

## **Streszczenie rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Alenowicz pt. „Projektowanie i synteza koniugatów peptydów penetrujących komórkę z biologicznie aktywnymi cząsteczkami o korzystniejszych właściwościach farmakologicznych”**

Jednym z problemów współczesnej medycyny i farmakologii jest niezadowalająca efektywność leczenia spowodowana m.in. niewielkim stopniem dostarczenia leku do źródła schorzenia. W efekcie stosuje się dużo wyższe dawki leków, co m.in. powoduje rozwinięcie lekooporności wśród drobnoustrojów chorobotwórczych oraz polekowe zatrucie organizmu. Znalezienie nowych związków o lepszych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, zwiększenie selektywności leków, ich aktywności, biodostępności, obniżenie ich toksyczności i podatności na degradację enzymatyczną oraz ograniczenie rozwoju lekooporności wśród mikroorganizmów wydaje się być istotnym zagadnieniem współczesnej medycyny i farmakologii.

Jednym ze sposobów na pokonanie wymienionych trudności jest połączenie leków z peptydami penetrującymi komórkę (CPP). Badania przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej obejmują próbę ulepszenia właściwości terapeutycznych dwóch znanych od dawna leków – cisplatyny (cPt) oraz wankomycyny (VAN). Postanowiono opracować strategię poprawienia biodostępności oraz efektu terapeutycznego wymienionych leków poprzez koniugację z CPP.

Podczas projektowania peptydów i koniugatów uwzględniono dwa sposoby koniugacji – niekowalencyjne kompleksy z cPt oraz kowalencyjne połączenie CPP z VAN. Wankomycyna i peptydy zostały odpowiednio zmodyfikowane podczas syntezy, żeby umożliwić kowalencyjne połączenie. Koniugację przeprowadzono przy użyciu specyficznej 1,3-dipolarnej reakcji cykloaddycji Huisgena, tzw. reakcji „click”. Ponadto wszystkie peptydy zostały wyznakowane fluorescencyjnie, żeby umożliwić badanie ich zdolności do wnikania do wnętrza komórek oraz śledzenie ich dystrybucji przy pomocy mikroskopii fluorescencyjnej. Zbadano aktywności przeciwnowotworową cisplatyny w koniugacie z CPP oraz zdolność koniugatu wankomycyny z CPP do penetrowania do ośrodkowego układu nerwowego. Cisplatyna podana w mieszaninie z TP10 wywołała silniejszy efekt toksyczny wobec komórek nowotworowych niż sama cPt, wykazując przy tym względną nieszkodliwość wobec komórek nienowotworowych. Natomiast koniugaty VAN z TP10 charakteryzowały się większą aktywnością przeciwdrobnoustrojową względem *S. aureus* i enterokoków niż sama wankomycyna. Ponadto badaniach na modelu zwierzęcym ukazały obecność koniugatu VAN z CPP w mózgu, naczyniach krwionośnych.

Wykonane badania mogą skłonić do dalszych poszerzonych badań, które mogłyby zasugerować nowe strategie zastosowania tych znanych od dawna leków.