

STRESZCZENIE

Clopidogrel oraz donory NO i CO: badanie ich wpływu na oddziaływanie pomiędzy płytkami krwi, śródbłonkiem a komórkami nowotworowymi.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie aktywności przeciwprzerzutowej donorów NO i CO o właściwościach naczynioprotekcyjnych oraz leku przeciwplatekowego: klopidogrelu, stosowanych samodzielnie lub w skojarzeniu.

Badania *in vivo* przeprowadzono w dożylnym, jak również ortotopowym modelu przerzutującego mysiego raka gruczołu sutkowego 4T1 oraz 4T1-luc2-tdTomato. Ponadto przeprowadzono badania *in vitro* w celu dokładniejszego zbadania mechanizmów rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych w organizmie oraz badania *ex vivo* na krwi pobranej od pacjentek cierpiących na raka piersi.

Eksperymenty *in vivo* wykazały przeciwprzerutowe działanie kombinacji DETA/NO + CORM-A1 (NO + CO), jak również klopidogrelu + DETA/NO (NO + clop) w modelu dożylnym i ortotopowym. Odnotowano, że głównym mechanizmem przeciwprzerutowego działania tych związków jest normalizacja metabolizmu śródbłonka naczyniowego, podczas gdy hamowanie aktywacji płytek zaobserwowano tylko na wczesnych etapach progresji guza.

Co więcej, kombinacja NO + CO charakteryzowała się silniejszym działaniem przeciwprzerutowym na wcześniejszych etapach progresji nowotworu skutecznie zwiększając regulację perfuzji krwi guza, hamując EMT oraz hamując adhezję i migrację komórek 4T1 w eksperymentach *in vitro*, natomiast kombinacja NO + clop wykazywała przeciwprzerutowe działanie w etapach późniejszych, prawdopodobnie z powodu zwiększonej biodostępności NO.

W doświadczeniach *ex vivo* kombinacja NO + CO synergistycznie hamowała agregację płytek w PRP uzyskanych z ludzkiej krwi pacjentek cierpiących na przerzutującego raka piersi. Wykazano że kombinacja ta obniżała aktywację płytek poprzez zmniejszenie uwalniania TGF- β w płytkach krwi w doświadczeniach *ex vivo*.

Podsumowując, obie kombinacje związków zastosowane w badaniach charakteryzują się skutecznym działaniem przeciwprzerutowym na drodze normalizacji funkcji śródbłonka. Wydaje się, że zastosowanie takiej terapii w połączeniu z tradycyjnymi lekami przeciwnowotworowymi mogłoby mieć korzystny wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Co więcej, obiecujące mogłoby być również zastosowanie badanych związków w skojarzeniu z lekami stymulującymi odpowiedź immunologiczną, jednakże określenie potencjalnych korzyści działania wymaga dalszych badań.