Na całym świecie, choroby nowotworowe powodują kilka milionów zgonów rocznie. Przewiduje się, że przed końcem 2023 roku pojawi się więcej niż dwadzieścia dwa miliony nowych przypadków chorób nowotworowych. Wiele leków przeciwnowotworowych jest obecnie stosowanych w leczeniu klinicznym, ale ponad 50% z nich to leki oparte na bazie jonów platyny. Ich skuteczność nadal utrudniają problemy kliniczne, w tym nabyta lub wrodzona oporność, ograniczone spektrum działania oraz wysoka toksyczność prowadząca do działań niepożądanych. Jedną ze strategii przyjętych w celu przezwyciężenia tych ograniczeń jest opracowanie nowych alternatywnych środków przeciwnowotworowych na bazie jonów metali przejściowych (np. Cu, Ru, Pd i Au).

Obecnie spośród badanych kompleksów metali przejściowych to związki irydu są prawdopodobnie najbardziej obiecującą grupą potencjalnych leków przeciwnowotworowych. W porównaniu do związków platyny charakteryzują się one zredukowanym stopniem toksyczności w stosunku do komórek zdrowych, a zatem wyższą selektywnością działania na komórki zmienione nowotworowo. Ponadto wykazują właściwości przeciwnowotworowe poprzez indukcję apoptozy oraz interakcje z DNA lub kinazami białkowymi.

Fluorochinolony to antybiotyki o szerokim spektrum działania stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych nie tylko u ludzi, ale także u zwierząt. Oprócz silnego działania przeciwdrobnoustrojowego antybiotyki te wykazują również działanie immunomodulujące i przeciwnowotworowe. Dlatego też, połączenie fluorochinolonów poprzez ugrupowanie fosfinowe z kompleksami irydu(III) może dodatkowo zmniejszyć ogólną toksyczność i umożliwić selektywne dostarczanie do komórek nowotworowych.

Celem nadrzędnym moich badań było opracowanie metod syntezy kompleksów irydu(III) z fosfinowymi pochodnymi fluorochinolonów, a następnie ich charakterystyka fizykochemiczna oraz biologiczna. W kolejnym kroku dla związków o najwyższej aktywności przeciwnowotworowej zaprojektowano metody ich selektywnego dostarczania poprzez enkapsulację w nanoformulacjach.

W ramach pracy doktorskiej zsyntetyzowałem trzy związki koordynacyjne irydu(III) zawierające fosfinowe pochodne fluorochinolonów. W celu porównania wpływu antybiotyków, zsyntetyzowano również jeden kompleks irydu(III) bez antybiotyku. Otrzymane związki koordynacyjne scharakteryzowano z wykorzystaniem analizy elementarnej, spektrometrii mas (ESI-MS) oraz wybranych metod spektroskopowych (np. IR, NMR, UV-Vis oraz fluorescencyjnej). Co warte podkreślenia, w przypadku wszystkich kompleksów, udało się

otrzymać monokryształy odpowiednie do badań krystalograficznych. Kompleksy zawierają jon Ir(III), do którego koordynuje ligand aromatyczny (cyklopentadienyl), oraz dwa ligandy chlorkowe i jedna cząsteczka fosfiny – wykazując geometrię pseudooktaedryczną typu „half-sandwich". Kompleksy homojądrowe Ir(III) zawierające motyw fluorochinolonowy są stabilne w roztworze wodnym, w porównaniu do kompleksu bez tego motywu. Kompleks ten hydrolizował w roztworze wodnym, co zostało udowodnione za pomocą ^{1}H NMR przy różnych stężeniach roztworu NaCl.

Aktywność przeciwnowotworową *in vitro* zsyntezowanych kompleksów i cisplatyny przebadano wobec pięciu linii komórek nowotworowych: MCF7 (ludzki gruczolakorak piersi), A549 (ludzki gruczolakorak płucny), PANC-1 (ludzki rak przewodowy trzustki) oraz DU-145 (ludzki rak prostaty), WM2664 (ludzki rak skóry) a także wobec pierwotnej linii embrionalnych ludzkich komórek nerek (HEK293T). Badane kompleksy wykazywały obiecującą cytotoksyczność *in vitro* z wartościami IC_{50} znacznie niższymi niż dla cisplatyny. Co warte podkreślenia, wprowadzenie motywu fluorochinolonowego do kompleksów znacząco zwiększyło cytotoksyczność przeciwnowotworową finalnych związków wobec linii komórkowej płuc, piersi i czerniaka. Badanie to umożliwiło wyselekcjonowanie z puli wszystkich zsyntetyzowanych związków, kompleksu o najlepszym działaniu przeciwnowotworowym (**IrPCp**), a następnie podjęcie próby określenia mechanizmu działania cytotoksycznego. Wstępne badania skoncentrowane na wyjaśnieniu sposobu działania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków: ***(i)*** kompleksy irydu(III) akumulują się w komórce zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie, ***(ii)*** na podstawie analizy cytometrycznej wykazano, że w komórce zachodzi głównie apoptoza (programowana śmierć komórki), ***(iii)*** aktywacja kaspazy-3/7 wraz ze spadkiem potencjału błony mitochondrialnej również potwierdziła apoptotyczną śmierć komórki, ***(iv)*** kompleksy irydu(III) mogą indukować zmiany w cyklu komórkowym prowadzące do fazy G2/M ***(v)*** potwierdzono generację reaktywnych form tlenu (z udziałem rodnika hydroksylowego, tlenu singletowego i anionorodnika ponadtlenkowego) jako prawdopodobnego szlaku odpowiedzialnego za cytotoksyczność, ***(vi)*** wykazano skuteczne działanie przeciwnowotworowe na trójwymiarowych wielokomórkowych zespołach sferoidalnych guza (3D), ***(vii)*** związki irydu(III) wykazują multimodalną interakcję DNA z przewagą wiązania do małego rowka, ***(viii)*** ponadto wiążą się z resztami tryptofanu HSA w miejscu I (subdomena II A) oraz wiążą się do apo-Tf.