

MOFy (ang. Metal-Organic Framework) to nowa grupa materiałów porowatych. Ich strukturę stanowi sieć składająca się z dwóch głównych elementów: kationów lub klastrów metali (pełniących funkcję centrów metalicznych, węzłów) oraz organicznych łączników (pełniących funkcję mostków pomiędzy węzłami) połączonych ze sobą za pomocą wiązań koordynacyjnych. Dzięki takiej budowie jest możliwe uzyskanie krystalicznych i przestrzennych struktur. Zainteresowanie MOFami wiąże się przede wszystkim z próbami wykorzystania ich dobrze rozwiniętych powierzchni i wyjątkowo dużych wolnych przestrzeni wewnętrznych. Kolejną zaletą jest możliwość zbudowania MOFów z biozgodnych składników co sprawia, że mogą one znaleźć potencjalne zastosowanie jako nośniki substancji leczniczych. Dodatkowo wbudowanie w strukturę MOFów kationów o właściwościach paramagnetycznych (m. in. kationy żelaza) pozwala na zastosowanie ich jako substancji kontrastujących w technice MRI (Magnetic Resonance Imaging) i daje możliwość monitorowania dystrybucji substancji leczniczej po jej wprowadzeniu do organizmu.

Substancje lecznicze, które będą inkorporowane w strukturę MOFów w ramach projektu, to substancje przeciwgruźlicze: izoniazyd i pirazynamid. Dokonano wyboru powyższych substancji ze względu na to, że gruźlica jest jedną z trzech głównych chorób zakaźnych (wraz z HIV i malarią) będących przyczyną zachorowań i zgonów na świecie. Raporty Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że około 30% populacji jest lub było w przeszłości zainfekowane prątkami gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis*. Co roku rejestruje się około 10 milionów nowych przypadków zachorowań na gruźlicę oraz około 1,5-2 milionów zgonów. Standardowa terapia gruźlicy polega na podawaniu antybiotyków przez okres od sześciu do dziewięciu miesięcy. Tradycyjna, doustna droga podania i długi okres leczenia są odpowiedzialne za wystąpienie działań niepożądanych, często prowadzących do przerwania terapii. Podczas podania doustnego obserwowano znacznie niższe stężenie leku w zmianach płucnych, gdzie znajdują się patogeny, niż w otaczających tkankach. Dodatkowo podanie doustne nie zapewnia stałego utrzymania stężenia leku na poziomie terapeutycznym, a spadki poniżej minimalnego stężenia terapeutycznego (MIC) prowadzą do rozwoju oporności prątków gruźlicy. Obecnie coraz częściej obserwuje się wielolekową oporność *Mycobacterium tuberculosis*, co sprawia że terapia wydłuża się nawet do 24 miesięcy, jest związana z bólem i licznymi działaniami niepożądanymi.

Interesującą alternatywą dla podania doustnego jest podanie wziewne. Ma ono szczególne znaczenie dla substancji leczniczych, których docelowym miejscem działania są płuca. Daje to bowiem możliwość osiągnięcia stężenia aktywnego leku w płucach przy zastosowaniu jego niższej dawki w porównaniu do podania ogólnego, zwiększając tym samym skuteczność terapii i zmniejszając obwodowe działania niepożądane. Dodatkowo zastosowanie nośników substancji leczniczych pozwala uzyskać przedłużone i kontrolowane uwalnianie leku.

W podaniu wziewnym efekt terapeutyczny nie jest jedynie zależny od dawki leku, ale również od regionu jej depozycji w płucach. W związku z powyższym istnieje zainteresowanie możliwością monitorowania dystrybucji substancji leczniczej podawanej wziewnie, w aspekcie postępu choroby i efektów terapii. Interującym podejściem jest utworzenie cząstek, które łączą w sobie zdolność przenoszenia substancji leczniczej z możliwością jej jednoczesnego obrazowania. Koncepcja ta została nazwana teranostyką (od połączenia słów terapia i diagnostyka). Dzięki wbudowaniu w strukturę MOFów kationów żelaza, możliwe jest zastosowanie ich jako teranostyków.

Celem projektu będzie zbadanie możliwości zastosowania materiałów typu MOF jako nośników dla substancji przeciwgruźliczych: izoniazydu i pirazynamidu, ocena bezpieczeństwa i skuteczności w podaniu wziewnym oraz analiza zdolności obrazowania MRI.

W toku projektu zostanie oceniona stabilność MOFów w celu zbadania mechanizmu rozpadu matrycy. Zostaną przeprowadzone testy biologiczne *in vitro* na ludzkich, nowotworowych komórkach nabłonka płucnego, stanowiących model do badań substancji podawanych wziewnie oraz na linii makrofagów. Wyniki posłużą do oceny możliwości kontaktu MOFów z nabłonkiem płucnym. MOFy zostaną również zbadane pod kątem pełnienia funkcji nośnika substancji leczniczych. Oceniona zostanie zdolność inkorporacji substancji leczniczej w porach nośnika oraz jej uwalnianie. Zdolności obrazowania MOFów zostaną zbadane przy użyciu techniki MRI, z wykorzystaniem specjalnie utworzonego modelu tkanki płucnej z gąbki celulozowej.