

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.:

„Radiofarmaceutyki oparte na emiterach elektronów Augera $^{193m,195m}\text{Pt}$ dla chemo- i radioterapii nowotworu piersi (HER2+) oraz raka wątrobowokomórkowego”

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zsyntetyzowanie oraz scharakteryzowanie w warunkach *in vitro* potencjalnych radiofarmaceutyków opartych na emiterach elektronów Augera oraz określenie możliwości ich zastosowania do chemo- i radioterapii raka wątrobowokomórkowego oraz HER2+ nowotworu piersi. Zaproponowana koncepcja zakładała wykorzystanie dwóch rodzajów nanocząstek – 30 nm Au@Pt oraz 2 nm PtNPs – jako nośników radionuklidów dla terapii elektronami Augera oraz wykazujących wysoce selektywne działanie chemotoksyczne w silnie utleniającym środowisku wewnątrzkomórkowym. Ponadto, skupiono się również na poznaniu i określeniu mechanizmu biologicznej aktywności otrzymanych nanomateriałów i ich radiokoniugatów.

W części literaturowej przedstawiono najważniejsze aspekty ukazujące duży potencjał tej grupy nanomateriałów jako elementów nowoczesnych strategii terapeutycznych. Opisano cechy predysponujące je do zastosowań przeciwnowotworowych z jednoczesnym podkreśleniem ograniczeń i możliwych sposobów ich pokonania. Istotną częścią wstępu teoretycznego jest również przybliżenie roli mikrośrodowiska guza, jako złożonego układu biochemicznego regulującego wszystkie procesy kancerogenezy i progresji guza, a także jako potencjalnego celu terapeutycznego. W dalszej części opisu skupiono się na przedstawieniu charakterystyki elektronów Augera i radionuklidów o największym potencjale aplikacyjnym, wraz z metodami ich produkcji i możliwościami implementacji w potencjalnych radiofarmaceutykach. Część wstępu poświęcono także zastosowaniu nanostruktur jako nośników emiterów elektronów Augera.

Wyniki prac eksperymentalnych przedstawiono w kolejności pokazującej przebieg procesu realizacji niniejszej pracy doktorskiej stopniowo weryfikując i analizując trafność sformułowanych hipotez badawczych. Procesy syntetyczne obejmujące otrzymywanie nanocząstek, jak i ich biokoniugatów weryfikowano co najmniej dwoma niezależnymi technikami by uzyskać wiarygodne i wartościowe dane eksperymentalne. Najistotniejszą część rozprawy stanowią liczne badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem hodowli komórek adherentnych oraz trójwymiarowych sferoidów, jako modeli guza o zdefiniowanym i ukształtowanym mikrośrodowisku. W ramach realizacji biologicznej części pracy wykorzystano pięć nowotworowych linii komórkowych, a wykonane analizy obejmowały najważniejsze aspekty weryfikacji skuteczności potencjalnych leków, takie jak test powinowactwa receptorowego i internalizacji oraz analiza cytotoxyczności. Przeprowadzono także złożone analizy na różnych poziomach molekularnych. Zalicza się do nich frakcjonowanie komórek i wyizolowanie jądra komórkowego celem określenia wewnątrzjądrowej lokalizacji otrzymanych radiokoniugatów; analizę markerów stresu oksydacyjnego i potencjału oksydacyjnego cytozolu komórek raka wątrobowokomórkowego; identyfikację uszkodzeń DNA oraz wpływ chemotoksycznego działania nanomateriałów na indukowanie śmierci komórki i inhibicję cyklu komórkowego.

Podsumowanie otrzymanych wyników i wyszczególnienie najważniejszych wniosków stanowią końcową część tej rozprawy doktorskiej. Zaprezentowane konkluzje odnoszą się nie tylko do

interpretacji otrzymanych danych, lecz zawierają również krótki opis poświęcony możliwemu rozwojowi przeprowadzonych badań w przyszłości.

Warszawa, 02.04.2023 r.

Kamil Wawrowicz

Kamil Wawrowicz