

„Synteza i badanie właściwości chemicznych i biologicznych potencjalnych inhibitorów topoizomerazy I oddziałujących z oligomerami DNA”.

Promotor: prof. dr hab. Lech Kozerski

Autor: mgr Beata Naumczuk

Praca obejmuje syntezę, badania podstawowych właściwości fizykochemicznych i biologicznych wybranych związków z serii TPT i SN38 z rodziny kamptotecyny, jako potencjalnych inhibitorów topoizomerazy I. Wyniki badań oddziaływania wybranych związków z oligomerem DNA oraz modelowym nukleozydem dostarczają dowodów na spontaniczne oraz indukowane naświetlaniem UV kowalencyjne wiązanie tych związków z oligomerem DNA.

Stosując reakcję Mannicha otrzymano szereg nowych pochodnych SN38 wykazujących bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie. Przedstawiono dowody trwałości (czas półtrwania $t_{1/2}$) nowych pochodnych w rozpuszczalnikach stosowanych dla leków. Badając oddziaływanie pochodnych SN38 z oligomerem DNA o sekwencji d(GCGATCGC)₂, potwierdzono, że związki te oddziałują z terminalną parą GC oktameru, o czym świadczą największe zmiany przesunięć chemicznych protonów DNA.

Stosując techniki NMR oraz MS wykazano, że wybrane pochodne SN38 oraz indukowana fotochemicznie czwartorzędowa sól amoniowa TPT wykazują zdolność do alkilowania DNA poprzez produkt pośredni *o*-metylenochinon QM lub mechanizm substytucji nukleofilowej. Badając regioselektywność oraz kinetykę reakcji wybranej pochodnej SN38 z 2'-deoksyguanozyną w różnych warunkach, potwierdzono powstawanie termodynamicznego produktu reakcji, adduktu N2 dG.

Przedstawione wyniki badań biologicznych pokazują, że nowe pochodne SN38 wykazują wyższą aktywność biologiczną *in vitro* przeciwko komórkom nowotworowym niż stosowany klinicznie w chemioterapii raka piersi irinotekan. Ponadto, nie prowadzą do antyproliferaacji komórek prawidłowych jak w przypadku SN38. Wyniki testów biologicznych pokazują, że pochodna TPT wykazuje wyższą aktywność biologiczną wobec komórek białaczki mysiej po naświetlaniu światłem UV niż bez naświetlania.