

„Wpływ liposomów załadowanych fisetyną na komórki senescentne indukowane terapią”

Starzenie komórkowe odnosi się do stanu zatrzymania wzrostu, w którym komórki tracą zdolność do podziału i wzrostu, mimo że wciąż pozostają żywe i aktywne metabolicznie. Proces ten może być wywołany przez różne czynniki stresogenne, w tym środki chemioterapeutyczne. Komórki nowotworowe, które weszły w stan starzenia komórkowego w wyniku chemioterapii, mogą później wrócić do cyklu komórkowego i wznowić podziały komórkowe, co zwiększa ryzyko nawrotu i progresji choroby. Opracowywane są innowacyjne strategie, takie jak zaawansowane systemy dostarczania leków na bazie naocząstek, mające na celu zwiększenie skuteczności terapii. Połączenie tych systemów dostarczania leków z senoterapią - podejściem selektywnie ukierunkowanym na komórki w stanie starzenia - może stanowić obiecujące rozwiązanie, zmniejszające ryzyko nawrotu nowotworu.

Niniejsza rozprawa koncentruje się na badaniach dotyczących indukcji starzenia komórkowego oraz ocenie żywotności komórek, szczególnie w kontekście terapii przeciwnowotworowych. Wpływ systemów dostarczania leków, opartych na liposomach z załadowaną fisetyną, analizowano na dwóch liniach komórkowych poddanych procesowi starzenia (senescencji): A549 (ludzki niedrobnokomórkowy rak płuc) i WI38 (ludzkie fibroblasty płucne). Celem niniejszej dysertacji było opracowanie protokołu indukcji starzenia komórkowego przy użyciu chemioterapeutyku (doksorubicyny), oceny żywotności komórek po indukcji starzenia, a także analiza różnych markerów związanych z procesem starzenia komórek. Badania podkreślają złożoność odpowiedzi komórkowych na środki chemioterapeutyczne, wskazując na konieczność dogłębnej analizy biomarkerów w celu precyzyjnej charakterystyki komórek, które przeszły proces starzenia komórkowego. Ponadto, praca ta szczegółowo opisuje przygotowanie, charakterystykę oraz zastosowanie liposomów jako systemów dostarczania leków dla nierozpuszczalnego w wodzie związku - fisetyny. Liposomy zsyntetyzowano za pomocą metody hydratacji cienkowarstwowej, która pozwala na optymalizację ich rozmiarów oraz wydajną enkapsulację leku. Ostatnia część pracy skupiła się na ocenie cytotoksyczności fisetyny zarówno na komórki stare, jak i te, które nie zostały poddane procesowi starzenia. Wyniki pokazały, że fisetyna nie wykazuje selektywności w indukcji apoptozy i wpływa na oba typy komórek przy wyższych stężeniach. Chociaż fisetyna nie wykazała właściwości senolitycznych w liniach komórkowych A549 i WI38, ujawniła

działanie senomorficzne, modulując wydzielanie prozapalnych cytokin IL-6 i IL-8. Co więcej, enkapsulacja fisetyny w liposomy zwiększyła jej wydajność w porównaniu z formą wolną. Wyniki sugerują, że choć fisetyna nie eliminuje skutecznie komórek starych, może ograniczać ich szkodliwe skutki poprzez działania senomorficzne.