

Streszczenie

W ostatnich latach zanotowano znaczący rozwój nanotechnologii, która znajduje swoje zastosowanie w wielu dziedzinach nauki, w tym w medycynie onkologicznej. Zważywszy na złożoność i heterogeniczność nowotworów obecnie stosowane metody w wielu przypadkach nie są w stanie zatrzymać postępu choroby. Mnogość mutacji genetycznych wymaga działania na wielu frontach jednocześnie, dlatego nanocząsteczki stanowią obiecującą alternatywę dla konwencjonalnych terapii. Do 2023 roku przynajmniej 15 nanoterapeutyków zostało zaakceptowanych przez agencje FDA do terapii onkologicznych.

Wyjątkowość fullerenów wśród nanoterapeutyków polega na ich wielofunkcyjności. Klatka fullerenowa stanowi doskonałą nanoplatformę do dalszych modyfikacji, a jednocześnie wykazuje swój własny wewnętrzny potencjał terapeutyczny. Możliwość enkapsulacji jonów metalu wewnątrz klatki czyni je dostępnymi dla różnych technik obrazowania.

W niniejszej pracy zaprojektowano szereg pochodnych fullerenów o potencjale zastosowania w kilku opcjach terapeutycznych. W pierwszym kroku zsyntezowano pochodne kwasu malonowego, które po przyłączeniu w zoptymalizowanej reakcji Bingela-Hirscha do klatki fullerenu zapewniły rozpuszczalność w wodzie oraz dalsze możliwości modyfikacji. Dla wszystkich otrzymanych związków przeprowadzono pełną charakterystykę spektralną (^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, UV-VIS, XPS) oraz analizy spektrometrii masowej. Dodatkowo dla nanomateriałów fullerenowych przeprowadzono analizy DLS, TEM, SEM oraz określono zeta potencjał cząsteczek. Dalsze badania były zależne od przeznaczenia nanocząstek. Określono m.in.: zdolność do generowania RFT przez aminofullereny, potwierdzono aktywność otrzymanego koniugatu fulleren-siRNA, opracowano metodę aktywacji prodiagnostycznej fullerenów w warunkach *in vitro* (wykorzystując reakcję „click”) oraz zdolność do inhibicji docelowych białek (kinazy BTK oraz EGFR). Aktywność przeciwnowotworową pochodnych badano na szeregu linii ludzkich komórek nowotworowych. Dla wybranego związku o potencjale teranostycznym przeprowadzono badania cytotoksyczności *in vivo*.

Mam nadzieję, że moja praca przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat fullerenów jako wielofunkcyjnych nanoterapeutyków. Przeprowadzone badania podkreślają znaczenie projektowania biokompatybilnych związków opartych na fullerenach, które poprawiają działanie terapeutyczne jak i zmniejszają efekty niepożądane. Ponadto, poprzez eksplorację potencjału fullerenów jako inhibitorów białek, wierzę, że moja praca otwiera nowe ścieżki rozwoju alternatywnych strategii terapeutycznych działających na poziomie molekularnym.