

Streszczenie

Przedmiotem rozprawy doktorskiej była ocena aktywności przeciwnowotworowej wybranych związków pochodzenia naturalnego lub ich pochodnych półsyntetycznych: kurkuminy (CUR), bisdemetoksykurkuminy (BDMC), peracetylowanego galusanu epigalokatechiny (pEGCG), akteozydu (ACT) oraz orientyny (ORI), w tym również wybranych połączeń w postaci wolnej oraz w nanoformulacjach.

W części teoretycznej dokonano przeglądu literatury dotyczącej aktywności biologicznej wybranych polifenoli, CUR i jej pochodnych oraz galusanu epigalokatechiny (EGCG). Istotnym elementem było zwrócenie uwagi na nowe możliwości zastosowania związków naturalnych w leczeniu chorób nowotworowych, w tym również na główne ograniczenia w tym zakresie.

W części doświadczalnej przedstawiono wpływ wolnych związków na przeżywalność komórek poszczególnych linii komórkowych: LNCaP (ludzki nowotwór prostaty), 5637 (rak pęcherza moczowego), T98G (glejak pierwotny), U-138 MG (glejak wielopostaciowy), MRC-5 (linia nienowotworowych ludzkich fibroblastów płuca), a uzyskane wartości porównano z nanoformulacjami liposomalnymi złożonymi z różnych typów lipidów (POPC lub DOTAP/POPC), w których zostały inkorporowane związki z wysoką efektywnością enkapsulacji wynoszącą 70-100%. Najsilniejszy cytotoksyczny wpływ wykazywały ACT i ORI z IC_{50} wynoszącym kolejno $2,9 \pm 0,9 \mu\text{M}$ i $12,0 \pm 1,7 \mu\text{M}$ w nanoformulacjach liposomalnych względem linii komórkowej T98G po 24 godzinach inkubacji. Wykazano również wpływ zależny od dawki ACT oraz mieszaniny CUR+ORI na ekspresję p53 i kaspazy-3, wykazując do 40% wzrostu białek proapoptotycznych. Potwierdzono, że zamknięcie CUR w nanoformulacji CUR+pEGCG/POPC w temperaturze $4-8^{\circ}\text{C}$, jak i pEGCG w nanoformulacji pEGCG/POPC spowodowało wzrost stabilności enkapsulowanych związków. Potwierdzono hipotezę o synergistycznym działaniu przeciwnowotworowym wybranych połączeń związków: CUR+ORI oraz BDMC+ACT w nanoformulacji liposomalnej DOTAP:POPC względem linii T98G i U-138 MG glejaka. Udowodniono wpływ różnych metod ekstruzji (z membraną poliwęglanową oraz z głowicą ultradźwiękową) na rozmiar liposomów. Określono również właściwości fizykochemiczne nośników liposomalnych z wykorzystaniem technik NMR i EPR oraz wykonano pomiary: potencjału zeta, wielkości cząstek oraz wskaźnika PDI.

18.12.2022 