

**„Ocena działania przeciwnowotworowego DMU-214 (3'-hydroksy-3,4,5,4'-tetrametoksystylbenu) i jego formulacji liposomalnej w modelu raka jajnika”**

**Streszczenie:**

Celem rozprawy doktorskiej była analiza mechanizmu działania przeciwnowotworowego DMU-214 oraz ocena aktywności biologicznej jego liposomalnych formulacji w modelu raka jajnika. Cykl prac rozprawy doktorskiej stanowią trzy publikacje, w tym jedna praca poglądowa oraz dwie prace eksperymentalne.

W ramach pierwszego etapu pracy doktorskiej dokonano przeglądu literatury dotyczącej patogenezy raka jajnika, który zebrano w publikacji nr 1. Stwierdzono, że jedną z głównych przyczyn niskiego wskaźnika przeżywalności pacjentek w okresie 5 lat od postawianej diagnozy jest obecność nowotworowych komórek macierzystych (CSC) w masie guza. Przypisuje się im zdolność do samooodnawiania, wznowy choroby i metastazy poprzez modyfikację różnych szlaków sygnałowych, tj. Wnt, Notch czy SHH. To właśnie m.in. z powodu obecności CSC w raku jajnika, stanowi on szczególnie trudny cel terapeutyczny.

Hamowanie procesów proliferacji i migracji komórek nowotworowych odgrywa znaczącą rolę w zapobieganiu tworzenia przerzutów i poprawie efektywności terapii raka jajnika. W pierwszym etapie badań analizowano mechanizm działania przeciwnowotworowego DMU-214 w linii komórkowej raka jajnika SKOV-3, uznawanej powszechnie za oporną na działanie chemioterapeutyków (publikacja nr 2). Wykazano zdolność DMU-214 do hamowania migracji komórek SKOV-3. Ponadto analizy mikromacierzy RNA wykazały wpływ badanego związku na ekspresję genów, których produkty białkowe biorą udział w hamowaniu procesów związanych zarówno z proliferacją, jak i migracją komórek SKOV-3. Dlatego sugeruje się, że DMU-214 może skutecznie ograniczać możliwość tworzenia przerzutów, jednakże wymagane są dalsze badania mające na celu poznanie dokładnego mechanizmu ich działania przeciwnowotworowego w warunkach *in vivo*.

W drugim etapie prac badawczych, otrzymano po raz pierwszy formulacje liposomalne DMU-214, zbudowane z fosfatydylocholiny i fosfatydyloglicerolu, oraz dokonano oceny ich działania cytotoksycznego w modelach 2D i 3D raka jajnika (publikacja nr 3). Liposomalne formulacje DMU-214 charakteryzowały się wielkością cząstek w zakresie 118-155 nm, homogenym rozkładem wielkości i akceptowalną stabilnością układu koloidalnego. Na podstawie badania uwalniania DMU-214 z liposomów, wykazano, że na proces ten wpływają dwa zjawiska, tj. dyfuzja substancji przez błonę i relaksacja błony liposomów. Wykazano, że liposomalny DMU-214 wykazuje silniejsze właściwości cytotoksyczne niż DMU-214 w formie wolnej (tzn. nieinkorporowany w liposomy), zarówno wobec komórek raka jajnika SKOV-3, jak i populacji komórek pobranych od pacjentki z surowiczym rakiem jajnika. Najwyższą aktywność biologiczną zaobserwowano dla formulacji, której głównym składnikiem była 1-palmitoilo-2-oleoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholina.

Andrzej Nowicki

Poznań, 20.03.2023 r.