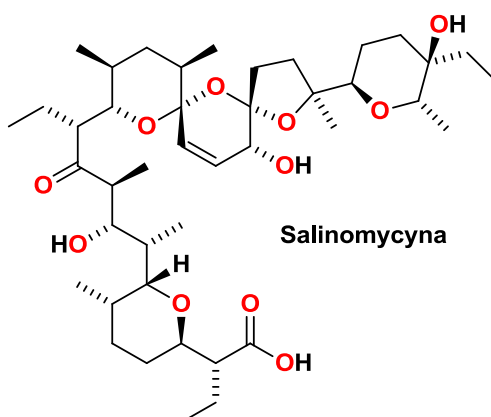


Streszczenie

Badania naukowe z ostatnich kilku lat udowodniły, że **salinomycyna**, naturalny antybiotyk polieterowy, hamuje namnażanie ludzkich komórek nowotworowych poprzez zatrzymanie ich cyklu komórkowego oraz doprowadza do ich śmierci poprzez indukowanie apoptozy. Ponadto wykazano cytotoksyczność salinomycyny wobec lekoopornych komórek nowotworowych, jak również macierzystych komórek nowotworowych. W literaturze chemicznej nie istniały jak dotąd prace poświęcone chemicznej modyfikacji salinomycyny.

Dlatego też głównym celem pracy doktorskiej było opracowanie wydajnych metod syntezy amidów oraz estrów salinomycyny oraz przeprowadzenie szczegółowych badań otrzymanych pochodnych przy użyciu różnych metod spektroskopowych oraz analizy rentgenostrukturalnej. Równie ważnym celem pracy było określenie aktywności biologicznej otrzymanych związków.



Testy aktywności przeciwnowotworowej zaplanowane zostały zarówno wobec lekowrażliwych, jak i lekoopornych ludzkich linii komórek nowotworowych. Ponadto zaplanowano testy aktywności przeciwdrobnoustrojowej, które wykonane miały być między innymi na standardowych szczepach bakterii Gram-dodatnich oraz na szpitalnych antybiotykoopornych szczepach gronkowca złocistego, których obecność stanowi obecnie bardzo poważny problem w szpitalach na całym świecie.

W ramach pracy doktorskiej opracowane zostały wydajne metody syntezy 66 różnorodnych pochodnych salinomycyny, które doprowadziły do otrzymania 39 amidów, 14 estrów oraz 13 *O*-acylowanych w pozycji C(20) pochodnych tego jonoforu.

Wykonane badania zdolności kompleksowania kationów jedno-, jak również dwuwartościowych przy użyciu spektrometrii masowej z jonizacją ESI pokazały, że pochodne

salinomycyny posiadają zdolność do tworzenia kompleksów z kationami metali zarówno pierwszej, jak i drugiej grupy pierwiastków chemicznych. Ustaliłem, że amidy oraz estry salinomycyny tworzą kompleksy z kationami litu, sodu, potasu, rubidu, cezu, magnezu, wapnia, strontu oraz baru o stechiometrii 1:1.

Pochodne salinomycyny poddane zostały testom na ich aktywność przeciwdrobnoustrojową we współpracy z naukowcami ze specjalistycznych krajowych i zagranicznych ośrodków badawczych. Badania te pozwoliły udowodnić, że niektóre pochodne salinomycyny wykazują aktywność przeciwbakteryjną, przeciwgruźliczą, przeciwwąglikową czy też aktywność wobec trypanosomatozy afrykańskiej. Dodatkowo wykazano, że salinomycyna oraz jej pochodne są związkami bakteriostatycznymi, a nie bakteriobójczymi, a przy tym nie wykazują genotoksyczności.

Wszystkie badane związki okazały się mniej lub bardziej aktywne cytostatycznie. Aktywność ta była różna w zależności od testowanej linii komórkowej oraz użytego związku. Z przeprowadzonych badań wynika, że wybrane pochodne salinomycyny przełamują (silniej lub umiarkowanie) oporność wielolekową komórek nowotworowych użytych w testach, zwłaszcza linii *LoVo/DX*, co sugeruje preferencyjne działanie otrzymanych związków wobec tego typu nowotworu. Zsyntezowane pochodne charakteryzowały się silniejszym przełamaniem lekooporności komórek *LoVo/DX* niż salinomycyna oraz związki referencyjne (cisplatyna oraz doksorubicyna), które są obecnie powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi.

Ponadto wykonane pomiary udowodniły, że większość amidów oraz estrów salinomycyny cechuje mniejsza toksyczność wobec prawidłowych komórek organizmu od powszechnie stosowanych leków cytostatycznych, czyli cisplatyny oraz doksorubicyny.

Wszystkie wykonane i opisane wyżej badania doprowadziły finalnie do wyznaczenia korelacji pomiędzy strukturą otrzymanych pochodnych a ich aktywnością biologiczną. Dzięki temu możliwe będzie w przyszłości racjonalne projektowanie syntezy nowych pochodnych salinomycyny, które wykazywać powinny wyższą aktywność oraz mniejszą toksyczność od związku wyjściowego.