

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Synteza heterocyklicznych pochodnych monosacharydów i ich wpływ na żywotność komórek nowotworowych

mgr inż. Katarzyna Żurawska

Promotor: prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

Promotor pomocniczy: dr inż. Anna Kasprzycka

Zwiększająca się zapadalność na nowotwory sprawia, że konieczne jest poszukiwanie nowych terapeutyków, działających selektywnie na komórki zmienione chorobowo. Występowanie różnych rodzajów nowotworów i ich umiejscowienia w organizmie warunkuje posługiwanie się różnymi metodami leczenia. Oprócz operacyjnego usuwania guzów nowotworowych, stosuje się również m.in. chemioterapię, której celem mogą być receptory komórkowe i enzymy zaangażowane w procesy komórkowe, wpływające na przeżywalność komórek nowotworowych. Jednym z niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania komórki enzymem jest fukozylotransferaza 8 (FUT8), enzym odpowiedzialny za przenoszenie reszty L-fukozy do akceptora molekularnego, którym może być inna cząsteczka cukrowa, lipidy lub białka. Nadekspresję FUT8 wykazano w komórkach wielu rodzajów nowotworów. Obecnie znanych jest niewiele efektywnych inhibitorów tego enzymu.

W pracy doktorskiej otrzymano szereg pochodnych związków heteroaromatycznych, ich glikozydów oraz glikokoniugatów, mogących pełnić funkcję inhibitorów FUT8. W trakcie badań otrzymano cukrowe półprodukty, pochodne głównie L-fukozy oraz L-ramnozy, oraz półprodukty niecukrowe, takie jak pochodne purpuryny, antrachinonu, 1,3,5-triazyny, 1,3,4-tiadiazolu, furan-2(5*H*)-onu, 2*H*-pirol-2-onu oraz 1,2,4-triazolu, które następnie zastosowano w syntezie złożonych pochodnych cukrowych, głównie L-ramnozy oraz L-fukozy.

Otrzymane połączenia poddano wstępnej ocenie ich aktywności biologicznej na liniach komórkowych HCT116 i MCF-7. Najniższe wartości IC₅₀ wobec badanych linii komórkowych uzyskano dla pochodnej **Ram38** (4-(3,4-dichloro-5-hydrokso-1*H*-pirol-2(5*H*)-on-1-yl)metyleno)-1-(4-*O*-acetylo-2,3,6-trideoksy-L-erytro-heks-2-enopiranozylo)-1*H*-1,2,3-triazol), dla której stwierdzono również oddziaływanie z FUT8 pochodzenia bakteryjnego.

Wyniki przeprowadzonych analiz pozwoliły na wstępne określenie struktury fragmentów z jakich powinien się składać potencjalny inhibitor oddziałujący z białkiem FUT8, co stanowi punkt wyjścia do dalszych badań w tym obszarze.