

Nowe strategie ukierunkowanego dostarczania nanocząstek węgliku boru do środowiska nowotworowego w terapii borowo-neutronowej

Streszczenie

Terapia borowo-neutronowa (ang. boron neutron capture therapy, BNCT) to rodzaj celowanej radioterapii polegającej na niszczeniu komórek nowotworowych zawierających bor przy wykorzystaniu wiązki neutronów. Stanowi ona alternatywę w leczeniu pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi w trudno dostępnych obszarach oraz opornymi na konwencjonalne terapie, takimi jak glejaki, czerniaki oraz nowotwory głowy i szyi. Kluczową rolę w skuteczności BNCT odgrywają związki boru, których zadaniem jest selektywne dostarczenie wysokich stężeń izotopu boru-10 (20-35 $\mu\text{g}/\text{gram}$ guza) do komórek nowotworowych, przy jednoczesnym zachowaniu braku toksyczności wobec prawidłowych tkanek. Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z guzami mózgu, istotna jest zdolność stosowanych związków do przekraczania bariery krew-mózg. Jednym z obiecujących kandydatów do wykorzystania w BNCT jest węglik boru (B_4C) otrzymywany w postaci nanocząstek. Jednak w celu selektywnego dostarczania B_4C do środowiska nowotworowego, niezbędne jest zastosowanie nośników lub modyfikacji powierzchni, które umożliwią swoiste oddziaływanie tego związku z komórkami nowotworowymi, ograniczając niespecyficzny wpływ na prawidłowe komórki.

Celem przeprowadzonych badań w ramach rozprawy doktorskiej było opracowanie dwóch strategii ukierunkowanego dostarczania nanocząstek węgliku boru do środowiska nowotworowego. Pierwsza z nich polegała na funkcjonalizacji nanocząstek za pomocą przeciwciał przeciwko receptorom nadekspresywowanym w komórkach nowotworowych, takim jak receptor lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein receptor, LDLR) oraz receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR). Natomiast podstawą drugiej strategii dostarczania nanocząstek węgliku boru było zastosowanie makrofagów jako komórkowych nośników. W tym przypadku wykorzystano ich naturalne zdolności do fagocytozy, przekraczania bariery krew-mózg oraz do migracji i akumulacji w środowisku nowotworowym. Obie strategie dostarczania B_4C stanowią oryginalny i innowacyjny nurt badawczy, który nie został dotychczas opisany w literaturze naukowej.

Na rozprawę doktorską składa się cykl pięciu powiązanych tematycznie publikacji naukowych: dwóch prac przeglądowych i trzech prac oryginalnych. W pracy przeglądowej

(Wróblewska i wsp. *Postep Hig Med Dosw*, 2021) przedstawiono podsumowanie stanu wiedzy dotyczącego terapii borowo-neutronowej oraz postępu w projektowaniu związków i nośników przeznaczonych do tej terapii. Szczególną uwagę poświęcono związkom bogatym w bor, wśród których ogromny potencjał wykazują nanocząstki węgliku boru. Omówiono również przykłady ukierunkowanych modyfikacji powierzchni B₄C, które poprawiły selektywność dostarczania związku do mikrośrodowiska guza.

W pracy oryginalnej (Rudawska i wsp. *Int J Nanomed*, 2025) skupiono się na ocenie skuteczności funkcjonalizowanych nanocząstek B₄C za pomocą przeciwciał anti-LDLR i anti-EGFR w ukierunkowanym dostarczaniu boru do komórek nowotworowych. Otrzymane wyniki potwierdziły akumulację wysokich stężeń boru w komórkach wykazujących ekspresję obu receptorów na powierzchni, szczególnie efektywna okazała się modyfikacja B₄C anti-LDLR.

Praca przeglądowa (Wróblewska i wsp. *Int J Nanomed*, 2023) stanowi wprowadzenie do drugiej strategii dostarczania nanocząstek opartej na wykorzystaniu makrofagów jako komórkowych nośników. W publikacji dokonano szczegółowej charakterystyki makrofagów, omówiono strategię „konia trojańskiego” oraz potencjał zastosowania makrofagów jako nośników boru w terapii borowo-neutronowej.

Zebrana wiedza umożliwiła realizację badań nad wykorzystaniem makrofagów do dostarczania nanocząstek węgliku boru, których wyniki zostały ujęte w dwóch pracach oryginalnych (Wróblewska i wsp. *J Nanobiotechnology*, 2024; Rudawska i wsp. *bioRxiv*, 2026). Makrofagi pochodzące zarówno z linii komórkowych, jak i otrzymane ze szpiku kostnego wykazały dużą zdolność do pochłaniania dwóch preparatów węgliku boru (B₄C 1 i B₄C 2). Przy czym mniejsze nanocząstki (B₄C 1) okazały się bardziej obiecujące ze względu na niewielki wpływ na żywotność, mobilność i fenotyp tych komórek. Ponadto makrofagi pochodzące ze szpiku kostnego niosące B₄C 1 wykazały zdolność do przekraczania modelu *in vitro* bariery krew-mózg w kierunku środowiska glejaka.

Badania przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej potwierdziły skuteczność dostarczania nanocząstek węgliku boru do środowiska nowotworowego zarówno poprzez ukierunkowaną modyfikację powierzchni, jak i za pośrednictwem makrofagów. Ponadto są podstawą do kolejnych badań i mogą mieć ogromne znaczenie w dalszym rozwoju terapii borowo-neutronowej. Dodatkowo uwzględniając szczególną rolę makrofagów w odpowiedzi odpornościowej oraz oryginalność wspomnianej strategii terapeutycznej może być ona nowym rodzajem radioimmunoterapii.