

## STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Rosnąca z roku na rok zapadalność na choroby nowotworowe oraz negatywne następstwa chemioterapii, zmuszają do poszukiwania wciąż nowych rozwiązań terapeutycznych oraz nowych środków leczniczych przeznaczonych dla pacjentów onkologicznych. Niestety, badania nad nowymi farmakologicznie czynnymi substancjami są czasochłonne oraz kosztowne, co w znaczący sposób wpływa na ilość nowych leków oryginalnych pojawiających się na rynku farmaceutycznym.

Przedstawione w pracy badania miały na celu zaproponowanie narzędzia pozwalającego w jak najprostszy sposób opisać wybrane właściwości związków cytostatycznych. Na tej podstawie będzie możliwe zaprojektowanie struktury substancji leczniczej o pożądanej aktywności biologicznej. W powyższe założenia doskonale wpisują się połączona strategia QSRR i QSAR, wykorzystująca zależności pomiędzy budową chemiczną danej substancji a jej właściwościami retencyjnymi lub aktywnością biologiczną.

Założony cel pracy udało się zrealizować dzięki wykorzystaniu metody chemometrycznej jaką jest MLR (wieloraka regresja liniowa). Zastosowanie chemometrycznej analizy dużej ilości danych zarówno retencji chromatograficznej, jak i modelowania molekularnego było możliwe dzięki wykorzystaniu odpowiednich algorytmów statystycznych i programów komputerowych (Statistica<sup>®</sup> 10.0 (StatSoft, Tuluza, Oklahoma, USA); R<sup>®</sup> (The R Foundation for Statistical Computing, Auckland, New Zealand); DTCLab software (<http://dtclab.webs.com/software-tools>). Ponadto, wykorzystana w analizie metoda MLR umożliwiła przedstawienie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością w postaci interpretowalnych równań matematycznych o liniowej zależności, co pozwoliło na wyznaczenie istotnych statystycznie równań QSAR dla związków przeciwnowotworowych z grupy akrydonów czy aktualnie stosowanych w chemioterapii cytostatyków.

Dzięki zaproponowanemu podejściu połączonej strategii QSAR i QSRR wyznaczono modele deskryptywne pozwalające na przewidywanie zdolności akrydonów do fizykochemicznego (niekowalencyjnego) oddziaływania z helisą DNA (stabilizowania drugorzędowej struktury DNA), zdolności akrydonów do tworzenia kowalencyjnych międzyniciowych wiązań sieciujących DNA czy aktywności cytostatycznej leków

pochodzących z różnych grup taksonomicznych, różniących się zarówno pod względem budowy, jak i mechanizmu/-ów działania. Sprawdzono ich zdolność do przewidywania wartości wymienionych aktywności, korelując wartości aktywności obliczone na podstawie otrzymanych modeli z wartościami rzeczywistymi uzyskanymi na drodze eksperymentów *in vitro* lub *in vivo*. Wszystkie modele przedstawione w cyklu charakteryzowały się dobrymi parametrami statystycznymi i istotnością statystyczną.

Przedstawione w pracach rezultaty wskazują, że prezentowana metoda (algorytm) połączonej strategii QSAR i QSRR pozwala przewidywać wartości aktywności biologicznej (model QSAR) na podstawie przewidzianych wcześniej parametrów lipofilowości (model QSRR). Podejście to pozwala zatem ograniczyć ilość analiz chromatograficznych oraz eksperymentalnych badań w modelach *in vitro* i *in vivo* standardowo wykonywanych w badaniu nowych środków leczniczych.

Szatkowska-Wandas Paulina