

mgr inż. Michał Prejs

„Synteza i badania biologiczne nowych analogów kwasu mykofenolowego z pochodnymi adenozyiny jako potencjalnych leków immunosupresyjnych”

### **Streszczenie**

Przedstawiona praca doktorska pt. „Synteza i badania biologiczne nowych analogów kwasu mykofenolowego z pochodnymi adenozyiny jako potencjalnych leków immunosupresyjnych” poświęcona jest związkom immunosupresyjnym opartym o cząsteczkę kwasu mykofenolowego oraz pochodnych adenozyiny.

Z medycznego punktu widzenia, gdy długotrwała choroba lub nagły przypadek powoduje nieodwracalny uraz tkanek, komórek lub niewydolność organu i żadna terapia nie przynosi skutku, jedyną drogą leczenia pozostaje przeszczep. Jednak po udanej operacji transplantacyjnej, pacjent jest zmuszony przyjmować terapię lekową, która z jednej strony jest konieczna dla podtrzymywania przeszczepu, a z drugiej uporczywa ze względu na efekty uboczne. Dlatego też naukowcy na całym świecie poszukują związków mniej toksycznych i bardziej selektywnych. Właśnie w tą tematykę badawczą wpisuje się moja praca doktorska.

Celem syntetycznym pracy było otrzymanie pochodnych adenozyiny opartych o struktury łańcuchowe diamin alifatycznych oraz aminokwasów, do których wykorzystałem substytucję nukleofilową oraz reakcję estryfikacji Yamaguchi. Tak przygotowane związki łączyłem wiązaniem amidowym z cząsteczką MPA posługując się różnymi odczynnikami kondensującymi oraz metodą mieszanych bezwodników.

Część badawcza, biologiczna obejmowała ocenę aktywności biologicznej związków *in vitro* wykorzystując limfoidalną linię komórkową Jurkat oraz mononuklearne komórki krwi obwodowej (PBMC). Posługując się testem żywotności MTT określiłem cytotoksyczność, a test inkorporacji TdR-3H pozwolił z kolei ustalić aktywność antyproliferacyjną otrzymanych związków. W pracy zawarto zoptymalizowane procedury syntetyczne, charakterystyki związków, wyniki przeprowadzonych badań biologicznych, ich analizę oraz wnioski.

mgr inż. Michał Prejs

„Synthesis and biological activity of new analogues of mycophenolic acid with adenosine derivatives as potential immunosuppressive drugs”

## Abstract

Presented PhD thesis titled: „Synthesis and biological activity of new analogues of mycophenolic acid with adenosine derivatives as potential immunosuppressive drugs” is devoted to immunosuppressive compounds based on the mycophenolic acid molecule and its analogues.

From a medical point of view, when a long-term illness or emergency causes irreversible tissue injury, cell failure or organ failure, and no treatment is effective, the only way of recovery is transplantation. However, after a successful transplant operation, the patient is forced to take medication therapy to avoid graft rejection, which is often quite persistent due to its side effects. That is why researchers all over the world are looking for less toxic and more selective compounds. This is the subject of my PhD research.

The synthetic route was to obtain adenosine derivatives based on chain structures of aliphatic diamines and amino acids. Using nucleophilic substitution and Yamaguchi's esterification respectively. Obtained compounds were amide bonded to the MPA molecule using various condensing reagents and mixed anhydride method.

The biological research included assessment of biological activity (*in vitro*) of compounds using the Jurkat lymphoid cell line and peripheral blood mononuclear (PBMC) cells. By using the MTT vitality test, I determined cytotoxicity, and the TdR-3H incorporation assay allowed me to determine the antiproliferative activity of the new obtained analogues. The dissertation presents optimized synthetic procedures, characteristics of compounds, results of conducted biological studies, their analysis and conclusions.