

**Mgr Aleksandra Zdanowicz**

## **Streszczenie**

**Tytuł:** Testowanie nośników kationowych jako potencjalnych terapeutyków w leczeniu nowotworów wywodzących się od limfocytów B

Leczenie nowotworów hematologicznych wywodzących się z limfocytów B polega m.in. na zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał anti-CD20 z chemioterapią. Jednakże u niektórych pacjentów rozwija się oporność na takie podejście terapeutyczne. Jedną z dobrze poznanych przyczyn tej oporności lub ograniczonej skuteczności terapii jest zmniejszona ekspresja białka CD20 na powierzchni komórek nowotworowych. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania nowych podejść terapeutycznych, które pozwolą przezwyciężyć tę oporność i poprawić wyniki leczenia u tych pacjentów.

W niniejszej rozprawie doktorskiej przebadano grupę nośników kationowych, do której należy salinomycyna (SAL), pod kątem ich zdolności do zwiększania ekspresji białka CD20 na powierzchni komórek nowotworowych oraz poprawy skuteczności istniejącej terapii anti-CD20 w modelach *in vitro* i *in vivo*. Dodatkowo, z wykorzystaniem technik biologii molekularnej, takich jak ilościowy RT-PCR i Western blotting, szczegółowo przeanalizowano molekularny mechanizm prowadzący do zwiększonej ekspresji CD20 po zastosowaniu SAL. Ponadto, kompleksowo oceniono wpływ SAL na funkcjonowanie mitochondriów oraz związane z tym zmiany w profilu metabolicznym komórek nowotworowych.

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w trzech artykułach naukowych. W oryginalnym artykule, opublikowanym w czasopiśmie „Haematologica”, wykazano, że nośniki kationowe zwiększają ekspresję CD20, wyjaśniono molekularny mechanizm tego zjawiska oraz potwierdzono poprawę skuteczności terapii z wykorzystaniem monoklonalnych przeciwciał anti-CD20. Artykuł o charakterze przeglądowym oraz kolejny artykuł będący oryginalną pracą badawczą (opublikowano w czasopiśmie „International Journal of Molecular Science”), podkreśliły kluczową rolę mitochondriów w molekularnym mechanizmie działania SAL. Badania te ujawniły wpływ SAL na oddychanie mitochondrialne, zmianę metabolizmu w kierunku glikolizy oraz jej rolę w obniżeniu poziomu L-argininy w komórkach nowotworowych. Uzyskane wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla przyszłych strategii terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** nowotwory wywodzące się z limfocytów B, CD20, nośniki kationowe, salinomycyna, immunoterapia, mitochondria. 12