

mgr Pamela Krug

Warszawa, 30.08.2019

Pracownia Elektrochemii

Wydział Chemii

Uniwersytet Warszawski

Autoreferat pracy doktorskiej pt.

Otrzymywanie, charakterystyka fizykochemiczna i ocena aktywności przeciwnowotworowej nanocząstek selenu i telluru modyfikowanych sulforafanem

Promotorzy: dr hab. Maciej Mazur, prof. ucz.

dr hab. Katarzyna Wiktorska, prof. inst.

W ostatnich latach intensywnie poszukiwane są rozwiązania zwiększające selektywność terapii przeciwnowotworowej w celu zminimalizowania negatywnych skutków ubocznych. Niniejsza praca doktorska jest poświęcona opracowaniu nowych nanomateriałów charakteryzujących się wysoką selektywnością działania przeciwnowotworowego. Otrzymano i zbadano nanocząstki selenu modyfikowane związkiem pochodzenia naturalnego o właściwościach przeciwnowotworowych, jakim jest sulforafan. Otrzymano również analogiczne struktury z wykorzystaniem telluru zamiast selenu. Modyfikacja powierzchni nanocząstek selenu i telluru przy użyciu sulforafanu miała na celu stabilizację powierzchni nanocząstek, wzmocnienie ich działania przeciwnowotworowego, jak również ułatwienie ich transportu do komórek nowotworowych.

Selen jest pierwiastkiem o dobrze poznanych właściwościach przeciwnowotworowych, aczkolwiek związki nieorganiczne i organiczne selenu charakteryzują się stosunkowo wysoką toksycznością. Wykorzystanie nanocząstek selenu umożliwi obniżenie toksyczności selenu przy jednoczesnym zachowaniu jego aktywności przeciwnowotworowej. Drugim badanym pierwiastkiem był tellur, którego działanie biologiczne nie jest równie dobrze poznane jak w przypadku selenu.

W niniejszej pracy otrzymane struktury zostały zbadane za pomocą szeregu metod fizykochemicznych. Otrzymano nanocząstki selenu modyfikowane sulforafanem charakteryzujące się sferycznym kształtem i rozmiarem równym około 80 nm. Z kolei nanocząstki telluru miały kształty przypominające morfologicznie kwiaty o średnicy równej ponad 100 nm. Modyfikacja powierzchni nanocząstek selenu za pomocą sulforafanu spowodowała stabilizację ich powierzchni, a zarazem ograniczenie agregacji nanocząstek. W przypadku nanocząstek telluru molekuly sulforafanu ulegały degradacji termicznej, a produkty dekompozycji sulforafanu pełniły jednocześnie rolę reduktora oraz czynnika nadającego kształt nanocząstkom.

Kolejną częścią pracy były badania biologiczne otrzymanych struktur. Przeprowadzono badania toksyczności *in vivo* oraz akumulacji *ex vivo* otrzymanych nanocząstek na szczurach rasy Wistar. Nanocząstki selenu modyfikowane sulforafanem w dawce odpowiadającej dawce letalnej dla seleninu sodu nie powodowały toksycznych efektów po czasie dwudziestu czterech godzin od podania nanocząstek. Badane nanocząstki były wydalane z organizmu zarówno z moczem jak i z kałem oraz akumulowane głównie w wątrobie. Natomiast nanocząstki telluru w takiej samej dawce powodowały zaburzenia funkcji wątroby oraz były akumulowane praktycznie wyłącznie w trzustce.

Dalsze badania były ukierunkowane na zbadanie cytotoksyczności *in vitro* nanocząstek selenu modyfikowanych sulforafanem oraz nanocząstek telluru wobec komórek nowotworowych i prawidłowych piersi oraz jelita. Nanocząstki selenu modyfikowane sulforafanem charakteryzują się wysoką selektywnością (około dwudziestokrotną) wobec komórek nowotworowych.

Oddziaływanie synergistyczne między nanocząstkami selenu i sulforafanem (obecnymi w strukturze nanocząstek selenu modyfikowanych sulforafanem) zostało zaobserwowane wobec komórek nowotworowych, jednocześnie będąc oddziaływaniem antagonistycznym wobec komórek prawidłowych. Najprawdopodobniej modyfikacja powierzchni nanocząstek selenu przez sulforafan intensyfikuje proces wchłaniania nanocząstek przez komórki. Ponadto, otrzymane nanocząstki powodują silniejszą indukcję reaktywnych form tlenu w komórkach nowotworowych niż prawidłowych. Depolaryzacja mitochondriów powodowana przez reaktywne formy tlenu jest częściowo odwracalna w komórkach prawidłowych, co jest najprawdopodobniej spowodowane ich efektywniejszymi systemami naprawczymi. Depolaryzacja mitochondriów prowadzi do indukcji procesu apoptozy w komórkach nowotworowych, natomiast w komórkach prawidłowych proces

apoptozy zachodzi w znacznie mniejszym stopniu, przy czym komórki ulegają zatrzymaniu cyklu podczas którego najprawdopodobniej dochodzi do usunięcia powstałych uszkodzeń.

Nanocząstki selenu modyfikowane sulforafanem wykazują bardzo duży potencjał do zastosowania w terapii przeciwnowotworowej. Z perspektywy dalszych badań ważnym obszarem działań jest przeprowadzenie kolejnych badań przedklinicznych oraz klinicznych. W przypadku nanocząstek telluru wykazana selektywność działania przeciwnowotworowego jest znacznie niższa. Dodatkowo około dziesięciokrotnie wyższe stężenia telluru niż selenu były konieczne w celu uzyskania takiego samego efektu terapeutycznego. Pomimo nieco mniej obiecujących wyników, nie można wykluczyć, iż nanocząstki telluru mogłyby być wykorzystane w terapii fototermicznej nowotworów.