

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej były synteza oraz analiza spektroskopowa i spektrometryczna pochodnych związków pochodzenia naturalnego – iwermektiny i monenzyny. Ponadto, otrzymane analogi zostały zbadane pod kątem ich aktywności przeciwnowotworowej i/lub przeciwpasożytniczej wobec różnorodnych linii komórkowych ludzkich nowotworów oraz modelowych gatunków pasożytów chorobotwórczych (testy *in vitro*), co pozwoliło na określenie korelacji pomiędzy strukturą tych związków a ich aktywnością biologiczną.

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej są odpowiedzią na najważniejsze wyzwania współczesnej nauki i medycyny stawiane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Zgodnie z prognozami WHO liczba nowych zachorowań na choroby nowotworowe będzie w następnych latach dynamicznie wzrastać, osiągając poziom około 30 milionów przypadków w 2040 roku.

Rozwój lekoopornych form pasożytów może z kolei w przyszłości znacząco utrudnić leczenie między innymi malarii – najbardziej śmiertelnej choroby pasożytniczej na świecie – oraz śpiączki afrykańskiej należącej do grupy tzw. zaniedbanych chorób tropikalnych. W świetle tych doniesień konieczne jest zatem poszukiwanie nowych kandydatów na leki, szczególnie do walki ze wspomnianymi powyżej chorobami.

Za obiekty moich badań wybrałem iwermektynę i monenzynę – związki pochodzenia naturalnego wykazujące szerokie spektrum właściwości biologicznych. Ich zastosowanie w medycynie i/lub weterynarii wynika z wyjątkowo wysokiej aktywności przeciwpasożytniczej. Ponadto, w przypadku obydwu związków udowodniono wysoką skuteczność w niszczeniu komórek nowotworowych obejmującą różne mechanizmy działania. Racjonalna modyfikacja struktury tych związków może doprowadzić do analogów o lepszym potencjale terapeutycznym (wyższej aktywności biologicznej i selektywności działania) niż związki wyjściowe.

Rozprawa doktorska obejmuje cykl siedmiu publikacji naukowych (I–VII) oraz komentarz do tych prac. W badaniach nad iwermektyną skupiłem się na modyfikacji chemicznej pozycji C13, która łączy fragment aglikonowy cząsteczki z komponentem cukrowym. W wyniku wieloetapowych syntez otrzymałem serię C13-*epi*-amidów iwermektiny oraz jej biokoniugatów z innymi związkami biologicznie aktywnymi. Ponadto, odkryłem nową,

nieznaną wcześniej reakcję przegrupowania układu heksahydrobenzofuranowego iwermektyny, która doprowadziła do otrzymania serii jej podwójnie modyfikowanych analogów.

W pracy eksperymentalnej nad modyfikacją chemiczną monenzyny skoncentrowałem się na modyfikacji jej w pozycjach C1 oraz C26. W efekcie otrzymałem biokoniugaty monenzyny z kationem trifenylofosfoniowym, tj. hybrydy mające celować w mitochondria komórek nowotworowych. Opracowanie metod syntezy C26-azydowej i C26-aminowej pochodnej monenzyny otworzyło z kolei zupełnie nowe możliwości syntetyczne, których efektem były C26-*N*-acylowane analogi oraz produkty makrocycliczne.

Analiza aktywności biologicznej pozwoliła zidentyfikować wysoce bioaktywne pochodne, które swoją skutecznością wielokrotnie przewyższyły związki wyjściowe. Przykładami mogą być nieprzegrupowany oraz przegrupowany amid 2-chloroacetylowy iwermektyny, które wykazały około 230-krotnie wyższą aktywność *in vitro* wobec pasożytów wywołujących śpiączkę afrykańską niż niemodyfikowana iwermektyna. Z kolei koniugat z artezunatem efektywnie hamował proliferację komórek nowotworowych użytych w testach oraz charakteryzował się brakiem cytotoksyczności wobec linii referencyjnej. Z drugiej strony, uretan *O*-fenylowy monenzyny okazał się około 8-krotnie bardziej aktywny w zwalczaniu pasożytów wywołujących malarię niż związek wyjściowy, osiągając wartość parametru IC₅₀ niższą niż 1 nM.

Przeprowadzone przeze mnie badania udowodniły, że modyfikacja chemiczna struktury iwermektyny i monenzyny jest obiecującą metodą na poszukiwanie nowych, bioaktywnych związków o wysokim potencjale przeciwnowotworowym oraz przeciwpasożytniczym. Wiele z przeprowadzonych badań, w tym ocena właściwości przeciwnowotworowych pochodnych iwermektyny, opracowanie reakcji jej przegrupowania bądź syntezy C26-azydku i C26-aminy monenzyny, zostały przeprowadzone po raz pierwszy. Stawia to swego rodzaju „drogowskaz”, który nie tylko może wskazać naukowcom nowe ścieżki badawcze, ale też udowadnia, że modyfikacje chemiczne znanych związków pochodzenia naturalnego nadal może być źródłem obiecujących rezultatów badawczych, nieoczekiwanych odkryć i inspiracji.