

Temat rozprawy: Ocena potencjalnych substancji terapeutycznych na modelu komórkowym w chorobach wieku podeszłego

Promotor: prof. dr hab. Izabela Sadowska-Bartosz

STRESZCZENIE

Na rozprawę doktorską składa się cykl czterech prac opublikowanych w czasopismach *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *Molecules* oraz *Analytical Biochemistry*, w których skupiono się na (i) analizie współczesnych trendów dotyczących zastosowania nanocząstek w terapii chorób neurodegeneracyjnych, (ii) ocenie neuroprotektoryjnych właściwości nanocząstek redoks zawierających nitroksydy (NRNP) oraz (iii) walidacji metod badawczych przy określaniu biologicznych właściwości badanych nanocząstek.

Za komórkowy model choroby Parkinsona posłużyły komórki linii SH-SY5Y traktowane 6-hydroksydopaminą (6-OHDA), jako jedną z najczęściej stosowanych neurotoksyn do indukcji modelu tej choroby. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że neuroprotektoryjny charakter nanocząstek zawierających nitroksydy oraz zdolność ich przenikania przez barierę krew-mózg były wyższe w odniesieniu do nitroksydów *per se*. W oparciu o pozyskane wyniki analiz, toksyczność 6-OHDA polega w dużej mierze na uszkodzeniu mitochondriów, które może prowadzić do depolaryzacji wewnętrznej błony mitochondrialnej, obniżenia masy mitochondrialnej oraz spadku poziomu ATP. Wśród szeregu przebadanych substancji, nanocząstki będące kopolimerem opartym na poli(bezwodniku styrenowo-ko-maleinowym) (NRNP1) oraz nanocząstki zależne od pH, zaprojektowane z wykorzystaniem samoorganizującego się amfifilowego kopolimeru blokowego, składającego się z segmentu hydrofilowego złożonego z poli(tlenku etylenu) oraz segmentu hydrofobowego złożonego z poli(chlorometylostyrenu) w którym grupy chlorometylowe zostały zastąpione nitroksydem TEMPO (2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksyl) (NRNP2/NRNP^{pH}) chroniły mitochondria przed niszczącym działaniem reaktywnych form tlenu (RFT), po ekspozycji na 6-OHDA, co potwierdza ich ochronne właściwości.

Co więcej, zarówno nitroksydy oraz nanocząstki je zawierające mogą powodować zmianę w równowadze redoks komórek za pośrednictwem utleniania wewnątrzkomórkowych antyoksydantów. Otrzymane wyniki badań wskazują, że zarówno NRNP oraz nitroksydy *per se* zwiększają szybkość utleniania trzech najbardziej popularnych sond fluorescencyjnych stosowanych do pomiaru RFT, przez co należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników otrzymanych z ich wykorzystaniem.

Z uwagi na fakt, że badania *in vitro* są jedynie wstępem do poznania właściwości badanych związków, bardziej szczegółowe informacje na temat ich działania przyniosą badania *in vivo*.