



**KAPITAŁ LUDZKI**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA  
EUROPEJSKI  
FUNDUSZ SPOŁECZNY



**Jarosław Piskorz**

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Stypendysta projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

## **Porfirazyny posiadające skondensowany pierścień diazepinowy: synteza, właściwości fizykochemiczne oraz aktywność fotodynamiczna względem komórek nowotworowych**

Założenia mojej pracy doktorskiej dotyczą syntezy, właściwości fotochemicznych oraz aktywności biologicznej porfirazyn posiadających peryferyjny, skondensowany pierścień diazepinowy. Porfirazyny są to związki zbudowane z czterech pierścieni pirolowych połączonych mostkami azotowymi i należą do związków makrocyklicznych określanych jako porfirynoidy. Ta grupa związków cieszy się obecnie rosnącym zainteresowaniem ze względu na możliwość zastosowania w medycynie, szczególnie w terapii fotodynamicznej (PDT) i diagnostyce fotodynamicznej (PDD) oraz w nanotechnologii. PDT jest stosunkowo nową, uzupełniającą, a niekiedy alternatywną do chirurgii, radioterapii i chemioterapii metodą leczenia chorób nowotworowych. Ponadto znalazła zastosowanie w leczeniu schorzeń nienowotworowych o różnej etiologii oraz w kosmetyce. W celu przeprowadzenia terapii fotodynamicznej niezbędne są trzy składniki: lek (fotouczulacz, fotosensybilizator), tlen oraz światło. Fotouczulacz po podaniu do tkanki zmienionej chorobowo i ekspozycji na światło o odpowiedniej długości fali, prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu (tlenu singletowego, wolnych rodników), które wywołują efekty cytotoksyczne oraz uszkodzające naczynia, powodując obumieranie tkanki. Natomiast diagnostyka fotodynamiczna polega na podaniu fotouczulacza, który kumuluje się w tkance nowotworowej ze względu na jej bogate unaczynienie i słabszy drenaż limfatyczny w porównaniu do tkanek zdrowych. W wyniku naświetlania promieniowaniem o odpowiedniej długości fali, tkanki nowotworowe emitują światło czerwone pochodzące od fotouczulacza, natomiast zdrowe tkanki emitują światło zielone pochodzące od związków naturalnie występujących w organizmie. Należy podkreślić, że ten sam fotouczulacz może być wykorzystywany najpierw dla potrzeb diagnostyki, a następnie terapii. Obecnie, pomimo istnienia wielu fotouczulaczy o potencjalnym

zastosowaniu w terapii fotodynamicznej, nadal najczęściej stosowanym fotouczulaczem jest Photofrin, który jest mieszaniną wielu różnych porfiryn, dlatego wymaga stosowania dużych dawek. Ponadto Photofrin wykazuje słabą penetrację tkanek, a także wywołuje długo utrzymującą się nadwrażliwość na światło. Ze względu na powyższe ograniczenia, synteza nowych fotouczulaczy wzbudza w dalszym ciągu rosnące zainteresowanie.

W ramach pracy doktorskiej zaplanowano syntezę nowych porfirazyn posiadających peryferyjne skondensowane pierścienie diazepinowe. Określenie struktury uzyskanych związków przy wykorzystaniu metod instrumentalnych, a także właściwości fizykochemicznych otrzymanych związków oraz aktywności fotodynamicznej *in vitro* względem komórek nowotworowych.

Realizację zaplanowanych badań podzielono na następujące etapy:

1. Synteza porfirazyn posiadających peryferyjne, skondensowane ugrupowania styrylodiazepinowe.
2. Opracowanie metod izolacji porfirazyn i oceny ich czystości przy wykorzystaniu technik analitycznych.
3. Charakterystyka struktury nowych związków przy wykorzystaniu metod instrumentalnych: spektroskopii mas, magnetycznego rezonansu jądrowego oraz rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów.
4. Ocena właściwości fizykochemicznych otrzymanych porfirazyn, obejmująca analizę właściwości absorpcyjnych i emisyjnych, tendencji do agregacji, trwałości fotochemicznej oraz wydajności kwantowej generowania tlenu singletowego.
5. Badania biologiczne zmierzające do oceny aktywności fotodynamicznej porfirazyn w postaci wolnej oraz po przeprowadzeniu enkapsulacji liposomalnej, względem komórek nowotworowych jamy ustnej.

Uzyskanie nowych związków makrocyklicznych o potencjalnej aktywności fotodynamicznej może przyczynić się do rozwoju terapii fotodynamicznej, która cieszy się rosnącym zainteresowaniem również w Wielkopolsce. Świadczy o tym fakt, że w 2011 roku na Oddziale Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii, po raz pierwszy w Polsce zastosowana została terapia fotodynamiczna przy użyciu preparatu Foscan.

Porfirynoidy znajdują również zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu przy produkcji barwników, półprzewodników, katalizatorów, sensorów chemicznych, ogniw słonecznych oraz materiałów optycznych. Otrzymanie porfirazyn wykazujących nieliniowe właściwości optyczne, może doprowadzić do ich zastosowania przy produkcji nowoczesnych urządzeń optycznych, w tym laserów, filtrów, detektorów i soczewek.