

Streszczenie

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia z 2022 roku, nowotwór gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów wśród mężczyzn w wielu krajach, zwłaszcza w Europie i Ameryce Północnej. Pomimo dostępnych terapii (m.in. chirurgii, chemioterapii, radioterapii czy immunoterapii) wciąż poszukuje się nowych metod leczenia pacjentów onkologicznych, co w ostatnich latach przyczyniło się do rosnącego zainteresowania badaniami nad egzosomami.

Głównym tematem projektu doktorskiego było zbadanie wpływu egzosomów na promieniowrażliwość komórek nowotworowych gruczołu krokowego oraz sprawdzenie, czy efekt sąsiedztwa indukowany promieniowaniem X może być aktywowany w komórkach za pomocą egzosomów wyizolowanych z napromienionych komórek. W tym celu przeprowadzono analizę indukcji apoptozy, będącej procesem programowanej śmierci komórki. Dodatkowo dokonano oceny formowania ognisk naprawczych γ H2AX w celu określenia, czy egzosomy indukują uszkodzenia DNA, oraz przeprowadzono analizę ich zawartości molekularnej (tzw. „cargo”) z wykorzystaniem techniki Western blot, co pozwoliło na ich identyfikację. Do zbadania odpowiedzi komórkowej na promieniowanie został również wykorzystany klonogeniczny test przeżywalności oraz testy cytotoksyczności – LDH i IL-6. Wpływ stresu indukowanego promieniowaniem na koncentrację oraz średnicę egzosomów wyizolowanych z komórek PC3 i DU145 sprawdzono przy użyciu metody NTA. W pracy wykorzystano źródło ^{241}Am i lampę RTG dostępne w Zakładzie Fizyki Biomedycznej na Wydziale Fizyki oraz w Środowiskowym Laboratorium Ciężkich Jonów. Moc dawki promieniowania α została oszacowana w oparciu o symulacje komputerowe z użyciem metod Monte Carlo w środowisku Geant4-DNA. Moc dawki dla X została zmierzona filmami radiochromowymi.

W przeprowadzonych eksperymentach wykazano, że komórki PC3 charakteryzują się wyższą promieniowrażliwością w porównaniu z komórkami DU145. Analiza pomiarów metodą NTA nie wykazała istotnych różnic w rozmiarach egzosomów wyizolowanych z obu linii komórkowych. Uzyskane wyniki potwierdzają, że efekt sąsiedztwa może być inicjowany w komórkach nowotworowych gruczołu krokowego ekspozowanych na promieniowanie X i współhodowanych z egzosomami pochodzącymi z komórek napromienionych. Wyniki te poszerzają wiedzę na temat modulacji promieniowrażliwości i wskazują na potencjalne zastosowanie egzosomów w optymalizacji radioterapii.

Słowa kluczowe

promieniowanie jonizujące, egzosomy, komórki nowotworowe gruczołu krokowego, efekt sąsiedztwa indukowany promieniowaniem, promieniowrażliwość