

Na całym świecie, choroby nowotworowe powodują kilka milionów zgonów rocznie. Przewiduje się, że przed rokiem 2030 pojawi się więcej niż dwadzieścia milionów nowych przypadków chorób nowotworowych. Oznacza to, że współcześnie stosowane leki przeciwnowotworowe są bardzo mało selektywnie, a komórki nowotworowe stają się odporne na obecnie stosowane cytostatyki.

Wyniki będące podstawą mojego osiągnięcia habilitacyjnego są reakcją na społeczno-medyczny problem jakim jest konieczność otrzymania nowych, bardziej skutecznych terapeutów przeciwnowotworowych. Swoje poszukiwania naukowe związałam z zastosowaniem ligandów fosfinowych i ich funkcjonalizowanych pochodnych do syntez związków koordynacyjnych miedzi(I), rutenu(II) oraz irydu(III) o potencjalnej aktywności antyproliferacyjnej. Kompleksy metali przejściowych dają szerokie możliwości w projektowaniu nowych terapeutów, niedostępnych dla chemii organicznej. Jony metali charakteryzują się, bowiem dużym wyborem stopni utlenienia, geometrii i liczb koordynacyjnych, pozwalają też na subtelne modyfikacje ich reaktywności, zarówno pod względem kinetycznym jak i termodynamicznym. Dane literaturowe pokazują, że kompleksy Cu(I), Ru(II) i Ir(III) mogą stanowić alternatywę dla „niedoskonałych” chemioterapeutów opartych na platynie.

Ligandy fosfinowe które wykorzystałam w swojej pracy badawczej ($\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-OH}$ oraz $(p\text{-OCH}_3\text{-Ph})_2\text{P-CH}_2\text{-OH}$), niewątpliwie są świetnym przykładem ugrupowań, które można łatwo modyfikować nadając im oczekiwane właściwości. Ponadto wprowadzenie odpowiednio zaprojektowanej pochodnej fosfinowej do sfery koordynacyjnej związku, pozwoliło na znalezienie ścieżki dostrajania właściwości biologicznych potencjalnych terapeutów.

Wyniki i wnioski z szeroko prowadzonych przeze mnie badań związane są z otrzymaniem dużej grupy nowych związków koordynacyjnych Cu(I), Ru(II) oraz Ir(III) w których strukturze znajdują się proste fosfiny ($\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-OH}$ oraz $(p\text{-OCH}_3\text{-Ph})_2\text{P-CH}_2\text{-OH}$) z wolną grupą hydroksylową lub ich pochodne zawierające motywy antybiotyków fluorochinolonowych, dipeptydów oraz prostych dwurzędowych amin ($\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-Sar-Gly}$, $(p\text{-OCH}_3\text{-Ph})_2\text{P-CH}_2\text{-Sar-Gly}$, $\text{Ph}_2\text{P-CH}_2\text{-FQ}$ (gdzie, FQ - antybiotyki fluorochinolonowe). Łącznikiem pomiędzy centrum metalicznym a dipeptydem (antybiotykiem, aminą czy wreszcie wolną grupą hydroksylową) były motywy różniące się obecnością grup $-\text{OCH}_3$ w pozycji *para* pierścieni fenylowych: $-\text{CH}_2\text{PPh}_2$ oraz $-\text{CH}_2\text{P}(p\text{-OCH}_3\text{-Ph})_2$. Otrzymane nowe materiały zostały przeze mnie szczegółowo scharakteryzowane za pomocą wielu metod fizykochemicznych zarówno w cieple stałym jak i w roztworze. Dla większości nowych układów wyznaczono ich struktury kryształiczne.

Badania biologiczne wykazały, że modyfikacje ligandów fosfinowych w obrębie grupy kompleksów z danym jonem metalu (Cu, Ru lub Ir) mają znaczący wpływ na efekt cytotoksyczny otrzymanych kompleksów, mogą również wpływać na: (i) zmianę miejsca akumulacji kompleksów w komórkach, (ii) ich stopień akumulacji w komórkach, (iii) ich zdolność do generowania reaktywnych form tlenu, (iv) stopień uszkodzania mitochondrów, (v) sposób oddziaływania związków z DNA oraz stopień uszkodzeń tego kwasu a także (vi) powinowactwo do biologicznie ważnych makromolekuł.

Warto podkreślić, że kilka z otrzymanych fosfinowych związków nieorganicznych charakteryzowało się bardzo dużymi wartościami indeksu terapeutycznego, znacząco przewyższającego wartości otrzymane np. dla znanych leków bazujących na jonach platyny (np. cisplatyna) co czyni je kandydatami do badań przedklinicznych. Dodatkowo, wybrane układy zostały zamknięte, w procesie enkapsulacji, w takie nanomateriały jak liposomy i micelle, co pozwoliło na znaczne obniżenie toksyczności wobec komórek zdrowych ale zarazem wzmocniło efekt cytotoksyczny wobec komórek rakowych oraz ich trójwymiarowych agregatów (sferoidów).

Ważnym osiągnięciem było również ustalenie wpływu centrum metalicznego na kształtowanie ogólnej aktywności badanych układów nieorganicznych. Systemy zawierające w swojej strukturze jony miedzi, generalnie charakteryzują się wyższą toksycznością wobec komórek zdrowych niż kompleksy Ru(II) i Ir(III). Te ostatnie natomiast nie wykazywały toksyczności wobec badanych zdrowych linii komórkowych.