

Choroby układu krążenia stanowią zróżnicowaną grupę schorzeń, która w ostatnich latach zajmuje **pierwsze, niechlubne miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie**, dyskredytując tym samym choroby nowotworowe. Aktualne realia życia przyczyniły się do obniżenia wieku pacjentów z pierwszymi objawami niewydolności układu żylnego. Do grupy tych chorób można zaliczyć między innymi zakrzepicę, której główną przyczyną jest tworzenie się skrzepu w miejscu uszkodzenia nabłonka wyścielającego żyłę w wyniku przewlekłej reakcji zapalnej. Prowadzi to do zmniejszenia światła naczynia krwionośnego, co może utrudnić ukrwienie zmienionego chorobowo fragmentu organizmu. W groźniejszych przypadkach skrzep może ulec oderwaniu i doprowadzić to zatoru tętnicy płucnej, w następstwie czego może dojść do zgonu.

Choroby układu oddechowego zajmują 3 pozycję w statystykach umieralności zaraz po chorobach układu krążenia i nowotworach. Wśród tej klasy schorzeń możemy wyróżnić astmę oskrzelową, pylicę płuc, mukowiscydozę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCh) oraz alergie oddechowe. U podłoża tych chorób leży uszkodzenie tkanki płuc w wyniku przewlekłego stanu zapalnego, zwiększającego jej przepuszczalność dla składników krwi stymulujących rozrost pewnych klas komórek m.in. fibroblastów. Konsekwencją tej sytuacji jest zmniejszenie światła dróg oddechowych i niewydolność tego układu.

Obie grupy chorób łączy wspólny mianownik jakim jest trombina. To osoczowe białko pełni rozmaite funkcje w organizmie począwszy od katalizowania najważniejszej reakcji kaskady krzepnięcia krwi – przekształcania fibrynogenu w fibrynę, poprzez udział w angiogenie, skończywszy na zdolności stymulacji proliferacji i migracji rozmaitych typów komórek m.in. komórek nabłonkowych oraz fibroblastów. **W związku z tym trombina wydaje się być doskonałym celem terapii przeciwzakrzepowej oraz przeciwproliferacyjnej.** Przedstawicielem kwasów nukleinowych, który ma udowodnione działanie antytrombinowe jest aptamer wiążący trombinę (z ang. thrombin binding aptamer, TBA). Jest to cząsteczka DNA, zdolna do inhibicji aktywności trombiny poprzez związanie się z jej miejscem zewnętrznym I.

Celem nadrzędnym niniejszego projektu jest zbadanie wpływu wprowadzenia reszt modyfikowanych pochodnych kwasów nukleinowych o zwiększonej labilności pierścienia rybozy (z ang. *unlocked nucleic acids*, UNA) w określonych pozycjach cząsteczki TBA na jej stabilność termodynamiczną, strukturę oraz właściwości biologiczne. Zastosowanie kwasów nukleinowych w celach terapeutycznych jest niezwykle korzystne ze względu na ich odwracalność działania oraz stosunkowo łatwą produkcję. Co więcej, powyższe właściwości można poprawiać poprzez wprowadzanie modyfikacji szkieletu cukrowego oraz zasady heterocyklicznej. W związku z powyższym oczekujemy, że **proponowane w projekcie badania** nie tylko wpłyną na **poszerzenie wiedzy z zakresu badań nad wpływem modyfikacji na właściwości fizykochemiczne i biologiczne kwasów nukleinowych, ale również przyniosą potencjalne korzyści terapeutyczne.** Realizacja powyższych zadań badawczych przyczyni się do dokładnego poznania istotnych procesów i mechanizmów na poziomie molekularnym, umożliwi to opracowanie nowych związków odznaczających się większą skutecznością działania antykoagulacyjnego i antyproliferacyjnego, co może stanowić olbrzymi wkład w poprawienie efektywności dostępnych metod terapeutycznych. **Co więcej, po raz pierwszy zostanie podjęta próba wykorzystania TBA do inhibicji proliferacji ludzkich fibroblastów płuc.** Proponowane badania wpisują się idealnie we współczesny trend projektowania i syntezy związków o potencjalnych aplikacjach terapeutycznych.