

## **Streszczenie pracy doktorskiej**

mgr inż. Agnieszka Żuchowska

Katedra Biotechnologii Medycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska

### **Badania nad zastosowaniem pochodnych grafenu w terapii przeciwnowotworowej z wykorzystaniem przepływowych systemów typu *Lab-on-a-Chip***

Pomimo wciąż rosnącej liczby nowych metod diagnostycznych oraz leczenia, choroby nowotworowe są nadal jedną z głównych przyczyn wysokiej śmiertelności populacji ludzkiej na świecie. W 2018 roku zanotowano 18,1 miliona nowych zachorowań na nowotwory złośliwe. Do obecnie powszechnych, systemowych metod leczenia nowotworów należy chemioterapia. Metoda ta jednak niesie za sobą wiele negatywnych skutków ubocznych. Obiecującą alternatywą chemioterapii jest terapia fotodynamiczna (*ang. Photodynamic Therapy, PDT*), opierająca się na reakcji fototoksycznej, do której dochodzi w wyniku oddziaływania fotouczulacza oraz światła o odpowiedniej długości fali. Obecnie, ze względu na możliwość bezpośredniego podania fotouczulacza i naświetlenia, PDT jest stosowane głównie w leczeniu nowotworów skóry. Jednak z uwagi na wysoką skuteczność tego rodzaju terapii, nieustannie trwają prace nad zwiększeniem selektywności dostarczenia fotouczulaczy do głębiej położonych zmian nowotworowych. W tym celu projektuje się różnego rodzaju nośniki leków, które efektywniej dostarczałyby substancję leczniczą do tkanek docelowych.

Poważnym problemem dotyczącym badań nowych substancji leczniczych jest czas wprowadzenia potencjalnego leku na rynek farmaceutyczny. Ponadto, często dochodzi do nieprawidłowej oceny skuteczności nowo zaprojektowanego terapeutycznego w trakcie badań przedklinicznych: badań *in vitro* oraz badań *in vivo* prowadzonych na zwierzętach. Jest to związane z różnicami środowiskowymi (badania *in vitro*) oraz systemowymi (badania *in vivo* na zwierzętach) pomiędzy modelami komórkowymi/tkankowymi wybranymi do badań a organizmem człowieka. Rozwiązaniem tego problemu są nowoczesne, miniaturowe systemy przepływowe *Cell-on-a-Chip*. Narzędzia te stwarzają nowe możliwości przestrzennej i czasowej kontroli wzrostu komórek i bodźców poprzez połączenie powierzchni naśladującej złożony skład biochemiczny i geometrię macierzy pozakomórkowej z mikroprzepływowymi kanałami regulującymi transport płynów. Wysoce zintegrowane mikrouządzenia przepływowe są bardzo obiecującymi narzędziami w podstawowych badaniach farmaceutycznych.

W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono ocenę możliwości zastosowania pochodnych tlenku grafenu (GO), jako nośników zwiększających terapeutyczny efekt fototoksyczny wybranych fotouczulaczy. W pierwszej kolejności przeprowadzono wstępną ocenę właściwości cytotoksycznych oraz mechanizmu działania tlenku grafenu a także jego zmodyfikowanych pochodnych na nowotworowe oraz prawidłowe linie komórkowych. Ten etap badań prowadzono z użyciem standardowych metod hodowli komórkowych (monowarstwa, płytki wielodołkowe). W dalszej części pracy skupiono się na opracowaniu narzędzia oraz metodologii wytwarzania powtarzalnych modeli komórkowych, które w większym stopniu niż standardowe metody hodowli pozwoliłyby odtworzyć naturalne cechy tkanki nowotworowej raka płuc oraz piersi. W tym celu wykorzystano nowozaprojektowane mikrosystemy przepływowe *Cell-on-a-Chip* oraz kokulturę komórek prawidłowych oraz nowotworowych hodowanych w postaci trójwymiarowych modeli *in vitro* (sferoidy). Zaprojektowane narzędzia posłużyły do dalszej oceny cytotoksyczności, pochodnych tlenku grafenu wybranych w pierwszym etapie badań, jak również zostały wykorzystane do oceny efektywności procedur terapii fotodynamicznej z użyciem mezo-tetrafenyloporfiryny (TPP), jako wolnego fotouczulacza, jego enkapsulowanej formy oraz tego fotouczulacza zaadsorbowanego na nośniku grafenowym. Przeprowadzone badania pokazały, że proponowane nośniki na bazie tlenku grafenu znacznie poprawiają selektywność oraz efektywność działania mezo-tetrafenyloporfiryny (TPP) w terapii fotodynamicznej przeprowadzonej na trójwymiarowym (3D) modelu tkanki nowotworowej piersi.

**Słowa kluczowe:** grafen, tlenek grafenu, terapia fotodynamiczna, sferoidy, *Cell-on-a-Chip*