

W dzisiejszych czasach powstawanie guza nowotworowego w wyniku kumulacji mutacji genetycznych i epigenetycznych jest jedną z najpoważniejszych chorób występujących wśród ludzi. Doprowadziło to do wzrostu zainteresowania naukowców nie tylko projektowaniem nowych specyficznych leków mogących znaleźć zastosowanie w terapii nowotworowej, ale również dogłębnym zrozumieniem mechanizmów przerzutowania i silnego rozrastania się komórek nowotworowych. Przeprowadzone badania wykazały, że niedobór niektórych enzymów lub ich nadekspresja (np.; kinaz białkowych) przyczynia się do rozwoju komórek rakowych.

Kinazy białkowe katalizują reakcję fosforylacji, która polega na przeniesieniu końcowego fragmentu ATP na grupę hydroksylową jednej z reszt aminokwasowych: seryny, treoniny lub tyrozyny. Prowadzi to do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego wewnątrz komórki, a w konsekwencji do indukcji ekspresji genów biorących udział w proliferacji, migracji, adhezji, różnicowania i przeżycia komórek, a także w procesach naprawy DNA. Deregulacja funkcji kinaz białkowych jest obserwowana w różnego rodzaju chorobach nowotworowych, m. in. w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC). Według Światowej Organizacji Zdrowia rak płuca jest najczęściej występującym typem nowotworu, który jest główną przyczyną zgonów wśród mężczyzn i drugą najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet. Około 85% wszystkich typów nowotworu płuca stanowi NSCLC. Ze względu na obecność nadekspresji kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w NSCLC wprowadzono terapię celowaną w leczeniu tego typu nowotworu. Pomimo tego, że terapia ta z wykorzystaniem gefitynib i erlotynib (inhibitorów kinazy tyrozynowej) wykazuje dobre wyniki w terapii nowotworowej, leki te charakteryzują się niską specyficznością i narażają pacjentów na wiele skutków ubocznych np. wysypkę i biegunkę. Dodatkowo, w wielu przypadkach nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Konieczny jest zatem dalszy rozwój terapii celowanej w NSCLC. Dobrym kierunkiem dla osiągnięcia tego celu wydaje się być zaprojektowanie skutecznych nanonośników, które będą dostarczały gefitynib i erlotynib do komórki nowotworowej.

Pierwszym celem przedstawionego do recenzji projektu badawczego jest wyznaczenie struktur oscylacyjnych wyżej wspomnianych leków w ciele stałym i w roztworach wodnych (H₂O).

Drugim celem jest charakteryzacja procesu adsorpcji badanych inhibitorów kinaz na powierzchni nanocząstek koloidalnych, przygotowanych w warunkach kontrolowanych, i zmian w tym procesie pod wpływem warunków pomiarowych (pH roztworu, stężenie badanego związku) oraz użytych nanocząstek. Otrzymane wyniki pozwolą wskazać te rodzaje nanocząstek, które są najbardziej stabilne i pozwalają na efektywną dystrybucję badanych leków w odpowiednich warunkach. Te nanonośniki zostaną wykorzystane w następnym etapie projektu.

Trzecim celem prezentowanego projektu badawczego jest określenie cytotoksyczności wyłonionych nanonośników, a także leków efektywnie zaadsorbowanych na nanonośnikach w odpowiednich warunkach (scharakteryzowanych w drugim celu projektu) na wybranych liniach komórkowych: nabłonkowych komórkach płuc (linia normalna/referencyjna), linię komórkową NSCLC i linię komórkową NSCLC wyizolowaną z przerzutów do węzłów chłonnych.

Otrzymane wyniki dostarczą kompleksowej informacji na temat struktury gefitynibu i erlotynibu, ich metabolizmu, dystrybucji w komórce nowotworowej i oddziaływania komórka - lek. Scharakteryzowanie struktury molekularnej i geometrycznej wyżej wymienionych leków pozwoli na uzyskanie informacji, które mogą mieć wpływ na ich aktywność biologiczną. Ponadto, przeprowadzone badania pozwolą zweryfikować i zrozumieć dystrybucję badanych leków na nanocząstkach metalicznych pod wpływem różnych warunków pomiarowych (pH, stężenie badanego związku) i scharakteryzować wpływ oddziaływania leku (zaadsorbowanego na powierzchni koloidalnego nanonośnika) w modelu *in vitro*. Taka informacja może mieć ogromne znaczenie dla zwiększenia efektywności terapii celowanej stosowanej w NSCLC.