

Zastosowanie nowoczesnych technik analitycznych do badań interdyscyplinarnych przyczyniło się do swoistej rewolucji w zakresie nauk przyrodniczych. Umożliwiło, m.in. monitorowanie procesów takich jak biotransformacja czy dystrybucja związków wewnątrz organizmu żywych. Stosowane metody pozwoliły również na potwierdzenie zależności istotnych z punktu widzenia diagnostyki medycznej i leczenia. Ogromne postępy w zrozumieniu mechanizmów zachodzących zjawisk oraz reakcji biochemicznych leków u ich podstaw, przyspieszyły rozwój nauk stosowanych, przede wszystkim medycyny i farmacji.

Dalszy postęp nauk podstawowych (m. in. biologii systemowej) wymaga przeprowadzenia bardziej wnikliwych badań dedykowanych mechanizmom reakcji biochemicznych. W ostatnich latach obserwuje się wzmożone zainteresowanie zestawianiem i porównywaniem wyników uzyskanych za pomocą różnych technik badawczych w celu wyjaśnienia mechanizmów reakcji. Najczęściej stosowane podejścia bazują na określeniu zawartości i zależności pomiędzy wszystkimi białkami, kwasami nukleinowymi i metabolitami obecnymi w komórce. Poszczególne klasy związków znajdują się w obrębie zainteresowań badawczych kolejno proteomiki, transkryptomiki i metabolomiki.

Przedstawiony projekt dotyczy jednego z zagadnień typowych dla ostatniej z wymienionych nauk - profilowania metabolicznego. Technika ta zakłada identyfikację jak największej liczby metabolitów (związków o masie mniejszej od założonej, najczęściej 1 kDa), związanych wspólnym szlakiem metabolicznym. W przypadku planowanych badań wspólny szlak metaboliczny jest konsekwencją przyjęcia ksenobiotyku, czyli substancji niewystępującej naturalnie wewnątrz organizmu ani w spożywanym pokarmie. W związku z tym, że za podstawowym organem odpowiadającym za metabolizm substancji obcych jest wątroba, eksperymenty dotyczą badań reakcji, w których uczestniczą głównie enzymy występujące w jej komórce (hepatocytach). Zastosowane zostaną dwa typy układów - *in vitro* oraz *in vivo*. W pierwszym stosowane będą elementy pochodzące z komórek w wątrobie ludzkiej odpowiadające za poszczególne etapy metabolizmu. W drugim - leki podane zostaną organizmowi modelowemu (szczurom), a analizie poddany zostanie mocz zwierzęty. Wszystkie próbki przeanalizowane zostaną za pomocą nowoczesnych technik analitycznych, umożliwiając ich rozdzielenie związków o bardzo zbliżonej budowie, nawet występujących w ilościach śladowych. Analiza wyników uzyskanych dla obu układów pozwoli na wskazanie głównych metabolitów badanej substancji. Uzyskane informacje mogą posłużyć do zaproponowania szlaków metabolicznych poszczególnych związków, dla których dotychczas nie ukazały się żadne dane literaturowe. Dodatkowo, mogą stanowić podstawę dalszych badań ukierunkowanych na poznanie metabolizmu związków o zbliżonej strukturze, interakcji lek-lek czy tzw. profilowania reakcji (czyli ustalenia enzymów biorących udział w reakcji na podstawie stosunku otrzymanych metabolitów).

Celem przedstawionego projektu jest zbadanie metabolizmu trzech grup substancji pozostających w trakcie badań klinicznych (ew. przedklinicznych) lub wycofanych na dowolnym etapie poprzedzającym oficjalne wprowadzenie leków na rynek. Związki te testowane były pod kątem zastosowania w terapii różnego rodzaju schorzeń - m.in. osteoporozy, cukrzycy, zespołu metabolicznego, niedokrwistości czy nowotworów. Cechą wspólną wybranych substancji jest to, że należą one do najnowszej generacji leków, zaprojektowanych w taki sposób, aby oddziaływały wyłącznie na wybrany receptor. W założeniu, miało to doprowadzić do zmniejszenia dawek efektywnych (wywołujących określony efekt leczniczy), a w konsekwencji również działań niepożądanych. Tymczasem, spowodowało wzrost zainteresowania ze strony sportowców (również amatorów) oraz osób dążących do utraty wagi lub poprawy muskulatury bez zwiększenia aktywności fizycznej. Wynikające z tego zagrożenie dla życia lub zdrowia związane jest z niedostatecznym rozpoznaniem potencjalnych efektów niepożądanych oraz przyjmowania związków bez konsultacji z lekarzem. Nie należy również zapominać, że stosowanie leków w celach niemedyceńskich bardzo często prowadzi do zwiększania dawek wyszczepionych testowanych podczas badań klinicznych lub równoległego stosowania kilku substancji, co znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zważywszy na to, że podane związki najczęściej są dostępne w sprzedaży na kilka lat przed zakończeniem badań klinicznych, istnieje potrzeba jak najszybszego opracowania procedur analitycznych na potrzeby diagnostyki, analizy antydopingowej oraz toksykologicznej. Informacje zebrane podczas realizacji projektu, jak również opracowane procedury analityczne mogą stanowić podstawę rozwoju procedur przydatnych w wymienionych powyżej typach analizy.

Innowacyjny aspekt projektu wynika z prowadzenia badań nad substancjami, o których metabolizmie brakuje informacji w literaturze przedmiotu. Poza tym, tematyka projektu mieści się w zakresie ciągle rozwijającej się nauki, jaką jest metabolomika. Dodatkowo, informacje zebrane podczas realizacji projektu mogą zostać wykorzystane na potrzeby innych badań. W szczególności tych dotyczących projektowania leków, przewidywania szlaków metabolicznych, oceny toksyczności czy badania mechanizmów uzależnienia. Badania porównawcze metabolitów uzyskanych w układach *in vitro* i *in vivo* pozwolą na wytypowanie markerów wiadczących o zażywaniu analizowanych leków. Procedury opracowane w trakcie realizacji prezentowanego projektu, mogą mieć istotne znaczenie dla rozwoju procedur analitycznych na potrzeby m.in. diagnostyki medycznej, analizy toksykologicznej czy antydopingowej. Jednakże ani dostosowanie procedur do wymagań danego typu analizy, ani weryfikacja i udokumentowanie ich poprawności nie są planowane na żadnym etapie realizacji projektu.