



## STRESZCZENIE

---

Gruczolakorak trzustki należy do grupy nowotworów o ograniczonych możliwościach terapeutycznych i bardzo złym rokowaniem w momencie diagnozy. Przyjmuje się, że średni czas życia pacjenta od momentu rozpoznania choroby to około 6 miesięcy. Tylko niewielki odsetek chorych kwalifikuje się do resekcji guza i stosowania terapii wydłużających ten czas o kolejne kilka miesięcy. Okupione to jest jednak szeregiem skutków ubocznych. Ale mimo i tego, zazwyczaj diagnoza gruczolakoraka trzustki traktowana jest jako wyrok śmierci dla chorego. Z tego powodu konieczna jest nieustanna walka z tą chorobą poprzez poszukiwanie nowych skutecznych terapeutyków oraz strategii leczenia opartych między innymi o związki pochodzenia naturalnego, które ze względu na swoje szerokie spektrum przeciwnowotworowych właściwości mogą być obiecującym orężem w walce z tym rodzajem nowotworu. Jednakże zazwyczaj właściwości te są mocno ograniczone poprzez niską biodostępność takich naturalnych związków, co związane jest między innymi przez ich nierozpuszczalność w roztworach wodnych. W tym przypadku zastosowanie nanonośników w postaci liposomów czy nanocząstek polimerowych może być obiecującą strategią w celu rozwiązania problemu rozpuszczalności, wydłużenia czasu krążenia w krwioobiegu, uzyskania ukierunkowania i akumulacji nośnika w tkance oraz ograniczenia toksyczności ogólnoustrojowej podanych substancji.

Niniejsza praca poświęcona jest opracowaniu nanonośników dla dwóch związków naturalnego pochodzenia obiecujących w kontekście leczenia nowotworu trzustki: flawonoidu bajkaleiny oraz terpenoidu jakim jest kwas ursolowy. Związki te pomimo szeregu przeciwnowotworowych właściwości są nierozpuszczalne w wodzie, dlatego przygotowano dla nich dwie zupełnie różne od siebie nanoformulacje. Bajkaleina została enkapsulowana w nośniku liposomowym, a kwas ursolowy w nanocząstkach polimerowych PLGA, oraz hybrydowych lipidowo-polimerowych nanocząstkach PLGA. Wyniki badań na temat opracowywania formulacji zostały opublikowane w trzech punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Dla kwasu ursolowego przygotowana została formulacja oparta o nanocząstki polimerowe PLGA w dwóch wariantach. Pierwszy opierał się o zastosowanie PLGA oraz jego PEGyloowanych pochodnych dostępnych komercyjnie na rynku. Drugi z kolei polegał na samodzielnej modyfikacji





*„BioTechNan – Program Interdyscyplinarnych Środowiskowych Studiów Doktoranckich KNOW z obszaru Biotechnologii i Nanotechnologii”*

PLGA poprzez opłaszczenie nanocząstek PEG-yłowanymi fosfolipidami, co w znaczący sposób uprościło proces technologiczny. W obydwu przypadkach uzyskano aktywne biologiczne nanoformulacje kwasu ursolowego, o akceptowalnych dla dożylnego podania rozmiarze i homogenności oraz wysokiej stabilności. Za pomocą mikroskopii elektronowej określono również charakter i dynamikę opłaszczania nanocząstek PLGA, co ma kluczowe znaczenie w kontekście interpretacji i analizy wyników opublikowanych przez inne grupy badawcze.

W przypadku bajkaleiny zastosowano nośnik oparty o PEG-yłowane liposomy. Opracowany proces technologiczny pozwala uzyskać wysoki parametr wydajności zamykania, co w przypadku biernych metod zamykania związków jest zjawiskiem nieczęstym. Uzyskana formulacja cechuje się również akceptowalnymi do dożylnego podania parametrami rozmiaru i homogenności. Określony został również jej biologiczny wpływ na dwuwymiarowym modelu gruczolakoraka trzustki jakim są linie komórkowe oraz na modelu trójwymiarowym w postaci sferoidu. Uzyskane wyniki pokazują, że pomimo uzyskania wysokiej aktywności formulacji wobec linii komórkowej jej efektywność maleje kilkukrotnie w chwili zastosowania bardziej skomplikowanych i rzeczywistych ze stanem faktycznym modeli komórkowo-organoidowych.

*Anna Kozłowska*

