

Popularnonaukowy opis badań

Chemio- oraz radioterapia to obecnie najczęściej stosowane metody leczenia onkologicznego. Jednak towarzyszące im objawy niepożądane tj. wrodzona lub nabyta oporność komórek nowotworowych oraz wysoka toksyczność ustrojowa wynikająca z nieswoistego działania, stanowią o ich poważnym ograniczeniu. W związku z tym konieczne jest opracowanie i rozwój nowych strategii terapeutycznych skierowanych wybiórczo na komórki nowotworowe. W chwili obecnej duże zainteresowanie wzbudza **fotoimmunoterapia (PIT), która pozwala na precyzyjne, wycelowane dostarczenie fotouczulacza na powierzchnię komórki nowotworowej**. Kluczową rolę odgrywa w tej metodzie tzw. wektor ukierunkowujący fotouczulacz na odpowiedni antygen. Najczęściej wykorzystywanymi w tym celu wektorami ze względu na dużą specyficzność wiązania są przeciwciała monoklonalne (mAb). Jednak ich duża masa cząsteczkowa sprawia, iż słabo penetrują w głąb guza i stosunkowo wolno usuwane są z organizmu. Dlatego w swoich badaniach proponujemy wykorzystać nowy nośnik – cząsteczki affibody, które są około 25 razy mniejsze niż przeciwciała, dzięki czemu szybciej docierają do guza i łatwiej eliminowane są z organizmu. Wydaje się zatem, iż wektor oparty na **cząsteczkach affibody (specyficznie wiążących się z receptorem HER2) i skoniugowany z fotouczulaczem, będzie wykazywał znaczącą aktywność w indukowaniu selektywnej śmierci komórkowej w nowotworach z wysoką ekspresją receptora HER2, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności w zdrowych tkankach**.

Wektor oparty na cząsteczkach affibody specyficznie wiążących się z receptorem HER2 i skoniugowany z fotouczulaczem, będzie wykazywał znaczącą aktywność w indukowaniu selektywnej śmierci komórkowej w nowotworach z wysoką ekspresją receptora HER2, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności w zdrowych tkankach.

Celem projektu będzie zatem:

- Optymalizacja reakcji koniugacji cząsteczek affibody z ftalocjaniną (IR700), ustalenie optymalnych warunków kinetyki wiązania immunokonjugatów oraz zbadanie efektu terapeutycznego *in vitro* na liniach komórkowych z nadekspresją receptora HER2.
- Ocena odpowiedzi terapeutycznej immunokonjugatu *in vivo* na modelach ksenograftów z nadekspresją receptora HER2.

Cząsteczki affibody specyficznie wiążące się z receptorem HER2 połączone zostaną z ftalocjaniną IR700 poprzez grupę maleimidową. Po optymalizacji koniugacji, wektor będzie dokładnie scharakteryzowany *in vitro* na nowotworowych liniach komórkowych z różną ekspresją HER2 (badania powinowactwa wiązania oraz internalizacji) oraz *in vivo* na modelu zwierzęcym.

Zaproponowany projekt badawczy ma charakter badań podstawowych, mających na celu scharakteryzowanie nowego immunokonjugatu dla fotoimmunoterapii, który w przyszłości może przyczynić się do powstania nowych i skutecznych strategii terapeutycznych dla pacjentów z HER2 pozytywnymi nowotworami.