

Received: 2012.02.24  
Accepted: 2013.03.18  
Published: 2013.12.03

## Adenozyna, jej analogi i koniugaty\*

### Adenosine, its analogues and conjugates

Monika Samsel<sup>1</sup>, Krystyna Dzierzbicka<sup>1</sup>, Piotr Trzonkowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Politechnika Gdańska, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny

<sup>2</sup> Gdański Uniwersytet Medyczny, Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii

#### Streszczenie

Adenozyna jest endogennym nukleozydem purynowym odgrywającym ważną rolę w wielu procesach biochemicznych organizmu. Działa na wiele układów, takich jak sercowo-naczyniowy, moczowo-płciowy, immunologiczny, nerwowy czy oddechowy, poprzez wiązanie się z receptorami adenozyny: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> i A<sub>3</sub>. Adenozyna znalazła zastosowanie jako lek przeciwarytmiczny w napadowym częstoskurczu nadkomorowym, jednak z powodu jej krótkiego czasu półtrwania we krwi istnieją ograniczenia w stosowaniu tego nukleozydu. W celu poprawy jego właściwości farmakokinetycznych zsyntetyzowano i przebadano wiele analogów i koniugatów adenozyny. Niektóre z nich zostały zarejestrowane jako leki, a inne znajdują się w trakcie badań klinicznych. Otrzymane związki wykazują działanie nie tylko przeciwarytmiczne, przeciwbólowe, przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne czy przeciwnowotworowe, ale również wpływają na przebieg wielu chorób o podłożu immunologicznym, takich jak zapalenie stawów, zapalenie nerek, zapalenie błony naczyniowej oka czy szoku wywołanego endotoksynami. W artykule omówiono analogi i koniugaty adenozyny o potencjalnych właściwościach biologicznych, w tym przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych.

**Słowa kluczowe:** adenozyna • analogi adenozyny • koniugaty adenozyny • aktywność biologiczna • nukleozydy purynowe

#### Summary

Adenosine is an endogenous purine nucleoside that plays an important role in many biochemical processes. It acts through the four types of adenosine receptors: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub> which are located i.a. in the immune, nervous, circulatory, respiratory or urinary system. Adenosine is used as an antiarrhythmic agent in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. However, due to a very short blood half-time other clinical applications are limited. In order to overcome this obstacle many analogues and conjugates of adenosine with better pharmacokinetic properties have been synthesized. Some of them have been successfully registered as drugs, but there is still a big number of adenosine analogues in clinical trials or preclinical studies. Synthesized compounds demonstrate not only antiarrhythmic, antinociceptive, antidiabetic, antiphlogistic or antiviral actions but also influence the course of immune diseases, such as rheumatoid arthritis, nephritis, uveitis or endotoxin shock. This article is focused on novel adenosine analogues and conjugates with potential biological properties.

**Key words:** adenosine • adenosine analogues • adenosine conjugates • biological activity • purine nucleosides

\*Badania są finansowane z grantu promotorskiego NCN w Krakowie N N405 046440.

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1078588>

**Word count:** 2844  
**Tables:** –  
**Figures:** 14  
**References:** 55

**Adres autorki:** mgr Monika Samsel, Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk; e-mail: s.monika@wp.pl

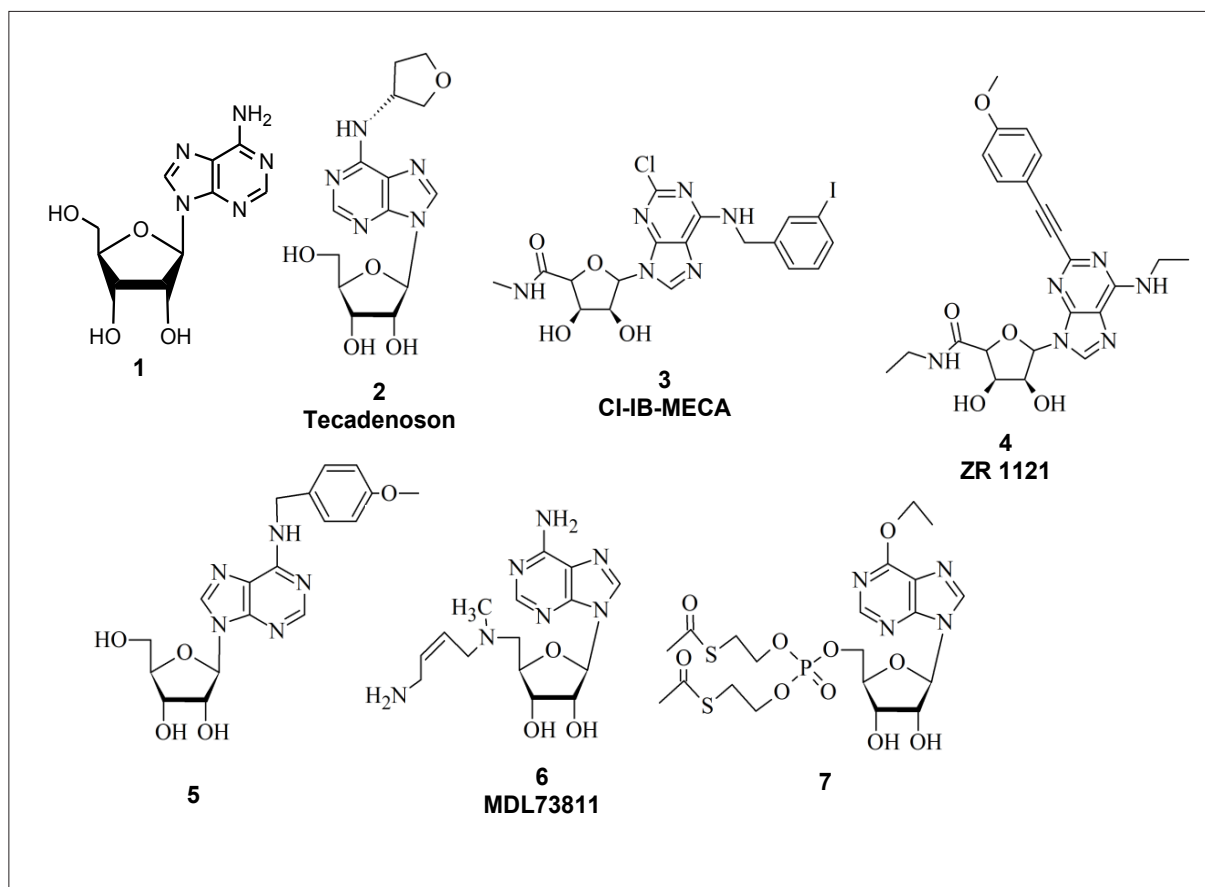
**Wykaz skrótów:** **ADA** - deaminaza adenozyńska; **Adap** - pochodne adenozyńno-1,3-diazafenoksazyńny; **Ado** - adenozyńna; **ADP** - adenozyńno-5'-difosforan; **AIF** - czynnik indukujący apoptozę (apoptosis inducing factor); **ATP** - adenozyńno-5'-trifosforan; **AMP** - adenozyńno-5'-monofosforan; **Ap<sub>5</sub>A** - pięćiofosforan diadenozyńny; **dAMP** - 2'-deoksyadenozyńno-5'-monofosforan; **cADPR** - cykliczne adenozyńno-5'-difosforanorybozo analogi; **2-CdA** - kładrybina, 2-chloro-2'-deoksyadenozyńna; **dCF** - pentostatyna, 2'-deoksykoformycyna; **CGS 21680** - 2-*p*-(2-karbyloetylo)fenetyloamino-5'-*N*-etylokarboksamidoadenozyńna; **CPA** - *N*<sup>6</sup>-cyklopentyladenozyńna; **dAdo** - 2'-deoksyadenozyńna; **dATP** - 2'-deoksyadenozyńno trifosforan; **DNA** - kwas 2'-deoksyrybonukleinowy; **DP** - dipirydamol; **GC/MS-SIM** - chromatografia gazowa połączona ze spektrometrią masową w trybie selektywnego monitorowania jonów; **GPCR** - receptory sprzężone z białkami G (G protein-coupled receptors); **HCV** - wirus zapalenia wątroby typu C; **ENT** - równowagowe transportery nukleozydów (equilibrative nucleoside transporters); **hENT** - ludzkie równowagowe transportery nukleozydów (human equilibrative nucleoside transporter); **HIV** - ludzki wirus niedoboru odpornościowego (human immunodeficiency virus); **HPLC** - wysokosprawna chromatografia cieczowa; **IB-MECA** - *N*<sup>6</sup>-(3-jodobenzyl)adenozyńno-5'-*N*-metylouronamid; **IL10** - interleukina 10; **Jurkat** - ludzka linia nowotworowa powstała z komórek limfoblastoidalnych T; **JTC** - komórki limfocytów T linii Jurkat (Jurkat T cells); **NBMPR** - nitrobenzylomerkaptopuryna; **NBTI** - nitrobenzylotioinozyna; **pnp-TMP** - ester *p*-nitrofenylowy 5'-monofosforanu tymidyny; **NPP** - pirofosfataza/fosfodiesteraza nukleotydzowa (nucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase); **NTPDaza** - fosfohydrolaza di- i trifosfonukleozydów (nucleotide triphosphate diphosphohydrolase); **8MDP-fluor** - 2-dietanoloamino-4,8-diheptametyleneimino-2-(*N*-amino-etylo-*N*-etanoloamino)-6-(*N*,*N*-dietanoloamino)pirymido[5,4-*d*]pirymidino-fluoresceiny; **8-okso-dG** - 8-okso-2'-deoksyguanozyna; **PGE2** - prostaglandyna E2; **PNA** - analogi nukleozydów purynowych; **RA** - receptory adenozyńny; **RNA** - kwas rybonukleinowy; **ROCK** - Rho-kinaza; **RSV** - syncytialny wirus oddechowy (human respiratory syncytial virus); **SAENTA** - 5'-5-(2-aminoetylo)-6-*N*-(4-nitrobenzyl)-5'-tioadenozyńna; **SUH** - homogenat jaj jeżowca (sea urchin egg homogenate); **TIL** - limfocyty T naciekające nowotwór (tumor-infiltrating lymphocytes).

## WPROWADZENIE

Adenozyńna (1) jest endogennym nukleozydem purynowym zbudowanym z reszty adeniny i rybozy połączonych wiązaniem β-*N*<sup>9</sup>-glikozydzowym (ryc. 1). Odgrywa ważną rolę w ludzkim organizmie wpływając na wiele procesów biochemicznych, np. transport energii (ATP i ADP), przekazywanie informacji genetycznej (składnik RNA), jako neuroprzebieg hamujący w ośrodkowym układzie nerwowym, a także uczestniczy w reakcjach metylacji jako *S*-adenozylo-metionina [37]. Przyłączenie grupy fosforanowej do ADP oraz jej odłączenie od powstałej cząsteczki ATP stanowi ważny układ w reakcjach fosforylacji katalizowanych enzymatycznie. ADP może być dalej hydrolizowany do AMP i nieorganicznego fosforanu z uwolnieniem energii.

