

## Streszczenie

Nowotwór trzustki jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów, charakteryzującym się niskim wskaźnikiem przeżywalności. W większości przypadków jest diagnozowany w zaawansowanym stadium choroby, gdy leczenie chirurgiczne jest już niewykonalne. Obecnie jedyną drogą do całkowitego wyleczenia pacjenta jest resekcja połączona z chemioterapią. Tak niskie rokowania w przypadku tego typu nowotworu wynikają z bardzo niejednoznacznych lub czasem braku wyraźnych objawów choroby. Mimo stale rozwijającej się wiedzy na temat procesów nowotworzenia, istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznej strategii leczenia. W ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie substancjami wykazującymi właściwości przeciwnowotworowe, które naturalnie występują w żywności. Jednak spożycie wraz z pokarmem odpowiedniej dawki, przekładającej się na efektywną terapię, nie jest zwykle możliwe. Przyczyną jest przede wszystkim niska biodostępność wynikająca z właściwości fizykochemicznych związków.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie skutecznego systemu dostarczania izotiocyjanianu fenetylu oraz kurkuminoidów, wykazujących szerokie spektrum właściwości przeciwnowotworowych. Izotiocyjanian fenetylu został zamknięty w lipidowym rdzeniu nanoemulsji, natomiast kurkuminoidy w dwuwarstwie fosfolipidowej liposomów. Opracowane nanoosniki pozwalają na enkapsulację związków hydrofobowych, charakteryzujących się również wysoką reaktywnością. Określono średnicę cząstek, współczynnik polidispersyjności oraz potencjał zeta nanoformulacji. Następnie osniki zawierające substancje aktywne zostały zobrazowane przy wykorzystaniu technik mikroskopowych. Zbadano stabilność długoterminową, a także wpływ obecności bydlęcej surowicy płodowej na otrzymane nanoformulacje. Zarówno nanoemulsje, jak i liposomy nie powodowały znaczącego rozpadu czerwonych krwinek (hemoliza < 5%).

W dalszej części badań wykazano wysoką aktywność biologiczną nanoosników w warunkach *in vitro*. Przeprowadzono testy mające na celu określenie działania cytotoksycznego/cytostatycznego nanoemulsji oraz liposomów względem dwóch linii komórkowych nowotworu trzustki. Nanoemulsja zawierająca izotiocyjanian fenetylu powodowała obniżenie poziomu wewnątrzkomórkowego adenozyno-5'-trifosforanu, a także poziomu glutationu. Co więcej, odpowiadała za generowanie reaktywnych form tlenu. W przypadku nanoemulsji określono dodatkowo profil farmakokinetyczny. W wyniku przeprowadzonych badań farmakokinetycznych wykazano, że po podaniu dożylnym eliminacja związku była powolna, okres półtrwania wynosił około 22 godziny. Zaobserwowano

również wysoki stopień dystrybucji izotiocyjanianu fenetylu w postaci nanoemulsji w organizmie. W ostatnim etapie badań poddano analizie efekt działania związków aktywnych w postaci nanoformulacji zastosowanych w kombinacji 1:1 v/v oraz wyznaczono indeks kombinacji.

Na podstawie badań przeprowadzonych w ramach projektu doktorskiego, wykazano potencjał biologiczny opracowanych nanonośników. Otrzymane nanoformulacje, scharakteryzowane w niniejszej pracy, stanowią obiecujący system dostarczania leków mogący znaleźć zastosowanie w terapii nowotworów trzustki.