

Streszczenie pracy doktorskiej

„Chelatory metali w terapiach przeciwnowotworowych”

Autor: mgr Katarzyna Malarz

Promotorzy: dr hab. Robert Musioł, dr Anna Mrozek-Wilczkiewicz

Poprawa aktywności terapeutycznej oraz selektywności jest głównym celem rozwoju strategii przeciwnowotworowych. Ze względu na różnice genetyczne między komórkami prawidłowymi, a nowotworowymi wykorzystanie terapii opartych na wywołaniu stresu oksydacyjnego, jest szczególnie obiecującym podejściem. Komórki nowotworowe charakteryzują się wysokim poziomem reaktywnych form tlenu (ROS) ze względu na zmiany aktywności metabolicznej. Tym samym, stają się wrażliwe na gwałtowny wzrost poziomu stresu oksydacyjnego indukowanego lekami. Generowanie ROS lub osłabienie systemu obrony antyoksydacyjnej, może doprowadzić do załamania homeostazy w komórkach nowotworowych łatwiej niż w przypadku komórek normalnych. Takie podejście może stanowić szczególnie skuteczną strategię eliminacji komórek raka jelita grubego, trzustki oraz piersi.

Głównym celem pracy było poszukiwanie nowych pochodnych tiosemikarbazonu (TSC) o potencjalnych właściwościach antyproliferacyjnych. Co więcej, wyjaśnienie molekularnego mechanizmu działania wysoce aktywnych pochodnych, a także możliwego zastosowania w terapiach ukierunkowanych na wywołanie stresu oksydacyjnego. Zakres pracy obejmował analizę cytotoksyczności nowych związków względem panelu nowotworowych linii komórkowych (raka jelita grubego, piersi oraz mózgu). W przypadku aktywnych pochodnych określono również cytotoksyczność względem komórek prawidłowych. Przeprowadzone zostały również oznaczenia wpływu jonów miedzi oraz żelaza na cytotoksyczność TSC wobec komórek raka jelita grubego oraz piersi. Ocena zaangażowania wybranych pochodnych TSC w indukcję stresu oksydacyjnego obejmowała oznaczenie poziomu generowania ROS, zmian stężenia glutationu, oraz ekspresji genów zaangażowanych w system obrony antyoksydacyjnej komórek. Ponadto, określono wpływ TSC na zmianę ekspresji białek zaangażowanych w zatrzymanie cyklu komórkowego oraz indukcję apoptozy. Wyniki potwierdzono również przy pomocy cytometrii przepływowej. Co więcej, aktywne pochodne TSC zostały zbadane pod kątem użyteczności w terapiach kombinowanych z innymi chemioterapeutykami, a także fotouczulaczami w terapii fotodynamicznej (PDT).