

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Celem projektu jest opracowanie ulepszonej metody analizy oligonukleotydów antysensownych oraz jej zastosowanie w badaniu produktów ich przemian, jakie zachodzą w organizmie. Oligonukleotydy to krótkie fragmenty kwasów nukleinowych, które z kolei są odpowiedzialne za dziedziczenie cech od naszych przodków. Oligonukleotydy antysensowne różnią się jednak od tych obecnych w organizmie człowieka – mają inną budowę. Kilka z nich jest stosowanych w terapii różnego rodzaju chorób. Większość jest jednak w fazie badań klinicznych w testowaniu możliwości ich wykorzystania w leczeniu nowotworów. Struktura oligonukleotydów antysensownych jest zmodyfikowana, aby po przyjęciu takiego leku przez człowieka nie uległ on natychmiastowemu rozkładowi, a miał możliwość dotrzeć do miejsca działania w naszym organizmie.

W ramach realizacji projektu testowane będą różne typy modyfikacji oligonukleotydów antysensownych, aby m.in. móc określić która ze zmian wprowadzonych do struktury tych związków będzie najbardziej trwała i odporna na rozkład przez enzymy po wprowadzeniu do organizmu człowieka.

W ramach badań opracowany zostanie sposób wyodrębniania oligonukleotydów antysensownych z próbek osocza oraz próbek po ich inkubacji z enzymami. W tym celu wykorzystywane będą najnowsze metody, które umożliwią uzyskanie wysokiego odzysku badanych substancji z próbek biologicznych. W kolejnych etapach opracowana zostanie ulepszona metoda rozdzielania oligonukleotydów od ich metabolitów, czyli produktów przemian którym te związki podlegają w organizmie. Poza rozdzieleniem składników mieszaniny, niezbędna będzie ich selektywna i czuła analiza. Z tego względu w badaniach zastosowane zostaną nowej generacji techniki analityczne oraz aparatura, które pozwolą na uzyskanie pełnego rozdzielania oligonukleotydów antysensownych i wykrycie ich bardzo małych ilościach w próbkach np. osocza.

Wszystkie prowadzone w ramach projektu badania będą wykorzystane w ostatnim etapie eksperymentów, kiedy opracowane metody zastosowane będą w określeniu produktów metabolizmu oligonukleotydów antysensownych. Jest to główny cel projektu i będzie jego najważniejszym etapem. Ze względu na ich wykorzystanie w medycynie niezbędne jest poznanie ich losu w organizmie. Będzie to możliwe dzięki przeprowadzeniu badań ich przemian pod wpływem działania enzymów. Umożliwi to określenie jakie metabolity będą powstawać w organizmie w zależności od modyfikacji strukturalnych oligonukleotydów. Badania pozwolą także na oszacowanie czy produkty metabolizmu będą wykazywały aktywność biologiczną, czy będą szkodliwe dla organizmu, w jakim stopniu i kiedy zostaną z organizmu wydalane.

Wszystkie etapy badań prowadzonych w ramach projektu są niezbędne podczas badań nad nowymi lekami lub związkami, które mają tymi lekami zostać. W wyniku realizacji projektu zostaną opracowane nowe, niezawodne, dokładne i czułe metody analizy oligonukleotydów antysensownych. Znajdą one zastosowanie w diagnostyce medycznej, w przypadku której będą miały znaczący wpływ na zdrowie ludzi w trakcie terapii. Metody te będą ponadto stosowane do rutynowych analiz oligonukleotydów antysensownych w różnych próbkach. Umożliwią one ponadto poznanie szlaku metabolicznego tych związków w organizmach żywych.