

Synteza fluorescencyjnych pochodnych podofilotoksyny

Magdalena Niedzielska

Promotor: **dr Zuzanna Molęda**

Choroby nowotworowe to jedno z największych wyzwań, z którymi mierzy się dzisiaj medycyna. Miliony ludzi na całym świecie zмага się z tą chorobą i chociaż wiele leków przeciwnowotworowych zostało już zastosowanych, ich skuteczność jest ograniczona ze względu na działania niepożądane. Z tego powodu prowadzone są badania nad nowymi środkami terapeutycznymi o niskiej toksyczności ogólnoustrojowej i selektywnej toksyczności wobec komórek nowotworowych. W tym celu badane są substancje pochodzenia roślinnego, takie jak alkaloidy barwnikowe, paklitaksel, kamptotecyna, a także pochodne podofilotoksyny, takie jak etopozyd i tenipozyd¹. Te ostatnie są nieodwracalnymi inhibitorami topoizomerazy II^{2,3} DNA, tworzącymi stabilne kompleksy DNA-ligand-enzym, ostatecznie prowadzącymi do śmierci komórki.

Celem mojej pracy była synteza nowych pochodnych podofilotoksyny zawierających znacznik fluorescencyjny, które mogą być wykorzystane do badań biologicznych na liniach komórek nowotworowych. Znakowanie fluorescencyjne związków biologicznie czynnych pozwala na obserwację *in vivo* ich dystrybucji, metabolizmu czy miejsca wiązania. Związki docelowe otrzymałam wykorzystując prężnie rozwijającą się technikę chemii „click”. Punktem wyjścia modyfikacji strukturalnych, które wymagały wieloetapowych syntez, była podofilotoksyna ze względu na potwierdzone właściwości przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Podczas moich badań każdy z etapów syntezy wykonałam na małej skali w celu optymalizacji warunków syntezy, a następnie powtórzyłam reakcję na większej skali. Po każdym etapie syntezy analizowałam widma jądrowego rezonansu magnetycznego, w celu potwierdzenia czy otrzymałam oczekiwany produkt. Otrzymane przeze mnie związki zostaną poddane badaniom pod kątem aktywności przeciwnowotworowej na liniach komórek nowotworowych.

Literatura:

- [1] Kamal, A.; Reddy, T. S.; Polepalli, S.; Shalini, N.; Reddy, V. G.; Subba Rao, A. V.; Jain, N.; Shankaraiah, N. *Bioorg. Med. Chem.*, 1-3, **2014**.
- [2] Ayres, D. C.; Loike, J. D. Lignans. Chemical, biological and clinical properties. Cambridge University Press: Cambridge, **1990**.
- [3] Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; San Feliciano, A. *Curr. Pharm. Design.*, 6, **2000**.

