazały że pochodne zawierające grupę hydroksylową w pozycji 8 pierścienia imidazoakrydynowego mają dużo większą aktywność niż związki bez podstawnika hydroksylowego lub z podstawnikiem w innej pozycji pierścienia [19,44]. Wykazano również, że obecność

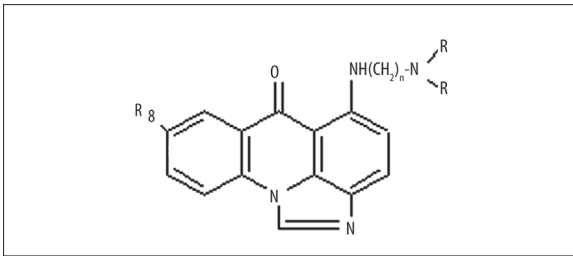
alkilowego łańcucha bocznego w pozycji 5 pierścienia jest kluczowa dla dobrej skuteczności tych związków w terapii przeciwnowotworowej. Imidazoakrydony wykazują dużą, zróżnicowaną aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek nowotworowych w modelach przesiewowych *in vitro* (białaczka L1210 [19], nowotwór płuc DC-3F [66]) oraz *in vivo* (białaczka P388 [16], raki jelita grubego Co26 i Co38 [44]).

Wstępne badania mechanizmu działania imidazoakrydonów wykazały, iż związki te tworzą niekowalencyjne kompleksy z dwuniciowym DNA dzięki płaskiej strukturze pierścienia akrydynowego [27,28]. Świadczą o tym zmiany w widmach absorpcyjnych (przesunięcie batochromowe i hipochromowe) i fluorescencyjnych, a także wzrost stabilności termicznej dwuniciowego DNA. Utworzenie niekowalencyjnego kompleksu nie jest jednak wystarczające do wywołania efektu terapeutycznego [39]. Zaproponowano więc hipotezy, wskazujące, że związki z tej grupy mogą się łączyć po metabolicznej aktywacji z grupami nukleofilowymi w komórce, w tym także z centrami nukleofilowymi DNA. Wstępne badania metabolizmu imidazoakrydonów w modelowych układach enzymatycznych udowodniły, że związki te ulegają reakcjom powodującym istotne zmiany w chromoforze i/lub łańcuchu bocznym cząsteczki [50]. Wykazano, że obecność w pozycji 5 pierścienia imidazoakrydonu łańcucha diaminoalkilowego jest niezbędna do dużej aktywności przeciwnowotworowej. Z badań np. prof. Składanowskiego wynika, że łańcuch ten może być odpowiedzialny za międzyłańcuchowe sieciowanie DNA [64].

Przeprowadzone dotychczas badania nad mechanizmem działania imidazoakrydonów dowodzą, że związki te hamują biosyntezę makromolekuł komórkowych w komórkach nowotworowych [29], mogą blokować „rozszerzalne” kompleksy topoiizomerazy II z DNA [66] oraz wywołują nieodwracalny blok w fazie G2 cyklu komórkowego [4].

Najbardziej obiecującym związkiem z tej grupy jest pochodna oznaczona symbolem C-1311, syntetyzowana w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej. Pochodna ta została skierowana do II fazy badań klinicznych, prowadzonych przez Europejską Organizację do Badań i Leczenia Raka (EORTC). C-1311 hamuje wzrost ksenoprzeszczepów na myszach bezgrasiczych: ludzkiego





Ryc. 6. Wzór strukturalny imidazoakrydonów

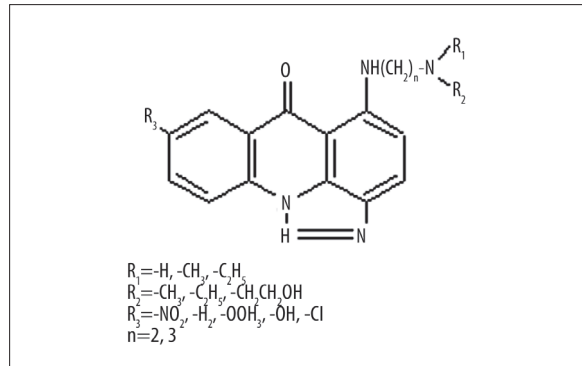
raka jelita grubego HT-29 [10], a także ludzkiego raka piersi. Wzrastające zainteresowanie imidazokrydonami jako potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi jest podstawą do większego zainteresowania się mechanizmem biologicznej aktywności tych związków.

