

Agnieszka Siebert

Synteza nowych aminokwasowych i peptydowych analogów kwasu mykofenolowego oraz ich aktywność biologiczna i mikrobiologiczna

Kwas mykofenolowy (MPA) oraz jego dwie stosowane klinicznie pochodne: mykofenolan sodu (MPS, CellCept) i mykofenolan mofetylu (MMF, Myfortic) są jednymi z najczęściej używanych leków hamujących proliferację limfocytów. Obok aktywności immunosupresyjnej, farmaceutyk wykazuje również właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe a także przeciwnowotworowe. W ramach realizacji swojej pracy doktorskiej zaprojektowałam i przeprowadziłam syntezę nowych, oryginalnych struktur aminokwasowych i oligopeptydowych analogów MPA. W celu sprawdzenia właściwości immunosupresyjnych otrzymanych pochodnych przeprowadziłam badania biologiczne, obejmujące testy żywotności oraz aktywności antyproliferacyjnej (limfoidalna linia komórkowa T-Jurkat oraz mononuklearne komórki krwi obwodowej (PBMC)). Ponadto oceniono aktywność przeciwnowotworową MPA oraz kilku wybranych aminokwasowych i peptydowych analogów kwasu mykofenolowego wobec komórek dwóch linii czerniaka amelanotycznego o różnym pochodzeniu: linia Ab czerniaka chomika Bomirskiego, linia A375 ludzkiego czerniaka oraz wobec komórek neuroblastomy SHSY5Y. Sprawdziliśmy również działanie przeciwbakteryjne otrzymanych związków przeciw sześciu szczepom referencyjnym: *Staphylococcus aureus* MSSA ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 oraz trzem klinicznym: *Staphylococcus aureus* MSSA, *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ i *Klebsiella pneumoniae* ESBL-.

Synthesis of new amino acid and peptide analogs of mycophenolic acid and their biological and microbiological activity

Mycophenolic acid (MPA) and its two clinically used derivatives: mycophenolate sodium (MPS, CellCept) and mycophenolate mofetil (MMF, Myfortic) are one of the most commonly used drugs which inhibit lymphocyte proliferation. In addition to immunosuppressive activity, the pharmaceutical has antibacterial, antifungal, antiviral and anticancer properties. In my PhD thesis I designed and synthesized new, original chemical structures of amino acid and oligopeptide analogs of MPA. I examined all obtained compounds in biological tests *in vitro*, including viability assay and antiproliferative activity assay (T-Jurkat lymphoidal cell line and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)). Then we evaluated anticancer activity of mycophenolic acid and several selected amino acids and peptide analogs of MPA against two cancer cell lines of amelanotic melanoma: Ab Bomirski hamster melanoma, A375 human melanoma and SHSY5Y neuroblastoma. We have also checked the antibacterial activity of the all synthesised compounds against six reference strains: *Staphylococcus aureus* MSSA ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and three clinical strains: *Staphylococcus aureus* MSSA, *Klebsiella pneumoniae* ESBL + and *Klebsiella pneumoniae* ESBL-.