

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA**  
**WYDZIAŁ CHEMICZNY**  
**KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ,**  
**BIOORGANICZNEJ I BIOTECHNOLOGII**

**Ali Maruf, M.Eng.**

# **ROZPRAWA DOKTORSKA**

Przewodnik po monotematycznym cyklu publikacji

*Nanożele uwalniające trehalozę do stymulacji autofagii*

**Promotor: prof. dr hab. inż. Ilona Wandzik**

**Promotor pomocniczy: dr inż. Małgorzata Milewska**

**Gliwice 2024**

## Streszczenie

Autofagia to zależny od lizosomów proces polegający na kontrolowanym rozkładzie niepotrzebnych i uszkodzonych składników wewnątrzkomórkowych. Wiele zaburzeń u ludzi jest silnie skorelowanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem autofagii. Liczne badania wykazały, że naturalnie występujący disacharyd - trehaloza, wykazuje zdolność do indukowania autofagii. Niestety, ze względu na wysoką hydrofilowość oraz podatność na hydrolizę enzymatyczną trehaloza charakteryzuje się niską biodostępnością. Alternatywą dla wolnej trehalozy, mającą zwiększać jej skuteczność, mogą być nanonośniki zawierające chemicznie skoniugowaną lub fizycznie spułapkowaną trehalozę.

Niniejszą rozprawę doktorską stanowi cykl artykułów dotyczących syntezy, charakterystyki oraz zastosowania nanożeli uwalniających trehalozę jako potencjalnych nośników trehalozy do stymulacji autofagii. W pierwszej kolejności opracowano sposób syntezy nanożeli za pomocą fotoinicjowanej polimeryzacji wolnorodnikowej prowadzonej w odwróconej miniemulsji. Trehaloza została kowalencyjnie skoniugowana z siecią polimerową nanożeli poprzez wiązanie estrowe, którego specyficzna lokalizacja umożliwia hydrolizę w warunkach fizjologicznych, w wyniku czego uwalnia się trehaloza. Na uwalnianie trehalozy duży wpływ ma skład nanożeli, ładunek sieci i pH środowiska. Uwalnianie nie jest natomiast zależne od stężenia nanożeli. Nanożele uwalniające trehalozę mają kulisty kształt, średnicę hydrodynamiczną w zakresie od 57 do 266 nm oraz dodatni lub ujemny potencjał zeta zależny od ładunku wbudowanych ugrupowań jonowych. Najlepsze z opracowanych nanożeli charakteryzują się wysoką zawartością trehalozy (~50% w/w), są stabilne koloidalnie, dobrze wchłaniane przez komórki, nie są cytotoksyczne, oraz nie powodują hemolizy. Badania biologiczne potwierdziły, że opracowane nanożele działają stymulująco na proces autofagii. Pierwsze badanie wykazało, że nanożele mogą stymulować autofagię *in vivo* w dwóch organizmach modelowych: transgenicznym danio przęgowym oraz larwach *Drosophila*. W drugim badaniu wykazano, że stymulacja autofagii przez nanożele korzystnie wpływa na redukcję blaszki miażdżycowej w mysim modelu miażdżycy. Opracowane nanożele stanowią nowy rodzaj nanonośników zawierających trehalozę i można je uznać za znaczące osiągnięcie w tej dziedzinie, ponieważ dotychczas nie opracowano sposobu kowalencyjnego związania trehalozy z nanonośnikiem, tak by umożliwić jej późniejsze uwalnianie w środowisku o pH 7.4. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki badań nad stymulacją autofagii, opracowane nanożele mogą przyczynić się do dalszego rozwoju skutecznej strategii dostarczania trehalozy w leczeniu chorób związanych z zaburzeniami autofagii.