Adenozyńna działa na wiele układów, takich jak naczyniowo-sercowy, moczowo-płciowy, immunologiczny, nerwowy czy oddechowy, poprzez wiązanie się z receptorami adenozyńny: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> i A<sub>3</sub> zlokalizowanymi na powierzchni

komórek [20,42,43]. Receptory adenozyńny (RA) należą do największej i najbardziej zróżnicowanej rodziny receptorów, tzw. receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR) odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów do wnętrza komórki. Uczestniczą one w przekazywaniu informacji przez zewnątrzkomórkowe cząsteczki sygnałowe: hormony, przebiegiki neuronalne, białka, peptydy, aminy, lipidy, nukleotydy czy pochodne aminokwasów i kwasów tłuszczowych [49]. W odpowiedzi na związanie adenozyńny receptory te kontrolują odczuwanie bólu, regulują przepływ krwi przez mózg, wpływają na sen, a także na funkcje oddechow. Ważnym aspektem działania adenozyńny jest wpływ na układ odpornościowy nie tylko stymulująco, ale również immunosupresyjnie. Metabolizm zewnątrzkomórkowych nukleotydzów jest ważnym elementem regulacji aktywności układu odpornościowego. ATP na zewnątrz komórki ma silne właściwości immunoregulacyjne. Opisane badania udowodniły, że komórki T<sub>reg</sub> rozkładają ATP dzięki eks-



Ryc. 1. Przykłady analogów adenozyny

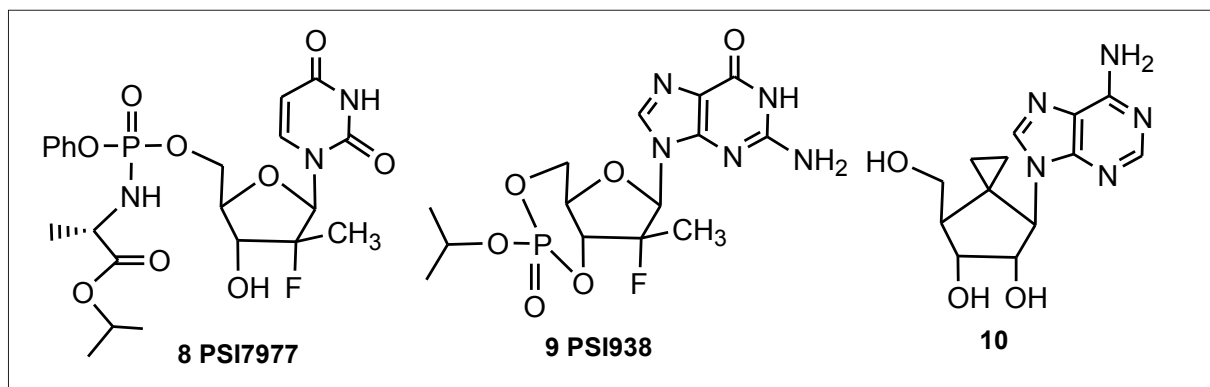
presji na swojej powierzchni enzymów: 1-hydrolazy trifosforano nukleotydów (CD39) oraz ekto-5'-nukleotydyazy (CD73). Pierwszy z tych enzymów rozkłada ATP do AMP i adenozyny, a drugi do adenozyny. Oba produkty, a przede wszystkim adenozyna, są zdolne do niezwykle silnego zahamowania odpowiedzi odpornościowej poprzez działanie na typ 1  $A_{2A}$  receptora adenozyny, który występuje na powierzchni aktywowanych limfocytów efektorowych i pamięci [4,10]. Adenozyna przez działanie na receptory  $A_{2A}$  i  $A_{2B}$  zapobiega także prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne hamując ich dojrzewanie [3]. Badanie molekularnych mechanizmów regulacji biosyntezy, np. receptora  $A_{2A}$ , ma duże znaczenie w poznaniu funkcjonowania mózgu, mechanizmów powstawania różnorodnych schorzeń neurologicznych oraz w leczeniu choroby Parkinsona [15]. Z kolei receptor  $A_3$  okazał się obiecującym celem molekularnym do rozwoju nowych terapeutycznych czynników przeciwnowotworowych i przeciwzapalnych oraz stosowanych w leczeniu astmy, niedokrwienia czy jaskrze [21]. Adenozyna działa także przeciwbólowo w nocycencji (proces rozpoznawania uszkodzenia tkanek wywołanego przez bodźce mechaniczne, termiczne lub chemiczne; informacja o uszkodzeniu jest przekazywana do ośrodkowego układu nerwowego) i łagodzi objawy bólu neuropatycznego przy uszkodzeniu nerwu u gryzoni. U ludzi wykazano, że adenozyna podana dożylnie działa przeciwbólowo w bólu pooperacyjnym i neuropatycznym [28].

W pracy zwrócono uwagę na niedawno opisane analogi i koniugaty adenozyny o potencjalnych właściwościach farmakologicznych.

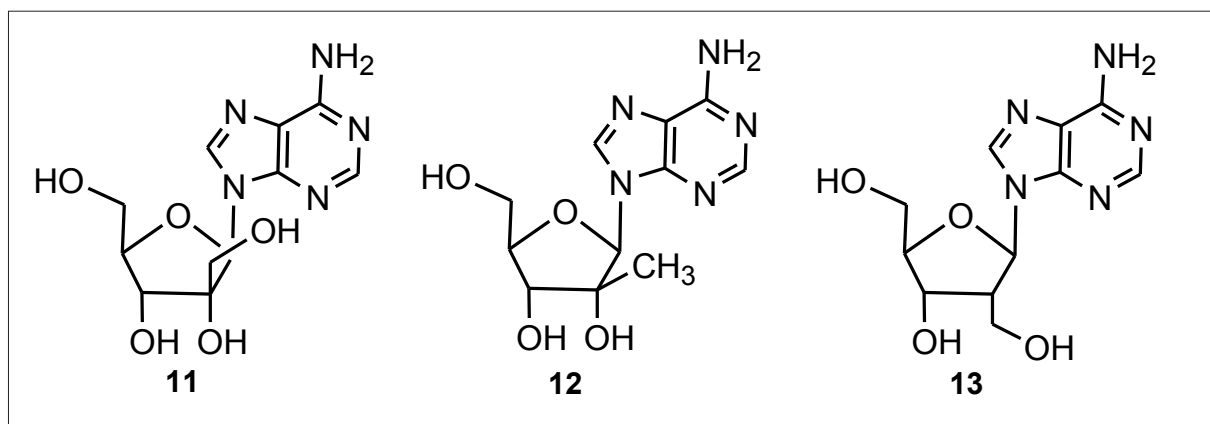
#### ANALOGI ADENOZyny

Wiele związków działających na RA i będących analogami adenozyny zostało zakwalifikowanych do badań klinicznych. Agonista RA  $A_1$ , tecadenoson (2), znajduje się III fazie badań klinicznych w zapobieganiu napadowego częstoskurczu nadkomorowego i II fazie badań w leczeniu migotania przedsionków [5]. Agonista receptora  $A_3$ , Cl-IB-MECA (3), którego działanie wykazano na zwierzęcych modelach reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych autoimmunologicznych dolegliwościach, znajduje się w II fazie badań klinicznych. Agonistą tego receptora jest także ZR 1121 (4) o podobnej aktywności, ale około 100 razy większej selektywności w stosunku do receptorów  $A_3/A_1$  (ryc. 1) [55]. Innymi obiecującymi analogami adenozyny o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu są związki 5-7, badane w kierunku leczenia toksoplazmozy (5), śpiączki afrykańskiej (MDL73811, 6) czy wirusowego zapalenia wątroby typu C (7) (ryc. 1) [43].

Jednym z zagrożeń epidemiologicznych ostatnich lat jest wirusowe zapalenie wątroby typu C. Duża zmienność wirusa utrudnia pracę nad szczepionką, a stosowane leki nie



Ryc. 2 Analogi adenozyne o aktywności przeciw HCV



Ryc. 3 Analogi adenozyne o potencjalnej aktywności przeciw wirusowej

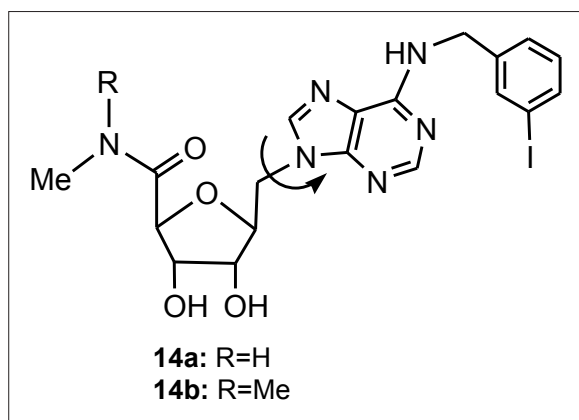
są wystarczająco skuteczne. W leczeniu podawany jest natywny interferon alfa (powstały w wyniku stymulacji ludzkich leukocytów), rekombinowany (otrzymany metodami inżynierii genetycznej) i pegylowany (połączony z glikolem polietylenowym, zmniejszając jego wydalanie przez nerki) oraz rybawiryna, lek przeciwwirusowy stosowany z interferonem [13]. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad opracowaniem nowych leków przeciw zakażeniu HCV.

W badaniach klinicznych znajduje się m.in. analog urydyny PSI977 (8) rozważany jako nukleozydowy inhibitor II generacji oraz 3',5'-cykliczny fosforan PSI-938 (9) o dużej aktywności anty-HCV (ryc. 2) [46,54]. Gadthula i wsp. otrzymali pochodną cyklopropylo-spirokarbocykliczną adenozyne (10) (ryc. 2) wykazującą znaczącą aktywność przeciw HCV [12].

Stwierdzono, że 2'-b-C-(hydroksymetylo)adenozyna (11) (ryc. 3) wykazuje dużą aktywność anty-HCV. Zastąpienie grupy hydroksylowej innym podstawnikiem nie miało wpływu na aktywność 2'-b-C-metyloadenozyne (12) [52]. Otrzymano także 3'-C-(hydroksymetylo)-podstawione nukleozydy, badania są w toku [34]. Zsyntetyzowano wiele nukleozydowych analogów z podstawnikiem C-(hydroksymetylowym) o potencjalnej antywirusowej aktywności, np. Chavain i Herdewijn otrzymali 2'-deoksy-2'-a-C-(hydrok-

symetylo)adenozynę (13) (ryc. 3), którą testowali przeciw HCV, HIV i RSV jednak bez znaczącego sukcesu [7].

