

Gruźlakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest chorobą śmiertelną i przewiduje się, że stanie się drugą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie spowodowanych wystąpieniem choroby nowotworowej. Jedyną formą terapii, która niesie za sobą szansę wyleczenia PDAC jest resekcja chirurgiczna, jednak w wielu przypadkach nie jest ona możliwa z powodu znacznego zaawansowania choroby. Chemioterapia kombinowana, w tym FOLFIRINOX oraz gemcytabina z nab-paklitakselem to najczęściej stosowane schematy terapii. Złożona struktura nowotworu trzustki oraz brak skutecznej formy leczenia powoduje, że uzasadnione jest poszukiwanie, badanie i wprowadzanie nowych metod oraz terapii kombinowanych.

Celem niniejszej pracy było poszukiwanie innowacyjnych kombinowanych terapeutyków opartych na gemcytabinie oraz niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ) oraz metod ich dostarczania do komórek nowotworowych trzustki. W ramach przeprowadzonych eksperymentów zbadano połączenia gemcytabiny (GEM) z wybranymi NLPZ (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, flurbiprofen) jako potencjalnych czynników wzmacniających cytotoksyczne działanie GEM wobec wybranych linii komórkowych nowotworu trzustki. Dodatkowo, postawiono hipotezę, że mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego (BM-MSC), a także pożywka kondycjonowana uzyskana z tych komórek (CM) traktowanych kombinacją GEM i NLPZ, wykazują potencjał jako elementy wspomagające działanie cytotoksyczne tych leków. Liczne badania wykazały, że BM-MSC mogą hamować wzrost nowotworu poprzez stymulację układu odpornościowego, aktywację procesu apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego. Ponadto, komórki te oraz ich metabolity mogą służyć jako nośniki dostarczające substancje o działaniu przeciwnowotworowym do mikrośrodowiska nowotworu. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych podczas badań *in vitro*, zsyntezowano koniugaty gemcytabiny i NLPZ, a także wykonano badania fizykochemiczne nowych pochodnych.

Przeprowadzone badania dostarczyły nowych danych dotyczących potencjalnych możliwości zastosowania gemcytabiny w połączeniu z NLPZ w terapii przeciwnowotworowej raka trzustki z wykorzystaniem BM-MSC jako nośników tych leków. Koniugaty gemcytabiny z NLPZ mają potencjał, by stać się nową klasą proleków o podwójnej aktywności przeciwnowotworowej, a ich największym atutem jest możliwość połączenia efektu cytotoksycznego gemcytabiny z modulacją mikrośrodowiska nowotworu i działaniem proapoptotycznym NLPZ.