



Српско друштво за имунологију,  
молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ  
СРПСКИ  
КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ  
МЕДИЦИНЕ  
THE SECOND  
SERBIAN  
MOLECULAR  
MEDICINE  
CONGRESS  
КЊИГА  
САЖЕТАКА  
ABSTRACT  
BOOK**

Фоча, 2023  
Foca, 2023

Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**  
**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR MEDICINE CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**ДРУГИ СРПСКИ КОНГРЕС  
МОЛЕКУЛСКЕ МЕДИЦИНЕ**

**THE SECOND SERBIAN MOLECULAR  
MEDICINE CONGRESS**

**Издавач:**  
Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину, Крагујевац

**Publisher:**  
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine, Kragujevac

**За издавача:**  
Небојша Арсенијевић

**For the publisher:**  
Nebojsa Arsenijevic

**Уредник:**  
Небојша Арсенијевић

**Editor:**  
Nebojsa Arsenijevic

**Штампа:**  
Српско друштво за имунологију, молекулску  
онкологију и регенеративну медицину

**The press:**  
Serbian Society for Immunology, Molecular Oncology  
and Regenerative Medicine

**Тираж:** 30

**Circulation:** 30

ISBN 978-86-904000-2-7





Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину  
Академија наука и умјетности Републике Српске  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Медицински факултет у Фочи Универзитета у Источном Сарајеву  
Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ДРУГИ THE SECOND  
СРПСКИ SERBIAN  
КОНГРЕС MOLECULAR  
МОЛЕКУЛСКЕ MEDICINE  
МЕДИЦИНЕ CONGRESS**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

**КЊИГА САЖЕТАКА  
ABSTRACT BOOK**

Фоча, 6-8. октобра 2023. / October, 6-8. 2023. Foca

# IN VITRO БИОЛОШКА ЕВАЛУАЦИЈА АНАЛОГА DI- TERT-БУТИЛФЕНОЛА НА БАЗИ P-КАРБОРАНА

Сања Јелача<sup>1</sup>, Себастијан Браун<sup>2</sup>, Сања Мијатовић<sup>1</sup>, Евамарија Хеј-Хокинс<sup>2</sup>,  
Данијела Максимовић-Иванић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од Националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Београд, Србија  
<sup>2</sup>Институт за неорганску хемију, Универзитет у Лајпцигу, Лајпциг, Немачка

## САЖЕТАК

Таргетовање медијатора инфламације као што су циклооксигеназа-2 (COX) и 5-липоксигеназа (5-LO) може бити обећавајућа стратегија у лечењу канцера. У циљу побољшања селективности, карборан је уграђен у комерцијалне двоструке инхибиторе COX-2/5-LO. У овој студији, процењена је антитуморска активност деривата di-tert-бутилфенола (R-830, КМЕ-4, Е-5110, and S-2474) и њихових одговарајућих аналога карборана (R-830-Сб, КМЕ-4-Сб, Е-5110-Сб, S-2474-Сб) на панелу хуманих хелијских линија рака (A375, A549, HCT116, HT-29, and MDA-MB-231). Третман дериватима di-tert-бутилфенола смањило је вијабилност свих хелија рака на дозно зависан начин након 72 h. Истовремено, уградња p-карборан групе је резултирала смањењем цитотоксичног потенцијала за све тестиране аналоге карборана, осим R-830-Сб. Стога су за даље испитивање потенцијалног механизма деловања одабрани R-830 и његов карборан аналог R-830-Сб. За разлику од R-830, његов карборански пандан није утицао на вијабилитет хелија примарног перитонеалног ексудата, што указује да је уградња карборана побољшала селективност према малигном фенотипу. Смањење вијабилности туморских хелија изазвано R-830-Сб је праћено губитком деобног потенцијала, док је одређени проценат HCT116 хелија био подвргнут програмираној хелијској смрти зависном од каспаза. Паралелно, флуоресцентна микроскопија је открила присуство бројних хелија са абнормалним нуклеусима и кондензованим хроматином. Даље, обустављање аутофагије употребом инхибитора аутофагије 3-метил аденина (3-МА) и хлорокина, открило је цитопротективну улогу овог процеса, компромитујући активност лека. Сви уочени ефекти били су праћени смањењем производњом реактивних врста кисеоника и азота (ROS/RNS) што указује на поремећен редокс статус хелија као одговор на третман. Узевши заједно, аналог R-830-Сб на бази карборана је обећавајући кандидат за даљу процену антитуморског ефекта *in vivo*.

