

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

Projektowanie, synteza i charakterystyka magnetycznych nanocząstek tlenków żelaza i tlenków żelaza domieszkowanych kationami lantanowców oraz ich wykorzystanie w konstrukcji liposomalnych nośników leków.

Promotor pracy: prof. dr hab. Paweł Krysiński

Choroby nowotworowe stanowią obecnie (obok chorób układu krążenia) główną przyczynę zgonów w Polsce – rocznie z tego powodu umiera ok. 100 tys. osób. Na całym świecie nowotwory odpowiadają za około 8,8 mln zgonów rocznie (dane WHO z 2018 roku za rok 2015). Ze względu na wzrastającą zapadalność społeczeństwa na nowotwory, naukowcy poświęcają wiele uwagi opracowywaniu coraz skuteczniejszych metod ich wykrywania i leczenia.

Nanocząstki magnetyczne są bardzo atrakcyjne dla medycyny, ponieważ wykazują niewielką toksyczność dla organizmów żywych. Ich właściwości magnetyczne pozwalają kontrolować ich ruch w zewnętrznym polu magnetycznym, natomiast łatwość, z jaką można modyfikować ich powierzchnię lub rdzeń pozwala przyłączyć do takich nanocząstek substancje o działaniu terapeutycznym. Otrzymanie struktur magnetycznych zawierających lek pozwoliłoby kontrolować obszar terapii i zawęzić obszar działania substancji leczniczej do tkanek nowotworowych, tym samym ograniczając toksyczność klasycznych chemioterapii. Celem niniejszej pracy było zaprojektowanie i otrzymanie magnetycznych nośników leków.

Otrzymałam i scharakteryzowałam następujące magnetyczne nośniki leków:

- Superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza domieszkowane jonami Gd^{3+} i Tb^{3+} w ilości 2,5% do 15%. Wykazałam, że optymalna zawartość lantanowca w strukturze nie powinna przekraczać 2,5% – wtedy produkt zachowuje żądane właściwości krystaliczne i magnetyczne magnetytu. To pozwala kontrolować ich ruch przy użyciu magnesu.

Analogiczne nanostruktury, ale zawierające odpowiednie radioizotopy obu pierwiastków, mogłyby posłużyć do wewnętrznych radioterapii celowanych. Jeden z izotopów terbu – ^{161}Tb , jest emitorem niszczącego komórki nowotworowe promieniowania β^- . Jest on otrzymywany z izotopu gadolinu ^{160}Gd na drodze reakcji jądrowych. Domieszkowanie nanocząstek tlenku żelaza kationami terbu umożliwi więc prowadzenie wewnętrznych radioterapii celowanych (brachyterapii). Prekursorami takich nanostruktur są nanocząstki tlenku żelaza domieszkowane

gadolinem, a więc konieczne było najpierw otrzymanie i scharakteryzowanie obu rodzajów nanocząstek zawierających niepromieniotwórcze izotopy metali.

- Superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza, krystalizujące w grupie przestrzennej Fd-3m, charakterystycznej dla struktury magnetytu:

- pokryte kwasem oleinowym, hydrofobowa powierzchnia;
- pokryte kwasem cytrynowym, hydrofilowa powierzchnia.

- Liposomy oraz magnetoliposomy zawierające zsyntezowane nanocząstki hydrofobowe lub hydrofilowe. Hydrofobowe nanocząstki znajdują się w membranie magnetoliposomów, natomiast hydrofilowe – w ich wnętrzu. Struktury wypełniłam przeciwnowotworowym lekiem – dokсорubicyną. Inspirację do stworzenia tego rodzaju magnetoliposomów stanowił stosowany w medycynie preparat Doxil[®], choć występuje tu kilka różnic.

Otrzymany przeze mnie nośnik ma być elementem nowoczesnej, celowanej terapii przeciwnowotworowej – nośnik powinien być podany w okolice guza, a lek powinien zostać uwolniony dopiero pod wpływem bodźca – zmiennego pola magnetycznego. W przypadku Doxilu[®] preparat jest podawany dożylnie i krąży wraz z krwią po organizmie. Dokсорubicyna jest uwalniana w trakcie krążenia, w sposób bierny.

Ruchem całego układu można sterować przy użyciu trwałego magnesu. Ponadto wykazałam, że w zmiennym polu magnetycznym o niskiej częstotliwości dokсорubicyna może zostać uwolniona z obu rodzajów magnetoliposomów. Jest to możliwe, ponieważ drgania nanocząstek w zewnętrznym polu magnetycznym prowadzą do zniszczenia całkowitego/częściowego struktury magnetoliposomów. To nowatorskie podejście, ponieważ najczęściej uwolnienie leku z magnetoliposomów występuje ze względu na efekt hipertermii magnetycznej.

Zbadałam i opisałam wpływ obecności hydrofobowych nanocząstek tlenku żelaza w ilości do 15% masowo na właściwości elastyczne dwuwarstw zbudowanych z mieszaniny dwóch fosfolipidów – DPPC i DOPC. Membrany z wbudowanymi nanocząstkami mają tym większy moduł Younga, im większa jest zawartość domieszki, a więc są strukturą bardziej sztywnej. Nanostruktury nie wpływają na całościowe pogrubienie membran, a jedynie lokalnie.

Jak wykazałam w niniejszej pracy, lek można uwolnić z wnętrza magnetoliposomów pod wpływem bodźca, jakim jest zmienne zewnętrzne pole magnetyczne o niskiej częstotliwości – 50 Hz. W przypadku magnetoliposomów zawierających nanocząstki hydrofobowe, umiejscowione w błonie liposomów, zmienne pole magnetyczne wywołuje drgania nanocząstek, co prowadzi do pęknięcia błony. W przypadku magnetoliposomów zawierających nanocząstki hydrofilowe, zmienne pole magnetyczne nie powoduje całkowitego zniszczenia struktury pęcherzyków, a jedynie ich reorganizację. Przez to część dokсорubicyny nadal jest uwięziona i jedynie niewielka

jej ilość zostaje uwolniona z pęcherzyków. Na te podstawie określiłam, że magnetoliposomy zawierające hydrofobowe nanocząstki są lepszym nośnikiem doksorubicyny i to te struktury były dalej badane.

Aby możliwe było wykorzystanie otrzymanych nośników w terapiach przeciwnowotworowych istotne było określenie, czy wykazują one skuteczność w warunkach *in vitro*. Badania na komórkach tkanek piersi (zdrowych i nowotworowych) wykonane zostały przez mgr Aleksandrę Szuplewską z Politechniki Warszawskiej (grupa prof. dra hab. Michała Chudego) dla magnetoliposomów zawierających nanocząstki magnetyczne pokryte kwasem oleinowym i doksorubicynę. Badania te wykazały, że otrzymano nietoksyczny nośnik doksorubicyny, który przy użyciu magnesu może zostać doprowadzony w wybrane miejsce. Zewnętrzny bodziec – zmienne pole magnetyczne prowadzi do uwolnienia jego zawartości. Nośnik jest selektywny – działa toksycznie na komórki nowotworowe.

Zawarte w rozprawie wyniki badań zostały opublikowane w czterech pracach w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.