

## **Działanie inhibitorów kinazy JAK - badania na lipidowym modelu nabłonka jelita ukierunkowane na poprawę terapii przeciwzapalnej.**

Olimpia Wołodkiewicz

Kierownik: **dr Michalina Zaborowska-Mazurkiewicz**

Kinazy Janusowe (JAK) odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów związanych z odpowiedzią zapalną, co czyni je istotnym celem terapeutycznym w leczeniu chorób zapalnych jelit takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna [1]. Celem pracy jest ocena interakcji wybranych inhibitorów JAK (Ruxolitiniu, Upadacitinibu oraz Pacritinibu) z lipidowym modelem nabłonka jelita. Lepsze zrozumienie mechanizmów działania leków oraz ich stopnia penetracji przez błony może przyczynić się do poprawy skuteczności terapii przeciwzapalnej.

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem monowarstw sfingomieliny i fosfatydyloseryny, ponieważ są to kluczowe lipidy wchodzące w skład błon komórkowych jelit oraz występują zarówno w zdrowych błonach lipidowych, jak i w tych objętych stanem zapalnym [2]. Badania obejmują także przygotowanie i charakterystykę wieloskładnikowych monowarstw lipidowych w stosunkach molowych POPC:POPE:SM 4:4:3 oraz POPC:POPE:DMPS 4:4:2.

Wpływ wybranych leków na monowarstwy zbadano stosując techniki oparte na metodzie Langmuira i jej pochodnych. Jako metodę komplementarną wykorzystano mikroskopię kąta Brewstera. Oceniono wbudowywanie się leków w monowarstwy analizując zmiany powierzchni przypadającej na pojedynczą cząsteczkę oraz zmiany ciśnienia powierzchniowego w czasie. Zastosowano również metodę pomiaru potencjału powierzchniowego, która pozwala na analizę zmian w orientacji molekularnej i zmian w momentach dipolowych lipidów, dostarczając dokładnych informacji na temat wpływu leków na modelowe błony [3].

Wyniki pokazują, że sposób oddziaływania badanych leków z błonami lipidowymi wykazuje istotne różnice, co może przekładać się na ich zróżnicowaną biodostępność oraz efektywność terapii. Istotna jest analiza oddziaływania leków z monowarstwami przy ciśnieniu wynoszącym 30 mN/m, ponieważ taka wartość ciśnienia najlepiej odzwierciedla warunki fizjologiczne panujące w błonach lipidowych ludzkiego jelita [4]. Badania pokazują, że wraz z rosnącym charakterem hydrofobowym leku rośnie jego zdolność do wbudowywania się w warstwę, co skutkuje utworzeniem warstw o większym stopniu płynności. Przeprowadzone badania wskazują na znaczenie analizy interakcji lek-błona w dążeniu do skutecznych terapii przeciwzapalnych.

### Literatura:

- [1] Kardynał A., Inhibitory kinaz JAK – zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, MTZ Clinical Research. 2020.
- [2] Boldyreva L. V., Morozova M. V., Saydakova S. S., Kozhevnikova E. N., Fat of the Gut: Epithelial Phospholipids in Inflammatory Bowel Diseases, International Journal of Molecular Sciences, Inflammatory Bowel Diseases: Pathogenesis and Future Developments. 2021.
- [3] Sęk A., Rola związków powierzchniowo czynnych w modyfikacji wybranych właściwości modelowych błon biologicznych, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2022.

[4] Eeman M., Deleu M., B A S E From biological membranes to biomimetic model membranes. 2010.