**Кључне речи:** карборан, циклооксигеназа, липоксигеназа, канцер, апоптоза

**Рад је публикован:** Braun S, Jelača S, Laube M, George S, Hofmann B, Lönnecke P, Steinhilber D, Pietzsch J, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Hey-Hawkins E. Synthesis and In Vitro Biological Evaluation of p-Carborane-Based Di-tert-butylphenol Analogs. *Molecules*. 2023 Jun 4;28(11):4547. doi: 10.3390/molecules28114547. (IF=4.972)

**Истраживање је финансирано средствима:** Ово истраживање је финансирано од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (бр. 451-03-47/2023-01/200007).

# IN VITRO BIOLOGICAL EVALUATION OF P-CARBORANE-BASED DI-*TERT*-BUTYLPHENOL ANALOGS

Sanja Jelača<sup>1</sup>, Sebastian Braun<sup>2</sup>, Sanja Mijatović<sup>1</sup>, Evamarie Hey-Hawkins<sup>2</sup>,  
Danijela Maksimović-Ivanić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković",  
National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Institut für Anorganische Chemie, Universität Leipzig, Leipzig, Germany

## ABSTRACT

Targeting inflammatory mediators, such as cyclooxygenase-2 (COX) and 5-lipoxygenase (5-LO), may be a promising strategy for the treatment of cancer. To improve the selectivity, a carborane moiety was incorporated into known dual COX-2/5-LO inhibitors. In the present study, we have evaluated the antitumor activity of di-*tert*-butylphenol derivatives (R-830, KME-4, E-5110, and S-2474) and their respective *p*-carborane analogs (R-830-Cb, KME-4-Cb, E-5110-Cb, and S-2474-Cb) on a panel of human cancer cell lines (A375, A549, HCT116, HT-29, and MDA-MB-231). Treatment with di-*tert*-butylphenol derivatives decreased the viability of all cancer cells in a dose-dependent manner after 72 h. At the same time, incorporation of a *p*-carborane moiety resulted in diminished cytotoxic potential for all tested carborane analogs, except R-830-Cb. Thus, for further investigation of the potential mechanism of action, R-830 and its *p*-carborane analog R-830-Cb were selected. Differently to R-830, its carborane counterpart did not affect the viability of primary peritoneal exudate cells, indicating that incorporation of the carborane cage improved selectivity toward the malignant phenotype. Tumor cell viability decrease triggered by R-830-Cb was followed by a loss of dividing potential, while a certain percentage of HCT116 cells was subjected to caspase-dependent programmed cell death. In parallel, fluorescent microscopy revealed the presence of numerous cells with abnormally shaped nuclei and condensed chromatin. Furthermore, abolishment of the autophagy using autophagy inhibitors 3-methyladenine (3-MA) and chloroquine, revealed a cytoprotective role of this process, compromising the activity of the drug. All observed effects were accompanied by reduced production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) indicating a disturbed redox status of the cells in response to the treatment. Taken together, carborane-based analog R-830-Cb is a promising candidate for further assessment of the antitumor effect *in vivo*.

**Key words:** carboranes, cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase, cancer, apoptosis

**The paper is published:** Braun S, Jelača S, Laube M, George S, Hofmann B, Lönnecke P, Steinhilber D, Pietzsch J, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D, Hey-Hawkins E. Synthesis and In Vitro Biological Evaluation of *p*-Carborane-Based Di-*tert*-butylphenol Analogs. *Molecules*. 2023 Jun 4;28(11):4547. doi:10.3390/molecules28114547. (IF=4.972)

**Funding:** This research was funded by the Ministry of Science, Technological Development, and Innovation of the Republic of Serbia, grant number 451-03-47/2023-01/200007.