TRIAZOLOAKRYDONY

Kolejną, ciekawą grupą związków należących do pochodnych akrydyny są triazoloakrydony. Związki te zsyntetyzowano w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Politechniki Gdańskiej. Triazoloakrydony to pochodne akrydyny, zawierające oprócz struktury trójcyklicznej dodatkowy pierścień triazolowy (ryc. 7). Grupa triazoloakrydonów obejmuje związki, które różnią się między sobą podstawnikami w pozycji C-5 i C-8 [39]. Pochodne te charakteryzują się szerokim zakresem właściwości biologicznych.

Triazoloakrydony wykazują dużą aktywność cytotoksyczną w modelach przesiewowych w stosunku do linii komórek nowotworowych *in vitro*, a także dużą aktywność przeciwnowotworową w stosunku do nowotworów ludzkich, takich jak białaczka P388, czy czerniak B16 [18,23].

Najbardziej obiecującym związkiem z tej grupy jest związek oznaczony symbolem C-1305, który został wybrany do początkowej fazy badań przedklinicznych. C-1305 stabilizuje powstawanie kompleksów rozszczepialnych pomiędzy topoizomerazą II i DNA w warunkach *in vitro*, jak i w komórkach nowotworowych [65,72]. Kompleksy



Ryc. 7. Wzór strukturalny triazoloakrydonów

te są selektywnie toksyczne w stosunku do komórek nowotworowych z uszkodzonymi genami supresorowymi *p53* i *p21*. Związek C-1305 indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M, a następnie apoptozę komórek nowotworowych [3].

Triazoloakrydony interkalują do DNA, jednak zdolność ta nie jest najważniejsza dla aktywności biologicznej tych związków. Po początkowej metabolicznej aktywacji aktywne postacie związku mają zdolność do sieciowania DNA. To właśnie ta cecha odpowiada za aktywność biologiczną [39]. Ponadto wykazano, że związek C-1305 ma większe powinowactwo do regionów GC- niż AT-DNA, indukując swoiste i rzadkie zmiany strukturalne w tripletach guaninowych DNA, które prawdopodobnie odgrywają ważną rolę w aktywności cytotoksycznej i przeciwnowotworowej tego związku.