Wiązania β-N-glikozydowe w nukleozydach i nukleotydach mogą występować w dwóch konformacjach, *syn* i *anty*. W naturalnych nukleozydach dominuje konformacja *anty*, ponieważ *syn* jest niekorzystna energetycznie. Lee i wsp. opisali analogi adenozyne 14a i 14b (ryc. 4) jako potencjalne ligandy receptora A<sub>3</sub> [26]. Nie wykazały one jednak znaczącego powinowactwa do receptora A<sub>3</sub> wskazując, że

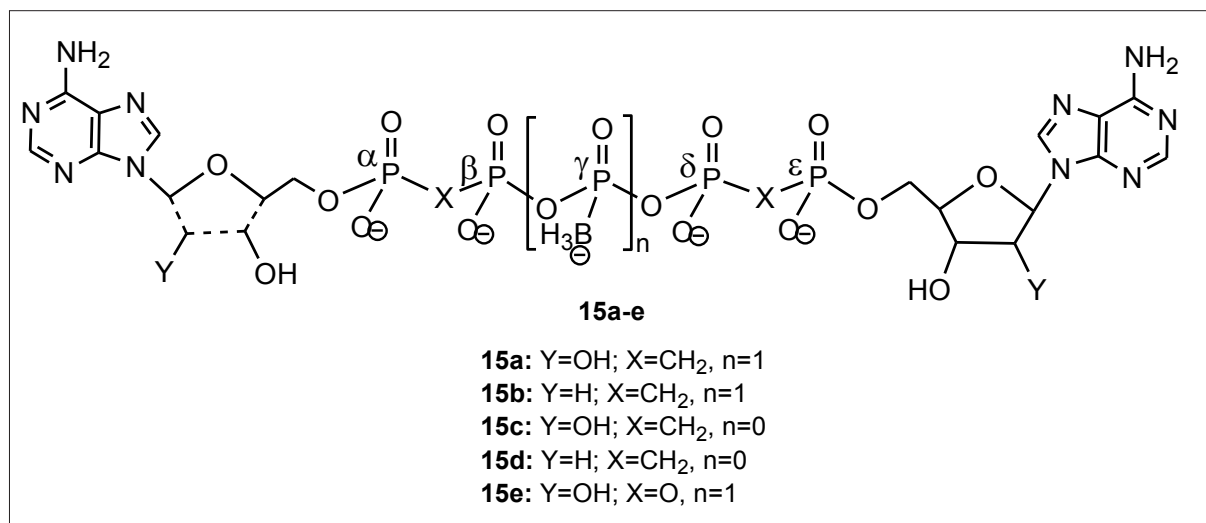


Ryc. 4 Struktura potencjalnych ligandów receptora A<sub>3</sub>

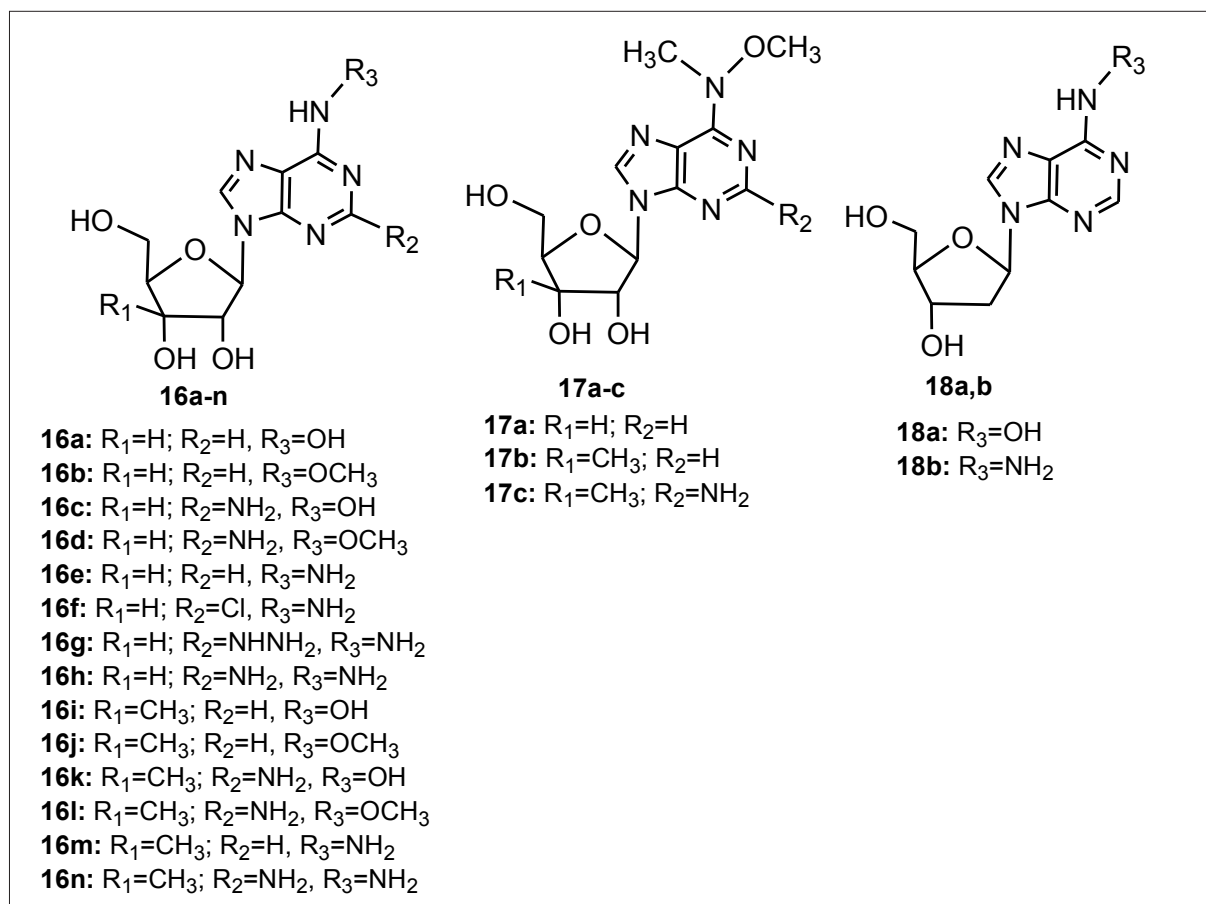
powstanie zbyt wielu konformacji spowodowanych swobodną rotacją indukuje niekorzystne interakcje z miejscami wiązania z receptorem.

Eliahu i wsp. zaprojektowali diadenozyno-polifosfonowe analogi 15a-d jako potencjalne inhibitory NPP (ryc.

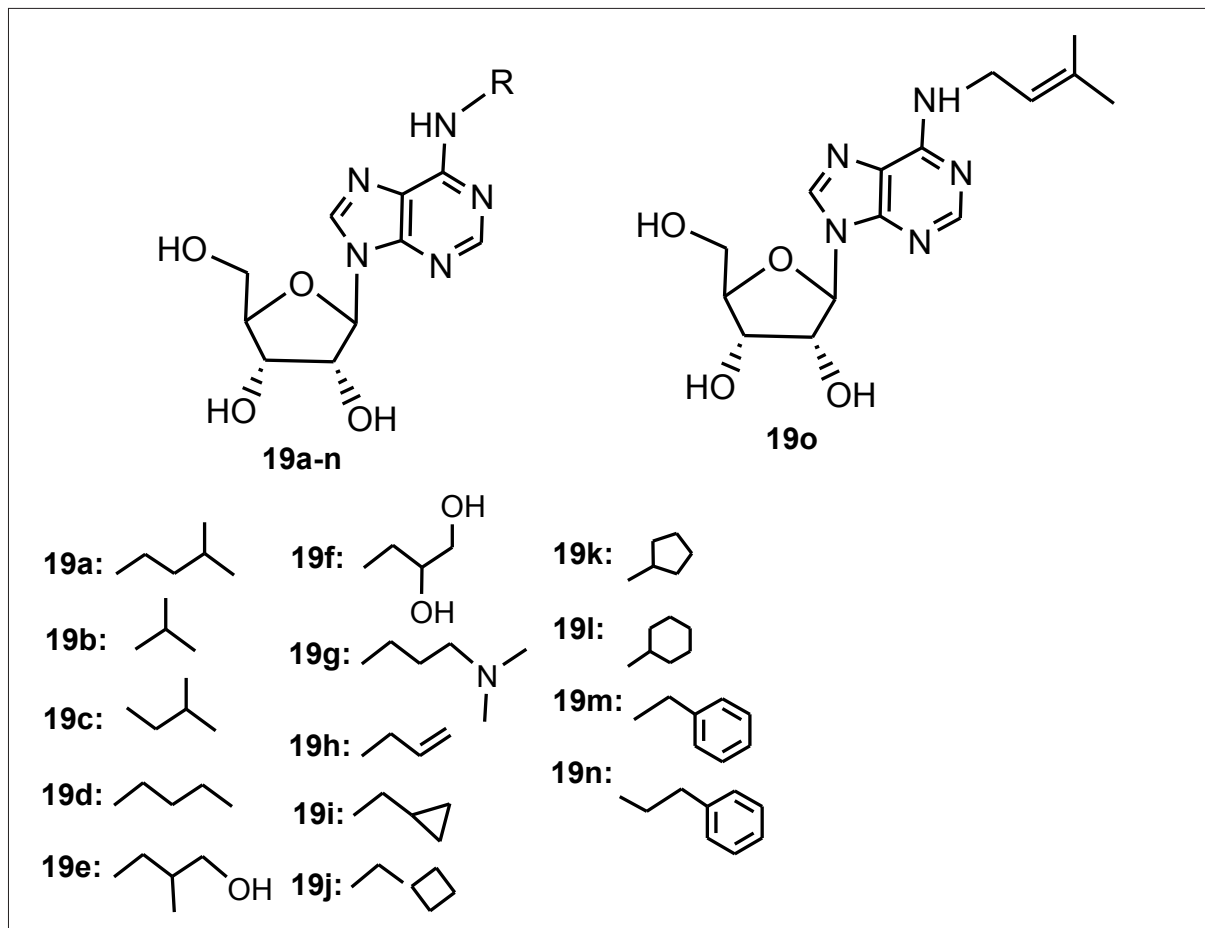
5) [11]. Aktywność tych enzymów wpływa na regulację mineralizacji kości, różnicowanie komórek, a ekspresja NPP3 związana jest z powstawaniem nowotworu i jego przerzutami. Pochodne 15e opisano wcześniej, zawierają one fosfonową i/lub boranofosfonową grupę i/lub w pozycji 2'-H zamiast grupy 2'-OH. W porównaniu do



Ryc. 5 Struktura potencjalnych inhibitorów NPP



Ryc. 6 Pochodne N<sup>6</sup>-aminopuryno-9-β-D-rybonukleotydów o badanej aktywności antyproliferacyjnej



Ryc. 7 Analogi N<sup>6</sup>-alkiloadenozyiny o badanej aktywności cytotoksycznej

