

## **Streszczenie – wersja popularna**

Zastosowanie terapii genowej i celowane dostarczanie leków to dwa wyzwania współczesnej medycyny mające ogromne znaczenie np. w nowych metodach zwalczania nowotworów. Do ich realizacji niezbędne są niewirusowe związki nośnikowe spełniające wysokie wymagania farmakodynamiczne. Dlatego w naukach biomedycznych podejmuje się liczne próby zaprojektowania nowych nanocząsteczkowych substancji nośnikowych, w tym dendrymerów i dendronów, do zastosowania w terapii genowej. Są to najczęściej polikationowe makrocząsteczki, które tworzą supramolekularne kompleksy z fragmentami RNA, i mogą wprowadzić je do jądra komórki po to aby "naprawić/skorygować" jej niektóre funkcje. Bada się wiele takich związków ale z różnych powodów do tej pory żaden z nich nie został doprowadzony to etapu badań klinicznych. Celem terapeutycznym w obecnym projekcie są jedne z najbardziej opornych typów nowotworów centralnego układu nerwowego – glejaki.

Celem obecnego projektu jest zaprojektowanie, synteza i optymalizacja struktury dimerycznych amfifilowych, membrano-aktywnych peptydowych dendronów (BIDEND), połączonych biodegradowalnym łącznikiem organicznym, o strukturze promującej tworzenie kompleksów z modelowym dupleksem siRNA poprzez oddziaływania z dwoma kolejnymi małymi bruzdami. Badane będzie jego zastosowania jako nanonośnika siRNA lub leków w terapii glejaków. Struktura dimerów rozgałęzionych związków (dendronów) zaproponowana w obecnym projekcie jest sumą kilku najważniejszych koncepcji eksplorowanych obecnie w tej dziedzinie. Mamy nadzieję, że dadzą wartość dodaną w postaci przydatnych w terapii glejaków lepszych, mniej toksycznych, inteligentnie działających nanonośników, do zastosowania w terapii genowej lub do celowanego podawania leków onkologicznych.

Dendrony to związki peptydowe o strukturze rozgałęzionej, których cechą szczególną jest możliwość umieszczenia w sposób kontrolowany podczas syntezy chemicznej grup funkcyjnych o różnych cechach biologicznych, dających szansę na otrzymanie cząsteczek o pożądanych właściwościach. Tytułowe BIDEND mogą składać się z takich samych lub różnych dendronów i będą miały wiązania chemiczne, które ulegną w komórce biodegradacji pod wpływem obniżonego pH (hydrazony) lub na skutek naturalnej obecności w komórce substancji redoks-aktywnych, np. glutationu (układ disiarczkowy). Uwolniony kationowy dendron jest mniej toksyczny, będzie powodował łatwiejszą destrukcję endosomu i lepsze uwalnianie siRNA, a więc powinien mieć wyższą wydajność transfekcji. Dodatkową zaletą tych makrocząsteczek może być również możliwość dopasowania długości i struktury liniowego łącznika w celu zwiększenia ich własności kompleksujących siRNA.

Prace polskiego zespołu będą skoncentrowane na projektowaniu i syntezie amfifilowych peptydowych dendronów 1-szej lub 2-giej generacji oraz łączników zawierających ugrupowania biodegradowalne a następnie opracowanie strategii ich aranżacji w dimeryczne układy. Do najważniejszych zadań należy opracowanie efektywnych metod syntezy na żywicy i w roztworze dendronów, dobór linkera o odpowiedniej długości i strukturze aby zoptymalizować własności kompleksujące siRNA i przechodzenie kompleksu poprzez bariery biologiczne a także jego biodegradowalność. Wstępna ocena własności kompleksujących i podatności cząsteczek na biodegradację zostanie wykonana wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) spektrometrii mas (MS) lub spektroskopii UV.

Założenia projektu będą weryfikowane przez współpracującą grupę partnera zagranicznego - prof. nauk medycznych Valentin Ceña z University of Castilla-La Mancha. Badane będą właściwości cytotoksyczne, kompleksujące i ochronne nośników BIDEND, mechanizmy ich przechodzenia do komórek glejaka oraz wydajność transfekcji. Prof. Ceña od lat prowadzi badania nad terapią nowotworów układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania dendrymerów i dendronów jako bionośników w terapii genowej. Dodatkowo, projekt ma na celu wzmocnienie współpracy między 2 zespołami międzynarodowego konsorcjum, które powstało w roku 2014 i ma na celu przygotowanie założeń i opracowanie wstępnych wyników przyszłego wniosku grantowego finansowanego z funduszy Unii Europejskiej; panel EuroNanoMed.