

Streszczenie rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Kozłowskiej pt. „*Synteza koniugatów transportanu 10 z cząsteczkami o działaniu biologicznym*”

Opracowanie nowych związków o ulepszonych właściwościach farmakologicznych jest kluczową kwestią dla współczesnej medycyny i farmakologii. Interesującą strategią otrzymywania nowych leków o unikalnych właściwościach jest koniugacja, czyli łączenie molekuł, takich jak peptydy, białka, węglowodany lub kwasy nukleinowe z biologicznie aktywnymi związkami (w tym lekami o niskiej masie cząsteczkowej lub polimerami). Peptydy penetrujące komórkę (CPP), jako jeden ze składników koniugatów, są przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na ich niezwykle właściwości biologiczne, takie jak przenikanie błon komórkowych, pokonywanie bariery krew-mózg, niska toksyczność oraz zdolność do transportu cząsteczek biologicznie aktywnych (w tym różnych środków terapeutycznych). Wśród dobrze znanych CPP wiele uwagi poświęcono transportanowi 10 (TP10).

Badania przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej obejmują próbę ulepszenia właściwości terapeutycznych trzech związków wykazujących aktywność biologiczną: wankomycyny - związku o działaniu przeciwbakteryjnym, który cechuje mała dostępność i słabe rozprzestrzenianie w ośrodkowym układzie nerwowym, dopaminy, która przypuszczalnie, w postaci koniugatu, będzie w stanie pokonać barierę krew-mózg, a tym samym zwiększyć poziom dopaminy w mózgu oraz imatinibu - leku stosowanego w chemioterapii nowotworów.

Koniugację powyższych związków z TP10 przeprowadzono z wykorzystaniem specyficznej 1,3-dipolarnej reakcji cykloaddycji Huisgena, tzw. „reakcji klik”. Otrzymane koniugaty zostały poddane badaniom biologicznym m.in. testom mikrobiologicznym sprawdzającym aktywność przeciwdrobnoustrojową, badaniom sprawdzającym aktywność hemolityczną oraz zdolność do pokonywania bariery krew-mózg, badaniu powinowactwa do receptorów dopaminowych D₁, D₂ oraz podatności na reakcję transmetylacji z udziałem katechol-O-metylotransferazy.

Uzyskane wyniki pokazują, że połączenie wankomycyny z TP10 pozwoliło zwiększyć aktywność przeciwbakteryjną wankomycyny, w tym również względem szczepów lekoopornych, a połączenie dopaminy z TP10 charakteryzuje się lepszą biodostępnością, selektywnym powinowactwem do receptora D₁ (wyższym niż dopamina) oraz zmniejszoną podatnością na degradację enzymatyczną.