**STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM**

Nadrzędnym celem współczesnej terapii przeciwnowotworowej jest osiągnięcie odpowiedniego efektu terapeutycznego i zapewnienie całkowitej remisji choroby, przy równoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych towarzyszących chemioterapii systemowej oraz zmniejszeniu lekooporności komórek rakowych. Szereg doniesień literaturowych prezentuje znaczny potencjał aplikacyjny związków o aktywności błonowej w zwiększaniu wewnątrzkomórkowego stężenia leków przeciwnowotworowych, a także wskazuje na możliwość zastosowania nanomateriałów jako biokompatybilnych i wysoce efektywnych nośników leków. Mając na uwadze powyższe, sugeruje się, iż zastosowanie naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych (PPB) oraz ich syntetycznych analogów z grupy ceragenin, a także wykorzystanie nanocząstek magnetycznych na bazie tlenku żelaza jako nośników leku może stanowić innowacyjne podejście terapeutyczne, mające zastosowanie w nowoczesnej terapii onkologicznej.

Celem rozprawy doktorskiej było określenie aktywności przeciwnowotworowej oraz mechanizmu działania nanocząstek magnetycznych sfunkcjonalizowanych analogami kationowych peptydów przeciwbakteryjnych z grupy ceragenin w stosunku do komórek raka piersi. Aby osiągnąć powyższe, peptyd LL-37, będący jedynym przedstawicielem PPB z grupy katelicydyn występującym u człowieka oraz jego syntetyczny analog lipidowy, ceragenina CSA-13, będąca najlepiej poznanym przedstawicielem tej klasy związków, zostały zimmobilizowane na powierzchni nanocząstek magnetycznych na bazie tlenku żelaza, tworząc tzw. nanosystemy o aktywności błonowej (MNP@LL-37 oraz MNP@CSA-13).

Badania zostały wykonane przy wykorzystaniu linii komórkowych raka piersi MCF-7 (ATCC® HTB-22™) oraz MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™). Z użyciem metod kolorymetrycznych oraz cytofluorymetrycznych przeprowadzono ocenę cytotoksyczności analizowanych związków. Analiza mechanizmu działania, obejmująca ocenę zachodzenia procesu apoptozy, fragmentacji DNA, zmian w potencjale mitochondrialnym komórek, aktywacji kaspaz, a także ocena stopnia nasilenia wydzielania reaktywnych form tlenu i zmian ilościowych w gospodarce wewnątrzkomórkowego glutationu została przeprowadzona za pomocą cytometrii przepływowej oraz mikroskopii fluorescencyjnej. Przy użyciu mikroskopii konfokalnej określono również wielkość wewnątrzkomórkowej internalizacji związków o aktywności błonowej i opartych na ich bazie nanosystemów, a także określono ich lokalizację w strukturach komórki. Na każdym etapie badań, aktywność analizowanych czynników o aktywności błonowej została porównana z aktywnością związków zimmobilizowanych na powierzchni nanocząstek magnetycznych, a także z aktywnością niezmodyfikowanych nanocząstek na bazie tlenku żelaza.

W toku badań zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie przeżywalności komórek raka piersi w obecności syntetycznego analogu naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych, cerageniny CSA-13 oraz jej odpowiednika zimmobilizowanego na powierzchni nanocząstek magnetycznych tj. MNP@CSA-13, co uwarunkowane jest zaburzeniem równowagi oksydo-redukcyjnej komórki rakowej, zmniejszeniem aktywności czynników przeciwutleniających i tym samym indukcją stresu oksydacyjnego, zwiększeniem przepuszczalności błon mitochondriów, depolaryzacją błony mitochondrialnej oraz aktywacją kaspaz. Wykazano ponadto, iż immobilizacja ceragenin na powierzchni nanocząstek magnetycznych na bazie tlenku żelaza i tym samym wykorzystanie nanostruktur jako nośników leków istotnie nasila aktywność przeciwnowotworową badanego analogu, głównie poprzez wzrost wewnątrzkomórkowej internalizacji i zwiększenie stężenia związku we wnętrzu komórki, a także poprzez nasilenie zmian w statusie oksydo-redukcyjnym komórki rakowej, co sugeruje możliwość zastosowania magnetycznych nanosystemów w terapii nowotworów lekoopornych.

Uzyskane wyniki badań wskazują na możliwość wykorzystania syntetycznych analogów naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych z grupy ceragenin w skutecznej eradykacji komórek rakowych, sugerują możliwość powstania nowych form terapii przeciwnowotworowej w oparciu o związki o aktywności błonowej oraz zawierające je nanosystemy, a także uzasadniają prowadzenie dalszych badań w tym obszarze.