



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz, dnia 18.09.2025 r.

Paulina Szeliska

(Imię i nazwisko kandydata)

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Dyscyplina naukowa: Nauki Farmaceutyczne

Tytuł rozprawy doktorskiej:

Ocena efektywności wybranego modelu farmakoterapii glejaków na podstawie profilowania metabolomicznego i lipidomicznego linii komórkowych tych nowotworów wyprowadzonych od pacjentów jako krok w stronę personalizacji terapii.

Streszczenie rozprawy doktorskiej:

Celem rozprawy było zintegrowanie podejścia farmako-metabolomicznego do badania glejaka o wysokim stopniu złośliwości (GBM) z naciskiem na dobre praktyki projektowania eksperymentów *in vitro* i ich translację, rozwój biokompatybilnego, wysokoprzepustowego przygotowania próbek metodą mikroekstrakcji do fazy stałej (SPME) oraz charakterystykę odpowiedzi GBM na maltolan galu (GaM) w modelach 2D i 3D. W części przeglądowej zestawiono kluczowe czynniki kształtujące profil metaboliczny komórek GBM (format hodowli, hipoksja, skład pożywki) oraz omówiono techniki przygotowania próbek i platformy analityczne sprzyjające rzetelnej ekstrapolacji *in vitro*–*in vivo*. W części metodycznej zaprojektowano i zweryfikowano zmodernizowany system biokompatybilnego, wielokrotnego i w pełni inkubatorowego pobierania próbek z płytek 96-dołkowych, zgodny z zasadami zielonej chemii i skalowalny do badań farmakologicznych. W części badawczej oceniono działanie GaM w liniach klasycznych (A-172, U-87 MG) oraz wyprowadzonych od pacjentów (3005, 3019, 3034, 3048, 3073) hodowanych w 2D i 3D, łącząc modelowanie krzywych dawka–odpowiedź (IC10/IC50/IC90), oznaczenie receptora dla transferyny (ang. Transferrin Receptor, TFRC), pomiar zużycia tlenu (ang. Oxygen Consumption Rate, OCR) oraz metabolomikę z wykorzystaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS).

GaM obniżał żywotność we wszystkich modelach, przy czym w 3D obserwowano prawostronne przesunięcie krzywych (wyższe IC) oraz silniejsze tłumienie OCR, co wskazuje na większą tolerancję mikrootoczenia 3D i nasilony stres mitochondrialny. Zależność między wyjściowym poziomem TFRC a wrażliwością na GaM była widoczna w 2D (istotna korelacja z IC50), lecz zanikała w 3D, co potwierdza zależny od kontekstu charakter biomarkerów żelazowych. Analizy wielowymiarowe wykazały, że dominujące źródło wariacji różni się między liniami (efekt leczenia w 3005/3048, efekt formy hodowli w 3019/3034, efekt czasu w A-172/U-87 MG/3073). Obserwowane zmiany profili metabolomicznych obejmowały głównie tryptofan, metioninę, uracyl i allantoinę, co wskazuje na skoordynowane zakłócenia w szlakach aminokwasowych, jednowęglowych/nukleotydowych i redoks równoległe z dysfunkcją mitochondrialną. Łącznie wyniki dowodzą, że wymiar hodowli jest kluczową determinantą odpowiedzi na GaM, a zestawienie OCR z metabolomiką w modelach 3D i liniach wyprowadzonych od pacjentów dostarcza bardziej predykcyjną ocenę skuteczności i mechanizmu działania. Ponadto, zaproponowana metoda SPME, która charakteryzuje się prostotą w zastosowaniu i jest bardziej ekologiczna, umożliwia łatwą integrację z hodowlami komórkowymi i tradycyjnymi testami, co ułatwia projektowanie badań łączących farmakologię z metabolomiką.

Słowa kluczowe: maltolan galu, glejak wielopostaciowy, hodowla 3D, mikroekstrakcja w fazie stałej, farmakometabolomika.

.....Paulina.....Felisha.....
(czytelny podpis doktoranta)