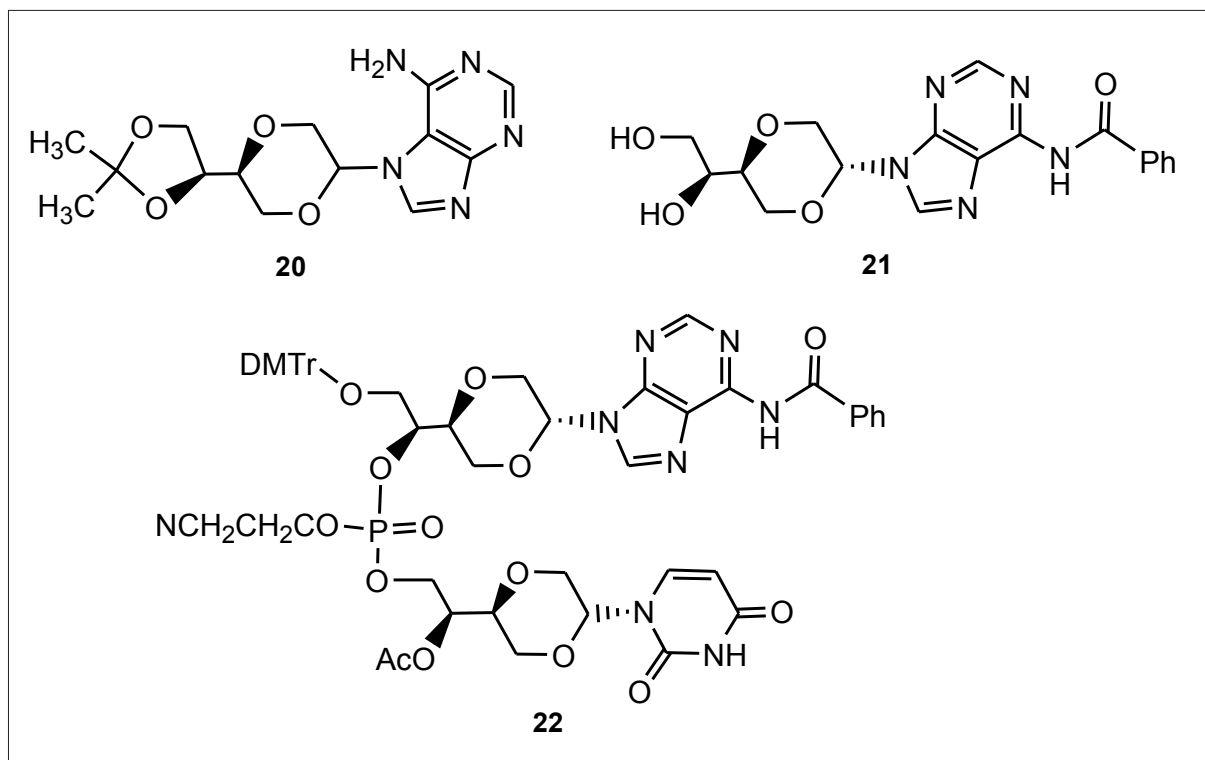
ATP nie były one hydrolizowane przez ludzkie NTPDazy, -2, -3 i -8 (< 5% hydrolizy) oraz przez ekto-5'-nukleotydazę, w małym stopniu ulegały hydrolizie przez NPP1 i 3 (≤ 13%) [31]. Nie wpływały też na aktywność NTPD-azy 1 i -8, a 15a i 15b nie hamowały ekto-5'-nukleotydazy. Otrzymane analogi znacząco redukowały poziom hydrolizy pnp-TMP, swoistego substratu NPP, zarówno komórek linii mięsaka kościopochodnego jak i raka okrężnicy. Związek 15b jest pierwszym opisanym swoistym inhibitorem NPP i może mieć potencjalne zastosowanie w opracowaniu terapii nowotworów, przerzutów czy artretyzmu.

Cappellacci i wsp. otrzymali serię N<sup>6</sup>-aminopuryno-9-β-D-rybonukleotydów i rybozomodfikowanych 3'-C-metylo analogów podstawionych w pozycji N<sup>6</sup> grupami: hydroksylową, metoksyłową, aminową oraz w pozycji C2(N<sup>6</sup>) (ryc. 6), które były testowane na liniach komórkowych ludzkiej białaczki, nowotworu macicy, jelita oraz piersi [6]. N<sup>6</sup>-hydrazyno-9-β-D-rybofuranosylopuryna (16e) wykazała najlepszą antyproliferacyjną aktywność w niewielkich mikromolarnych lub submikromolarnych stężeniach na wszystkich testowanych liniach. Wykazano, że aktywność tego nukleozydu jest częściowo związana z hamowaniem reduktazy rybonukleoty-

dowej. Modyfikacja pozycji C2 lub 3'-C - metylowanie w N<sup>6</sup> podstawionych analogach adenozyiny prowadzi do obniżenia, a nawet utraty aktywności.

Ottria i wsp. opisali aktywność cytotoksyczną *in vitro* analogów N<sup>6</sup>-alkilo-adenosiny (19a-n) (ryc. 7) [32]. Związki te są pochodnymi znanej cytokininy izopentenyloadenozyiny (19o) występującej nie tylko w roślinach, ale również w komórkach zwierzęcych. Badano ich antyproliferacyjną aktywność na komórkach nowotworowych T24 pęcherza. Okazało się, że niektóre z nich wykazują antyproliferacyjną aktywność, ale nie wpływają na inwazję komórek i aktywność metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Proteoliza składników macierzy zewnątrzkomórkowej jest ważnym procesem zachodzącym w czasie inwazji nowotworu na otaczającą tkankę i w procesie przerzutów. Odnosząc się do wyników badań zasugerowano, że mechanizm działania pochodnych izopentenyloadenozyiny jest związany z wpływem na proces replikacji DNA.

Poszukując nowych potencjalnych leków przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych opisano nukleozydowe analogi, w których modyfikowano strukturę cukru [19]. Yu i Carlsen otrzymali benzoilowe analogi adenozyiny zawierające pierścień 1,4-dioksanowy (20 i 21) (ryc. 8) oraz



Ryc. 8 Nukleozydowe analogi o zmodyfikowanej strukturze cukru

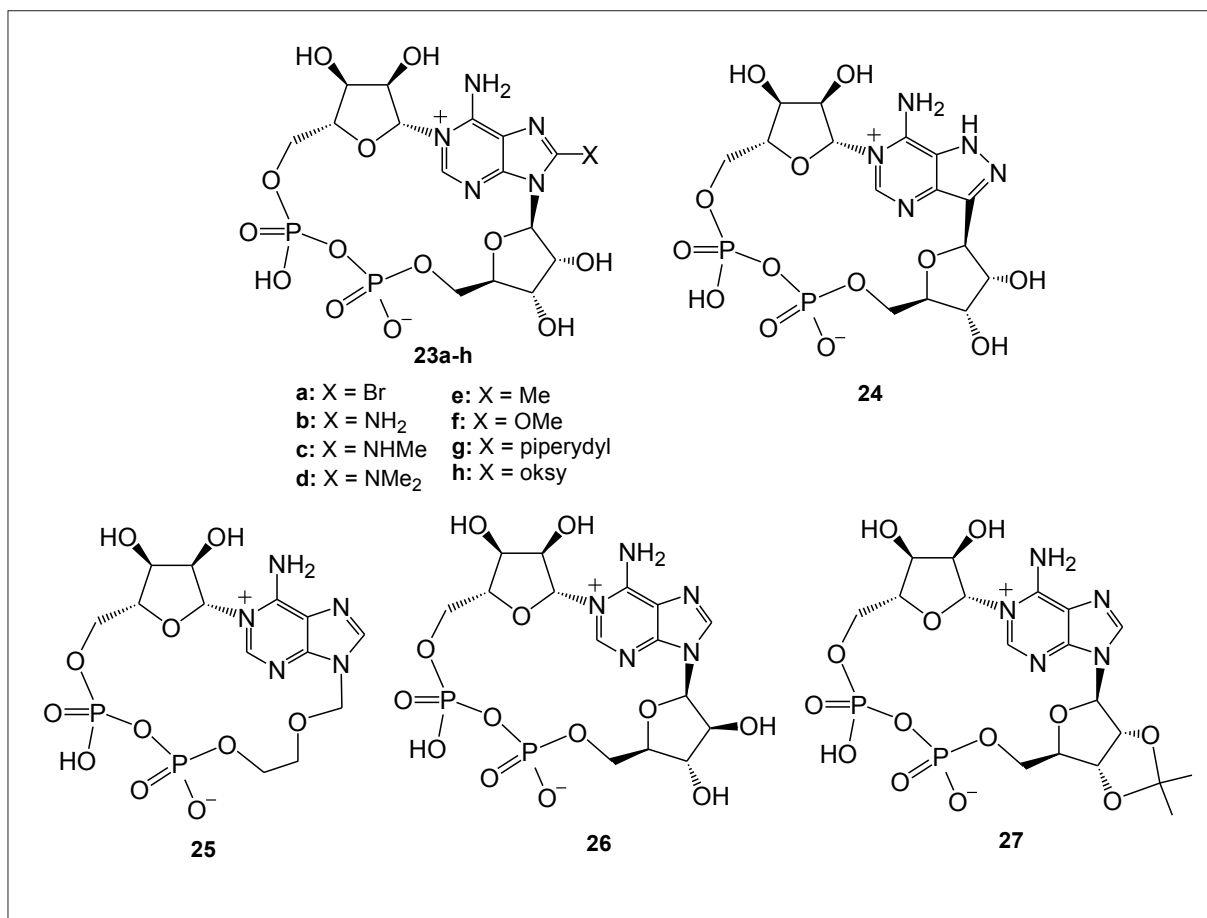
zsyntetyzowali odpowiednie uracilo-adeninowe dinukleotydy (22) [53].

Cykliczne adenozylo-5'-difosforanorybozy analogi (cADPR) (23a-h) (ryc. 9) badano na aktywność uwalniania jonów wapnia  $Ca^{2+}$  w testach SUH i JTC [30]. cADPR indukuje uwalnianie jonów  $Ca^{2+}$ , które uczestniczą w wielu ważnych procesach, m.in. sekrecji insuliny, migracji komórek, regulacji cyklu komórkowego czy przekazywaniu sygnału przez tlenek azotu [50]. Badania wykazały, że aktywność analogów cADPR zależy ściśle od konformacji rybozy. Związki o konformacji C2'*endo*/syn wykazują agonistyczną lub antagonistyczną aktywność, a związki w konformacji C3'*endo* są nieaktywne bądź wykazują cechy słabych agonistów. Zasada ta odnosi się jedynie do SUH.

