

Streszczenie

Emilia Balcer

Badania nad wybranymi metodami potencjalnie poprawiającymi skuteczność terapeutyczną 4-borono-L-fenyloalaniny w terapii borowo-neutronowej

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, 2023

Leczenie chorób nowotworowych wciąż pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Obiecującą alternatywą dla konwencjonalnych metod terapeutycznych jest terapia borowo-neutronowa (BNCT), przeżywająca obecnie renesans, dzięki postępom w rozwoju akceleratorów. Zasada działania BNCT opiera się na wykorzystaniu reakcji jądrowej zachodzącej pomiędzy izotopem boru ^{10}B , dostarczanym do miejsca zmienionego nowotworowo, a neutronami termicznymi z zewnętrznej wiązki dostarczanej przez akceleratory lub reaktory jądrowe. Produktami tej reakcji są ciężkie jony, które niszczą komórki nowotworowe. Istotnym ograniczeniem terapii jest jednak brak odpowiednio efektywnego nośnika boru. Zmodyfikowanie używanego już w praktyce klinicznej związku boru np. poprzez zastosowanie nowoczesnych systemów dostarczania leków, może być obiecującym rozwiązaniem w uzyskaniu nośnika boru dla BNCT.

W niniejszej pracy skupiłam się na metodach potencjalnie poprawiających skuteczność terapeutyczną 4-borono-L-fenyloalaniny (BPA), związku boru stosowanego w praktyce klinicznej w BNCT, badając dwa aspekty. Pierwszy koncentrował się na opracowaniu i charakterystyce polimerów wdrukowanych molekularnie (MIPs), nowoczesnych materiałów polimerowych, jako systemów dostarczania BPA. Drugi aspekt, oparty na badaniach komórkowych, dotyczył zastosowania aminokwasowych analogów BPA układu L, w celu zwiększenia ilości BPA dostarczanej do komórek. L-aminokwasy są transportowane poprzez mechanizm antyportowy sprzężony z substratem, co powoduje, że przedekspozycyjne narażenie (ang. *preloading*) na wybrany analog nasila wychwyt BPA. W celu oceny tego wychwytu opracowałam nową metodę oznaczania stężenia boru w komórkach z wykorzystaniem spektrometrii mas pojedynczej komórki sprzężonej z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (SC-ICP-MS).

Z powodzeniem zsyntetyzowałam MIPs specyficzne wobec BPA o strukturze tzw. plastra miodu metodą polimeryzacji rodnikowej. Nie wykazały one cytotoksyczności w stosunku do zbadanych nowotworowych i prawidłowych linii komórkowych.

Przedekspozycyjne narażanie na L-tyrozinę pokazało istotnie statystyczny wpływ na wychwyty BPA zarówno w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc, jak i prawidłowych fibroblastach płuc. Zastosowanie SC-ICP-MS do oznaczania boru dostarczyło nowych informacji na temat jego dystrybucji w komórkach i podkreśliło niejednorodność zawartości boru w przypadku komórek nowotworowych.

Badania dowiodły, że zaprojektowane MIPs mają potencjał do dalszych zastosowań *in vivo* jako nośniki BPA dla BNCT, natomiast przedekspozycyjne narażanie na L-tyrozinę wydaje się być obiecującym dodatkowym narzędziem w użyciu BPA w BNCT. Ponadto, opracowana nowa metoda analizy boru z zastosowaniem SC-ICP-MS, może stać się znaczącą techniką w dalszych badaniach nad terapiami opartymi na wykorzystaniu boru.