Podsumowując akrydyny są bardzo interesującymi związkami, jednak mimo intensywnych badań w zakresie mechanizmu działania pochodnych akrydyny, wciąż jesteśmy daleko od jednoznacznego stwierdzenia jakie właściwości związków z tej grupy odpowiadają za ich aktywność biologiczną. Dlatego możliwie szczegółowe poznanie natury i rodzaju oddziaływań odpowiedzialnych za powstawanie, trwałość i strukturę kompleksów pochodnych akrydyny z DNA jest podstawowe dla racjonalnego projektowania leków przeciwnowotworowych na bazie układu akrydynowego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ascenzi P., Colosanti M., Fasano M., Bertolini A.: Stabilization of the T-state of human hemoglobin by proflavine, an antiseptic drug. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1999; 47: 991–995
- [2] Aslanoglu M.: Electrochemical and spectroscopic studies of the interaction of proflavine with DNA. *Anal. Sci.*, 2006; 22: 439–443
- [3] Augustin E., Moś-Rompa A., Skwarska A., Witkowski J.M., Konopa J.: Induction of G2/M phase arrest and apoptosis of human leukemia cells by potent antitumor triazoloacridinone C-1305. *Biochem. Pharmacol.*, 2006; 72: 1668–1679
- [4] Augustin E., Wheatley D.N., Lamb J., Konopa J.: Imidazoacridinones arrest cell-cycle progression in the G2 phase of L1210 cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1996; 38: 39–44
- [5] Bartoszek A., Dackiewicz P., Składanowski A., Konopa J.: *In vitro* DNA crosslinking by ledakrin, an antitumor derivative of 1-nitro-9-aminoacridine. *Chem. Biol. Interact.*, 1997; 103: 141–151
- [6] Biver T., Secco F., Tine M.R., Venturini M.: Equilibria and kinetics of the intercalation of Pt-proflavine and proflavine into calf thymus DNA. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003; 418: 63–70
- [7] Blade A., Peacocke A.R.: The interaction of aminoacridines with nucleic acids. *Biopolymers*, 1968; 6: 1225–1253
- [8] Bradley D.F., Wolf M.K.: Aggregation of dyes bound to polyanions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1959; 45: 944–952
- [9] Bratkowska-Seniów B., Dziedzic J., Fengler I., Studen W., Szymaniec S., Wysocka M.: Morphologic blood pattern in patients treated with ledakrin. *Mater. Med. Pol.*, 1976; 8: 295–301
- [10] Burger A.M., Double J.A., Konopa J., Bibby M.C.: Preclinical evaluation of novel imidazoacridinone derivatives with potent activity against experimental colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 1996; 74: 1369–1374
- [11] Cain B.F., Atwell G.J., Denny W.A.: Potential antitumor agents. 16,4'-(Acridin-9-ylamino)methanesulfonanilides. *J. Med. Chem.*, 1975; 18: 1110–1117
- [12] Cain B.F., Atwell G.J.: Potential antitumor agents. 20. Structure-activity-site relationships for the 4'-(9-acridinylamino)alkanesulfonanilides. *J. Med. Chem.*, 1976; 19: 1409–1416
- [13] Cassileth P.A., Gale R.P.: Amsacrine: a review. *Leuk. Res.*, 1986; 10: 1257–1265
- [14] Chen K.X., Gresh N., Pullman B.: Energetics and stereochemistry of DNA complexation with the antitumor AT specific intercalators tirore and m-AMSA. *Nucleic Acids Res.*, 1988; 16: 3061–3073

