

Katarzyna Olkiewicz
Katedra Biochemii Molekularnej
Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

Promotor: dr hab. Anna Łęgowska, prof. nadzwyczajny UG

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Projektowanie i synteza koniugatów peptydowych o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej”

Od blisko 80 lat antybiotyki są powszechnie stosowane w leczeniu wielu rodzajów infekcji [1]. Ich nadużywanie i niewłaściwe stosowanie doprowadziło do występowania oraz rozprzestrzeniania się na całym świecie lekooporności drobnoustrojów. Uważa się, iż jest to jedno z największych zagrożeń zdrowia publicznego – w Europie odnotowuje się około 33 tysięcy zgonów rocznie spowodowanych przez antybiotykooporne szczepy. Szacuje się, że jeśli tempo rozprzestrzeniania lekooporności drobnoustrojów w krajach Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego utrzyma się na tym samym poziomie, to koszty związane z leczeniem schorzeń przez nie powodowanych będą sięgać ponad 1 miliard euro rocznie [2]. Podkreśla to potrzebę poszukiwania alternatywnych metod leczenia, skutecznych wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów. Jednym z bardziej obiecujących kierunków tych poszukiwań jest koniugacja chemioterapeutyku z nośnikiem, w wyniku której powstają cząsteczki o nowych, unikalnych właściwościach w porównaniu do ich składowych.

Dzięki koniugacji, możliwym staje się wprowadzenie, do wnętrza komórki, hydrofilowych środków terapeutycznych, a także poprawienie ich właściwości farmakokinetycznych. Na wypadkowe właściwości koniugatu ma wpływ nie tylko cząsteczka leku, ale i zastosowany peptyd oraz łącznik, który może ulegać rozpadowi we wnętrzu patogenu.

Celem mojej pracy doktorskiej było zaprojektowanie, opracowanie metod syntezy oraz synteza koniugatów z fluorochinolonami o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Jako nośniki wykorzystałam peptydy o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych (AMP, ang. *antimicrobial peptide*) i/lub penetrujących (CPP, ang. *cell-penetrating peptide*). Chemioterapeutyki połączyłam z peptydami bezpośrednio lub pośrednio z wykorzystaniem różnych rodzajów łącznika.

W ramach rozprawy doktorskiej zaprojektowałam i zsyntetyzowałam 16 nowych koniugatów peptydowych z cyprofloksacyną lub lewofloksacyną, które wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Uzyskane wyniki badań biologicznych wykazały istotny wpływ rodzaju linkera na aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz możliwość poszerzenia spektrum działania chemioterapeutyku poprzez jego koniugację z peptydem CPP.

- [1] Hutchings M, Truman A, Wilkinson B, *Antibiotics: past, present and future*, Curr. Opin. Microbio, 2019, 51, 72–80
- [2] Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (2019). *Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union*.