

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

W ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie metodami leczenia nowotworów, które cechują się wysoką selektywnością i minimalnymi efektami ubocznymi. Jednym z najbardziej obiecujących podejść jest terapia fotodynamiczna, wykorzystująca światło, fotouczulacz oraz tlen cząsteczkowy do generowania reaktywnych form tlenu (RFT), które niszczą komórki nowotworowe. Szczególną uwagę przyciąga terapia oparta na kwasie 5-aminolewulinowym (ALA-PDT), gdzie 5-ALA jest prekursorem naturalnego, endogennego fotouczulacza – protoporfiryny IX (PPIX). Mimo dużego potencjału ALA-PDT, głównym wyzwaniem pozostaje ograniczona akumulacja PPIX w komórkach nowotworowych, co znacząco obniża skuteczność leczenia.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu nowych chelatorów żelaza z grupy tiosemikarbazonu (TSC) na poprawę skuteczności terapii ALA-PDT poprzez zwiększenie akumulacji protoporfiryny IX (PPIX) w komórkach nowotworowych. Wybrane pochodne TSC, charakteryzowały się brakiem cytotoksyczności ciemnej i wykazywały zdolność do chelatowania jonów żelaza. Z uwagi na to, że chelatory żelaza w terapii ALA-PDT nie były dotychczas szeroko badane, przeprowadzono analizę ich właściwości fizykochemicznych z wykorzystaniem metod spektroskopowych oraz analizę ekspresji genów związanych z metabolizmem żelaza i biosyntezą hemu, aby zidentyfikować molekularne mechanizmy odpowiedzialne za poprawę efektywności tej terapii. Dodatkowo podjęto badania, w których porównano skuteczność wyselekcjonowanych pochodnych TSC z referencyjnym chelatorem Cp94, który jest obecnie często stosowany w ALA-PDT.

W trakcie badań zidentyfikowano dwie szczególnie obiecujące pochodne tiosemikarbazonu – TSC-34 i TSC-113. Oba związki wykazały wysoką zdolność chelatowania jonów żelaza, co zostało potwierdzone za pomocą spektroskopii UV-VIS. Mechanizm oparty na kompleksowaniu jonów metali jest kluczowy w zwiększaniu akumulacji protoporfiryny IX (PPIX) oraz wywoływaniu efektu fototoksycznego. Zastosowanie interdyscyplinarnych metod biofizycznych pozwoliło na zbadanie złożonego działania związków o dużym potencjale wykorzystania w medycynie. Efektem połączenia oddziaływań molekularnych z ekspresją genów było wyjaśnienie mechanizmu działania pochodnych TSC obejmujące regulację ekspresji genów związanych z biosyntezą hemu i metabolizmem żelaza, w tym obniżenie ekspresji ferrochelatazy (FECH) oraz oksydazy hemowej 1 (HO-1). Każda z pochodnych działała na różne sposoby, wpływając na dostępność żelaza dla FECH, poprzez zmiany w ekspresji mitoferryiny czy frataksyny, co dodatkowo zwiększało efektywność leczenia. W przypadku linii komórkowej Hs683 zaobserwowano nietypową odpowiedź na TSC-34, co sugeruje istnienie bardziej złożonych mechanizmów działania w tej konkretnej linii. W porównaniu z pochodnymi TSC, chelator Cp94 okazał się nieskuteczny w zwiększaniu akumulacji PPIX, co potwierdza wyższy potencjał nowych pochodnych TSC jako bardziej efektywnych chelatorów żelaza w terapii ALA-PDT. Związki TSC-34 i TSC-113 są obiecującymi kandydatami do dalszych badań nad optymalizacją terapii fotodynamicznej opartej na kwasie 5-aminolewulinowym.