

Aleksandra Dąbrowska
Rozprawa doktorska

Nowe związki anty – HIV. Aktywność i mechanizm działania – modelowanie, synteza, badania biologiczne

Streszczenie w języku polskim

Pod koniec XX wieku ludzkość została dotknięta pandemią infekcji nieznanym wcześniej ludzkim wirusem niedoboru odporności (z ang. Human Immunodeficiency Virus, HIV) wywołującym śmiertelną chorobę - zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. Acquired Immunodeficiency Syndrom, AIDS). HIV stał się jednym z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych i rozwojowych na świecie od czasu pierwszych ujawnionych przypadków w 1981 roku. Od początku epidemii HIV zakażeniu uległo około 84 milionów ludzi. Do tej pory HIV pochłonął 40,1 miliona istnień ludzkich.

Szacuje się, że pod koniec 2021 r. z HIV żyło ok. 38,4 mln osób, z czego dwie trzecie (25,6 mln) należy do regionu afrykańskiego. W 2021 r. 1,5 miliona osób zostało zarażonych HIV, a 650 000 osób zmarło z przyczyn związanych z tym zakażeniem.

Wciąż nie ma leku w pełni skutecznego w leczeniu zakażonych HIV. Jednak wraz z rosnącym dostępem do skutecznej profilaktyki, diagnostyki, leczenia zakażeń oportunistycznych, zakażenie HIV stało się możliwym do opanowania chorobowym stanem przewlekłym.

Obecnie stosowana terapia antyretrowirusowa (ART) nie leczy zakażenia HIV, ale hamuje replikację wirusa umożliwiając regenerację układu odpornościowego, wzmocnienie i odzyskanie zdolności do zwalczania infekcji oportunistycznych i niektórych nowotworów. Pojawianie się nowych szczepów wirusowych uodpornionych na podawane leki wymusza jednak poszukiwanie nowych substancji aktywnych, potencjalnych leków anty-HIV.

Celem pracy było współtworzenie, w oparciu o badania biologiczne, strategii syntezy inhibitorów fosforoamidowych RT HIV.

W ramach niniejszej pracy w testach biologicznych *in vitro* przebadano pięć grup związków fosforoorganicznych wpisujących się w strategię projektowania i syntetyzowania nowych, potencjalnie aktywnych środków antywirusowych HIV.

Wszystkie zbadane fosforoamidy pochodne AZT wykazały wysoki poziom aktywności anty-HIV, a w szczególności N-(pirydynylo)fosforamidaty - analogi AZT, które wyróżniały się bardzo wysoką aktywnością przeciwwirusową przy bardzo niskiej cytotoksyczności. Te cechy sprawiają, że fosforoamidy - analogi AZT i ddU są obiecującymi cząsteczkami jako nowe potencjalne proleki anty-HIV.

2',3'-Dideoksynukleozydo (N-heteroarylo) fosforoamidaty hamują proliferację HIV w stężeniach nanomolarnych (pochodne AZT) lub mikromolarnych (ddU, d4T, ABC i pochodne 3TC). W pronukleozydowym scenariuszu, są one defosforylowane w komórkach i mogą być uważane za rodzaj magazynu dla stopniowego dostarczania przeciwwirusowych analogów nukleozydów. Badane fosforoamidy wykazują wysoką aktywność anty-HIV i bardzo niską toksyczność, stanowiąc tym samym klasę związków rokujących wyłonienie skutecznych leków przeciwwirusowych.

Dane eksperymentalne pokazują, że niektóre fosforoamidowe diestry np. zawierające resztę 3-hydroksypirydyny oraz 2- i 3-aminopirydyny posiadają korzystne wskaźniki terapeutyczne jako środki anty-HIV i są obiecujące w kontekście otrzymywania nowych związków o silnych właściwościach terapeutycznych.

Wprowadzenie grupy dietylofosforanowej lub grupy dietylofosfonianowej w cząsteczce BWM wpływa na aktywność anty-HIV. Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że wśród przebadanych *in vitro* analogów fosforowych BWM, pochodne 3'-dialkilofosfonianów są bardziej aktywne wobec HIV niż 3'-dialkilofosforany.

W przypadku pochodnych 3-karboksybetuliny, z różnymi podstawnikami karboksylowymi w pozycji C3, najwyższą aktywność anty-HIV wykazała pochodna, która jako podstawnik posiada ugrupowanie 3',3'-dimetylosukcynylowe.

Analogi C₂₀ fulerenowe Zydowudyny oddziałują z HIV-RT silniej, kiedy cytozyna łączy się z pięcioczłonowym pierścieniem fulerenu poprzez ugrupowanie metylenowe.