

Tytuł rozprawy doktorskiej: Modyfikacja wybranych cytostatyków w leczeniu nowotworów układu moczowo-płciowego

Rosnąca śmiertelność wynikająca z zachorowalności na nowotwory wymaga poszukiwania nowych metod leczenia. Jednymi z najczęściej występujących nowotworów są nowotwory układu moczowo-płciowego, w tym pęcherza moczowego i prostaty, będących przyczyną około 3,8% zgonów wśród mężczyzn.

Celem badań było poszukiwanie nowych metod leczenia nowotworów układu moczowo-płciowego i zastosowanie biotechnologii w rozwoju modyfikacji leków przeciwnowotworowych. Co więcej, badania miały na celu analizę wpływu biomateriałów oraz substratów pochodzenia naturalnego na zmienione nowotworowo komórki układu moczowo-płciowego *in vitro* w modelu 2D oraz 3D hodowli komórkowej. W badaniu zostały wykorzystane fluorochinolony drugiej i trzeciej generacji: ciprofloksacyna i lewofloksacyna. Pierwszym zastosowanym w badaniach biomateriałem był chitozan. Przez wiele lat był uważany za przydatny jako materiał bioadhezyjny ze względu na jego zdolność do tworzenia niekowalencyjnych wiązań z tkankami biologicznymi, ponadto jest uznawany za biokompatybilny i nietoksyczny, ulegający biodegradacji przez enzymy. W badaniach wykorzystano kolejny obecny trend w medycynie – naturalne ekstrakty oraz ponowne wykorzystanie surowców. Polifenole, a wśród nich także flawonoidy są związkami organicznymi. W dużych ilościach związki te występują w roślinach oraz drzewach (popularnie rosnących w Polsce). W niniejszej pracy wykorzystano ekstrakt ze świerku pospolitego (*Picea abies*). Jako modele komórkowe wybrano komercyjnie dostępne linie komórkowe T24 (rak pęcherza moczowego) oraz DU145 (rak prostaty). Badano aktywność metaboliczną, tempo proliferacji, kinetykę wzrostu, poziom apoptozy, zmiany w pH medium hodowlanego, stosunek żywych/martwych komórek. W odpowiedzi na potrzebę opracowania nowych modeli testów *in vitro*, dodatkowo przeprowadzono również analizę na modelu 3D linii T24.

W zależności od przeprowadzonej analizy najbardziej toksycznymi lekami okazały się połączenia ciprofloksacyny w stężeniach 1000 μM z 5% ekstraktem *Picea abies*. Wszystkie kombinacje leków miały bardzo duży wpływ na badane parametry komórek nowotworowych, wykazując w przypadku modyfikowanych leków szczególnie cytotoksyczne działanie w ostatnich badanych punktach czasowych. Najwyższą czułość w wykrywaniu zmian świadczących o cytotoksycznym charakterze leków zaobserwowano na sferoidach wielokomórkowych, które wydają się być obiecującym modelem do przyszłych badań.

Przeprowadzone analizy dowodzą, że modyfikacja leków biopolimerami oraz naturalnymi ekstraktami może być obiecującym kierunkiem w walce z nowotworami układu moczowo-płciowego. Jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych analiz, również w oparciu o nowe metody modyfikacji chemicznej leków i optymalizacja ich pod dalszym kątem badań *in vitro* na modelach 3D.

Słowa kluczowe: fluorochinolony, rak pęcherza moczowego, rak prostaty, chitozan, polifenole.

