

## Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.

„Badania nad syntezą i działaniem potencjalnych, bioaktywowalnych środków kontrastowych do MRI opartych na kompleksach żelaza(III)”

Autor: mgr inż. Marzena Wyskocka-Gajda

Promotor: dr hab. inż. Nikodem Kuźnik, prof. PŚ

Środki kontrastowe (CA) stosowane w badaniach MRI to preparaty, które oddziałując z cząsteczkami wody w organizmie zmieniają czas relaksacji ( $T_1$ ,  $T_2$ ) protonów, a tym samym rozjaśniają lub przyciemniają obraz rezonansu. Obecnie w praktyce medycznej MRI stosuje się wyłącznie CA będące kompleksami gadolinu. Coraz częściej pojawiają się obawy co do toksyczności tych kontrastów z uwagi na brak naturalnej fizjologii tego metalu. Zwrotem w badaniach nad CA jest projektowanie układów, które w swej strukturze zawierają jony metali endogennych tj.:  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  czy  $Fe^{3+}$ . Dlatego potencjalne środki kontrastowe będące przedmiotem rozprawy to pentadentatne kompleksy żelaza(III), które mogą stanowić alternatywę i uzupełnienie dla stosowanych obecnie kontrastów gadolinowych.

W ramach badań przeprowadzono syntezę pentadentatnych ligandów amino - fenolowych (*N,O*-chelatów), które wykazują duże powinowactwo do jonów  $Fe^{3+}$ . Opracowano metodę kompleksowania tych ligandów z jonami  $Fe^{3+}$  oraz przebadano kompleksy pod kątem zastosowania jako środki kontrastowe analizując pomiary skracania czasów relaksacji  $T_1$ ,  $T_2$ . Pomiary potwierdziły, że relaksacyjność  $r_1$  dla kompleksów pentadentatnych może być stosunkowo wysoka, szczególnie w środowisku lepkiego podłoża tj. surowica. Osiągnięte wartości potwierdzają, że związki mogą działać jako pozytywne środki kontrastowe.

Badania poprowadzono w kierunku *Smart Contrast Agents* (SCA), czyli inteligentnych środków kontrastowych. Związki te wykazują bioaktywację i zmianę właściwości, w wyniku zadziałania bodźca w ich bezpośrednim otoczeniu. Wybrano model bioaktywacji pod wpływem działania enzymu  $\beta$ -galaktozydazy. W tym celu przeprowadzono odpowiednie funkcjonalizacje otrzymanych ligandów w reakcji redukcyjnego aminowania oraz w reakcji *Katritzky'ego*. Otrzymane związki zarówno w postaci nieskompleksowanych ligandów jak i powstałych kompleksów poddano aktywacji enzymatycznej, co pozwoliło na dobranie warunków oraz ocenę efektywności hydrolizy enzymatycznej dla poszczególnych modeli. Wykonano także analizy cytotoksyczności dla otrzymanych kompleksów i ligandów, co jest ważne dla związków z potencjalnym zastosowaniem biologicznym.