

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Celem projektu zatytułowanego „Spektroskopia ramanowska w badaniach *in vitro* nad wpływem wybranych chemioterapeutyków na komórki śródbłónka” jest zbadanie z zastosowaniem wieloparametrowej metodyki wykorzystującej konfokalną spektroskopię ramanowską, spektroskopię absorpcyjną w podczerwieni, mikroskopię sił atomowych (AFM) oraz oznaczeń biochemicznych do równoczesnej oceny wpływu na komórki śródbłónka leków przeciwnowotworowych podawanych dożylnie pacjentom onkologicznym. W ramach projektu planowane jest zbadanie wpływu toksycznego działania szeregu rutynowo stosowanych w onkologii cytostatyków na komórki śródbłónka naczyniowego. Toksyczność to cecha cytostatyków polegająca na powodowaniu zaburzeń funkcji lub śmierci komórek żywych wskutek kontaktu z nimi i jest to działanie niepożądane wynikające z reakcji chemicznych/fizykochemicznych pomiędzy związkiem chemicznym a układem biologicznym (np. DNA, enzymy).

W trakcie chemioterapii leki przeciwnowotworowe podawane są m.in. dożylnie w postaci kilku cykli wlewów przez okres kilku miesięcy. Jest więc nieuniknionym bezpośredni kontakt komórek śródbłónka (śródbłonek stanowi pojedyncza warstwę komórek wyścielającą wnętrze naczyń krwionośnych) z podawanymi cytostatykami, co z kolei nie pozostaje bez znaczenia dla jego prawidłowego funkcjonowania. Badania planowane w niniejszym projekcie za pomocą m.in. obrazowania ramanowskiego stanowią innowacyjne podejście w farmakologii i dostarczają informacji m. in. na temat zmian biochemicznych zachodzących w śródbłónku na poziomie subkomórkowym wskutek ekspozycji komórek na chemioterapeutyki.

Chemioterapia powikłana jest niejednokrotnie kardiotoxycnością, która może w niektórych przypadkach prowadzić do objawowej niewydolności serca, a nawet zgonów sercowych. Dotychczasowe badania naukowe dowodzą, że powikłania te mogą wystąpić zarówno podczas aktywnej terapii przeciwnowotworowej (tzw. wczesna kardiotoxycność), w ciągu roku od zakończenia leczenia, jak i po wielu latach od zakończenia chemioterapii.

Podczas gdy dokładny mechanizm kardiotoxycznego działania niektórych chemioterapeutyków nie jest w pełni poznany, to ostatnie badania *in vitro* sugerują, że indukowana przez np. antracykliny toksyczność jest m.in. wynikiem działania na śródbłonek naczyniowy. Przykładem może być doksorubicyna, która indukuje apoptozę komórek śródbłónka prowadząc do dysfunkcji całej tkanki, objawiającej się m.in. upośledzeniem mechanizmu rozszerzania naczyń krwionośnych. Uważa się, że indukowana przez DOX apoptoza komórek śródbłónka jest związana z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, prowadząc do powstania tzw. stresu oksydacyjnego komórki.

W oparciu o widmo ramanowskie, które jest unikatowym spektroskopowym identyfikatorem badanej substancji chemicznej oraz korzystając z wielowymiarowych metod statystycznych i chemometrii możliwe jest badanie zmian biochemicznych wywołanych stymulacją farmakologiczną w pojedynczych komórkach w warunkach *in vitro*. Mapowanie ramanowskie pojedynczej komórki pozwala na badanie różnych procesów komórkowych oraz monitorowanie interakcji komórka-lek. Zastosowanie spektroskopii oscylacyjnej do badania komórek śródbłónka poddanych ekspozycji na chemioterapeutyki dostarczy informacji o zmianach biochemicznych obserwowanych względem komórek zdrowych, niestymulowanych. Włączenie do metod badawczych testów biochemicznych oraz mikroskopii sił atomowych pozwoli na kompleksową ocenę zmian oraz może przyczynić się do lepszego poznania toksycznego wpływu wybranych leków przeciwnowotworowych na komórki śródbłónka naczyniowego.

Zaproponowana w niniejszym projekcie metodyka badań, uwzględniająca połączenie spektroskopii oscylacyjnej z mikroskopią sił atomowych, pozwoli na znaczny wzrost zarówno wiedzy dotyczącej zmian biochemicznych w śródbłónku wywołanych chemioterapią, poznanie mechanizmu cytotoxyczności leków przeciwnowotworowych w układzie krwionośnym, jak i przedstawienie nowej metodyki, która z powodzeniem może być zastosowana także do innych badań farmakologicznych.