

Jednym z najważniejszych oraz najtrudniejszych wyzwań, któremu powinna sprostać współczesna nauka jest walka z chorobami nowotworowymi. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO*) nowotwory są drugą przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że w 2015 roku z powodu nowotworów zmarło blisko 9 mln ludzi, a 1 na 6 zgonów był spowodowany właśnie przez choroby nowotworowe. W ciągu najbliższych dwóch dekad spodziewany jest wzrost zachorowań o około 70%.

Chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego charakteryzujących się znaczącą aktywnością biologiczną stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod poszukiwania nowych leków. Około połowa stosowanych obecnie leków przeciwnowotworowych to związki pochodzenia naturalnego lub ich pochodne. Około 60% nowych przeciwnowotworowych substancji chemicznych wprowadzonych na rynek w latach 1981 – 2002 również należy do tej grupy związków.

Obiektem moich zainteresowań badawczych są dwa związki pochodzenia naturalnego charakteryzujące się szerokim spektrum właściwości biologicznych – monenzyna A oraz kolchicina.

Monenzyna A należy do grupy naturalnych politerowych antybiotyków jonoforowych i wykazuje m.in. aktywność przeciwbakteryjną, kokcydiostatyczną i przeciwwirusową. Potwierdzono również, że monenzyna znacząco hamuje namnażanie ludzkich komórek nowotworowych poprzez zatrzymanie ich cyklu komórkowego oraz doprowadza do śmierci tych komórek poprzez indukowanie apoptozy. Ponadto, wykazano cytotoksyczność monenzyny również wobec lekoopornych komórek nowotworowych.

Drugi ze związków – kolchicina jest znaną substancją o właściwościach antymitotycznych oraz przeciwwzapalnych. Kolchicina jest lekiem stosowanym w ostrych napadach stanów dny moczanowej, zapaleniu stawów oraz nawracającym zapaleniu osierdzia. Niezwykle interesującą właściwością kolchicyny jest jej wysoka aktywność przeciwnowotworowa. Mechanizm jej działania przeciwnowotworowego polega na wiązaniu się jej z mikrotubulami w metafazie podziału komórki, co prowadzi do zahamowania mitozy (podziału) komórek nowotworowych. Niestety zastosowanie kliniczne kolchicyny w leczeniu nowotworów jest obecnie ograniczone ze względu na jej stosunkowo wysoką toksyczność i niską biodostępność.

Celem mojej pracy doktorskiej jest synteza nowych pochodnych monenzyny A oraz kolchicyny, badanie ich właściwości przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych. Badaniom syntetycznym i biologicznym towarzyszą również badania struktury molekularnej otrzymanych związków oraz badania obliczeniowe.

W ramach stypendium Etiuda zaplanowano 6-miesięczny staż zagraniczny na Stony Brook University pod opieką prof. Iwao Ojimy. Grupa badawcza prof. Ojimy od wielu lat specjalizuje się w opracowywaniu systemów dostarczających leki w sposób specyficzny do komórek nowotworowych (ang. *tumor-targeted drug delivery systems (TTDDSs)*). To podejście pozwoliło na otrzymanie wysoce skutecznych biokoniuugatów leków, które rozpoznają wewnętrzne różnice między komórkami prawidłowymi a komórkami nowotworowymi i wykazują o kilka rzędów wielkości wyższą selektywność względem komórek rakowych w porównaniu do komórek prawidłowych przy zachowaniu wysokiej aktywności komponentów wyjściowych. Głównym celem zagranicznego stażu jest zaprojektowanie i zsyntezowanie nowych biokoniuugatów produktów naturalnych wykazujących działanie cytotoksyczne – monenzyny A i kolchicyny oraz ich wybranych pochodnych, scharakteryzowanie otrzymanych związków za pomocą różnorodnych metod analitycznych oraz określenie ich działania przeciwnowotworowego *in vitro* wobec kilku ludzkich linii komórek nowotworowych.

Badania prowadzone w ramach mojej pracy doktorskiej pomogą opracować nowe, skuteczne i wydajne metody chemicznej modyfikacji związków pochodzenia naturalnego – monenzyny A i kolchicyny. Ponadto, prowadzone badania mają umożliwić znalezienie korelacji pomiędzy strukturą otrzymanych pochodnych a ich aktywnością biologiczną. Wyniki prowadzonych badań mogą pomóc w przyszłości bardziej racjonalnie projektować nowe leki przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne.