



WYDZIAŁ CHEMICZNY  
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ,  
BIOORGANICZNEJ I BIOTECHNOLOGII

**mgr inż. Monika Domińska**

## ROZPRAWA DOKTORSKA

**Glikokoniugacja *N*-heterocyklicznych związków biologicznie  
aktywnych oraz ocena ich aktywności przeciwnowotworowej**

*Przewodnik po monotematycznym cyklu publikacji*

Promotor: dr hab. inż. Gabriela Pastuch-Gawołek, prof. PŚ

Gliwice 2023

## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Glikokoniugacja *N*-heterocyklicznych związków biologicznie aktywnych  
oraz ocena ich aktywności przeciwnowotworowej

**mgr inż. Monika Domińska**

Promotor: dr hab. inż. Gabriela Pastuch-Gawołek, prof. PŚ

Glikokoniugacja związków biologicznie aktywnych polega na przyłączeniu fragmentu cukru do cząsteczki biologicznie aktywnej, poprzez utworzenie wiązania kowalencyjnego. Zabieg ten ma na celu ukierunkowanie cząsteczki do interakcji z białkami błonowymi GLUT, które odpowiadają za transport cukrów do przestrzeni wewnątrzkomórkowych. Glikokoniugacja wpływa na poprawę właściwości farmakokinetycznych potencjalnych leków przeciwnowotworowych, zwłaszcza ich selektywności, gdyż transportery cukrów ulegają nadekspresji w szybko namnażających się komórkach nowotworowych.

Badania przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej dotyczą syntezy oraz oceny aktywności biologicznej glikokoniugatów *N*-heterocyklicznych związków biologicznie aktywnych. Struktura zaprojektowanych glikokoniugatów składa się z trzech podstawowych elementów budulcowych: jednostki cukrowej, związku biologicznie aktywnego (8-hydroksychinoliny lub metotreksatu) oraz różnego typu łączników zawierających pierścień 1,2,3-triazolowy. W części syntetycznej pracy, odpowiednio zaprojektowane bloki budulcowe połączono ze sobą w wyniku katalizowanej miedzią(I) reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydo-alkinowej należącej do innowacyjnej koncepcji *click chemistry*. Struktury wszystkich otrzymanych związków zostały potwierdzone za pomocą metod spektroskopowych (NMR i HRMS). Przeprowadzono ocenę aktywności biologicznej otrzymanych glikokoniugatów pod kątem ich zdolności do hamowania proliferacji wybranych linii komórek nowotworowych oraz komórek zdrowych (test cytotoksyczności MTT), a także zdolności do inhibicji modelowego enzymu z grupy transferaz na przykładzie  $\beta$ -1,4-galaktozylotransferazy I, której nadekspresja związana jest z rozwojem niektórych typów nowotworów. Dla najaktywniejszych związków zostały przeprowadzone dodatkowe badania, mające na celu przybliżenie możliwego mechanizmu ich działania.

W ramach realizacji pracy określono wpływ modyfikacji strukturalnych glikokoniugatów pochodnych 8-hydroksychinoliny na wykazywaną przez nie aktywność biologiczną. Ich aktywność zależy od rodzaju dołączonego cukru, pozycji poprzez którą cukier jest przyłączony, obecności grup ochronnych w reszcie cukrowej oraz obecności łącznika między cukrem a aglikonem chinolinowym. Cukier poprawia biodostępność preparatu oraz jego rozpuszczalność, natomiast obecność układu 1,2,3-triazolowego w strukturze łącznika wpływa na poprawę zdolności chelatowania jonów metali dwuwartościowych niezbędnych do wzrostu komórek nowotworowych. Wykazano, że glikokoniugaty utworzone z wykorzystaniem pozycji C-6 D-glukozy są bardziej cytotoksyczne i selektywne w porównaniu z analogicznymi glikokoniugatami utworzonymi poprzez pozycję anomeryczną. Tak zaprojektowane glikokoniugaty wykazują zwiększone powinowactwo do GLUT, dzięki którym mogą być transportowane bezpośrednio do komórek nowotworowych, unikając toksyczności ogólnoustrojowej. Ważnym aspektem kolejnych badań było wykorzystanie nanonośników polimerowych do ukierunkowanego transportu wybranych glikokoniugatów, których uwalnianie następowało wskutek degradacji chemicznej nośnika w obniżonym pH mikrośrodowiska nowotworu. W dalszej części pracy zaprezentowane zostały badania nad cukrową pochodną metotreksatu. Glikokoniugat ten jest selektywnie wychwytywany przez szereg komórek nowotworowych i hamuje ich wzrost w środowisku *in vitro*. Jego aktywność została również potwierdzona badaniami toksyczności *in vivo* w mysim modelu raka piersi.