

Streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim:

Regeneracja tkanek, jak wiele procesów życiowych podlega regulacji epigenetycznej. Inhibitory epigenetyczne umożliwiają odblokowanie ekspresji genów wyciszonych epigenetycznie. Celem tej pracy było opracowanie formułacji leków małocząsteczkowych z nośnikiem alginianowym pobudzających regenerację tkanek poprzez aktywację genów istotnych w jej mechanizmach. Jako substancje czynne wybrałam zebularynę, inhibitor metylotransferazy DNA, i regulator transkrypcji, kwas retinowy. Do badania odpowiedzi regeneracyjnej, wykorzystałam model uszkodzenia małżowiny usznej u myszy. Formułacje zebularyny i kwasu retinowego przygotowałam stosując opracowaną przeze mnie metodę opartą na użyciu młyna kulowego. Obserwacje mikroskopowe wykazały, że zebularyna tworzyła jednorodną formułację z 2% alginianem sodowym, podczas gdy kwas retinowy, praktycznie nierozpuszczalny w roztworach wodnych, rozpraszał się w postaci drobnych kryształów. Stopniowa absorpcja nośnika wizualizowana za pomocą przeżyciowej ultrasonografii może wyjaśnić podskórną uwalnianie związków czynnych i obserwowaną regenerację małżowiny usznej. Badania na poziomie molekularnym polegające na oznaczeniu aktywności genów o potencjalnym znaczeniu w gojeniu się ran i regeneracji ujawniły dynamiczne czasoprzestrzenne odpowiedzi transkrypcyjne w regenerujących się tkankach i znaczący wpływ terapii epigenetycznej.