

STRESZCZENIE

Troska o zdrowie człowieka od zawsze była priorytetem ludzkości. Związane z tym poszukiwania nowych substancji chemicznych o potencjale terapeutycznym towarzyszą ludzkości od zarania dziejów. W tym czasie zweryfikowano szereg związków chemicznych, które posiadają korzystne właściwości w leczeniu różnych rodzajów chorób. Wśród nich można wyróżnić cząsteczki generalnie określane mianem związków biologicznie aktywnych oraz leków.

Wydaje się, że współczesna medycyna ma już dość szeroki i dobrze opracowany arsenał środków do efektywnego leczenia wielu chorób. Niestety wiele dobrze znanych leków jest mało skutecznych, ponieważ API może być trudno rozpuszczalny lub niestabilny, szybko metabolizowany i/lub jego biodystrybucja w organizmie jest niekorzystna i nioselektywna. Zwykle prowadzi to do nieuzyskania optymalnego efektu terapeutycznego, niższej skuteczności i wyższego kosztu terapii. W najgorszym przypadku może również prowadzić do uszkodzenia zdrowych komórek i tkanek oraz poważnych i niekorzystnych skutków ubocznych. Rozwiązaniem tych problemów jest poszukiwanie nowych preparatów o lepszych właściwościach albo zastosowanie nośnika dla wybranego leku, określanego ogólną nazwą system dostarczania leku (ang. DDS). W grupie DDS można wyróżnić kategorię nośników o rozmiarach nanometrycznych, w takim przypadku można je określać mianem nanokontenerów.

Stale rosnący postęp w dziedzinie nanotechnologii, szczególnie zauważalny przez stopniowy, ale regularny wzrost zaimplementowanych nowych terapii stosowanych klinicznie przy wykorzystaniu nanotechnologicznych materiałów prowadzi do poszukiwania nowych DDS. Należące do nowej grupy materiałów – MOF są jednymi z bardziej obiecujących kandydatów w tej dziedzinie. Ze względu na unikalne właściwości wypełniają one lukę między materiałami organicznymi a nieorganicznym. Dostrzeżono, że duża dowolność i różnorodność doboru elementów składowych umożliwia uzyskanie biozgodnych struktur, w niektórych przypadkach także o dobrze rozwiniętej powierzchni właściwej. Sprawia to, że MOF są obiecującymi DDS, materiałami diagnostycznymi, a nawet teranostykami. Materiały MOF przeznaczone do zastosowań biomedycznych muszą charakteryzować się dużą biozgodnością. Dlatego predestynowanymi kandydatami jako element nieorganicznej części w MOF są jony biozgodnych metali m.in. wapń, magnez, cynk oraz żelazo. Z kolei w przypadku podjednostki organicznej na pierwszy plan wysuwają się biomolekuły np. aminokwasy, gdyż po wykonaniu zadania mogłyby zostać włączone w procesy metaboliczne organizmu.

Głównym celem pracy była synteza i zbadanie właściwości fizykochemicznych nowoczesnych układów opartych na nanomateriałach MOF, bazujących na wielofunkcyjnych

i bioprzyjaznych ligandach. Na skutek tego, możliwa była konstrukcja pionierskich układów dostarczania leków, także przeciwnowotworowych. Podczas budowy wykorzystano kationy wapnia, magnezu i cynku jako węzły metaliczne, a także cystynę i meso-tetrakis(4-karboksyfenilo)porfiryne (TCPP) występujące w roli ligandów (spełniając warunek wielofunkcyjności i nietoksyczności). W otrzymanych porowatych szkieletach zaadsorbowane zostały związki biologicznie aktywne/leki takie jak sorafenib, dokсорubicyna czy błękit metylenowy.

W ramach realizacji zamierzonych celów opracowano metodykę syntezy nowych struktur „biologicznie przyjaznych” określonych mianem BF-MOF, których produkty degradacji okazały się w pełni zgodne biologicznie, a przez to nietoksyczne. Z kolei wprowadzone substancje aktywne zachowały swoje właściwości terapeutyczne. Stosując nowoczesną matrycę MOF dowiedziono, że możliwe jest kontrolowane, stopniowe uwalnianie związków biologicznie aktywnych w tym SOR z MOF. Wyniki desorpcji SOR z $Zn(Cys)_2$ świadczące o stopniowym i kontrolowanym uwalnianiu terapeutyku pod wpływem zmieniającego się środowiska (zwłaszcza obniżenie pH, które występuje w komórkach nowotworowych) z degradującej struktury MOF potwierdzają, że MOF z zaadsorbowanym SOR dają perspektywę na wykorzystanie ich nowych możliwości terapeutycznych w leczeniu chorób nowotworowych. Ponadto w ramach realizacji badań opracowano skuteczną metodę adsorpcji SOR w $Zn(TCPP)$, co skutkowało uzyskaniem dwóch układów o różnych czasach uwalniania tego leku, dzięki czemu uzyskuje się w pełni sterowalny układ dawkowania SOR w czasie, a co za tym idzie o optymalnym wpływie na komórki nowotworowe. W ostatecznym rozrachunku wpływa to na redukcję dawki leku. Uzyskane BF-MOF okazały się dobrym materiałem do syntezy układów dostarczania leków, ponieważ wykonane badania wstępne *in vivo* oraz *in vitro* udowodniły, że podawanie SOR poprzez zaawansowane układy bazujące na strukturach metalo-organicznych są efektywne i skuteczne, a przez to obiecujące i innowacyjne, w porównaniu do tradycyjnej terapii przeciwnowotworowej.

