

Streszczenie w języku polskim

Nowotwory układu krwiotwórczego są heterogenną grupą chorób o złożonej patogenezie, co stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Największy odsetek wśród białaczek u dorosłych stanowi ostra białaczka szpikowa. Natomiast szpiczak mnogi jest drugim co do częstości występowania nowotworem układu krwiotwórczego. Terapia mieloablacyjna za pomocą dużych dawek melfalanu wspomagana przeszczepem komórek macierzystych od lat uważana jest za standard leczenia pierwszego rzutu chorych na szpiczaka mnogiego, którzy kwalifikują się do przeszczepu. Problemy związane ze stosowaniem tej terapii to brak selektywności, wysoka toksyczność oraz rozwój oporności na lek. Wszystko to sprawia, że poszukiwane są nowe terapie, charakteryzujące się wyższą skutecznością przeciwnowotworową i lepszym profilem bezpieczeństwa.

Jedną z metod poprawy skuteczności terapeutycznej leków jest regulacja ich aktywności farmakologicznej poprzez modyfikację struktury chemicznej. Celem pracy doktorskiej była analiza właściwości biologicznych nowych, otrzymanych drogą syntezy chemicznej pochodnych melfalanu oraz wytypowanie tej struktury, która wykazuje wyższą aktywność przeciwnowotworową niż związek macierzysty względem komórek szpiczaka mnogiego (RPMI8226) oraz komórek ostrej białaczki monocytowej (THP1) i promielocytowej (HL60).

Badania *in vitro*, będące podstawą tej pracy pozwoliły na wytypowanie najskuteczniejszej modyfikacji struktury melfalanu. Wykazano, że kluczem dla zwiększenia aktywności cytotoksycznej, genotoksycznej i proapoptotycznej w komórkach białaczkowych oraz szpiczaka mnogiego jest modyfikacja grupy karboksylowej poprzez jej estryfikację oraz zamiana grupy di-*N*-propyloaminowej na amidynową, zawierającą pierścień heterocykliczny (pierścień morfolinowy lub tiomorfolinowy). Jednocześnie taka zmiana struktury melfalanu powoduje obniżenie aktywności cytotoksycznej wobec komórek prawidłowych — jednojądrzastych komórek krwi obwodowej. Zbadano mechanizm aktywacji molekularnych szlaków śmierci przez melfalan oraz badane pochodne. Badania pozwoliły na poznanie zależności pomiędzy strukturą chemiczną melfalanu oraz nowych pochodnych a ich aktywnością biologiczną. Otrzymane wyniki stanowią istotny wkład w wiedzę o obecnie stosowanym leku — melfalanie, jak również o jego nowych analogach.

Anastazja Jędrzejko