

STRESZCZENIE

Nowotwory stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a zapadalność na choroby nowotworowe stale rośnie. Nadal, pomimo znacznego postępu w terapiach onkologicznych, niekontrolowany wzrost, przerzutowanie i lekooporność komórek nowotworowych jest ważnym problemem ograniczającym efektywność leczenia. Dlatego poszukiwanie nowych związków wykazujących wysoką aktywność przeciwnowotworową oraz charakteryzujących się jednocześnie niską toksycznością, jest ważnym zadaniem chemii medycznej. Skutecznym sposobem poszukiwania nowych, aktywnych związków jest modyfikowanie struktur obecnie stosowanych leków w celu poprawy ich aktywności oraz zmniejszenia toksyczności.

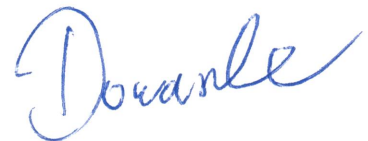
W trakcie projektowania nowych związków przeciwnowotworowych ważnym zagadnieniem jest znalezienie celów molekularnych wobec których związki te będą aktywne. Ostatnio wykazano, że ważnym celem dla związków skierowanych wobec komórek nowotworowych jest elastaza neutrofilowa. Jest to neutrofilowa proteaza serynowa, której zwiększoną aktywność wykazano w rozwoju i progresji raka piersi, płuc, prostaty oraz okrężnicy. Wykazano również, że inhibitory elastazy wykazują aktywność antyproliferacyjną w wielu modelach raka.

Przedstawione w niniejszej pracy badania dotyczyły modyfikacji struktury, znanego leku przeciwnowotworowego – talidomidu, w celu otrzymania nowych nieznanych dotąd w literaturze związków wykazujących możliwie wysoką aktywność przeciwnowotworową i inhibującą elastazę. Wykorzystując jako układy farmakoforowe pierścienie ftalimidu, tiazolu oraz układ azetydino-2,4-dionu zaprojektowano 5 serii nowych pochodnych talidomidu. Opracowano wydajne metody syntezy, sposobu wydzielania i oczyszczania nowo zaprojektowanych związków, których struktury potwierdzono za pomocą metod spektroskopowych. Kolejnym krokiem była ocena aktywności antyproliferacyjnej otrzymanych pochodnych wobec 7 linii komórek nowotworowych i zbadanie ich toksyczności wobec 2 linii komórek zdrowych. Przeprowadzono badania aktywności inhibującej świńskiej elastazę trzustkową i ludzką elastazę neutrofilową oraz określono mechanizm inhibicji. Dla wybranych pochodnych zbadano również zdolność do inhibicji kinazy tyrozynowej EGFR, aktywacji kaspazy 3/7 oraz wpływu na procesy apoptozy, nekrozy i cykl komórkowy. Dodatkowo określono stabilność chemiczną nowo zaprojektowanych związków. Ostatnim etapem badań było przeprowadzenie dokowania molekularnego, które

pozwoili na poznanie mechanizmu interakcji nowych pochodnych talidomidu ze strukturą elastazy.

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano łącznie 29 nowych, nieznanych dotąd w literaturze pochodnych talidomidu. Wiêkszość nowych zwiâzków charakteryzowała się wysoką aktywnościà antyproliferacyjną z jednoczeœnie niskà toksycznoœcià wobec komórek zdrowych. Nowo zaprojektowane zwiâzki okazały się dobrymi inhibitorami elastazy, a najaktywniejsze z nich działy w zakresie nanomolowym. Badania pozwoliły na wyłonienie struktury wiodàcej dla nowych pochodnych talidomidu o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej i hamujàcej elastazę, która w przyszłości moze zostaæ wykorzystana jako potencjalny lek w terapii nowotworów.

słowa kluczowe: elastaza, pochodne talidomidu, nowotwory, dokowanie molekularne, tiazol

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dwanle', is located in the lower right quadrant of the page.