

Streszczenie w języku polskim

Przedmiotem rozprawy doktorskiej zatytułowanej „*Synteza, badania spektroskopowe i strukturalne oraz ocena właściwości przeciwnowotworowych nowych pochodnych kolchicyny*” była chemiczna modyfikacja kolchicyny w pozycji C(4) w pierścieniu A, w pozycji C(7) w pierścieniu B oraz w pozycji C(10) w pierścieniu C.

Kolchicyna jest głównym pseudoalkaloidem izolowanym z *Colchicum autumnale* i *Gloriosa superba*. Kolchicyna jest jedną z najstarszych substancji leczniczych znanych ludzkości. Klinicznie kolchicyna jest stosowana w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej, dnie moczanowej czy chorobie Behceta.

W rozprawie doktorskiej przedstawiono syntezę i właściwości mocznikowych, uretanowych, aminowych pochodnych kolchicyny i tiokolchicyny. W celu potwierdzenia struktury i określenia czystości otrzymanych związków wykorzystano techniki spektroskopowe np. spektrometrię mas (ESI-MS), spektroskopię w podczerwieni (FT-IR) oraz spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H NMR, ^{13}C NMR). W przypadku dwóch pochodnych kolchicyny wykonano dodatkowo analizę krystalograficzną we współpracy z prof. Janem Janczakiem z Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk.

We współpracy z naukowcami z polskich i zagranicznych ośrodków naukowych (zespołem prof. Joanny Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk, dr Alicją Urbaniak i prof. Timothy C. Chambersem z Zakładu Biochemii i Biologii Molekularnej na Uniwersytecie Nauk Medycznych w Arkansas, USA) przeprowadzono badania aktywności biologicznej nowych związków. Do oceny aktywności przeciwnowotworowej kolchicyny i jej pochodnych wykorzystano linie komórek ludzkich nowotworów. Dla kolchicyny i jej najaktywniejszych pochodnych wykonano analizę cyklu komórkowego oraz badanie wpływu na organizację mikrotubul w komórkach nowotworowych za pomocą metod immunofluorescencyjnych. Dodatkowo oceniono aktywność wybranych związków w stosunku do komórek pierwotnej ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz nowotworu piersi (BC) (badania *in vitro* i *ex vivo*).

Dzięki współpracy z prof. Jackiem Tuszyńskim z Wydziału Onkologii na Uniwersytecie Alberta w Kanadzie przeprowadzono dokowanie molekularne otrzymanych pochodnych kolchicyny do kolchicynowego miejsca wiążącego (ang. *colchicine binding site* CBS), zbadano ich interakcje z βI tubuliną w oraz obliczono energię wiązania otrzymanych związków z docelowym miejscem wiążącym w tubulinie.

Przeprowadzenie wszystkich wyżej wymienionych badań pozwoliło na zaobserwowanie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną otrzymanych związków (ang. *structure-activity relationship*).

Aktywność biologiczna pochodnych kolchicyny silnie zależy od chemicznej natury wprowadzonego łańcucha alifatycznego w pozycji C(7) czy C(10) oraz heteroatomu (Cl, Br, I) wprowadzonego w pozycji C(4). Najbardziej aktywnymi związkami okazały się pochodne niewielkich podstawników (krótkie łańcuchy alifatyczne). Uretanowe pochodne wykazywały dużo lepszą aktywność przeciwnowotworową niż pochodne mocznikowe czy aminowe.

Przedstawione badania w niniejszej rozprawie doktorskiej nad modyfikacją chemiczną znanego związku naturalnego - kolchicyny udowodniły jednoznacznie, że modyfikacja chemiczna tego związku może doprowadzić do analogów cechujących się większą cytotoksycznością i lepszą selektywnością działania oraz synergistycznym działaniem z wybranymi lekami przeciwnowotworowymi.