

Streszczenie

Temat rozprawy doktorskiej:

Wybrane materiały grafenowe jako czynniki modulujące szlaki apoptotyczne i sygnalizację zewnątrzkomórkową w komórkach glejaka IV stopnia in vitro

Selected graphene materials as modulating factors of apoptotic pathways and extracellular signaling in glioma grade IV in vitro

Wybrane materiały grafenowe jako czynniki modulujące szlaki apoptotyczne i sygnalizację zewnątrzkomórkową, w komórkach glejaka IV stopnia *in vitro*

Glejaki IV stopnia (GBM) jest złośliwym, pierwotnym nowotworem mózgu pochodzenia astrocytarnego. Grafen ma doskonałą strukturę sieci krystalicznej, hybrydyzację atomową sp² i liczne, ważne z punktu widzenia zastosowań w medycynie właściwości. Istotną modyfikacją pochodnych grafenu jest zmniejszenie zawartości tlenu (grup hydroksylowych, karboksylowych, epoksydowych) w rGO w stosunku do materiału wyjściowego jakim jest GO, co skutkuje wzrostem zdelokalizowanych elektronów na powierzchni płatków. Celem pracy było zbadanie i porównanie wpływu wybranych form alotropowych węgla (rGO i GN) na toksyczność, związany z tym szlak aktywacji apoptozy oraz cykl komórkowy, sygnalizację związaną z funkcjonowaniem błony komórkowej oraz w związku z tym modulacji mechanizmów adhezji i migracji wobec komórek nowotworowych glejaka IV stopnia i komórek prawidłowych. Materiał badawczy stanowiły hydrokoloidy płatków grafenu (GN/ExF) oraz zredukowanych tlenków grafenu (rGO/Term, rGO/ATS i rGO/TUD). Uzyskane wyniki wykazały, że badane materiały grafenowe i ich pochodne działają cytotoksycznie na komórki nowotworowe indukując apoptozę, w szczególności na drodze zależnej od mitochondriów. Ponadto wykazano zmiany w ekspresji genów kanałów jonowych zależnych od napięcia (*clcn3*, *nalc1* i *kcne4*) świadczące o możliwości modulacji sygnałów bioelektrycznych za pomocą materiałów węglowych. Co więcej płatki GN i rGO istotnie obniżyły ekspresję zewnątrzkomórkowych receptorów (uPar, CD105) oraz białek FAK i β-kateniny, co spowodowało obniżenie ruchliwości i migracji komórek U87. Silniejsze działanie cytotoksyczne i modulujące płatków rGO w porównaniu do GN może zależeć od obecności i rodzaju grup funkcyjnych zawierających tlen oraz zdegenerowanych połączeń między węglami i w konsekwencji zwiększonej hydrofilowości, która ułatwia kontakt z błoną komórkową, a tym samym działanie przeciwnowotworowe.

Słowa kluczowe: glejak, grafen, zredukowany tlenek grafenu, apoptoza, kanały jonowe, receptory zewnątrzkomórkowe, migracja, adhezja

Selected graphene materials as modulating factors of apoptotic pathways and extracellular signaling in glioma grade IV *in vitro*

Stage IV glioblastoma (GBM) is a malignant primary brain tumor of astrocytic origin. Graphene has an excellent crystal lattice structure, sp² atomic hybridization and numerous properties important from the point of view of medical applications. An important modification of graphene derivatives is the reduction of the oxygen content (hydroxyl, carboxyl, epoxide groups) in rGO in relation to the starting material which is GO, which results in an increase in delocalized electrons on the surface of the flakes. The aim of the study was to investigate and compare the effect of selected carbon allotropes (GN and rGO) on toxicity, the related pathway of apoptosis activation and the cell cycle, signaling related to the functioning of the cell membrane and, therefore, modulation of the mechanisms of adhesion and migration towards stage IV glioblastoma cancer cells and normal cells.

The research material consisted of hydrocolloids of graphene flakes (GN/ExF) and reduced graphene oxides (rGO/Term, rGO/ATS and rGO/TUD). The obtained results showed that the studied graphene materials and their derivatives have a cytotoxic effect on cancer cells by inducing apoptosis, in particular in the mitochondria-dependent way. In addition, changes in the expression of voltage-dependent ion channel genes (*clcn3*, *nalcn* and *kcne4*) were demonstrated, indicating the possibility of modulation of bioelectrical signals with carbon materials. Moreover, GN and rGO flakes significantly reduced the expression of extracellular receptors (uPar, CD105) as well as FAK and β -catenin proteins, which resulted in reduced mobility and migration of U87 cells. The stronger cytotoxic and modulating effect of rGO flakes compared to GN may depend on the presence and type of oxygen-containing functional groups and degenerate connections between carbons and, consequently, increased hydrophilicity, which facilitates contact with the cell membrane, and thus anticancer activity.

Key words: glioma, graphene, reduced graphene oxide, apoptosis, ion channels, extracellular receptors, migration, invasiveness

Janusz Szepietowski