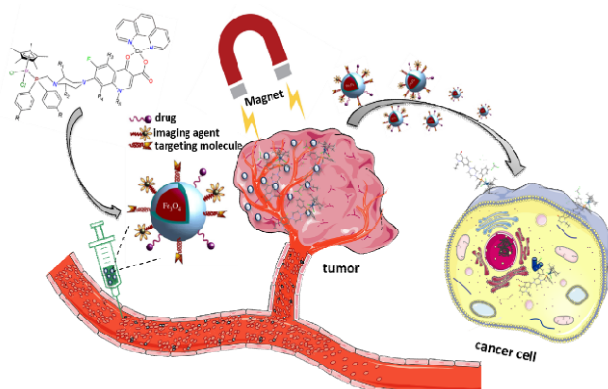


Homo- i heterometaliczne fosfinowe kompleksy rutenu i irydu - projektowanie, synteza, bioaktywność i magneto-nanoformulacja jako potencjalna platforma dwukierunkowego transportu leków.

Na całym świecie, choroby nowotworowe powodują kilka milionów zgonów rocznie. Przewiduje się, że przed końcem 2020 roku pojawi się więcej niż dwadzieścia dwa miliony nowych przypadków chorób nowotworowych. Chemioterapia jest jedną z głównych metod stosowanych w walce z tymi chorobami. Polega ona na dostarczaniu substancji o właściwościach cytotoksycznych do komórki nowotworowej. Głównym problemem konwencjonalnej chemioterapii jest jednak brak możliwości dostarczenia do nowotworu odpowiedniej ilości leku bez uszkodzenia komórek zdrowych. Oznacza to, że współcześnie stosowane leki antynowotworowe są niestety bardzo mało selektywne. Ponadto większość z nich podawana jest dożylnie, gromadząc się w guzach, które składają się z nieprawidłowo rozwiniętych naczyń krwionośnych. Niestety wpływa to również na zdrową tkankę, powodując liczne skutki uboczne, od supresji szpiku kostnego do ostrej nefrotoksyczności, a ostatecznie pojawienie się lekooporności. Wszystko to sprawia, że tak istotne staje się zrozumienie mechanizmu cytotoksycznego działania terapeutów, a następnie opracowanie systemu, który pozwoli wybiórczo niszczyć wyłącznie komórki nowotworowe.

Badania selektywnego transportu chemioterapeutyków opierają się na szczególnych właściwościach komórek nowotworowych, takich jak nadekspresja różnorodnych białek i receptorów, z którymi jako nośniki leków, mogą wiązać się peptydy, białka czy antybiotyki (np. niektóre fluorochinolony). Jednak po ich podaniu nie można już zmienić ich przeznaczenia. Dobrym rozwiązaniem wydają się być zatem, systemy oparte na nanocząstkach charakteryzujących się właściwościami magnetycznymi, które mogą być doprowadzane do tkanki nowotworowej za pomocą pola magnetycznego. Rozwój różnych systemów nanocząsteczek umożliwia nie tylko selektywne dostarczenie związków terapeutycznych bezpośrednio do komórek nowotworowych, ale również powoduje wydłużenie czasu krążenia leku czy jego kontrolowane uwalnianie. Podsumowując, szybki postęp w osiągnięciach nanotechnologii ma ogromny wpływ na wczesną detekcję nowotworów, umożliwia ich celowaną terapię oraz monitorowanie skuteczności leczenia, co istotnie poprawia rokowanie pacjentów.



Rys. 1. System magnetycznego transportu leków

to poprawić ich przeciwnowotworowe właściwości z powodu interakcji tych jonów metali z wieloma celami biologicznymi.

Realizując niniejszy projekt, zamierzamy:

- opracować efektywną i wydajną metodę syntezy fosfinowych pochodnych koniugatów fluorochinolonów, a następnie układów kompleks-fluorochinolony,
- określić właściwości fizykochemiczne zsyntezowanych koniugatów, homometalicznych (Ru^{II} i Ir^{III}) oraz heterometalicznych (Ru^{II}/Cu^{II} i Ir^{III}/Cu^{II}) kompleksów,
- zaprojektować i zsyntetyzować magnetyczne nanocząstki, które będą mogły być wykorzystywane w leczeniu nowotworów,
- przeprowadzić inkapsulację homo- i heterometalicznych fosfinowych kompleksów rutenu i irydu
- z badać właściwości fizykochemiczne, w tym magnetyzm nowych wielofunkcyjnych nanocząstek magnetycznych obciążonych potencjalnymi środkami chemoterapeutycznymi,
- z badać ich aktywność biologiczną *in vitro* wobec kilku linii komórek nowotworowych oraz linii komórek zdrowych,
- ustalić mechanizm śmierci komórek nowotworowych wywołanej przez badane układy oraz
- z badać ich reaktywność względem potencjalnych celów komórkowych a także względem różnych biomolekuł (DNA, albuminy, transferyny).

Pozytywny wynik realizacji tego projektu – opracowanie złożonych systemów kompleks-fluorochinolon o wysokim indeksie terapeutycznym oraz zaprojektowanie i otrzymanie magnetycznych nanocząstek wypełnionych nowymi bioaktywnymi związkami – pozwoli skierować te układy do następnego etapu badań - badań *in vivo*, a w przyszłości rozpatrywać je, jako potencjalne substancje lecznicze.

Proponujemy dosyć nowatorskie podejście, polegające na połączeniu fosfinowych pochodnych fluorochinolonów z homo- (Ru^{II} i Ir^{III}) i heteronuklearnymi (Ru^{II}/Cu^{II} i Ir^{III}/Cu^{II}) kompleksami, a następnie ich enkapsulację w wielofunkcyjnych nanocząstkach (szczególnie tych wykazujących właściwości magnetyczne) (rys. 1). W literaturze, do tej pory nie opisano układów takiego typu. Warto podkreślić, że kompleksy metali przejściowych dają szerokie możliwości w projektowaniu nowych terapeutów, niedostępne dla chemii organicznej. Ponadto, gdy wprowadzimy dwa różne jony metali do tej samej cząsteczki, może