**STRESZCZENIE**

Jedną ze strategii wykorzystywanych w terapii ukierunkowanej na konkretne cele molekularne jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych z chemioterapeutykami, co prowadzi do zwiększenia ich właściwości przeciwnowotworowych.
Obiecującym i atrakcyjnym celem molekularnym jest mucyna 1, która wykazuje zwiększoną ekspresję w wielu typach nowotworów. MUC1 może także przyczyniać się do aktywacji ścieżek sygnałowych odpowiedzialnych za progresję nowotworu, jak również wchodzić w interakcje z wieloma czynnikami transkrypcyjnymi.

Celem realizacji niniejszej pracy doktorskiej była ocena aktywności biologicznej nowej pochodnej oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a’]diizochinoliny (OM-86II) w skojarzeniu z przeciwciałem anty-MUC1 oraz poznanie molekularnego mechanizmu ich działania. Oceniono wpływ związku OM-86II oraz przeciwciała anty-MUC1 zastosowanych w monoterapii, jak i w skojarzeniu na cytotoksyczność oraz proces biosyntezy DNA w komórkach raka piersi MCF-7 oraz raka żołądka AGS. Kluczowe dla przedstawionej pracy okazały się badania wpływu tych związków na molekularne mechanizmy prowadzące do indukcji procesu apoptozy. Dokonano porównania monoterapii oraz skojarzonego działania OM-86II z przeciwciałem anty-MUC1 na mitochondrialny potencjał błonowy, jak również na stężenie wybranych białek przekaźnictwa sygnałowego: Bax, kinazy mTOR, sICAM-1, MMP-2 oraz MMP-9. Sprawdzono również jak zastosowanie związku OM-86II wraz z przeciwciałem anty-MUC1 wpływa na ekspresję białka p53 w badanych liniach komórkowych.

Przeprowadzone badania wykazały, że nowa pochodna OM-86II zastosowana z przeciwciałem anty-MUC1 wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne i antyproliferacyjne w porównaniu do monoterapii oraz terapii z wykorzystaniem etopozydu wraz z przeciwciałem anty-MUC1. Molekularny mechanizm działania przeciwnowotworowego związku OM-86II w skojarzeniu przeciwciałem anty-MUC1 oparty jest na indukcji apoptozy zarówno w komórkach raka piersi MCF-7, jak i raka żołądka AGS. Proces ten związany jest z aktywacją białka p53 w badanych komórkach i przebiega szlakiem wewnątrzpochodnym. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że inkubacja komórek MCF-7 ze związkiem OM-86II zastosowanym wraz z przeciwciałem anty-MUC1 prowadzi do wzrostu stężenia proapoptotycznego białka Bax oraz obniżenia stężenia białek przekaźnictwa sygnałowego takich jak mTOR, sICAM-1, MMP-2 oraz MMP-9. Z kolei inkubacja komórek AGS ze związkiem OM-86II zastosowanym wraz z przeciwciałem anty-MUC1 prowadzi do obniżenia stężenia kinazy mTOR, sICAM-1 oraz MMP-9, a także wzrostu stężenia proapoptotycznego białka Bax oraz MMP-2. Na podstawie otrzymanych wyników badań można stwierdzić, że zastosowanie nowej pochodnej oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a’]diizochinoliny (OM-86II) wraz z przeciwciałem anty-MUC1 może stanowić obiecującą strategię przeciwnowotworową.