

dn. 20.11.2019r.

mgr inż. Piotr Krzeczyński  
Instytut Farmaceutyczny

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Koziak z Zakładu Immunologii, Biochemii  
i Żywienia, Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM  
Promotor pomocniczy: dr Wojciech Łuniewski z Instytutu Farmaceutycznego

Rozprawa doktorska pt. *Nowe, małowcząsteczkowe związki chemiczne hamujące biologiczną aktywność interleukiny 15 (IL-15)*

### Streszczenie

Niniejsza rozprawa przedstawia wyniki badań, których celem było zaprojektowanie i otrzymanie nowych, małowcząsteczkowych związków chemicznych skutecznie hamujących biologiczną aktywność interleukiny 15 (IL-15).

Serię 20 struktur zaprojektowano w oparciu o biomodelowanie komputerowe, a związki otrzymano drogą syntezy chemicznej.

Obliczenia bioinformatyczne ujawniły dla wszystkich zaprojektowanych struktur ich zdolność wiązania do specyficznej dla IL-15 podjednostki  $\alpha$  receptora tej cytokiny (IL-15R $\alpha$ ).

Wartości parametrów ADME umożliwiły uznanie ich za podobne do leku (ang. druglike).

Analizy *in vitro* w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) ujawniły, że 15 związków w najniższym badanym stężeniu (50  $\mu$ M) blokuje zależną od IL-15 proliferację komórek PBMC, a siedem spośród nich hamuje także zależną od IL-15 syntezę TNF- $\alpha$  oraz IL-17.

Dwa nowe związki wykazują paradoksalny wpływ na biologiczną aktywność IL-15: w niskich stężeniach hamują, a w wysokich stymulują proliferację PBMC.

**Słowa kluczowe:** interleukina 15, IL-15, IL-15R $\alpha$ , drug – like, LDH, proliferacja PBMC, BrdU, TNF- $\alpha$ , IL-17.