

## Synteza i badania aktywności biologicznej pochodnych związków naturalnych-salinomycyny i kolchicyny

Walka z chorobami nowotworowymi to jedno z najważniejszych i najtrudniejszych wyzwań, jakie zostało postawione przed współczesną nauką. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO*), nowotwory są drugą przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że w 2018 roku z powodu nowotworów zmarło blisko 10 mln ludzi, a na całym świecie 1 na 6 zgonów był spowodowany właśnie przez choroby nowotworowe. Przewiduje się, że liczba osób z rozpoznaną chorobą nowotworową będzie systematycznie rosła w ciągu najbliższych lat.

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

W ramach mojej pracy doktorskiej zajmuję się chemiczną modyfikacją dwóch związków pochodzenia naturalnego o szerokim spektrum właściwości biologicznych – salinomycyną oraz kolchicyną

Salinomycyna należy do grupy naturalnych politerowych antybiotyków jonoforowych i wykazuje m.in. aktywność przeciwbakteryjną, kokcydiostatyczną i przeciwwirusową. Potwierdzono również, że salinomycyna ma zdolność indukowania programowanej śmierci (apoptozy) lekowrażliwych i lekoopornych komórek nowotworowych.

Drugi ze związków – kolchicyna jest znaną substancją o właściwościach przeciwzapalnych. Obecnie kolchicyna używana jest jako główny lek w leczeniu dny moczanowej, zapalenia osierdzia i rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej. Najbardziej interesującą właściwością kolchicyny jest jej wysoka aktywność przeciwnowotworowa. Ze względu na stosunkowo wysoką toksyczność i niską biodostępność zastosowanie kliniczne kolchicyny w leczeniu nowotworów jest niestety znacznie ograniczone

Celem mojej pracy doktorskiej jest synteza nowych pochodnych salinomycyny oraz kolchicyny, badania strukturalne, spektroskopowe oraz krystalograficzne otrzymanych związków a także badanie ich właściwości przeciwnowotworowych i przeciwdrobnoustrojowych.

W ramach stypendium Etiuda zaplanowano 3-miesięczny staż zagraniczny w Instytucie Curie w Paryżu pod opieką prof. Raphaëla Rodrigueza. Zainteresowanie grupy badawczej prof. Raphaëla Rodrigueza koncentruje się na opracowywaniu spersonalizowanych metod terapii nowotworowych. Tego typu terapie działają na konkretną anomalię genetyczną oraz zmniejszają ryzyko działań niepożądanych. To podejście pozwoliło im zaproponować mechanizm działania salinomycyny oraz jej pochodnych oparty na zaburzeniu homeostazy żelaza w macierzystych komórkach nowotworowych. Głównym celem mojego stażu zagranicznego jest zbadanie aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* nowych, aminowych pochodnych **SAL** o odwróconej konfiguracji w pozycji C20, które planuję zsyntezować oraz scharakteryzować spektroskopowo przed wyjazdem na staż.

Badania prowadzone w ramach mojej pracy doktorskiej pomogą opracować nowe, skuteczne i wydajne metody chemicznej modyfikacji związków pochodzenia naturalnego – salinomycyny i kolchicyny. Ponadto, prowadzone badania pozwolą na ustalenie korelacji pomiędzy strukturą otrzymanych pochodnych a ich aktywnością biologiczną. Wyniki prowadzonych badań mogą w przyszłości zostać wykorzystane do racjonalnego projektowania nowych leków przeciwnowotworowych i przeciwdrobnoustrojowych.