**STRESZCZENIE**

Nasiona czarnuszki siewnej (*Nigella sativa*) od wieków stosowane w medycynie naturalnej stanowią bogate źródło związków biologicznie czynnych o wielokierunkowym działaniu. *Nigella sativa* jest również obiecującym naturalnym środkiem przeciwnowotworowym, który może wspomagać efektywność konwencjonalnego leczenia. Połączenie substancji naturalnych z lekami syntetycznymi ma na celu zwiększenie wrażliwości komórek rakowych na chemioterapeutyki, zmniejszenie dawek każdego ze składników oraz ograniczenie ich toksyczności.

Celem mojej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu oleju z nasion czarnuszki siewnej, zastosowanego samodzielnie oraz w połączeniu z nową syntetyczną pochodną oktahydropirazyno[2,1-a:5,4-a’]diizochinoliny (OM-90) na mechanizmy programowanej śmierci komórek ludzkiego gruczolakoraka żołądka AGS-CRL-1739. Zbadano ekspresję białek przekaźnikowych, uczestniczących w regulacji przeżywalności tych komórek, poziom ekspresji genu *MUC1* oraz domeny cytoplazmatycznej transbłonowej mucyny-1
w badanych komórkach nowotworowych. W pracy podjęto także próbę opracowania nowego systemu dostarczania leków opartego na nanocząstkach fosfolipidowych, co udoskonaliłoby formę farmaceutyczną zastosowanych związków.

Przeprowadzone badania wykazały wyższą aktywność cytotoksyczną, antyproliferacyjną
i proapoptotyczną nowej kombinacji oleju z nasion czarnuszki z syntetyczną pochodną alkaloidów izochinolinowych (OM-90) w komórkach AGS w porównaniu do terapii skojarzonej przy użyciu oleju z nasion *Nigella sativa* łącznie ze stosowanym klinicznie etopozydem oraz do monoterapii każdym z badanych związków. Uzyskane wyniki sugerują, iż proces programowanej śmierci komórek inicjowany pod wpływem oleju z nasion czarnuszki siewnej w skojarzeniu ze związkiem OM-90 związany jest z aktywacją białka p53. Przebiega on zarówno szlakiem wewnątrzpochodnym, z obniżeniem mitochondrialnego potencjału błonowego ∆Ψm i zwiększoną ekspresją kaspazy-9, jak również ścieżką zewnątrzpochodną,
z towarzyszącym wzrostem ekspresji kaspazy-8. Zaobserwowano także wyższą ekspresję egzekutorowej kaspazy-3. Ponadto, zauważono spadek ekspresji kinaz AKT oraz ERK1/2, wskazujący na obniżenie wzrostu i przeżycia badanych komórek rakowych. Stwierdzono także wpływ terapii z zastosowaniem oleju z nasion czarnuszki z pochodną OM-90 na zmniejszenie ekspresji genu *MUC1*, jak również obniżenie ekspresji domeny cytoplazmatycznej mucyny-1.

Wyniki niniejszych badań wskazują, iż cytotoksyczne właściwości terapii skojarzonej olejem z nasion *Nigella sativa* z nową pochodną alkaloidów izochinolinowych (OM-90)
w komórkach AGS można wiązać ze zdolnością do hamowania biosyntezy DNA, stymulacją procesu apoptozy oraz hamowaniem ekspresji transbłonowej glikoproteiny MUC1. Ponadto, zastosowanie badanych związków w postaci nanocząstek fosfolipidowych może stanowić obiecujący system dostarczania leków do badanych komórek nowotworowych.

Przedstawione w pracy wyniki mogą być podstawą do prowadzenia dalszych badań nad wykorzystaniem oleju z nasion czarnuszki siewnej w celu zoptymalizowania działania terapii przeciwnowotworowej oraz minimalizowania jej toksycznych skutków.