

Streszczenie

Siatkówczak, czerniak naczyńówki oraz glejak złośliwy nerwu wzrokowego należą do najczęstszych i najbardziej złośliwych nowotworów oka. Chociaż istnieje wiele sposobów leczenia tych nowotworów, każdy z tych sposobów posiada wiele wad. Z tego powodu nadal istnieje ogromna potrzeba rozwijania nowych metod leczenia wymienionych nowotworów oka.

Repozycja leków to próba użycia znanych i sprawdzonych leków stosowanych z powodzeniem do leczenia określonych chorób w celu leczenia innych chorób. Dużym plusem repozycji jest to iż lek przeszedł testy toksyczności i ryzyko niepowodzenia z powodu skutków obocznych jest niewielkie. W niniejszej pracy wybrałam do analizy trzy leki: AICAR, lek używany u pacjentów po zawale serca w celu poprawy wydolności; przeciwcukrzycowy lek metforminę oraz werteporfinę (VP) bez aktywacji światłem. VP jest lekiem stosowanym w terapii fotodynamicznej. Jako fotouczulacz VP wymaga aktywacji światłem i w takiej formie jest stosowany do leczenia neowaskularyzacji podsiadkówkowej obecnej w zwyrodnieniu plamki ocznej. Zbadałam uprzednio nieznaną potencjał tych leków do hamowania rozwoju trzech najbardziej złośliwych nowotworów oka. Badałam efekt tych leków na takie procesy związane z nowotworzeniem jak: proliferacja i żywotność komórek, cykl komórkowy, poziom ekspresji onkogenów i genów supresorowych, angiogenezę i nacieki zapalne.

W niniejszej pracy wykazałam w doświadczeniach *in vitro*, iż wszystkie trzy leki są silnymi inhibitorami wzrostu komórek rakowych w porównaniu do komórek niezmiennych nowotworowo, oraz że działają w sposób dawkozależny. Dodatkowo, używając modelu *in vivo* (myszy z defektem immunologicznym) wykazałam, iż AICAR w sposób znaczący hamuje wzrost guzów. Metformina oraz VP nie wykazały tak silnych właściwości hamujących *in vivo*, chociaż na poziomie molekularnym wydawały się kontrolować niektóre procesy związane z rozwojem nowotworów jak angiogeneza czy aktywacja ścieżki sygnałowej zależnej od mTOR. Zaobserwowałam także, że VP wykazuje synergizm w hamowaniu wzrostu komórek nowotworowych w połączeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak winkrystyna, karboplatyna, doksorubicyna, topotekan czy melfalan. Zatem wprowadzenie VP do obecnych protokołów chemioterapeutycznych mogłoby spowodować zmniejszenie dawki tych chemioterapeutyków i zredukować ich skutki uboczne. Te wyniki sugerują, iż repozycja wymienionych leków może być skutecznym i stosunkowo bezpiecznym sposobem leczenia złośliwych nowotworów oka.