

Mgr Magdalena Bialek-Pietras

Promotor: Prof. Dr Hab. Z.J. Leśnikowski

Streszczenie pracy doktorskiej:

„Nowe pochodne nukleozydów i cholesterolu modyfikowane klasterami boru - opracowanie metod syntezy oraz badania fizykochemiczne i biologiczne”

Karborany ($C_2B_{10}H_{12}$) stanowią rozległą rodzinę klasterów boru charakteryzujących się sferyczną geometrią oraz dużą lipofilowością. Metalokarborany $[M(C_2B_9H_{11})_2]^{-1}$ tworzą rodzinę związków typu kompleksów sandwiczowych mogących zawierać jony różnych metali. Charakteryzują się one zazwyczaj właściwościami amfifilowymi oraz zróżnicowanymi właściwościami elektrochemicznymi. Niska cytotoksyczność oraz wysoka stabilność termiczna i chemiczna sprawiają, iż zarówno karborany jak i metalokarborany są chętnie wykorzystywane jako modulatory właściwości związków aktywnych biologicznie. Koniugaty nukleozydów i karboranów badane są m.in. jako nośniki boru w terapii BNCT, jako modyfikowane monomery w syntezie terapeutycznych kwasów nukleinowych oraz jako potencjalne związki przeciwwirusowe czy też przeciwnowotworowe.

Głównym celem mojej pracy doktorskiej „Nowe pochodne nukleozydów i cholesterolu modyfikowane klasterami boru - opracowanie metod syntezy oraz badania fizykochemiczne i biologiczne” było opracowanie metod syntezy i otrzymanie nowych pochodnych nukleozydów i cholesterolu modyfikowanych klasterami boru oraz zbadanie niektórych właściwości nowych związków.

Pochodne urydyny i 2'-deoksyurydyny zawierające w części pirymidynowej podstawnik karboranylowy przyłączony do nukleozydu z użyciem różnego rodzaju łączników otrzymałam stosując reakcję Sonogashiry bądź reakcję 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena-Meldala-Sharplessa. Struktury otrzymanych związków potwierdziłam metodami spektroskopii 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B NMR, FT-IR, MS oraz UV.

W drugim etapie pracy otrzymane pochodne przebadalam pod kątem podatności na fosforylację enzymatyczną w obecności kinazy tymidynowej 1 i 2 (TK1 i TK2) oraz kinazy deoksycytydynowej (dCK). Następnie zbadano wpływ modyfikacji cząsteczek klasterem boru na ich aktywność cytotoksyczną i przeciwwirusową. W celu określenia cytotoksyczności

otrzymanych związków zastosowano kolorymetryczną metodę z użyciem MTT na wybranych liniach komórkowych jakimi były A549, Vero, L929, MRC-5 i LLC-MK2. Aktywność przeciwwirusową badanych pochodnych badano używając szczepów wirusów DNA: HSV-1, HCMV i EMCV oraz szczepów wirusów RNA: HPIV-3 i VSV.

W kolejnej części pracy, stosując metodę opartą na reakcji otwarcia pierścienia dioksanowego otrzymałam pochodne cholesterolu podstawione metalokarboranem zawierającym w swojej strukturze jon kobaltu, żelaza bądź chromu lub klasterem boru w otwartej jonowej formie *nido*-. Struktury otrzymanych związków potwierdziłam metodami spektroskopii ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B NMR, FT-IR i MS. Wybraną pochodną zawierającą metalokarboran z jonem kobaltu użyto do otrzymania serii liposomów o różnej zawartości boru w strukturze dwuwarstwy lipidowej. Liposomy otrzymano techniką odparowywania faz odwróconych, a w kolejnym etapie poddano ekstruzji. Tak uzyskane pęcherzyki liposomowe scharakteryzowano badając zawartość boru w liposomach, stosunek zawartości boru do fosforu, zmierzono ich rozmiar oraz potencjał Zeta. Zawartość boru i fosforu mierzono z użyciem emisyjnej spektrometrii atomowej indukcyjnie sprzężonej plazmy ICP-AES. Rozkład rozmiarów liposomów zawierających klaster boru zmierzono metodą elektroforetycznego rozproszenia światła ELS.

Przeprowadzono badania biologiczne wybranych liposomów. Zbadano akumulację boru w mysiej linii komórkowej raka jelita grubego Colon 26 po potraktowaniu liposomami zawierającymi klaster boru. Zawartość boru w komórkach badano z użyciem ICP-AES. Przeprowadzono także testy biodystrybucji liposomów z wbudowanym cholesterolem modyfikowanym metalokarboranem w organizmie myszy z guzami nowotworowymi. Zawartość boru w poszczególnych organach myszy badano po 24 godzinach i po 36 godzinach od iniekcji.

Realizacja badań opisanych w niniejszej pracy pozwoliła na zsyntezowanie dziewiętnastu nowych pochodnych nukleozydowych oraz czterech nowatorskich pochodnych cholesterolu oraz zbadanie wpływu modyfikacji klasterem boru na właściwości cytotoksyczne i przeciwwirusowe otrzymanych pochodnych, a w przypadku pochodnych cholesterolu wpływu na kumulację boru w linii komórkowej raka jelita grubego Colon 26 i organizmie myszy z guzami nowotworowymi.

5.06.2018

Magdalena Białek-Fiebrns