



**Politechnika  
Śląska**

**WYDZIAŁ CHEMICZNY  
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ,  
BIOORGANICZNEJ I BIOTECHNOLOGII**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

Mgr inż. Mateusz Dawid Tomczyk

Promotor: Prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

*Przewodnik po monotematycznym cyklu publikacji pt.*

**Synteza i właściwości biologiczne modyfikowanych  
interkalatorów i makrocykli**

Gliwice 2023

## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Synteza i właściwości biologiczne modyfikowanych interkalatorów i makrocykli”

Mgr inż. Mateusz Dawid Tomczyk

Promotor: Prof. dr hab. inż. Krzysztof Walczak

Modyfikacje struktury chemicznej związków organicznych stanowią jedną z najbardziej efektywnych strategii w tworzeniu nowych związków o aktywności biologicznej. Ta strategia polega najczęściej na wprowadzaniu małych modyfikacji do badanej cząsteczki i analizie ich wpływu na różne właściwości biologiczne, takie jak aktywność antyproliferycyjna, selektywność w działaniu na komórki nowotworowe, zmiana wchłaniania i lokalizacji wewnątrzkomórkowej. Wyniki takich badań są istotne dla opracowywania nowych i bardziej skutecznych leków przeciwnowotworowych, terapii genetycznych oraz metod obrazowania zmian chorobowych

Badania przeprowadzone w tej rozprawie doktorskiej dotyczą syntezy i oceny wybranych właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych małowcząsteczkowych pochodnych bezwodnika 1,8-naftalenowego, tioksantonu, cykленu i 1-aza-12-korony-4, a także ich koniugatów z oligonukleotydami. Wszystkie otrzymane pochodne charakteryzuje wprowadzenie łącników alkilowych zakończonych grupą azydkową lub propargilową, które zostały wykorzystane w strategii *click chemistry*, umożliwiającej połączenie poszczególnych bloków budulcowych i biocząsteczek za pomocą reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji azydo-alkinowej katalizowanej miedzią(I). Struktury i właściwości fizykochemiczne otrzymanych związków zostały scharakteryzowane przy użyciu różnych technik, takich jak spektrometria HRMS, spektroskopia NMR, IR, UV-Vis oraz spektroskopia emisyjna. Przeprowadzono również ocenę podstawowych właściwości biologicznych otrzymanych związków, w tym ocenę aktywności antyproliferycyjnej wobec linii komórkowych nowotworowych i prawidłowych, (przy uwzględnieniu efektu fotodynamicznego); ponadto oceniono zdolność do inhibicji topoizomerazy II, uszkodzania DNA komórkowego oraz oddziaływania koniugatów z DNA i stabilizacji podwójnej helisy.

Wyniki przeprowadzonych badań umożliwiły zrozumienie wpływu poszczególnych modyfikacji chemicznych na aktywność biologiczną badanych grup związków. Stwierdzono, które modyfikacje przyczyniają się do wzrostu, obniżenia lub nie mają istotnego wpływu na aktywność antyproliferycyjną. Dodatkowo, wykazano skuteczność koniugacji pochodnych 1,8-naftalimidu i tioksantonu z odpowiednimi makrocyklami jako strategii modyfikacji ich właściwości biologicznych, zwłaszcza w zakresie wchłaniania komórkowego. Obserwowano poprawę wchłaniania w przypadku koniugacji z 1-aza-12-koroną-4, a pogorszenie w przypadku koniugacji z cyklenem, co miało wpływ na aktywność antyproliferycyjną otrzymanych koniugatów. Badania pozwoliły również na określenie wpływu koniugacji badanych związków na komplementarność i stabilizację podwójnej helisy DNA. Wyniki tej pracy doktorskiej mogą znaleźć zastosowanie w dziedzinie chemii medycznej przy projektowaniu nowych substancji o potencjalnym zastosowaniu w terapiach przeciwnowotworowych i genetycznych.