

Streszczenie rozprawy doktorskiej mgr J. Kreczko-Kurzawy, tytuł: „Rola wybranych inhibitorów enkefalinaz w biologii nowotworu jelita grubego. Projektowanie i synteza związków o charakterze przeciwnowotworowym w oparciu o strukturę sialorfiny”

Zarówno rola endogennych peptydów opioidowych jak i enzymów je rozkładających w patofizjologii nowotworów nie została do tej pory w pełni poznana.

Liczne badania dowodzą że składniki układu opioidowego są obecne nie tylko w zdrowych komórkach, np. układu nerwowego, ale także na powierzchni komórek zmienionych nowotworowo (na przykład w nowotworach okrężnicy, piersi, płuc, trzustki i wielu innych). Stwierdzono ponadto, że procesy związane z proliferacją, apoptozą, migracją oraz angiogenezą są zależne między innymi od mediatorów peptydowych oraz ich dostępności. Efektywność działania tych mediatorów jest z kolei regulowana na drodze proteolizy, która zachodzi między innymi przy udziale peptydaz związanych z błoną komórkową takich jak neprylizyna (NEP) i aminopeptydaza N (APN).

Z uwagi na funkcje pełnione przez enzymy takie jak NEP czy APN można wnioskować, że inhibitory tych enzymów (np. sialorfina i inne peptydy z grupy opiorfin) mogą odgrywać rolę w procesach nowotworzenia czy to za pośrednictwem inhibicji proteaz rozkładających enkefalinę czy też ingerencji w komórkowe szlaki sygnalizacyjne za pośrednictwem blokowania funkcjonalności NEP i/lub APN nie związanych bezpośrednio ze ścieżkami opioidowymi.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki pierwszych badań aktywności sialorfiny i jej modyfikowanych analogów na żywotność i proliferację komórek raka jelita grubego, a także badania wstępne dotyczące wpływu sialorfiny i jej analogów na inne linie komórkowe o różnych profilach ekspresji NEP. Dodatkowo przebadano inne sialorfinę i jej wybrane analogi, pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej i hemotoksyczności.

Otrzymane wyniki dostarczają nowych danych na temat istniejących zależności struktura-aktywność w kontekście działania przeciwnowotworowego *in vitro* sialorfiny względem komórek nowotworu jelita grubego. Przebadano aktywność sialorfiny i jej analogów, dotychczas nie testowanych pod kątem działania przeciwnowotworowego w kontekście wpływu na linie komórkowe nowotworu okrężnicy, LS180 i SW620, charakteryzujące się znaczną ekspresją NEP.