Wyniki badań uzyskanych podczas realizacji pracy badawczej powinny przyczynić się do szerszego wykorzystania nanomateriałów w nanomedycynie oraz poszerzenia możliwości projektowania i konstruowania skutecznych systemów dostarczania leków, w tym leków przeciwnowotworowych. Rezultaty proponowanych badań mogą wpłynąć także na rozwój chirurgii oszczędzającej narządy miękkie, co stanowi zagadnienie istotne dla polepszenia komfortu życia pacjentów z chorobami nowotworowymi.

ABSTRACT

Taking care of human health has always been a priority for mankind. Therefore the search for new compounds with therapeutic potential has been accompanied mankind since the dawn of time. During this time, a number of chemical compounds with beneficial properties in the treatment of various diseases were verified. Among them, it can be distinguish compounds generally referred to as biologically active compounds and drugs.

It seems that to this day, medicine already has a fairly wide and well-developed arsenal of chemical substances for the treatment of various diseases. Unfortunately, many well-known drugs are ineffective because the API is sparingly soluble or unstable, rapidly and extensively metabolized and/or its biodistribution in the body is unfavorable and non-selective. This usually leads to a failure to obtain the optimal therapeutic effect, lower efficacy and higher cost of the therapy. At worst, it can also damage healthy cells and tissues and lead to serious and adverse side effects. The solution to these problems is the search for new preparations with better properties or the use of a carrier for the selected drug, referred to as a general drug delivery system (DDS). In the DDS group, we can distinguish the category of nano-sized carriers, in which case they can be referred to as nanocontainers.

The constantly growing progress in the field of nanotechnology, especially noticeable by the gradual but regular increase in the clinically implemented new therapies with the use of nanotechnological materials, leads to the search for new DDS. Belonging to a new group of materials - MOFs are among the most promising candidates in this field. Due to their unique properties, they bridge the gap between organic and inorganic materials. It has been noticed that the great tunability and variety in the selection of components allows for obtaining biocompatible structures (in some cases also with a well-developed specific surface). This makes MOFs promising DDS, diagnostic materials, and even theranostics. MOF materials intended for biomedical applications must be highly biocompatible. Therefore, the predestined biocompatible metal ions are e.g. calcium, magnesium, zinc and iron. In turn, in the case of the organic subunit, biomolecules, e.g. amino acids, come to the fore, because after completing the task they could be incorporated into the metabolic processes of the body.

The main aim of the work was to synthesize and investigate the physicochemical properties of modern systems based on MOF nanomaterials. The main goal of the project was to prepare and apply modern and "biologically friendly" systems based on MOF nanomaterials. This structures based on multifunctional and bioparous ligands, should gives possibility to design a pioneering drug delivery system, including anti-cancer drugs. Following an advanced line of research, new drug delivery systems-materials were developed. Which are made of bio

ions (Ca, Mg, Zn) as metallic nodes, as well as cystine and meso-tetrakis (4-carboxyphenyl) porphyrin (TCPP) acting as ligands or linkers (meeting the condition of multifunctionality and non-toxicity). In the obtained porous skeletons, biologically active compounds/drugs such as Sorafenib, Doxorubicin and Methylene Blue were adsorbed.

As part of the implementation of the intended goals, a methodology for the synthesis of new "biologically friendly" structures called BF-MOF was developed (the degradation products of which turned out to be fully biocompatible, and therefore non-toxic). In turn, the introduced active substances should retain their therapeutic properties. By using a modern MOF matrix, it has been proven that it is possible to gradually release biologically active compounds, including SOR. The results of SOR desorption from $Zn(Cys)_2$, showing a gradual and controlled release of the therapeutic under the influence of a changing environment (especially the decrease in pH – that occurs in cancer cells) from the degrading structure of MOF. Thus confirm that the MOF with adsorbed SOR offers the prospect in the treatment of cancer diseases. In addition, as part of the research, an effective method of SOR adsorption in $Zn(TCPP)$ was developed. This study resulted in obtaining two systems with different release times of this drug, - thanks to which a fully controllable SOR dosing system is obtained with an optimal effect on cancer cells. Ultimately, this has the effect of reducing the dose of the drug. The obtained BF-MOF turned out to be a good material for the synthesis of drug delivery systems, because the preliminary in vivo and in vitro studies have proven that the administration of SOR through advanced systems based on MOFs is effective compares to traditional cancer therapy.

The results of the research obtained during the research work will allow for wider use of nanomaterials for medical purposes. They will contribute to expanding the possibilities of designing and constructing effective drug delivery systems, including anti-cancer drugs. The results of the proposed research will also influence the development of parenchymal sparing surgery, which is an important issue for improving the quality of life of cancer patients.