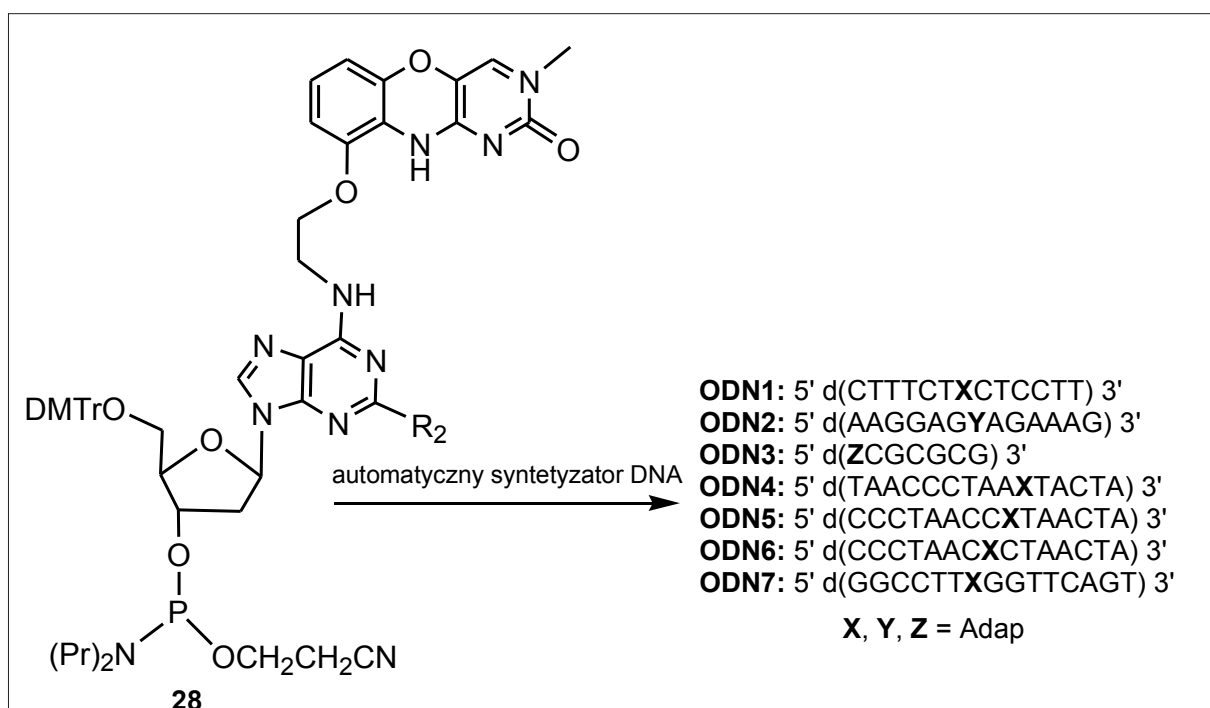
W chorobach nowotworowych proces transformacji nowotworowej komórki związany jest z działaniem czynników wywołujących mutacje. Jedną z bezpośrednich przyczyn powstawania mutacji jest 8-okso-2'-deoksyguanozyna (8-okso-dG) powstająca w DNA pod wpływem czynników oksydacyjnych (rodnik hydroksylowy, tlen singletowy czy wzbudzone fotouczulacze). W wielu pracach przedstawiono podwyższone stężenie 8-okso-dG w DNA różnych komórek nowotworowych [17,24]. 8-okso-dG jest najczęściej używanym markerem uszkodzeń oksydacyjnych DNA, oznaczanym zarówno w DNA jak i w moczu, z którym jest wydalana z ustroju jako produkt naprawy DNA. Do oznaczania śladowych ilości 8-okso-dG w preparatach DNA stosuje się HPLC oraz GC/MS-SIM, rzadziej do detekcji 8-oksyguaniny w DNA stosu-

je się techniki immunologiczne [14,40,44]. Opracowano również pośrednie metody oznaczania ilości 8-oksoguaniny w DNA z użyciem Fapy-DNA glikozydazy; opisano wykrywanie 8-okso-dG metodą fluorescencyjną [9,51]. Selektywna detekcja 8-okso-dG w DNA bez chemicznej czy enzymatycznej ingerencji jest cennym narzędziem w badaniach genetycznych. Taniguchi i wsp. zaprojektowali i zsyntetyzowali nienaturalne nukleozydowe analogi, pochodne adenozylo-1,3-diazafenoksazyny (Adap) (28) (ryc. 10) w celu selektywnego rozpoznawania 8-okso-dG w DNA [48]. Badania te wykazały, że Adap ma duże selektywnie stabilizujące działanie w duplesie zawierającym parę zasad Adap-8-okso-dG. Dlatego fluorescencyjne właściwości Adap mogą być wykorzystane do selektywnej identyfikacji 8-okso-dG w duplesie DNA. Przedstawiono chemiczną syntezę oligonukleotydów Adap-8-okso-dG z użyciem automatycznego syntetyzatora DNA. Jest to pierwsze doniesienie opisujące nienaturalne nukleozydy o dużej selektywności w stosunku do 8-okso-dG w DNA.

Nukleozydy i ich analogi przemieszczają się przez błony plazmatyczne dzięki specyficznym białkom, tzw. transporterom nukleozydowym. Możemy wyróżnić transport bierny nośnikowy (sodium-independent equilibrative nucleoside transport) albo transport  $Na^+$ -zależny drogą aktywnego symportu z jonami sodu (sodium-dependent concentrative nucleoside transport) [35]. Transportery  $Na^+$ -niezależne przemieszczają nukleozydy przez błonę komórkową w obu kierunkach na zasadzie dyfuzji zgodnie z gradientem stężeń. Zidentyfikowano cztery transportery należące do systemu  $Na^+$ -niezależnego: ENT1, ENT2, ENT3 oraz ENT4.

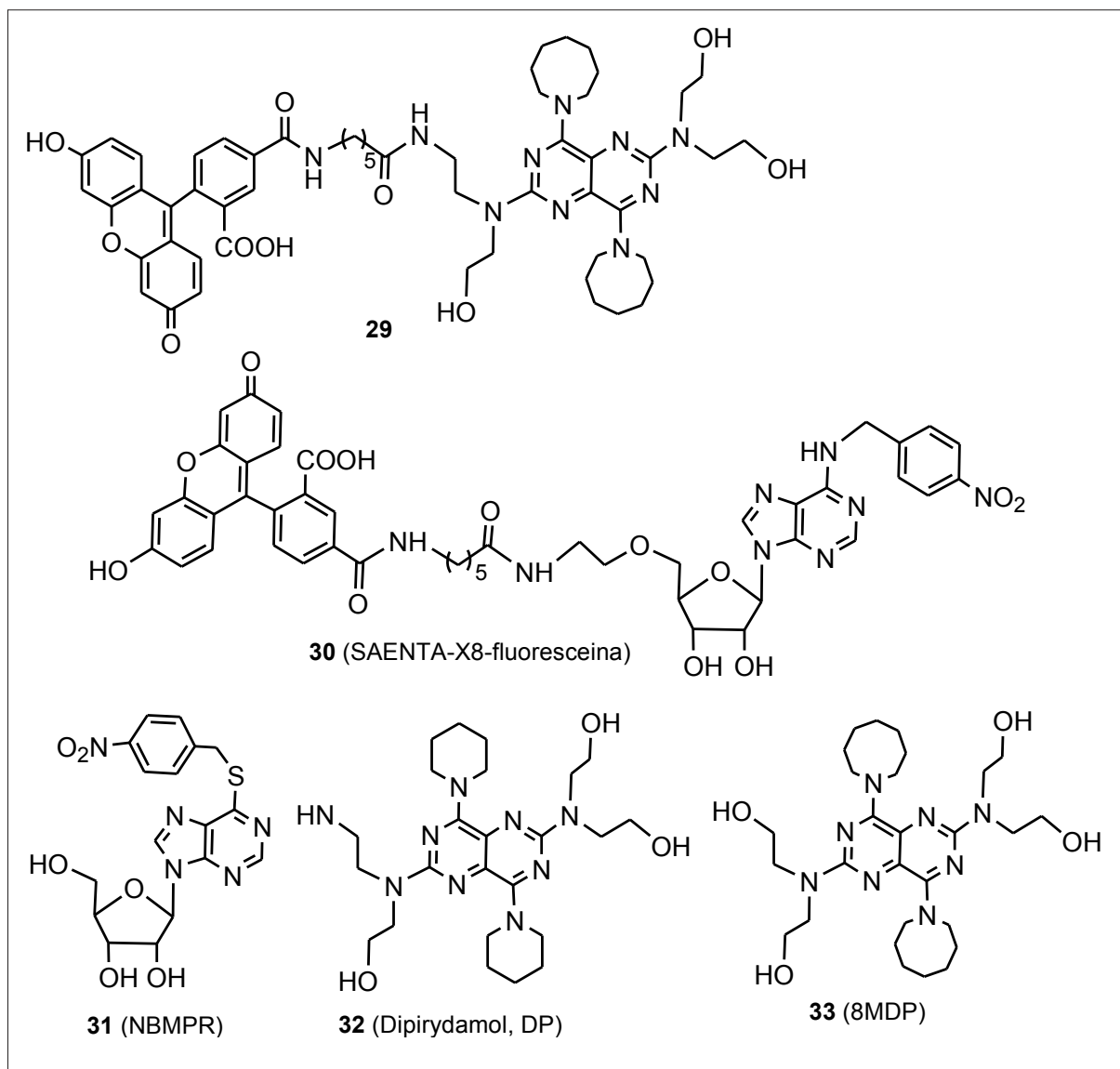


Ryc. 9 Struktura cyklicznych pochodnych adenozy



Ryc. 10 Synteza ODN z Adap [51]





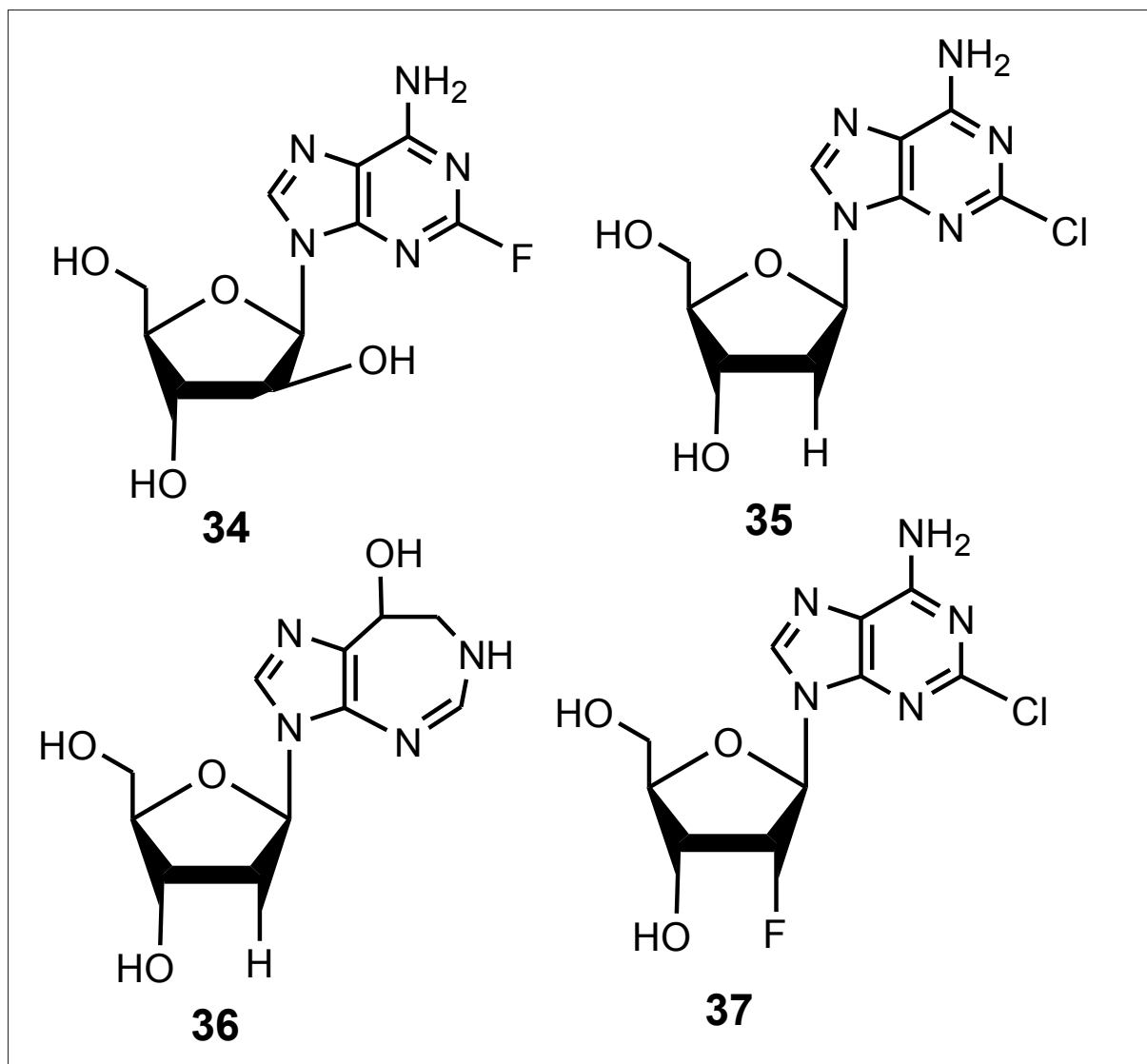
Ryc. 11 Struktura związków używanych do monitorowania inhibicji ENT1 lub ENT2