- [15] Chen T.K., Fico R., Canellakis E.S.: Diacridines, bifunctional intercalators. Chemistry and antitumor activity. *J. Med. Chem.*, 1978; 21: 868–874
- [16] Cholody W.M., Horowska B., Paradziew-Lukowicz J., Martelli S., Konopa J.: Structure-activity relationship for antineoplastic imidazoacridinones: synthesis and antileukemic activity *in vivo*. *J. Med. Chem.*, 1996; 39: 1028–1032
- [17] Cholody W.M., Martelli S., Paradziew-Lukowicz J., Konopa J.: 5-[(Aminoalkyl)amino]-imidazo[4,5,1-de]acridin-6-ones as a novel class of antineoplastic agents. Synthesis and biological activity. *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 49–52
- [18] Cholody W.M., Martelli S., Konopa J.: 8-Substituted 5-[(aminoalkyl)amino]-6H-v-triazolo[4,5,1-de]acridin-6-ones as potential antineoplastic agents. *J. Med. Chem.*, 1990; 33: 2852–2856
- [19] Cholody W.M., Martelli S., Konopa J.: Chromophore-modified antineoplastic imidazoacridinones. Synthesis and activity against murine leukemias. *J. Med. Chem.*, 1992; 35: 378–382
- [20] Cirilli M., Bachechi F., Ughetto G., Colonna F.P., Capobianco M.L.: Interactions between morpholinyl anthracyclines and DNA. The crystal structure of a morpholino doxorubicin bound to d(CGATACG). *J. Mol. Biol.*, 1993; 230: 878–889
- [21] Dasgupta S., Misra D.N.: Conformation of proflavine-bound DNA molecules. *Z. Naturforsch C.*, 1974; 29: 128–129
- [22] Demeunynck M., Charmantray F., Martelli A.: Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Curr. Pharm. Des.*, 2001; 7: 1703–1724
- [23] Denny W.A.: Acridine derivatives as chemotherapeutic agents. *Curr. Med. Chem.*, 2002; 9: 1655–1665
- [24] Denny W.A.: Chemotherapeutic effects of acridine derivatives. *Med Chem.*, 2004; 1: 257–266
- [25] Denny W.A., Twigden S.J., Baguley B.C.: Steric constraints for DNA binding and biological activity in the amsacrine series. *Anticancer Drug Des.*, 1986; 1: 125–132
- [26] Denny W.A., Wakelin L.P.: Kinetic and equilibrium studies of the interaction of amsacrine and anilino ring-substituted analogues with DNA. *Cancer Res.*, 1986; 46: 1717–1721
- [27] Dziegielewska J., Składanowski A., Konopa J.: Noncovalent binding of potent imidazoacridinones to DNA. *Ann Oncol.*, 1996; 7(Suppl. 1)
- [28] Dziegielewska J., Ślusarski B., Konitz A., Składanowski A., Konopa J.: Intercalation of imidazoacridinones to DNA and its relevance to cytotoxic and antitumor activity. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 63: 1653–1662
- [29] Dziegielewska J., Ślusarski B., Składanowski A., Konopa J.: Fizykochemiczne wiązanie się do DNA oraz hamowanie biosyntezy DNA i RNA przez związki z grupy imidazoakrydonów. XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Szczecin 1994; abs P34
- [30] Elmore R.H., Wadkins R., Graves D.E.: Cooperative binding of m-AMSA to nucleic acids. *Nucleic Acids Res.*, 1988; 16: 9707–9719
- [31] Filipiński J., Marczyński B., Sadzińska L., Chalupka G., Chorazy M.: Interactions of some nitro-derivatives of substituted 9-aminoacridine with DNA. *Biochim. Biophys. Acta*, 1977; 478: 33–43
- [32] Gieldanowski J., Patkowski J., Szaga B., Teodorczyk J.: Preclinical pharmacologic investigations on 1-nitro-9-(dimethylaminopropylamino)-acridine and its N-oxide. I. Acute and subchronic activity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1972; 20: 399–417
- [33] Girousi S.T., Alexiadou D.K., Ioannou A.K.: An electroanalytical study of the drug proflavine. *Microchim. Acta*, 2008; 160: 435–439
- [34] Glazman-Kuśnierczyk H., Radzikowski C., Budzyński W., Paprocka M.: Studies on antitumor and myelotoxic effect of Ledakrin and its selected analogues. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1982; 30: 385–393
- [35] Gniazdowski M., Szmigiero L.: Nitracrine and its congeners – an overview. *Gen. Pharmacol.*, 1995; 26: 473–481
- [36] Gorlewska K., Mazerska Z., Sowiński P., Konopa J.: Products of metabolic activation of the antitumor drug ledakrin (nitracrine) *in vitro*. *Chem. Res. Toxicol.*, 2001; 14: 1–10
- [37] Graves D.E., Velea L.M.: Intercalative binding of small molecules to nucleic acids. *Curr. Org. Chem.*, 2000; 4: 915–929
- [38] Jackson R.C., Sebolt J.S., Shillis J.L., Leopold W.R.: The pyrazoloacridines: approaches to the development of a carcinoma-selective cytotoxic agent. *Cancer Invest.*, 1990; 8: 39–47
- [39] Koba M., Konopa J.: Interactions of antitumor triazoloacridinones with DNA. *Acta Biochim. Pol.*, 2007; 54: 297–306
