

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.

**“Estry resweratrolu: synteza, struktura i aktywność biologiczna”**

mgr Alicja Joanna Urbaniak

Promotor: Prof. UAM dr hab. Karol Kacprzak

Resweratrol jest jednym z najsilniejszych przeciwutleniaczy pochodzenia roślinnego. Jego aktywność antynowotworowa również została potwierdzona w licznych badaniach naukowych. Jednak z uwagi na słabą rozpuszczalność w wodzie, niską stabilność i biodostępność jego szersze zastosowanie jest ograniczone. Wzrastająca tendencja do stosowania produktów naturalnych i ich pochodnych w różnych obszarach medycyny, przemyśle kosmetycznym i spożywczym wpływa na konieczność opracowywania nowych struktur i ograniczania stosowania związków syntetycznych. Z uwagi na możliwą hydrolizę po przejściu przez błony biologiczne dobrze rokującymi substancjami wiodącymi w tym zakresie mogą być estry resweratrolu.

W niniejszej pracy opracowałam dogodną procedurę syntezy triestrów resweratrolu. Protokół uwzględnia bezpośrednią reakcję resweratrolu i chlorków kwasowych w acetonitrylu w obecności DBU i DMAP. Kluczową rolę odgrywa zastosowanie mikrofal jako medium grzejnego. Kolejnym celem, jaki zrealizowałam była synteza reprezentatywnej biblioteki alifatycznych i aromatycznych triestrów resweratrolu, przeznaczonych do dalszych badań. Zgodnie z opracowaną przeze mnie wcześniej procedurą zsyntezowałam dwanaście triestrów resweratrolu (tylko jeden związek został opisany wcześniej w literaturze naukowej). Dwa przykładowe triestry zostały poddane analizie krystalograficznej w celu oznaczenia ich struktury. Ta część badań została przeprowadzona przez grupę Prof. dr hab. Urszuli Rychlewskiej z Wydziału Chemii UAM w Poznaniu.

Wszystkie związki zostały przebadane pod względem aktywności cytotoksycznej na komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej pobranych bezpośrednio od pacjentów. Trzy pochodne: trioctan resweratrylu ( $IC_{50} = 3.4 \mu M$ ), triizomaślan resweratrylu ( $IC_{50} = 5.1 \mu M$ ) i triizowalerianian resweratrylu ( $IC_{50} = 4.9 \mu M$ ) charakteryzowały się o około dwa do trzech razy niższymi wartościami  $IC_{50}$  niż niezwiązany resweratrol ( $IC_{50} = 10.5 \mu M$ ). Dalsze badania pokazały, że związki te hamują progres cyklu komórkowego w fazie G1 po 48 godzinach inkubacji komórek. Po 96 do 120 godzinach inkubacji większość komórek była obecna w fazie SUB-G1 co stanowi o ich śmierci. Wszystkie trzy triestry resweratrolu powodowały wzrost stężenia białka p53 po 96 godzinach inkubacji komórek, co dowodzi o ich apoptozie.