Transportery ENT1 i ENT3 zostały zaliczone do systemu es (equilibrative-sensitive) na podstawie wrażliwości na NBTI i ich selektywności substratowej. Natomiast ENT2, który nie jest hamowany przez ten inhibitor, należy do systemu ei (equilibrative-insensitive) [35]. Wszystkie izoformy transportują adenozyne wykazując znaczne różnice w transporcie innych nukleozydów. Transportery ENT ulegają potranslacyjnej modyfikacji przez glikozylację. hENT1 ma jedno miejsce glikozylacji, natomiast hENT2 dwa. Brak glikozylacji zmienia wrażliwość transportera hENT1 na inhibicję przez NBTI i związki rozszerzające naczynia wieńcowe, np. dipirydamol, dilazep. W przypadku hENT2 N-glikozylacja nie ma wpływu na kinetykę transportu nukleozydów, ale jest niezbędna do właściwego umieszczenia tego białka w błonie plazmatycznej [35].

Lin i Buolamwini zaprojektowali, zsyntetyzowali i przebadali koniugaty 8MDP-fluor (29) (ryc. 11) jako nowe flu-

orescencyjne sondy równowagowych transporterów nukleozydów do monitorowania inhibicji ENT1 i ENT2 [27]. Zdolność wiązania 8MDP-fluor (29) przez ENT1 i ENT2 tego inhibitora wynosi odpowiednio  $K_i$  52,1 nM i 285 nM ( $K_i$  = wartość stałej inhibicji). Koniugaty 8MDP-fluor z powodzeniem mogą być użyte jako sondy w analizie cytometrycznej dla ENT1 w porównaniu do 5-(SAENTA)-X8-fluoresceina (SAENTA-fluor, SF) (30) oraz NBMPR (31). Wcześniej autorzy zsyntetyzowali serię analogów dipirydamoli (DP, 32) i na podstawie analizy struktura-aktywności wyselekcjonowali związek 33 (8MDP) (ryc. 11), dla którego  $K_i$  wynosiła odpowiednio 14,5 nM i 308 nM przeciw hENT1 i hENT2 [27]. Związki te (8MDP-fluor, 29) są pierwszą fluorescencyjną sondą na bazie dipirydamolu dla ENT1, a możliwe, że również dla ENT2.

Hofer i wsp. opisali rolę agonistów receptorów adenozynej w regulowaniu hemopoety [16]. Porównano trzy syn-

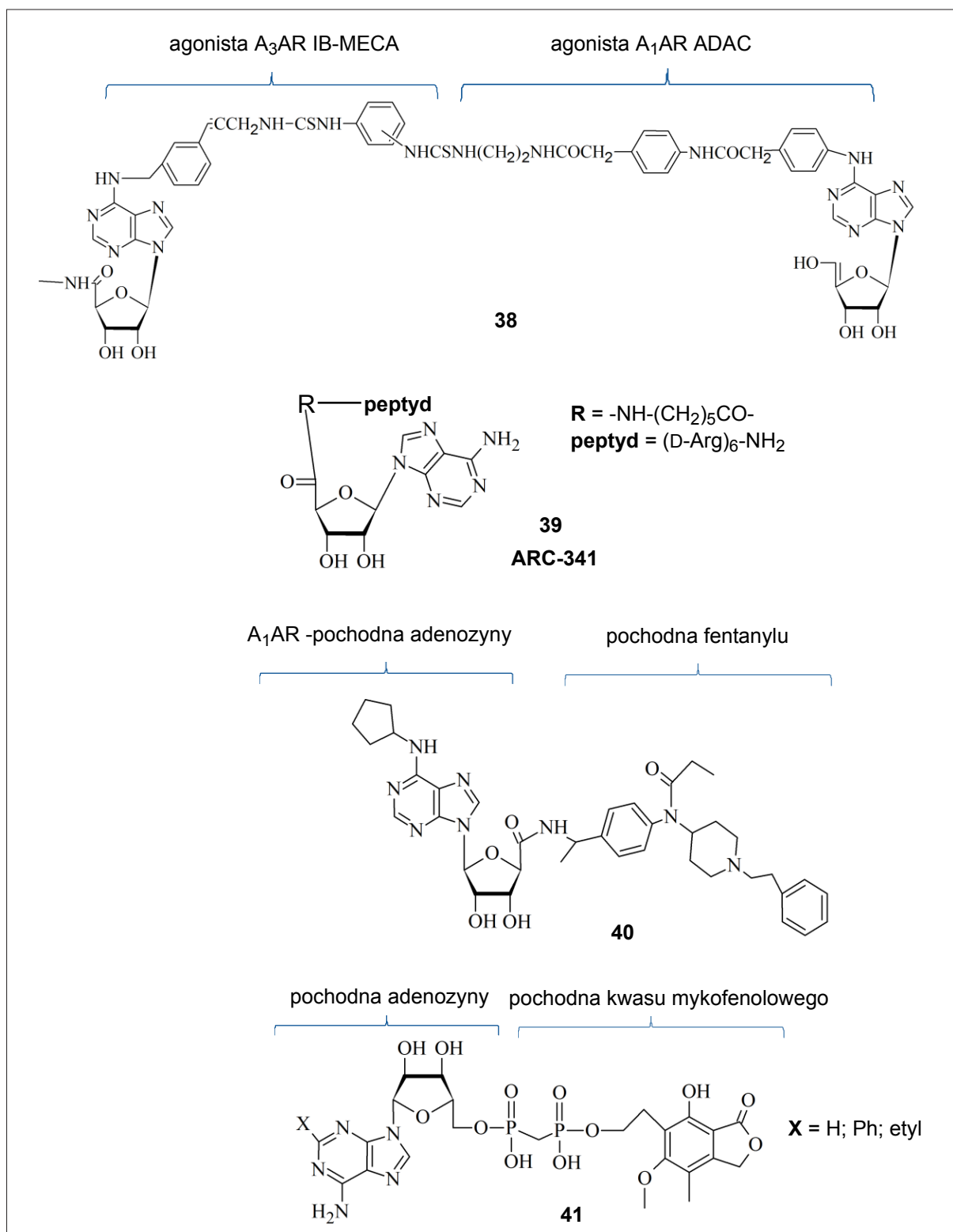


Ryc. 12 Struktura fludarabiny 34, kladrybiny 35, pentostatyny 36 oraz klofarabiny 37

tetyczne analogi adenozyne: CPA, CGS 21680 i IB-MECA. Okazało się, że stymulacyjne efekty hemopoety IB-MECA, selektywnego agonisty receptora adenozyne  $A_3$ , sugerują możliwość zastosowania go w klinicznej praktyce hematologicznej jako sposób farmakologicznego traktowania mielosupresji (zmniejszenia liczby komórek szpiku kostnego) o różnej etiologii. Obecne badania wskazują na możliwość terapeutycznego zastosowania IB-MECA nie tylko w mielosupresji, ale wykazuje on również działanie przeciwnowotworowe, kardioprotekcyjne, neuroprotekcjne i przeciwzapalne. Związek ten znajduje się w II fazie badań klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów [45].

Analogi nukleozydów purynowych (PNA), np. fludarabina (34), kladrybina (2-chloro-2'-deoksyadenozyna, 2-CdA, 35) czy pentostatyna (2'-deoksykoformycyna, dCF, 36) (ryc. 12) są stosowane w leczeniu chorych z nowotworami układu krwiotwórczego [25]. Johnston

opisał mechanizm działania pentostatyny i kladrybiny na białaczkę włochatokomórkową (hairy cell leukemia), która charakteryzuje się splenomegalią, pancytopenią i reaktywnym włóknieniem szpiku [24]. Mechanizm działania tych leków nie jest jeszcze dokładnie poznany i na ten temat wysuwane są różne hipotezy. Wiadomo, że w komórkach proliferujących, cytotoksyczność PNA związana jest głównie z zahamowaniem syntezy deoksynukleotydów, podstawowych w procesie replikacji i naprawy DNA. PNA są inhibitorami ludzkich polimeraz DNA zaburzając przekazywanie informacji genetycznej. Zaburzenia równowagi deoksynukleotydów powodują aktywację endonukleaz i powstawanie dwuniciowych pęknięć DNA prowadząc do apoptozy, która przebiega w sposób mitochondrialny i jest aktywowana przez białko p53 oraz białka z rodziny bcl-2. Należy również brać pod uwagę mechanizm oparty na indukcji apoptozy niezależnej od kaspaz, z udziałem czynnika mitochondrialnego AIF [41,42]. dCF jest silnym inhibitorem



Ryc. 13 Przykłady koniugatów adenozyny

ADA i po jego podaniu stwierdzono kumulację dAdo i Ado w plazmie. dAdo jest fosforylowany przez kinazę deoksycytydyny w limfocytach do dAMP, który następnie jest przekształcany do dATP. Natomiast 2-CdA jest

odporna na degradację przez ADA i kumulowana jest w limfocytach jako CdATP. Oba dATP i CdATP prowadzą do pęknięć (uszkodzeń) DNA w limfocytach, czego rezultatem jest aktywacja białka p53, uwalnianie cytochromu

c z mitochondrii i apoptoza. U niektórych pacjentów z mutacją białka p53 indukcja nekrozy przez aktywację polimerazy poly(ADPryboza) może odgrywać ważną rolę w aktywności tych analogów.

Coombs i wsp. opisali analogi adenozyiny jako potencjalne modyfikatory zapobiegające i/lub leczące infekcje w wyniku modulowania funkcji receptorów Toll-podobnych, ich podstawowych mechanizmów i translacji oportunistycznych [38].

Su badań odczulenie receptorów i hamowanie efektów supresyjnych prostaglandyny E2 (PGE2) i adenozyiny na aktywność cytotoksyczną limfocytów T, naciekających nowotwór (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) wobec komórek ludzkiego czerniaka [47]. W badaniach wykorzystano pochodną adenozyiny, 2-chloroadenozyinę, ze względu na jej odporność na działanie ADA. Indukowanie oporności TIL na supresyjne działanie PGE2 i adenozyiny w nowotworowych komórkach jest obecnie nową strategią adopcyjnej immunoterapii.

