

Streszczenie

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. Największe szansę na wyleczenie daje radykalne leczenie chirurgiczne oraz w zależności od lokalizacji procesu nowotworowego chemioterapia i radioterapia. Obecnie dostępne schematy chemioterapii oparte są głównie na fluorouracylu. Ważnym problemem są powikłania po leczeniu onkologicznym, dlatego też w powyższej pracy skupiłam się na poszukiwaniu substancji naturalnych. Wyzwaniem współczesnej medycyny jest poszukiwanie nowych substancji, które mogą efektywnie zahamować postęp choroby nowotworowej a jednocześnie nie zaburzają funkcjonowania prawidłowych komórek organizmu. Wyniki opublikowanych badań naukowych donoszą o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym ekstraktów uzyskiwanych z grzybów. Posiadają one ogromny potencjał terapeutyczny przeciwko wielu chorobom nowotworowym za pomocą różnych mechanizmów. Najczęściej hamowanie procesu nowotworowego jest związane z indukowaniem apoptozy, uszkodzeniem DNA w komórkach nowotworowych.

W przeprowadzonych badaniach skupiłam się na ocenie wpływu ekstraktów grzybów nadrzewnych z Korzeniowca sosnowego (*Heterobasidion annosum*) i Pomarańczowca błyszczącego (*Pycnoporelus fulgens*) na wzrost komórek raka jelita grubego linii DLD-1 i zdrowe fibroblasty skóry linii CRL-1474. W badaniach in vitro zaobserwowano zahamowanie przeżywalności i proliferacji komórek linii DLD-1 i CRL-1474 pod wpływem ekstraktu z *P. fulgens* co zostało ocenione w teście MTT oraz teście inkorporacji H3- tymidyny. Ekstrakt z grzyba *H.annosum* znacząco zmniejszył przeżywalność i proliferację komórek rak jelita grubego ale nie wpływał istotnie na przeżywalność i proliferację prawidłowych fibroblastów.

W badaniach na zwierzętach użyto najbardziej efektywny ekstrakt z grzyba nadrzewnego – *H. annosum*. W badanych grupach myszy wyidukowano proces nowotworowy przez podskórne wszczepienie komórek raka jelita grubego linii DLD-1. Myszy otrzymywały ekstrakt z grzyba *H. annosum*, lek referencyjny – 5- fluorouracyl lub obie badane substancje jednocześnie. W tym etapie badania oceniano wielkość guza nowotworowego po ekspozycji na poszczególne substancje oraz analizowano w surowicy stężenia wybranych parametrów apoptozy – białka p53, kaspazy 8 oraz surwiwiny. W 35 dniu pomiarów największą masę guza nowotworowego stwierdzono w grupie kontrolnej. W populacji myszy leczonej 5-FU średnica guza była 3,3 - krotnie mniejsza, w grupie leczonej ekstraktem *H. annosum* w najniższym stężeniu – 2,2 krotnie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną.

Ocena wybranych parametrów apoptozy została dokonana przy pomocy testu immunoenzymatycznego ELISA. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono wzrost stężenia kaspazy 8 oraz białka p53 po ekspozycji komórek raka jelita grubego na 5-fluorouracyl i ekstrakt z *H. annosum*. Najwyższe stężenie kaspazy 8 stwierdzono w grupie myszy otrzymujących ekstrakt z *H. annosum* w najniższej badanej dawce. Najwyższą wartość stężenia białka p53 uzyskano w populacji myszy otrzymujących 5-fluorouracyl oraz ekstrakt z *H. annosum* w dawce 2mg/kg m.c. Obniżone stężenie surwiwiny, jednego z inhibitorów apoptozy, uzyskano w surowicy myszy otrzymujących ekstrakt grzyba z *H. annosum*. Wykazano interakcję ekstraktu z *H. annosum* z 5-fluorouracylem w zakresie badanych parametrów apoptozy, zależną od dawki ekstraktu.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Ekstrakt z Pomarańczowca błyszczącego jest silnie cytotoksyczny również wobec zdrowych komórek.
2. Zmniejszenie wzrostu komórek raka jelita grubego i nieznacznie zmniejszenie przeżywalności zdrowych fibroblastów sugeruje korzystną efektywność ekstraktu z Korzeniowca sosnowego.
3. Zmniejszenie wielkości guzów jelita grubego u myszy zależne od dawki ekstraktu z korzeniowca sosnowego i interakcji z 5-fluorouracylem wskazuje na korzystne potencjalne współdziałanie z lekiem.
4. Korzystna ingerencja w proces apoptozy w zakresie surwiwiny, białka p53 oraz kaspazy-8 sugeruje nowy mechanizm ineteracji ekstraktu z korzeniowca sosnowego i jego interakcji z 5-fluorouracylem.
5. Ekstrakt z Korzeniowca sosnowego posiada duży potencjał działania przeciwnowotworowego wobec raka jelita grubego.