- [40] Konopa J., Koldej K., Pawlak J.W.: Covalent binding of 1-nitro-9-(3-dimethyl-n-propylamino) acridine, a new antitumor drug, to DNA of Ehrlich ascites tumor cells *in vivo*. *Chem. Biol. Interact.*, 1976; 13: 99–103
- [41] Konopa J., Ledóchowski A., Matuszkiewicz A., Jereczek-Morawska E.: *In vitro* studies on the cytotoxic properties of 9-amino-nitroacridine derivatives. *Neoplasma*, 1969; 16: 171–179
- [42] Konopa J., Pawlak J.W., Pawlak K.: The mode of action of cytotoxic and antitumor 1-nitroacridines. III. *In vivo* interstrand cross-linking of DNA of mammalian or bacterial cells by 1-nitroacridines. *Chem. Biol. Interact.*, 1983; 43: 175–197
- [43] Krzyżowska-Gruca S., Gruca S., Kwaśniewska-Rokicińska C., Vorbrodt A.: Nuclear and nucleolar ultrastructural lesions induced by 1-nitro-9-aminoacridine (C-283) in human ovarian carcinoma cells. *Eur. J. Cancer*, 1973; 9: 785–788
- [44] Kuśnierczyk H., Chołody W.M., Paradziew-Lukowicz J., Radzikowski C., Konopa J.: Experimental antitumor activity and toxicity of the selected triazolo- and imidazoacridinones. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1994; 42: 415–423
- [45] Ledóchowski A.: Ledacrin - anticancerous medicine 1-nitro-9-(3-dimethylaminopropylamino)-acridine-2HCl·H₂O. *Mater. Med. Pol.*, 1976; 8: 237–251
- [46] Ledóchowski A., Ledóchowski Z., Stefańska B., Radzikowski C.: Patent polski Nr P. 104655
- [47] Legha S.S., Keating M.J., McCredie K.B., Bodey G.P., Freireich E.J.: Evaluation of AMSA in previously treated patients with acute leukemia: results of therapy in 109 adults. *Blood*, 1982; 60: 484–490
- [48] Marsh K.L., Willmore E., Tinelli S., Cornarotti M., Meczes E.L., Capranico G., Fisher L.M., Austin C.A.: Amsacrine-promoted DNA cleavage site determinants for the two human DNA topoisomerase II isoforms alpha and beta. *Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52: 1675–1685
- [49] Marsoni S., Wittes R.: Clinical development of anticancer agents – a National Cancer Institute perspective. *Cancer Treat. Rep.*, 1984; 68: 77–85
- [50] Mazerska Z., Augustin E., Dziegielewska J., Chołody M.W., Konopa J.: QSAR of acridines, III. Structure-activity relationship for antitumor imidazoacridinones and intercorrelations between *in vivo* and *in vitro* tests. *Anticancer Drug Des.*, 1996; 11: 73–88
- [51] Mazerska Z., Lukowicz J., Konopa J.: Antitumor activity of 1-nitro-9-aminoacridines including nitracrine against some ascitic experimental tumors. *Arzneimittelforschung*, 1990; 40: 472–477
- [52] Mazerski J., Muchewicz K.: The intercalation of imidazoacridinones into DNA induces conformational changes in their side chain. *Acta Biochim. Pol.*, 2000; 47: 65–78
- [53] Neidle S., Thurston D.E.: Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies. *Nat. Rev. Cancer*, 2005; 5: 285–296
- [54] Pawlak J.W., Konopa J.: *In vitro* binding of metabolically activated [14C]-ledakrin, or 1-nitro-9-14C-(3'-dimethylamino-N-propylamino) acridine, a new antitumor and DNA cross-linking agent, to macromolecules of subcellular fractions isolated from rat liver and HeLa cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1979; 28: 3391–3402
- [55] Pawlak J.W., Pawlak K., Konopa J.: The mode of action of cytotoxic and antitumor 1-nitroacridines. II. *In vivo* enzyme mediated covalent binding of a 1-nitroacridine derivative mammalian or bacterial cells. *Chem. Biol. Interact.*, 1983; 43: 151–173
- [56] Pawlak K., Pawlak J.W., Konopa J.: Cytotoxic and antitumor activity of 1-nitroacridines as an aftereffect of their interstrand DNA cross-linking. *Cancer Res.*, 1984; 44: 4289–4296
- [57] Piotrowska-Sowińska J.: Clinical observations of the ledakrin effects in treatment of patients with malignant neoplasms. *Mater. Med. Pol.*, 1976; 8: 266–272
- [58] Quigley G.J., Wang A.H., Ughetto G., van der Marel G., van Boom J.H., Rich A.: Molecular structure of an anticancer drug-DNA complex: daunomycin plus d(CpGpTpApCpG). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980; 77: 7204–7208
- [59] Radzikowski C.: Ledakrin – a new polish antitumor drug. *Mater. Med. Pol.*, 1976; 8: 56–57
- [60] Rizzo V., Sacchi N., Menozzi M.: Kinetic studies of anthracycline-DNA interaction by fluorescence stopped flow confirm a complex association mechanism. *Biochemistry*, 1989; 28: 274–282
- [61] Robinson M.J., Osheroff N.: Stabilization of the topoisomerase II-DNA cleavage complex by antineoplastic drugs: inhibition of enzyme-mediated DNA religation by 4'-(9-acridinylamino)methanesulfon-m-anisidide. *Biochemistry*, 1990; 29: 2511–2515