Jednym z analogów purynowych jest klofarabina stosowana w leczeniu nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Po dotarciu do komórek docelowych ulega ona sekwencyjnej fosforylacji za pośrednictwem kinaz wewnątrzkomórkowych do mono- i difosforanów oraz aktywnego 5'-trifosforanu. Klofarabina wykazuje duże powinowactwo do kinazy deoksycytydynamowej oraz większą oporność na rozkład w komórce przez deaminazę adenozyinową i mniejszą podatność na rozpad fosforolityczny. Powinowactwo klofarabiny trifosforanu do polimerazy DNA $\alpha$  i reduktazy rybonukleotydowej jest podobne lub większe niż 2'-deoksyadenozyno trifosforanu. Aye i Stubbe opisali klofarabiny 5'-di i trifosforan (37) (ryc. 12) hamujący ludzką reduktazę rybonukleotydową poprzez zmianę jej czwartorzędowej struktury [1]. Jest to pierwszy przykład heksameryzacji alfa indukowanej przez analog difosforanu nukleozydu, który odwracalnie wiąże się do aktywnej strony enzymu.

## KONIUGATY ADENOZYNY

Ważnym uzupełnieniem stosowanych chemioterapeutyków są połączenia oparte na makrocząsteczkach. Świadczą o tym kilka dostępnych na rynku koniugatów nośnik-białko oraz rosnąca liczba znajdujących się w badaniach klinicznych koniugatów nośnik-lek. W ten nurt badań wpisuje się również synteza koniugatów adenozyiny, które stanowią nowy kierunek w poszukiwaniu leków o wzmocnionym działaniu.

W celu uzyskania związku o wzmocnionym działaniu kardioprotekcyjnym w stanach niedokrwienych serca otrzymano koniugat zbudowany z agonisty receptora adenozyiny A<sub>3</sub> (pochodnej IB-MECA) i receptora A<sub>1</sub> (pochodnej ADAC) (ryc. 13) [22]. Dwie pochodne zostały połączone poprzez grupę tiomocznikową, a powstały podwójny agonista aktywował jednocześnie receptory A<sub>1</sub> oraz A<sub>3</sub>

wywołując silny efekt kardioprotekcyjny. Zastosowano zakres stężeń, przy którym reagowały tylko miocyty z oboma typami receptorów. Wyniki badań wskazują, że koniugat działa synergistycznie.

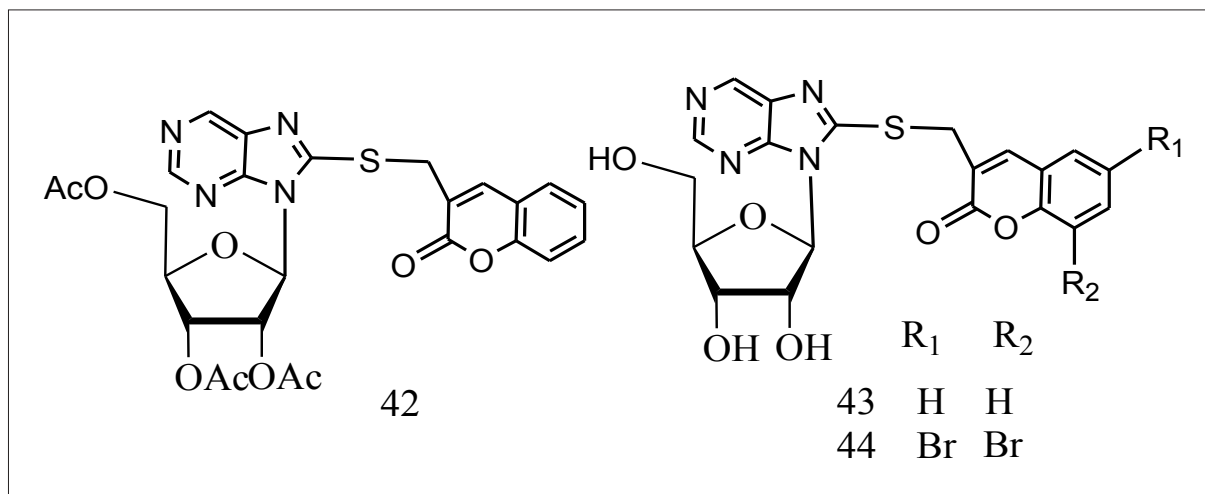
Kinazy białkowe wpływają m.in. na regulację dynamiki cytoszkieletu aktywnego, Rho-kinazę (ROCK) powodując formowanie się włókien aktyny. Nadmierna aktywacja ROCK skutkuje wzrostem ciśnienia oraz zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Możliwość hamowania kinaz białkowych ma nowy inhibitor, koniugat adenozyiny z oligoargininą ARC-341 (39) (ryc. 13) [39]. Oddziałuje on jednocześnie z miejscem wiązania ATP oraz substratu kinazy. ARC-341 skutecznie hamował ROCK, nie wykazywał cytotoksyczności i wstrzymywał zmiany w organizacji cytoszkieletu aktywnego.

Połączenie pochodnej adenozyiny z pochodną fentanylu dało związek o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów adenozyiny A<sub>1</sub> oraz opioidowego m (40) (ryc. 13) [29]. Powinowactwo do receptorów było niewielkie, ale wystarczające do wywołania efektu biologicznego w rozsądnych dawkach. Koniugat ten może znaleźć zastosowanie w zapobieganiu obniżenia ciśnienia krwi w czasie szoku septycznego, a także w terapii związanej z odstawieniem narkotyków.

Inhibitory dehydrogenazy monofosforanu inozyiny mają zastosowanie m.in. jako leki immunosupresyjne oraz potencjalne związki przeciwnowotworowe [8,36]. Chen i wsp. opisali koniugat powstały z połączenia adenozyiny z pochodną alkoholu mykofenolowego łącznikiem bisfosforanowym (41) (ryc. 13) [8]. Naśladuje on budowę dinukleotydu nikotynamidoadeninowy, ale nie ma zdolności do przenoszenia wodoru. Oprócz właściwości immunosupresyjnych był badany jako potencjalny czynnik przeciw ludzkiej białaczce [33].

Połączenia pochodnych adenozyiny z klastrem boru zostały zaproponowane jako potencjalne modulatory aktywności neutrofilii [2]. Adenozyina modyfikowana w pozycji 2'-C oraz N<sup>6</sup> para-karboranowym klastrem (C2B10H11) efektywnie hamowała wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez aktywowane neutrofile. Wybrane koniugaty wykazywały duże powinowactwo do receptora A<sub>2A</sub> i mogą być rozważane jako nowy rodzaj związków w badaniach aktywności przeciwpalnej.

Ze względu na duże zapotrzebowanie na nowe leki przeciwko HCV, oprócz wcześniej wspomnianych w pracy analogów adenozyiny, zsyntetyzowano koniugaty adenozyiny z kumaryną [18]. Cząsteczka kumaryny modyfikowana różnymi podstawnikami została przyłączona do rybofuranozydu puryny w pozycji C8- poprzez łącznik -SCH<sub>2</sub>-. Siedem spośród 26 otrzymanych koniugatów hamowało replikację subgenomowego replikonu HCV w linii komórkowej Huh 5-2. Najlepsze rezultaty uzyskano dla związków 42-44 (ryc. 14), których EC<sub>50</sub> odnoszące się do hamowania replikacji HCV wynosiły odpowiednio 6,6, 5,5 oraz 5,9  $\mu$ M.



Ryc. 14 Struktura koniugatów pochodnych adenozyzny z kumaryną

## PODSUMOWANIE

Modyfikacje struktury adenozyzny oraz jej połączenia z innymi cząsteczkami pozwoliło otrzymać związki o interesujących właściwościach farmakologicznych. Wiele z nich znalazło się w badaniach klinicznych, np. tecadenoson (2), Cl-IB-MECA (3) czy PSI7977 (8) [5]. Pochodne adenozyzny wykazują działanie przeciwwirusowe, stanowią nowy kierunek w leczeniu HCV [46,54]. Jako inhibitory enzymów NPP badane są diadenozyno-polifosfonowe analogi (15a-d), a kinaz proteinowych koniugaty adenozyzny z oligoar-

ginią [11,39]. Opisano aktywność cytotoksyczną analogów adenozyzny, m.in. wobec linii komórkowych ludzkiej białaczki, nowotworu macicy, jelit, piersi, pęcherza czy układu krwiotwórczego [6,23,32]. Liczne zastosowania pochodnych adenozyzny, np. kardioprotekcyjne czy immunomodulujące, wynikają z ich oddziaływań z RA [22,55].

Ze względu na przytoczone właściwości analogów i koniugatów adenozyzny nadal poszukiwane są nowe chemiczne modyfikacje tego nukleozydu, co powinno się przyczynić do otrzymania ważnych klinicznie związków.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Aye Y., Stubbe J.: Clofarabine 5'-di and -triphosphates inhibit human ribonucleotide reductase by altering the quaternary structure of its large subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 9815-9820
- [2] Bednarska K., Olejniczak A.B., Piskala A., Klink M., Sulowska Z., Lesnikowski Z.J.: Effect of adenosine modified with a boron cluster pharmacophore on reactive oxygen species production by human neutrophils. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012; 20: 6621-6629
- [3] Ben Addi A., Lefort A., Hua X., Libert F., Communi D., Ledent C., Macours P., Tilley S.L., Boeynaems J.M., Robaye B.: Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 1610-1620
- [4] Borsellino G., Kleinewietfeld M., Di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L., Rossini P.M., Battistini L., Röttschke O., Falk K.: Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3(+) Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*, 2007; 110: 1225-1232
- [5] Cappellacci L., Franchetti P., Vita P., Petrelli R., Lavecchia A., Costa B., Spinetti F., Martini C., Klotz K.N., Grifantini M.: 5'-Carbamoyl derivatives of 2'-C-methyl-purine nucleosides as selective A(1) adenosine receptor agonists: Affinity, efficacy, and selectivity for A(1) receptor from different species. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008; 16: 336-353
- [6] Cappellacci L., Petrelli R., Franchetti P., Vita P., Kusumanchi P., Kumar M., Jayaram H.N., Zhou B., Yen Y., Grifantini M.: Synthesis and biological activity of novel N<sup>6</sup>-substituted and 2, N<sup>6</sup>-disubstituted adenine ribo- and 3'-C-methyl-ribonucleosides as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011; 46: 1499-1504
- [7] Chavain N., Herdewijn P.: 2'-Deoxy-2'-α-C-(hydroxymethyl)adenosine as potential anti-HCV agent. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011; 2011: 1140-1147
- [8] Chen L., Petrelli R., Olesiak M., Wilson D.J., Labello N.P., Pankiewicz K.W.: Bis(sulfonamide) isosters of mycophenolic adenine dinucleotide analogues: inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008; 16: 7462-7469
- [9] Czene S., Harms-Ringdahl M.: Detection of single-strand breaks and formamidopyrimidine-dna glycosylase-sensitive sites in dna of cultured human fibroblasts. *Mutat. Res.*, 1995; 336: 235-242
- [10] Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Fredman D., Usheva A., Reat A., Chen J.F., Enjyoji K., Linden J., Oukka M., Kuchroo V.K., Strom T.B., Robson S.C.: Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 1257-1265
- [11] Eliahu S., Lecka J., Reiser G., Haas M., Bigonnesse F., Levesque S.A., Pelletier J., Sevigny J., Fischer B.: Diadenosine 5',5''-(boranated)polyphosphonate analogues as selective nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2010; 53: 8485-8497
- [12] Gadthula S., Rawal R.K., Sharon A., Wu D., Korba B., Chu C.K.: Synthesis and antiviral activity of cyclopropyl-spirocarbocyclic adenosine, (4R,5S,6R,7R)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-7-(hydroxymethyl)spiro[2.4]heptane-5,6-diol against hepatitis C virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011; 21: 3982-3985
- [13] Godzik P., Komorowski M., Cielecka-Kuszyk J., Madalinski K.: Inhibitors of hepatitis C virus--current standards and status of investigations. *Przegl. Epidemiol.*, 2010; 64: 473-478

