

STRESZCZENIE

Rak trzustki charakteryzuje się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem. Ze względu na późną diagnozę większość pacjentów nie kwalifikuje się do resekcji chorej tkanki. Dlatego najczęściej wybieraną opcją leczenia jest chemioterapia. Niestety, ze względu na słabe unaczynienie guza, szybką progresję nowotworu oraz nierzadko jego oporność na leki cytostatyczne, chemioterapia zazwyczaj nie podnosi znacząco ani długości, ani jakości życia pacjentów. Istnieje zatem silna potrzeba opracowania nowych protokołów terapeutycznych, pozwalających na miejscowe, celowane dostarczanie leków do komórek raka trzustki.

Niniejsza praca doktorska oparta jest o cykl publikacji, którego tematem przewodnim jest badanie nowej metody terapeutycznej – elektrochemioterapii (ECT) w kontekście zwalczania komórek raka trzustki. ECT jest techniką wykorzystującą znane leki cytostatyczne oraz zjawisko elektroporacji (EP). Pod wpływem impulsowego pola elektrycznego, w błonach żywych komórek dochodzi do reorganizacji lipidów. Formowane w ten sposób pory umożliwiają zwiększony transport leków do wnętrza komórki, pozwalając na lokalne zwiększenie ich stężenia w chorej tkance. Celem pracy było wskazanie elektrochemioterapii jako alternatywnej metody zwalczania komórek raka trzustki, a w szczególności weryfikacja skuteczności metody ECT na różnych modelach raka trzustki *in vitro* oraz ocena uwrażliwienia błon komórek na ECT za pomocą katechiny. Dodatkowym celem było lepsze poznanie mechanizmów działania pola elektrycznego na żywe komórki, w szczególności określenie związku przyczynowego między peroksydacją lipidów a elektroporacją.

Przed rozpoczęciem eksperymentów przygotowano przegląd literaturowy podkreślający konieczność wprowadzenia nowych schematów leczenia raka trzustki oraz wskazujący ECT jako potencjalną metodę możliwą do stosowania w tym nowotworze. Następnie w badaniach własnych wykazano, że elektroporacja jest skuteczną metodą lokalnego zwiększenia stężenia leków w komórkach raka trzustki. Zaobserwowano, że wrażliwość komórek na leki cytostatyczne jak i na pole elektryczne jest zależna od stosowanego modelu. Następnie osiągnięto poprawę skuteczności elektroporacji w komórkach lekoopornych poprzez ich uprzednią inkubację z katechiną. Na koniec opracowano nową metodę badania utlenienia lipidów w komórkach umieszczonych w polu elektrycznym dzięki której wykazano brak związku przyczynowego między utlenieniem błonowych lipidów a elektroporacją.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is characterized by an extremely unfavorable prognosis. Due to late diagnosis, most patients do not qualify for the surgical, thus chemotherapy is the most frequently chosen treatment regimen. Unfortunately, because of the poor tumor vasculature, rapid tumor progression, and often drug resistance, chemotherapy usually does not significantly increase the length or quality of life. Therefore, there is a strong need to develop new therapeutic protocols that allow for local, targeted delivery of drugs into pancreatic cancer cells.

This doctoral thesis is based on a series of publications, aimed at studying the new therapeutic method called electrochemotherapy (ECT) and its application in pancreatic cancer cells. ECT is a technique combining the use of known cytostatic drugs and the phenomenon of electroporation (EP). When viable cells are placed in the externally applied electric fields, lipids in their plasma membranes undergo some reorganizations. As a result, pores are formed in the structure of plasmalemma, leading to the increased transport of drugs into the cell, allowing for the local increase in their concentration in diseased tissue. The conducted studies aimed to indicate ECT as an alternative method against pancreatic cancer, in particular, to verify the effectiveness of the ECT method on various pancreatic cancer models and to assess the sensitivity of cells to ECT after application of catechin. An additional goal was to shed more light on mechanisms of electroporation of living cells, especially to determine if there is a correlation between lipid peroxidation and electropermeabilization.

The biological experiments were preceded by the preparation of a literature review emphasizing the need to introduce new treatment regimens for pancreatic cancer and indicated ECT as a potential method that can be introduced into this cancer's therapy. Subsequent laboratory research demonstrated that electroporation is an effective method to locally increase the drug concentration in pancreatic cancer cells. It has been observed that the sensitivity of cells to cytostatic drugs as well as to the electric field depends on the model used. Further, an improvement in the efficiency of electroporation in drug-resistant cells was achieved via their incubation with catechin. Finally, a new method was developed for studying the lipid oxidation in cells placed in an electric field. As a result, it has been demonstrated that there is no causal relationship between lipid peroxidation and electroporation.