

mgr chemii Katarzyna Sowa-Kasprzak

## **Synteza i charakterystyka hybrydowych połączeń kurkuminy, pochodnych kwasu oleanolowego oraz wybranych leków przeciwzapalnych**

Wzrost poziomu życia oraz ogólny rozwój cywilizacji, wraz ze wszystkimi skutkami tego zjawiska, przyczynia się do wzrostu chorób wieloczynnikowych takich jak miażdżycy, nadciśnienie, choroby niedokrwienne, choroba Alzheimera i Parkinsona, nowotwory oraz przewlekłe stany zapalne. Aktualnie, zgodnie z najnowszymi trendami i wytycznymi, podejmowane są próby łączenia różnych indywidualności chemicznych o określonej już aktywności biologicznej i odmiennym lub zbliżonym mechanizmie działania w jedną komplementarną cząsteczkę hybrydową o nowej lub ulepszonej aktywności farmakologicznej.

Celem badań zrealizowanych w ramach rozprawy doktorskiej było uzyskanie nowej grupy pochodnych hybrydowych, opartych na strukturze małowcząsteczkowych związków, zarówno naturalnych, takich jak: kurkumina, kwas oleanolowy, jak i syntetycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), o znanej budowie i udowodnionym już działaniu biologicznym, które z dużym prawdopodobieństwem będą wykazywać interesującą charakterystykę farmakologiczną opartą na indywidualnym potencjale biologicznym wykorzystanych jednostek składowych.

W części chemicznej pracy w ramach przeprowadzonych badań opracowano metodę otrzymywania dwóch typów pochodnych hybrydowych. Pierwszą grupę stanowiły związki bezpośrednio łączące szkielet kurkuminy, jej pirazolowych, izooksazolowych, benzylidynowych i monokarbonylowych analogów oraz cząsteczek z grupy NLPZ. Druga grupa związków hybrydowych oparta była na jednostkach strukturalnych samej kurkuminy, jej heterocyklicznych analogów oraz triterpenowych jednostkach kwasu oleanolowego lub jego estru. Dodatkowo, druga grupa pochodnych została otrzymana z wykorzystaniem dwufunkcyjnego łącznika, którym był wprowadzony do cząsteczki triterpenu kwas bursztynowy.

Synteza wszystkich hybrydowych związków zrealizowana została z wykorzystaniem estryfikacji Steglicha. Wszystkie otrzymane związki zostały wydzielone, oczyszczone i poddane charakterystyce strukturalnej z wykorzystaniem metod spektralnych.

W części biologicznej, dla pochodnych hybrydowych o strukturze typu kurkumina-wodorobursztynian kwasu oleanolowego oceniona została aktywność cytotoksyczna na wybranych liniach komórek nowotworowych. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał tych związków jako leków przeciwnowotworowych. Pochodna hybrydowa złożona z jednostki pirazolu kurkuminy i wodorobursztynianu kwasu oleanolowego została zbadana w kontekście wykorzystania w terapii sonodynamicznej nowotworów jamy ustnej. Przeprowadzone badania sugerują, że związki tego typu działają jako efektywne sonosensybilizatory, które w kombinacji z ultradźwiękami mogą stanowić skuteczne narzędzie w terapii przeciwnowotworowej.

W części obliczeniowej, przeprowadzono badania *in silico*, które pozwoliły oszacować aktywność związków hybrydowych o strukturze typu kurkumina-wodorobursztynian kwasu oleanolowego wobec kluczowych białek, co dodatkowo potwierdza ich potencjał przeciwnowotworowy. W przypadku pochodnych hybrydowych o strukturze typu kurkumina-NLPZ wykorzystano dokowanie molekularne do białka związanego z wirusem SARS-CoV-2, co sugeruje potencjał przeciwwirusowy niektórych otrzymanych związków hybrydowych.

Przeprowadzone badania eksperymentalne dotyczące otrzymywania związków hybrydowych zawierających jednostkę kurkuminy stanowią obiecujący kierunek w projektowaniu nowych cząsteczek aktywnych. Sumarycznie otrzymano 22 związki o strukturze hybrydowej, a wyniki badań biologicznych i obliczeniowych sugerują ich potencjał farmakologiczny, szczególnie w kontekście leczenia nowotworów i stanowią solidną podstawę do kontynuacji tego typu badań.

12.03.2023 Katarzyna Sora-Kasprzak