

STRESZCZENIE

Analogi nukleozydów są stosowane w medycynie przede wszystkim w leczeniu chorób nowotworowych i wirusowych. Pełnią rolę antymetabolitów, które mogą naśladować nukleozydy natywne i zakłócają funkcjonowanie kwasów nukleinowych.

Aby taki analog nukleozydu mógł zostać włączony do nici DNA, musi on przejść trójkrotną fosforylację. Fosforylacja nukleozydów jest reakcją katalizowaną enzymatycznie, a etap pierwszej fosforylacji jest najwolniejszy. Dlatego badacze zajmują się syntezą 5'-fosforanów nukleozydów w postaci ich zablokowanych form zdolnych do swobodnego przejścia przez błonę komórkową i uwolnienia fosforanu we wnętrzu komórki. Takie molekuly nazwano pronukleotydam, co nawiązuje bezpośrednio do nazwy proleków, czyli substancji nieaktywnych, które ulegają enzymatycznej lub chemicznej aktywacji w organizmie.

Ponadto, synteza analogów nukleozydów wiąże się z możliwością ich dalszej modyfikacji. Podejście "twin drugs" pozwala na łączenie ze sobą co najmniej dwóch farmakoforów, które wykazują lepszą aktywność niż każdy z nich osobno. W pracy doktorskiej wykorzystano do tego celu reakcję chemii "click", czyli reakcję Huisgena katalizowaną jonami miedzi(I), dla której poszczególne molekuly były funkcjonalizowane terminalnym wiązaniem potrójnym lub grupą azydkową.

W pracy zastosowano analogii nukleozydów takie jak 3'-azydo-3'-deoksytymidyna, 5-fluoro-2'-deoksyurydyna oraz gemcytabina, natomiast komponentami do reakcji koniugacji były m.in. modyfikowane alkaloidy kory chinowej, związki zawierające fluor, komponenty interkalujące do DNA tj. pochodne akrydyny, pochodne jonoforów karboksylowych oraz modyfikowane aminocukry. Niektóre z otrzymanych koniugatów zostały przeprowadzone w ich formy fosforanowe.

Związki przebadano pod względem aktywności cytotoksycznej na komórkach nowotworowych oraz w stosunku do linii komórek nienowotworowych w celu wyznaczenia ich selektywności.