

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Zanim nowa substancja trafi na półki w aptekach musi zostać kompleksowo scharakteryzowana pod kątem chemicznym, a następnie przejść pomyślnie testy biologiczne *in vitro*, toksykologiczne na zwierzętach doświadczalnych (badania przedkliniczne) oraz trzy fazy badań klinicznych z udziałem pacjentów. Poza ciężką pracą wielu zespołów badawczych oraz aspektami finansowymi, istnieje jeszcze jeden kluczowy składnik - opracowanie oryginalnych cząsteczek chemicznych o działaniu terapeutycznym. Na czym więc polega projektowanie i poszukiwanie nowych leków? Jaką drogę przechodzą związki chemiczne od pomysłu do apteki? Na początku tego procesu podstawowym problemem jest wybór celu biologicznego i jednostki chorobowej, na które lek ma oddziaływać. Szczepionki, antybiotyki, substancje naturalne czy choćby proste związki chemiczne takie jak aspiryna na przestrzeni lat zmieniały oblicze farmakoterapii. Natura jednak nie znosi próżni i w XXI wieku w szybkim tempie pojawiają się nowe wyzwania medycyny, do których należą m.in. nowotwory. Wynika to przede wszystkim z tego, że oprócz cech tej choroby tj. heterogenności i inwazyjności, ogromnym problemem klinicznym w przypadku standardowego leczenia chemioterapeutykami jest wzrost oporności wielolekowej komórek nowotworowych, która może wynikać zarówno z uwarunkowań genetycznych, jak i bezpośrednio wiązać się z prowadzonym leczeniem. W związku z tym „rozpoznanie przeciwnika” może pomóc w skutecznej walce i opracowaniu nowych możliwości terapeutycznych.

Jedną z takich strategii medycznych jest terapia fotodynamiczna (PDT), która w ostatnich latach wchodzi do głównego nurtu leczenia nowotworów. PDT umożliwia niszczenie komórek nowotworowych przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych leżących w otoczeniu guza. Zlokalizowany w guzie światłoczuły lek (fotosensybilizator) pochłania światło o odpowiedniej długości fali i zdolny jest do przekazania energii lub przeniesienia elektronu na tlen cząsteczkowy obecny w każdej komórce organizmu. Skutkuje to generowaniem reaktywnych form tlenu, które powodują zniszczenie tkanki nowotworowej. Nasz zespół w ramach wieloletnich badań nad nowymi lekami do PDT prowadzonych we współpracy z Uniwersytetem w Coimbrze (Portugalia), doprowadził jeden z badanych związków (Luz11) do I fazy badań klinicznych. Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (WHO) nadała mu nazwę INN (międzynarodowa nazwa niezarejestrowana) - Redaporfin. Obecnie Redaporfin znajduje się w II fazie badań klinicznych. Nasze dotychczasowe doświadczenie i badania nad zrozumieniem mechanizmów odpowiedzialnych za efektywność PDT pozwoliło na zaprojektowanie biblioteki nowych leków, które chcemy poddać dalszym badaniom pod kątem ich skuteczności wobec nowotworów bardziej inwazyjnych, opornych na chemioterapię i PDT. W celu przezwyciężenia mechanizmów oporności dokonamy odpowiednich modyfikacji strukturalnych oraz wykorzystamy nowoczesne nośniki - nanocząstki i micelle polimerowe. Te bardzo małe nośniki będą wnikać do tkanki nowotworowej łatwiej niż do tkanek prawidłowych, dzięki występującym w guzach nowotworowych zjawisku zwiększonej przepuszczalności błony komórkowej i retencji. Wykorzystamy również zjawisko obniżonego pH w guzach nowotworowych w stosunku do pH tkanek prawidłowych. Przez zastosowanie nanocząstek wrażliwych na pH środowiska, uzyskamy przedłużone uwalnianie leku. Dzięki temu, poprawimy selektywność terapii, efektywność oraz umożliwimy celowane dostarczenie leku.

Modyfikując strukturę chemiczną potencjalnych leków wybierzemy fotosensybilizatory, które będą również odpowiedzią na kolejne zagrożenie naszych czasów - oporności drobnoustrojów patogennych skuteczne leczenie. Fotodynamiczna inaktywacja mikroorganizmów stanowi obiecujące uzupełnienie terapii antybiotykami przede wszystkim poprzez możliwość eliminowania powstałej oporności. W tym kontekście stosując metody inżynierii genetycznej i biologii molekularnej opracujemy nowe podejście do monitorowania infekcji bakteryjnych w czasie rzeczywistym, oparte na charakterystycznej bioluminescencji komórek bakteryjnych w postaci wygenerowanych ran *in vivo* i sprawdzimy efektywność badanych leków wobec zakażeń bakteryjnych. Wyniki naszych badań nie tylko dostarczą wiedzy na temat zależności strukturalno-aktywność biologiczna (SAR) potencjalnych leków do terapii fotodynamicznej, ale również pozwolą zrozumieć mechanizmy leko- i antybiotykoodporności oraz zaproponować możliwości ich przezwyciężenia. W wyniku przeprowadzonych badań obejmujących podstawowe etapy procesu rozwoju leków, spośród biblioteki modyfikowanych związków chemicznych wyselekcjonujemy struktury najbardziej obiecujące, mogące w przyszłości znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej.