

CZU: 547.7::615.277.3

6-(2,4-DICLOROBENZOIL)-7-(2,4-DICLOROFENIL) INDOLO[3,4-*jk*]FENANTHRIDIN-5(4*H*)-ONA PREZINTĂ EFECTE ANTICANCER ȘI DE ȚINTIRE A STRUCTURILOR NON-CANONICE ALE ADN-ului

Elena GORINCIOI*, Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Fliur MACAEV

Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent*: elena.gorincioi@sti.usm.md

Introducere. Adresarea ADN-ului, și în special a structurilor sale non-canonice, cum ar fi G-cvadruplexele (G4), oferă o cale promițătoare pentru terapia cancerului prin modularea expresiei oncogenelor [1]. Unii liganzi specifici pot stabiliza structurile G4, prin aceasta manifestând un potențial sporit de influențare a genelor-cheie care intervin în apariția și dezvoltarea cancerului [2]. Noi am identificat recent compusul din titlu, conținând molecula fuzionată cu farmacofori de fenantridină și indolinonă, care a prezentat activitate antiproliferativă pe liniile celulare de glioblastom LN229 și carcinom pulmonar NCI-H460 [3].

Scopul lucrării. Evaluarea compusului din titlu ca ligand ADN-specific pentru recunoașterea a două structuri diferite de ADN G4, prin metoda spectroscopiei dicroismului circular (CD).

Material și metode. Sinteza compusului din titlu a fost realizată utilizând protocolul descris [4]. Secvențele de ADN G4 utilizate: 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT-3' (htG4)- mostră comercială, Metabion AG (Planegg, Germania) și 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT-3' (M2 G4)- mostră sintetizată pe sintetizator H-8 (K&A LaborGeräte) cu utilizarea chimiei fosforamidit standard, urmată de deprotecție cu amoniac apos [5]. Spectrele CD au fost înregistrate pe un spectrofotometru Chirascan Plus (Applied Photophysics Ltd., Leatherhead, Surrey, Marea Britanie).

Rezultate. Studiile interacțiunilor dintre compusul din titlu și ADN G4 cu două topologii diferite: 1) telomeric uman de structură hibridă [3+1] (htG4) și 2) M2 G4 cu catena paralelă au fost realizate prin experimente de titrare CD. Acestea au demonstrat, că compusul recunoaște în mod selectiv structurile G4, contrar cazului ADN-ul duplex [3], prezentând modele distincte de legare pentru ambele secvențe G4 testate. În special, în spectrele CD ale htG4, compusul a crescut intensitatea benzii pozitive la 290 nm, sugerând stabilizarea G4 prin interacțiuni de stivuire cu tetradele acestuia. Dimpotrivă, la titrarea M2 G4 cu compusul din titlu, a fost observată o scădere a benzilor caracteristice ale G4 (265 nm pozitivă și 243 nm negativă), indicând asupra interacțiunilor care cel mai probabil destabilizează structura G4 [6].

Concluzii. Cercetarea a confirmat, că compusul din titlu are potențial de legare și stabilizare în mod selectiv a conformațiilor non-canonice ale ADN-ului de structură G4, ceea ce este un succes promițător vizând terapia țintită în oncologie.

Cuvinte-cheie. Anticancer, ADN, G-quadruplex, spectroscopie, dicroism circular.

Bibliografie.

1. R. Palchaudhuri, P.J. Hergenrother. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007, 18, 497–503.
2. J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian. *Trends Chem.* 2020, 2, 123–136.
3. E. Gorincioi, V. Pogrebnoi, D. Iunac, G. Balan, A. Rotaru, N. Sucman, F. Macaev. The 10th ed. of MSCMP-2024 int. conf., Chișinău, Moldova, October 1-4, 2024, Book of Summaries, pag. 107.
4. V. Pogrebnoi. PhD thesis, Institute of Chemistry of the ASM, 2017, 147 pag.
5. M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata et al. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 4301–4315.
6. J. Kypr, I. Kejnovska, D. Renciuik et al. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, 1713–1725.

Mulțumiri: Autorii aduc mulțumiri subprogramului 010601 finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova și Dr. M. Trajkovski de la Centrul Sloven de RMN din or. Ljubljana, Slovenia pentru oferirea secvenței de M2 G4 ADN.

CZU: 547.7::615.277.3

6-(2,4-DICHLOROBENZOYL)-7-(2,4-DICHLOROPHENYL)INDOLO[3,4-*jk*]PHENANTHRIDIN-5(4*H*)-ONE PRESENTS ANTICANCER AND TARGETING THE NON-CANONICAL DNA STRUCTURES EFFECTS

Elena GORINCIOI*, Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Fliur MACAEV

Institute of Chemistry, Moldova State University

Corresponding author*: elena.gorincioi@sti.usm.md

Introduction. Targeting DNA, especially *via* non-canonical structures such as G-quadruplexes (G4s), offers a promising route for cancer therapy by modulating oncogene expression [1]. Specific ligands can stabilize G4 structures, potentially influencing key cancer-related genes [2]. We have recently identified the title-compound, containing a fused molecule with phenanthridine and indolinone pharmacophores that showed antiproliferative activity in Glioblastoma LN229 and Lung Carcinoma NCI-H460 cell lines [3].

Aim of the work. Evaluation of the title compound as a plausible specific DNA binder for recognizing two different G4 DNA structures by circular dichroism (CD) spectroscopy.

Material and methods. Synthesis of the title compound has been performed by using a described protocol [4]. The used G4 DNA sequences: 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT- 3' (htG4)- commercial sample, Metabion AG (Planegg, Germany) and 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT- 3' (M2 G4)- synthesized on H-8 synthesizer (K&A LaborGeräte) with the use of standard phosphoramidite chemistry, followed by deprotection with aqueous ammonia [5]. CD spectra were recorded using a Chirascan Plus spectrophotometer (Applied Photophysics Ltd., Leatherhead, Surrey, UK).

Results. Binding studies between the title compound and DNA comprising two different G4 topologies: the human telomeric hybrid [3+1] (htG4) and the parallel-stranded M2 G4 were assessed by CD titration experiments. They indicate that compound selectively recognizes G4 structures over duplex DNA [3], showing distinct binding patterns for both

tested G4 sequences. Particularly, in the CD spectra of htG4, compound increased the positive band intensity at 290 nm, suggesting G4 stabilization through stacking interactions with its G-tetrads. For M2 G4, however, a dose-dependent decrease in characteristic G4 bands (265 nm positive, 243 nm negative) was observed, indicating end-stacking interactions that more likely destabilize the G4 structure [6].

Conclusions. We demonstrate that title compound has potential to selectively bind and stabilize specific non-canonical DNA G4 structures, being a promising step toward targeted cancer therapies.

Key-words. Anticancer, DNA, G-quadruplex, circular dichroism, spectroscopy.

Bibliography.

1. R. Palchaudhuri, P.J. Hergenrother. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007, 18, 497–503.
2. J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian. *Trends Chem.* 2020, 2, 123–136.
3. E. Gorincioi, V. Pogrebnoi, D. Iunac, G. Balan, A. Rotaru, N. Sucman, F. Macaev. The 10th ed. of MSCMP-2024 int. conf., Chișinău, Moldova, October 1-4, 2024, Book of Summaries, pag. 107.
4. V. Pogrebnoi. PhD thesis, Institute of Chemistry of the ASM, 2017, 147 pag.
5. M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata et al. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 4301–4315.
6. J. Kypr, I. Kejnovska, D. Rencuk et al. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, 1713–1725.

Acknowledgements. Authors thank the subprogram 010601 funded by Ministry of Education and Research of Rep. of Moldova and Dr. M. Trajkovski from Slovenian NMR centre (Ljubljana, Slovenia) for providing the M2 G4 DNA sequence.

AUTHORS' ORCID

Elena Gorincioi	https://orcid.org/0000-0002-5087-2777
Natalia Sucman	https://orcid.org/0000-0001-8733-3040
Vsevolod Pogrebnoi	https://orcid.org/0000-0002-4882-3140
Fliur Macaev	https://orcid.org/0000-0002-3094-1990