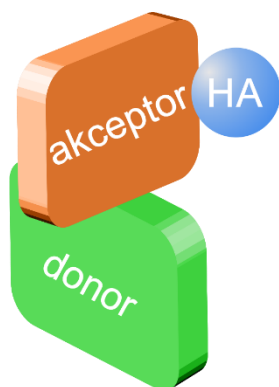


Wykorzystanie efektu synergii ciężkiego atomu w boroorganicznych fotouczulaczach BODIPY o architekturze donor-akceptor promujące generowanie reaktywnych form tlenu do zastosowań w terapii fotodynamicznej

Mgr inż. Karolina Urbanowicz

Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska

Pomimo intensywnego rozwoju współczesnej medycyny, choroby nowotworowe wciąż są jedną z najczęstszych przyczyn śmierci na świecie. Obecnie stosowane metody leczenia związane są z dużym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych, spowodowanych m.in. małą selektywnością leków (chemioterapia) czy mutagennym działaniem promieniowania jonizującego (radioterapia). Alternatywną strategią, która w ostatnich latach jest coraz częściej stosowana, jest terapia fotodynamiczna (ang. *PhotoDynamic Therapy*, PDT). Podczas leczenia zmian nowotworowych, fotoaktywny lek (fotouczulacz) lokalizuje się w komórkach, a następnie pod wpływem pochłaniania światła widzialnego emitowanego przez laser ulega wzbudzeniu do stanu trypletowego. W tym stanie oddziałuje z tlenem obecnym w komórkach nowotworowych. W skutek interakcji wzbudzonego fotouczulacza z cząsteczką tlenu promowane jest powstawanie reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS), które utleniają istotne biomolekuły (tj. kwasy nukleinowe, białka), prowadząc ostatecznie do śmierci komórki. Fotouczulacz musi jednak zostać odpowiednio zaprojektowany, aby mógł efektywnie generować wzbudzone stany trypletowe, ponieważ warunkuje to powstawanie ROS, co jest kluczowe dla efektywności zabiegu. Najczęściej stosowanym podejściem jest wprowadzenie do struktury cząsteczki atomu ciężkiego (ang. *Heavy Atom*, HA). Jednakże, czasy życia tych stanów są krótkie, co ogranicza możliwość ich interakcji z tlenem. Z tego powodu w ostatnim czasie intensywnie badane są fotouczulacze pozbawione atomów ciężkich o dłuższych czasach życia. Jedno z takich podejść zakłada otrzymanie związku, w obrębie której występuje podjednostka donora i akceptora położone względem siebie prostopadłe. Taka konstrukcja umożliwia przeniesienie elektronu pomiędzy tymi jednostkami pod wpływem absorpcji światła, co może prowadzić do utworzenia stanu trypletowego. Jednakże, te podejście charakteryzuje się mniejszą efektywnością w porównaniu z układami z ciężkimi atomami. Warto zaznaczyć, że strategie te dotychczas były rozwijane równolegle, jednak ich połączenie w fotouczulaczach praktycznie nie było rozważane.



Celem niniejszego projektu jest otrzymanie i charakterystyka nowych związków, które dzięki odpowiednio zaprojektowanej strukturze molekularnej łączą dwie strategie: architekturę donor-akceptor oraz obecność ciężkiego atomu. Zamierzonym efektem jest otrzymanie nowoczesnych, efektywnych fotouczulaczy o potencjalnym zastosowaniu w PDT. Przeprowadzone badania literaturowe oraz wyniki wstępne sugerują występowanie synergicznego wzmocnienia generowania ROS w układach o budowie donor-akceptor-ciężki atom (D-A-H – *Donor-Acceptor-Heavy atom*). W celu zbadania tego zjawiska, planowana jest synteza i charakterystyka serii kompleksów BODIPY o architekturze donor-akceptor z wprowadzonym heteroatomem - coraz cięższym tlenowcem (tj., tlen, siarka, selen). Z uwagi na znaczenie położenia ciężkiego atomu w obrębie struktury zostanie zmodyfikowana podjednostka osobno donora i akceptora. W ramach

projektu przekrojowo zostanie zbadane jak wpływ ciężkiego atomu oraz jego lokalizacja wpłynie na zdolność generowania ROS pod wpływem światła. Ponadto, otrzymane fotouczulacze zostaną zmodyfikowane poprzez wprowadzenie monosacharydu (D-mannozy), co wpłynie na zwiększenie zarówno wychwytu komórkowego jak i selektywności układu względem komórek nowotworowych. Otrzymane układy zostaną przebadane *in vitro* na normalnych i nowotworowych liniach komórkowych. Tego typu badania nie były wcześniej proponowane. W naszym mniemaniu znacznie przyczynią się one do rozwoju sposobu projektowania fotouczulaczy nowej generacji o potencjalnym zastosowaniu w PDT.