

Poznań, 28.02.2019

W części teoretycznej pracy dokonano przeglądu literatury w zakresie syntezy i właściwości fizykochemicznych porfirazyn diazepinowych jako związków o potencjalnych właściwościach fotosensybilizujących. Ponadto omówiono mechanizm reakcji fotodynamicznej oraz terapii fotodynamicznej. Dokonano przeglądu metodyki zastosowanej w pracach oraz przedstawiono podstawowe cele niniejszej rozprawy doktorskiej. W omówieniu wyników stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej ujęto syntezę, ocenę właściwości fizykochemicznych i biologicznych diazepinoporfirazyn, substratów do ich syntezy oraz aminoporfirazyny. Przeprowadzone badania pozwoliły na otrzymanie czterech nowych związków makrocyclicznych w tym trzech diazepinoporfirazyn (15, 16 i 17) oraz jednej aminoporfirazyny (24). Budowę chemiczną nowych związków określono przy wykorzystaniu spektrofotometrii UV-Vis, spektrometrii mas (ES, MALDI), a także różnych technik 1D i 2D magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC i ^1H - ^{13}C HSQC). Ponadto dla niektórych związków wykonano analizę elementarną. Porfirazyny 15, 16 i 17 poddano badaniom fizykochemicznym i biologicznym. Czystość związków potwierdzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, a następnie określono ich właściwości absorpcyjne i emisyjne, tendencję do agregacji, trwałość fotochemiczną, a także wydajność kwantową generowania tlenu singletowego. Spośród badanych związków – najkorzystniejsze właściwości jako potencjalny fotouczulacz – wykazała tribenzoporfirazyna magnezowa 17, co więcej posiadała ona najmniejszą tendencję do tworzenia agregatów. Natomiast najwyższą wydajność kwantową generowania tlenu singletowego wykazywała diazepinoporfirazyna 16 po dodaniu TMAF do badanego roztworu (równą 0,307 w DMF i 0,295 w DMSO). Formułacje liposomalne porfirazyn zostały przygotowane przy użyciu metody hydratacji cienkiego filmu lipidowego. Liposomy naładowane dodatnio oraz ujemnie uzyskano poprzez zastosowanie odpowiednio, chlorku N-[1-(2,3-dioleoiloksy)propylo]-N,N,N-trimetyloamoniowego oraz L- α -fosfatydylo-DL-glicerolu. Aktywność fotodynamiczną *in vitro* porfirazyn 15, 16 oraz 17, określono względem linii komórek nowotworowych LNCaP. Badania obejmowały inkubację komórek nowotworowych z porfirazynami, zarówno w postaci wolnej, jak po inkorporowaniu w liposomy, a następnie ekspozycję na światło czerwone z zastosowaniem diod LED, co pozwoliło na określenie fotocytotoksyczności. Oceniono również cytotoksyczność fotouczulaczy bez dostępu światła. Najwyższą aktywność fotodynamiczną względem linii komórek nowotworowych wykazała tribenzoporfirazyna magnezowa 17. Uzyskane wyniki oraz analiza danych literaturowych, pozwala zaklasyfikować liposomalną postać tribenzoporfirazyny magnezowej 17 jako jeden z najbardziej obiecujących fotouczulaczy porfirazynowych, o fotocytotoksyczności na poziomie nanomolowym.

mgr Ewelina Wieczorek