- [62] Rogalski E., Domagała J., Kolodziej J.: Results of combined treatment with lung tissue resection and simultaneous administration of ledakrin in bronchial carcinoma. *Mater. Med. Pol.*, 1976; 8: 311–315
- [63] Sebolt-Leopold J.S., Scavone S.V.: Biochemistry of the interaction between DNA and pyrazoloacridines, a series of biologically novel anti-cancer agents. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1991; 32: 334
- [64] Składanowski A.: Tworzenie międzyłańcuchowych wiązań sieciujących w DNA komórek nowotworowych przez antracykliny I pochodne aminoantrachinonu oraz znaczenie tego zjawiska dla biologicznego działania tych związków. Rozprawa Doktorska, Politechnika Gdańska, 1993
- [65] Składanowski A., Larsen A.K., Konopa J., Lemke K.: Inhibition of DNA topoisomerase II by antitumor triazoloacridinones *in vitro* and in tumor cells. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1999; 40: 681
- [66] Składanowski A., Plisov S.Y., Konopa J., Larsen A.K.: Inhibition of DNA topoisomerase II by imidazoacridinones, new antineoplastic agents with strong activity against solid tumors. *Mol. Pharmacol.*, 1996; 49: 772–780
- [67] Sorensen B.S., Sinding J., Andersen A.H., Alsner J., Jensen P.B., Westergaard O.: Mode of action of topoisomerase II-targeting agents at a specific DNA sequence. Uncoupling the DNA binding, cleavage and religation events. *J. Mol. Biol.*, 1992; 228: 778–786
- [68] Stallings W.C., Glusker J.P., Carrell H.L., Bogucka-Ledóchowska M., Ledóchowski A., Stezowski J.J.: Intercalation model for DNA-cross linking in a 1-nitro-9-aminoacridine derivative, an analog of the anti-tumor agent “ledakrin”(nitracrine). *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1984; 2: 511–524
- [69] Terzaghi E., Okada Y., Streisinger G., Emrich J., Inouye M., Tsugita A.: Change of a sequence of amino acids in phage T4 lysozyme by acridine-induced mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966; 56: 500–507
- [70] Wadkins R.M., Graves D.E.: Interactions of anilinoacridines with nucleic acids: effects of substituent modifications on DNA-binding properties. *Biochemistry*, 1991; 30: 4277–4283
- [71] Wadkins R.M., Graves D.E.: Thermodynamics of the interactions of m-AMSA and o-AMSA with nucleic acids: influence of ionic strength and DNA base composition. *Nucleic Acids Res.*, 1989; 17: 9933–9946
- [72] Węsierska-Gądek J., Schloffer D., Gueorguieva M., Uhl M., Składanowski A.: Increased susceptibility of poly(ADP-ribose) polymerase-1 knockout cells to antitumor triazoloacridone C-1305 is associated with permanent G2 cell cycle arrest. *Cancer Res.*, 2004; 64: 4487–4497
- [73] Winton E.F., Hearn E.B., Vogler W.R., Johnson L., Logan T., Raney M.: Amsacrine in refractory adult acute leukemia: a pilot study of the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer Treat. Rep.*, 1983; 67: 977–980

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.