

**mgr Kamila Agnieszka Butowska**

**„Wybrane koniugaty doksorubicyny jako potencjalne układy w terapii przeciwnowotworowej”**

**Pracownia Biofizyki**

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii  
UG i GUMed

**Promotor:** dr hab. Jacek Piosik, prof. UG

**Drugi Promotor:** prof. dr hab. Janusz Rak

**Streszczenie**

Ukierunkowane dostarczanie leków przy udziale biomateriałów cieszy się w ostatnich latach znacznym zainteresowaniem, szczególnie w odniesieniu do chemioterapii nowotworów. Stanowi ono ciekawą strategię pokonywania barier biologicznych, w tym chemiooporności komórek nowotworowych oraz pozwala na dostarczenie i kontrolowane lokalne uwalnianie zwykle cytotoksycznego leku bez jednoczesnego uszkodzenia zdrowych komórek i tkanek. Na przestrzeni kilku ostatnich dekad obserwowany jest imponujący postęp w dziedzinie biomateriałów. Wysiłki badaczy zmierzają do opracowania nośnika wykazującego się biokompatybilnością oraz zwiększoną efektywnością działania. Nośniki wykorzystywane obecnie różnią się m. in. wielkością, ładunkiem, jak również sposobem wiązania leku. Do najczęściej stosowanych należą nanocząstki polimerowe i ich koniugaty oraz liposomy, czy nanocząstki lipidowe. Pomimo istnienia szerokiego spektrum inteligentnych biomateriałów o korzystnym działaniu, wykazują one również wiele cech niepożądanych, tj. niską efektywność w dostarczaniu i uwalnianiu leku lub toksyczność względem zdrowych komórek. Uzasadnione więc wydaje się poszukiwanie kolejnych, lepszych nośników, ukierunkowanych ponadto na wybrane rodzaje nowotworów. Nośniki charakteryzujące się tą ostatnią cechą posiadają znaczny potencjał kliniczny, przy czym ich opracowywanie nadal stanowi niemałe wyzwanie.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zaprojektowanie, scharakteryzowanie i zbadanie aktywności biologicznej nośników leku przeciwnowotworowego— doksorubicyny, jako potencjalnych narzędzi do ukierunkowanego dostarczania substancji aktywnej do komórek nowotworowych.

W ramach pracy doktorskiej opracowano trzy układy służące do przenoszenia doksorubicyny: (1) koniugat fuleren-doksorubicyna połączony kowalencyjnie poprzez poli(tlenek) etylenu, (2) koniugat wrażliwy na działanie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, których wzrost aktywności jest obserwowany w komórkach zmienionych nowotworowo, oraz (3) nanocząstkę lipidową z doksorubicyną połączoną kowalencyjnie z jej powierzchnią iz enkapsulowanym małym interferującym RNA, w celu represji genu *bcl-2* prowadzącego do deregulacji ekspresji antyapoptycznego białka Bcl-2. Wszystkie nośniki zostały zsyntezowane i poddane badaniom eksperymentalnym *in vitro* przy wykorzystaniu kilku linii komórek nowotworowych. W przypadku najbardziej obiecującego układu wykonano również badania *in vivo*. Dodatkowo, w celu dokładniejszej charakterystyki badanych układów posłużono się obliczeniami teoretycznymi, których wyniki pozostają w dobrej zgodności z danymi eksperymentalnymi. Wykonanie eksperymenty *in vitro* i *in vivo* dotyczące potencjalnych efektów cytotoksycznych i terapeutycznych sugerują, że koniugat wrażliwy na działanie enzymów oraz nanocząstki lipidowe są obiecującymi kandydatami na efektywne nośniki

doksorubicyny. Podjęta tematyka i analizowane zagadnienia wydają się być istotne z punktu widzenia wiedzy o biomateriałach jako układach stosowanych w terapii przeciwnowotworowej, jak również ich zastosowania w aspekcie potencjalnych aplikacji i badań klinicznych.