

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł: „Badania nad opracowaniem przestrzennych modeli nowotworów jajnika i piersi z wykorzystaniem mikrosystemów typu *Lab-on-a-chip* oraz zastosowaniem ich do analizy skuteczności terapii przeciwnowotworowych”

Promotor: dr. hab. inż. Elżbieta Jastrzębska, prof. PW

Mimo intensywnego rozwoju w dziedzinie chemii, biologii czy medycyny, nowotwory nadal są drugą, po chorobach sercowo-naczyniowych, przyczyną zgonów na świecie. We współczesnej onkologii stosowanych jest kilka standardowych metod terapii przeciwnowotworowej, do których należą metody miejscowe, czyli radioterapia i zabiegi chirurgiczne oraz metody systemowe, m.in. chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia czy terapia genowa. Ponieważ znaczna część nowotworów to złożone, wieloetapowe choroby o nieznanym etiologii coraz częściej konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego, obejmującego metody miejscowe i systemowe w różnych kombinacjach i sekwencjach. Zastosowanie leczenia skojarzonego daje największe szanse na uzyskanie wysokiej skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym ograniczeniu skutków ubocznych terapii. Jednym z podjęć w leczeniu nowotworów jest wykorzystanie terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy, PDT*). PDT to nieinwazyjna i selektywna metoda leczenia m.in. zmian nowotworowych, stanowiąca alternatywę lub terapię uzupełniającą dla konwencjonalnych metod, takich jak chemioterapia. Działanie PDT opiera się na szeregu reakcji fotocytotoksycznych, które są efektem aktywacji zakumulowanego w komórkach fotouczulacza po ekspozycji na promieniowanie o odpowiedniej mocy i długości fali. Dzięki obecności tlenu, w środowisku komórkowym generowane są reaktywne formy tlenu, których obecność prowadzi do śmierci komórek nowotworowych.

W badaniach nowych leków o potencjalnym charakterze przeciwnowotworowym najczęściej wykorzystywane są dwuwymiarowe (2D) hodowle komórkowe *in vitro*. Jednym z największych wyzwań współczesnej inżynierii komórkowej jest opracowywanie zaawansowanych, trójwymiarowych (3D) modeli komórkowych, które w pewnym stopniu

mogą odzwierciedlać warunki fizjologiczne, panujące w żywym organizmie. Wykorzystanie miniaturowych przepływowych systemów typu *Lab-on-a-chip* otwiera perspektywy dla hodowli komórek w warunkach zbliżonych do warunków *in vivo*. Dzięki nim pojawiła się możliwość naśladowania przestrzennego wzrostu komórek, złożonego składu macierzy zewnątrzkomórkowej czy kontrolowania oddziaływań międzykomórkowych w warunkach laboratoryjnych. Mikrosystemy przepływowe do hodowli komórek nowotworowych mogą być obiecującym narzędziem w badaniach cytotoksyczności leków oraz skuteczności terapii przeciwnowotworowych.

W ramach pracy doktorskiej opracowano przestrzenny model komórkowy, którego budowa może naśladować strukturę fragmentu niejednorodnej tkanki nowotworowej. Opracowany model komórkowy miał postać trójwymiarowej (3D) wielowarstwy komórkowej zbudowanej z prawidłowych i nowotworowych komórek dwóch nowotworów z grupy chorób ginekologicznych: nowotworu jajnika oraz piersi. W celu opracowania hodowli komórkowej 3D wykorzystano nowo zaprojektowane i zoptymalizowane pod kątem parametrów pracy mikrosystemy przepływowe typu *Cancer-on-a-chip*. Mikrosystemy wykorzystano do przeprowadzenia szeregu analiz na komórkach jajnika oraz piersi. Przeprowadzono badania cytotoksyczności oraz fotocytotoksyczności leku cytostatycznego (doksorubicyny) oraz dwóch form fotouczulacza (wolnej i enkapsułowanej *meso*-tetrafenyloporfiryny). Kluczowym etapem badań była ocena skuteczności sekwencyjnej, skojarzonej fotochemioterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych. Istotną uwagę poświęcono również badaniom nad znaczeniem sekwencji podawania związków podczas leczenia skojarzonego. Dowiedziono, że opracowany model nowotworu 3D może mieć przewagę nad modelami dwuwymiarowymi. Potwierdzono także, że proces enkapsulacji fotouczulacza może wpływać na poprawę jego właściwości fotodynamicznych, a warunki przepływowe są czynnikiem wpływającym na skuteczność procedur terapeutycznych. Wykazano także, że skuteczność kombinowanej fotochemioterapii w istotny sposób jest zależna od kolejności dostarczania związków do komórek nowotworowych oraz sekwencji prowadzenia procedur terapii składowych. W przyszłości, zaproponowany w niniejszej pracy model nowotworu 3D może zostać wykorzystany przedklinicznie np. w badaniach nad spersonalizowanymi terapiami nowotworów jajnika lub piersi.

Słowa kluczowe: *Lab-on-a-chip, Cancer-on-a-chip, wielowarstwa komórkowa 3D, nowotwór jajnika, nowotwór piersi, doksorubicyna, meso-tetrafenyloporfiryna, terapia fotodynamiczna, chemioterapia, terapia skojarzona.*