

Wpływ nanocząstek platyny o różnej wielkości na aktywność wybranych leków przeciwnowotworowych

mgr Patrycja Beldzińska

W 2022 roku na świecie odnotowano prawie 10 milionów zgonów będących następstwem choroby nowotworowej. Pomimo znacznego postępu w dziedzinie terapii przeciwnowotworowych, chemioterapia nadal pozostaje jedną z najczęściej stosowanych, jak również najsukuteczniejszych metod leczenia. Niestety, przyjmowanie leków cytostatycznych wiąże się z występowaniem często poważnych skutków ubocznych obejmujących m.in. toksyczność wielonarządową, a także z powstawaniem oporności w komórkach nowotworowych, co znacznie obniża jakość życia pacjentów i ogranicza możliwości leczenia. W związku z tym poszukiwanie modyfikacji terapii stanowi jedno z kluczowych wyzwań współczesnej medycyny. Jedną z obiecujących dziedzin mogących przyczynić się do poprawy wydajności terapii przeciwnowotworowych jest nanotechnologia, w tym wykorzystanie nanocząstek (NPs). Dzięki unikalnym właściwościom wynikającym przede wszystkim z niewielkich rozmiarów przy wysokim stosunku powierzchni do objętości, NPs mogą być wykorzystywane jako systemy dostarczania leków (DDS) w celu precyzyjnego, kontrolowanego oraz selektywnego wnikania do komórki nowotworowej, co minimalizuje narażenie komórek zdrowych na działanie leku. Co ważne, wielkość nanocząstek może mieć znaczenie przede wszystkim w kontekście penetracji błon komórkowych jak i toksyczności. Nanocząstki platyny (PtNPs), należące do nanocząstek metalicznych, ze względu na szczególne właściwości takie jak działanie przeciwbakteryjne, przeciwrzybicze, ale również przeciwnowotworowe mogą stanowić bardzo obiecujące narzędzie w obszarze medycyny.

W związku z tym celem niniejszej pracy doktorskiej było zweryfikowanie występowania bezpośrednich interakcji pomiędzy nanocząstkami platyny a wybranymi lekami przeciwnowotworowymi takimi jak cisplatyna (CDDP), doksorubicyna (DOX) oraz epirubicyna (EPI). Ponadto, sprawdzono czy wspomniane oddziaływania mają wpływ na aktywność biologiczną, w tym mutagenność oraz cytotoksyczność, badanych związków. Badania zrealizowano w kontekście potencjalnych różnic wynikających z zastosowania nanocząstek o zróżnicowanej wielkości. W projekcie przeprowadzono analizę agregacji PtNPs pod wpływem wybranych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych. Wykorzystano szereg analiz fizykochemicznych w tym metody spektroskopowe, fluorymetryczne oraz kalorymetryczne, aby potwierdzić występowanie bezpośrednich oddziaływań między badanymi nanocząstkami a wymienionymi lekami. W części biologicznej oceniono jak PtNPs oddziałują na aktywność mutagenną wybranych leków przeciwnowotworowych z wykorzystaniem bakterii *Salmonella enterica* serowaru Typhimurium. Ponadto, przeprowadzono badania cytotoksyczności zarówno samych nanocząstek jak i ich wpływu na działanie wybranych cytostatyków wykorzystując ludzkie linie komórkowe raka piersi MDA-MB-231 i SKBR-3 (PtNPs - CDDP), czerniaka MelJuSo (PtNPs - DOX i PtNPs - EPI) oraz unieśmiertelnioną ludzką linię komórek keratynocytów HaCaT (PtNPs - DOX i PtNPs - EPI).

Uzyskane wyniki wskazują na niewątpliwy potencjał zastosowania w przyszłości nanocząstek platyny zarówno w celu zwiększenia efektywności istniejących, jak i opracowania nowych schematów chemioterapii przeciwnowotworowych. Jednym z kluczowych aspektów ich zastosowania może być obniżenie efektów ubocznych chemioterapeutyków przeciwnowotworowych wobec zdrowych tkanek i komórek. Ponadto, stosowanie nanocząstek o różnej wielkości może przyczynić się do modulacji aktywności leków przeciwnowotworowych, co jest szczególnie istotne zarówno w przypadku terapii nowotworów dotychczas opornych na leczenie jak i rozwijających oporność w trakcie terapii.