

## **Mechanizm toksyczności nanocząstek lantanowców wobec wybranych komórek układu odpornościowego**

Bezpośrednim powodem podjęcia badań opisanych w niniejszej pracy doktorskiej jest rosnące zainteresowanie materiałami zawierającymi w swoim składzie metale lantanowców. Wraz ze wzrostem wykorzystania takich materiałów rośnie także ekspozycja organizmów żywych na te metale. Lantanowce występują w przedmiotach codziennego użytku oraz są obecne w środowisku naturalnym. Wielofunkcyjność nanocząstek zawierających w swojej strukturze lantanowce, np. materiały upkonwertujące, stanowi o ich dużym potencjale w diagnostyce i terapiach przeciwnowotworowych. Ponieważ pożądaną cechą każdego materiału do zastosowań *in vivo* jest brak jego toksyczności, głównym celem niniejszej pracy było poznanie mechanizmu toksyczności nieopłaszczonych nanocząstek fluorku gadolinu domieszkowanego jonami lantanowców  $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$ . Dokonano oceny wpływu tych nanocząstek na rzadko uwzględniane w badaniach komórki prawidłowe, ze szczególnym uwzględnieniem komórek układu odpornościowego. Ponadto, podjęto próbę redukcji toksyczności nanocząstek przez opłaszczenie ich powierzchni grupami funkcyjnymi.

Spośród przebadanych 8 prawidłowych i 4 nowotworowych linii komórkowych, nanocząstki  $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  wykazały wysoką toksyczność w stosunku do aktywnych, mysich makrofagów RAW264.7 i J774A.1. Zbadano sekwencję zdarzeń prowadzących do śmierci komórek. Wniknięcie nanocząstek do makrofagów podnosiło ich wewnątrzkomórkowe zakwaszenie, zaburzało homeostazę mitochondrialną i proces autofagii, wywołując zależną od kaspaz apoptozę. Dowiedziono, że zahamowanie zakwaszenia komórek przez chlorek amonu lub Bafilomycynę A1, redukuje apoptozę, zapobiega uszkodzeniu mitochondriów oraz wzrostowi aniorodnika ponadtlenkowego. Uzyskane wyniki sugerują, że nanocząstki uszkodzają i zaburzają prace lizosomów. Prawdopodobnie, warunki panujące w lizosomach prowadzą do uwolnienia z nanocząstek toksycznych jonów, które z uszkodzonych lizosomów trafiają do cytoplazmy indukując apoptozę.

Wykazano również, że opłaszczenie powierzchni nanocząstek  $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  grupami funkcyjnymi  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{SiO-NH}_2$  oraz PEG2000 obniża lub opóźnia ich toksyczność. Obserwowana redukcja toksyczności może wynikać z braku interakcji opłaszczonych nanocząstek z komórkami lub z zahamowaną degradacją nanocząstek w komórce.