- [14] Halliwell B., Dizdaroglu M.: The measurement of oxidative damage to DNA by HPLC and GC/MS techniques. *Free Radic. Res. Commun.*, 1992; 16: 75-87
- [15] Hickey P., Stacy M.: Adenosine A2A antagonists in Parkinson's disease: what's next? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2012; 12: 376-385
- [16] Hofer M., Pospisil M., Weiterowa L., Hoferova Z.: The role of adenosine receptor agonists in regulation of hematopoiesis. *Molecules*, 2011; 16: 675-685
- [17] Hori M., Suzuki T., Minakawa N., Matsuda A., Harashima H., Kamiya H.: Mutagenicity of secondary oxidation products of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate). *Mutat. Res. - Fund. Mol. M.*, 2011; 714: 11-16
- [18] Hwu J.R., Lin S.Y., Tsay S.C., De Clercq E., Leyssen P., Neyts J.: Coumarin-purine ribofuranoside conjugates as new agents against hepatitis C virus. *J. Med. Chem.*, 2011; 54: 2114-2126
- [19] Ichikawa E., Kato K.: Sugar-modified nucleosides in past 10 years, a review. *Curr. Med. Chem.*, 2001; 8: 385-423
- [20] Jacobson K., Gao Z.G.: Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006; 5: 247-264
- [21] Jacobson K., Joshi B., Wang B., Klutz A., Kim Y., Ivanov A.: Modified nucleosides as selective modulators of adenosine receptors for therapeutic use. W: *Modified Nucleosides: in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*. Red. Herdewijn P.D., Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 433-449
- [22] Jacobson K.A., Xie R.Y., Young L., Chang L., Liang B.T.: A novel pharmacological approach to treating cardiac ischemia. Binary conjugates of A1 and A3 adenosine receptor agonists. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 30272-30279
- [23] Johnston J.B.: Mechanism of action of pentostatin and cladribine in hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2011; 52, Suppl. 2: 43-45
- [24] Lam P.M., Mistry V., Marczylo T.H., Konje J.C., Evans M.D., Cooke M.S.: Rapid measurement of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in human biological matrices using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012; 52: 2057-2063
- [25] Lech-Maranda E., Korycka A., Robak T.: Pharmacological and clinical studies on purine nucleoside analogs - new anticancer agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2006; 6: 575-581
- [26] Lee W.H., Choi W.J., Jacobson K.A., Jeong L.S.: Synthesis and binding affinity of homologated adenosine analogues as A3 adenosine receptor ligands. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011; 32: 1620-1624
- [27] Lin W., Buolamwini K.: Design, synthesis, and evaluation of 2-diehanolamino-4,8-dieheptamethyleneimino-2-(N-aminoethyl-N-ethanol amino)-6-(N,N-diehanolamino) pyrimido[5,4-d]pyrimidine-fluorescein (8MDP-fluor), as a novel equilibrative nucleoside transporter probe. *Bioconjug. Chem.*, 2011; 22: 1221-1227
- [28] Lynch M.E., Clark A.J., Sawynok J.: Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design. *Pain*, 2003; 103: 111-117
- [29] Mathew S.C., Ghosh N., By Y., Berthault A., Virolleaud M.A., Carrega L., Chouraqui G., Commearas L., Condo J., Attolini M., Gaudel-Siri A., Ruf J., Parrain J.L., Rodriguez J., Guieu R.: Design, synthesis and biological evaluation of a bivalent mu opiate and adenosine A1 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009; 19: 6736-6739
- [30] Moreau C., Ashamu G.A., Bailey V.C., Galione A., Guse A.H., Potter B.V.: Synthesis of cyclic adenosine 5'-diphosphate ribose analogues: a C2' endo/syn "southern" ribose confirmation underlies activity at the sea urchin cADPR receptor. *Org. Biomol. Chem.*, 2011; 9: 278-290
- [31] Nahum V., Fischer B.: Boranophosphate salts as an excellent mimic of phosphate salts: preparation, characterization, and properties. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2004; 2004: 4124-4131
- [32] Ottria R., Casati S., Baldoli E., Maier J.A., Ciuffreda P.: N<sup>6</sup>-Alkyladenosines: synthesis and evaluation of *in vitro* anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010; 18: 8396-8402
- [33] Pankiewicz K.W., Lesiak-Watanabe K.B., Watanabe K.A., Patterson S.E., Jayaram H.N., Yalowit J.A., Miller M.D., Seidman M., Majumdar A., Prehna G., Goldstein B.M.: Novel mycophenolic adenine bis(phosphonate) analogues as potential differentiation agents against human leukemia. *J. Med. Chem.*, 2002; 45: 703-712
- [34] Pei X., Choi W.J., Kim Y.M., Zhao L.X., Jeong L.S.: Synthesis of 3'-C-hydroxymethyl-substituted pyrimidine and purine nucleosides as potential anti-hepatitis C virus (HCV) agents. *Arch. Pharmacol. Res.*, 2008; 31: 843-849
- [35] Podgórska M., Kocbuch K., Pawełczyk T.: Recent advances in studies on biochemical and structural properties of equilibrative and concentrative nucleoside transporters. *Acta Biochim. Pol.*, 2005; 52: 749-758
- [36] Popsavin M., Spačić S., Svirčev M., Kojić V., Bogdanović G., Popsavin V.: Synthesis and *in vitro* antitumour screening of 2-(β-D-xylofuranosyl) thiazole-4-carboxamide and two novel tiazofurin analogues with substituted tetrahydrofurodioxol moiety as a sugar mimic. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012; 22: 6700-6704
- [37] Poulsen S.A., Quinn R.J.: Adenosine receptors: new opportunities for future drugs. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998; 6: 619-641
- [38] Power Coombs M.R., Belderbos M.E., Gallington L.C., Bont L., Levy O.: Adenosine modulates Toll-like receptor function: basic mechanisms and translational opportunities. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2011; 9: 261-269
- [39] Raagel H., Lust M., Uri A., Pooga M.: Adenosine-oligoarginine conjugate, a novel bisubstrate inhibitor, effectively dissociates the actin cytoskeleton. *FEBS Lett.*, 2008; 275: 3608-3624
- [40] Ravanat J.L., Turesky R.J., Gremaud E., Trudel L.J., Stadler R.H.: Determination of 8-oxoguanine in dna by gas-chromatography mass-spectrometry and hplc-electrochemical detection - overestimation of the background level of the oxidized base by the gas-chromatography mass-spectrometry assay. *Chem. Res. Toxicol.*, 1995; 8: 1039-1045
- [41] Robak T., Korycka A., Kasznicki M., Wrzesien-Kus A., Smolewski P.: Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: pharmacology and clinical applications. *Curr. Cancer Drug Tar.*, 2005; 5: 421-444
- [42] Robak T., Korycka A., Lech-Maranda E., Robak P.: Current status of foder and new purine nucleoside analogues in the treatment of lymphoproliferative diseases. *Molecules*, 2009; 14: 1183-1226
- [43] Samsel M., Dzierzbicka K.: Therapeutic potential of adenosine analogues and conjugates. *Pharmacol. Rep.*, 2011; 63: 601-617
- [44] Shibutani S., Takeshita M., Grollaman A.P.: Insertion of specific bases during DNA-synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxoDG. *Nature*, 1991; 349: 431-434
- [45] Silverman M.H., Strand V., Markovits D., Nahir M., Reitblat T., Molad Y., Rosner I., Rozenbaum M., Mader R., Adawi M., Caspi D., Tishler M., Langevitz P., Rubinow A., Friedman J. i wsp.: Clinical evidence for utilization of the A3 adenosine receptor as a target to treat rheumatoid arthritis: data from a phase II clinical trial. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 41-48
- [46] Stuyver L., McBrayer T., Tharnish P., Clark J., Hollecker L., Lostia S., Nachman T., Grier J., Bennett M., Xie M., Schinazi R.F., Morrey J.D., Julander J.L., Furman P.A., Otto M.J.: Inhibition of hepatitis C replicon RNA synthesis by beta-D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine: a specific inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antivir. Chem. Chemother.*, 2006; 17: 79-87
- [47] Su Y.Y., Jackson E.K., Gorelik E.: Receptor desensitization and blockade of the suppressive effects of prostaglandin E (2) and adenosine on the cytotoxic activity of human melanoma-infiltrating T lymphocytes. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2011; 60: 111-122

- [48] Taniguchi Y., Kawaguchi R., Sasaki S.: Adenosine-1,3-diazaphenoxazine derivative for selective base pair formation with 8-oxo-2'-deoxyguanosine in DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011; 133: 7272-7275
- [49] Wei C.J., Li W., Chen J.F.: Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011; 1808: 1358-1379
- [50] Xie G.H., Rah S.Y., Kim S.J., Nam T.S., Ha K.C., Chae S.W., Im M.J., Kim U.H.: ADP-ribosyl cyclase couples to cyclic AMP signaling in the cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 330: 1290-1298
- [51] Xue L., Greenberg M.M.: Facile quantification of lesions derived from 2'-deoxyguanosine in DNA. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007; 129: 7010-7011
- [52] Yoo B.N., Kim H.O., Moon H.R., Seol S.K., Jang S.K., Lee K.M., Jeong L.S.: Synthesis of 2-C-hydroxymethylribofuranosylpurines as potent anti-hepatitis C virus (HCV) agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006; 16: 4190-4194
- [53] Yu Q., Carlsen P.: Synthesis of a novel benzoyl adenosine analog containing a 1,4-dioxane sugar analog and the synthesis of a corresponding uracil adenine dinucleotide. *Molecules*, 2011; 16: 3985-3998
- [54] Zhou X.J., Pietropaolo K., Chen J., Khan S., Sullivan-Bolyai J., Mayers D.: Safety and pharmacokinetics of IDX184, a liver-targeted nucleotide polymerase inhibitor of hepatitis C virus, in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011; 55: 76-81
- [55] Zhu R., Frazier C.R., Linden J., Macdonald T.L.: N-6-Ethyl-2-alkynyl NECAs, selective human A(3) adenosine receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006; 16: 2416-2418

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.