

Badania nad potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi prowadzone w naszym laboratorium doprowadziły ostatnio do odkrycia nowej, obiecującej grupy związków: niesymetrycznych bisakrydyn (UAs). Wykazują one wysoką aktywność cytotoksyczną i przeciwnowotworową szczególnie w stosunku do ludzkich nowotworów trzustki. Wstępne badania wykazały, że również ludzkie nowotwory okrężnicy i płuc są wrażliwe na niektóre UAs. Nasze wstępne badania nad mechanizmem działania UA (dane niepublikowane) wykazały, że związki te wykazują specyficzny mechanizm działania na poziomie DNA w którym uczestniczą białka promotorowe *KRAS* i *c-Myc*. Kluczową cechą tego mechanizmu jest jego wpływ na proces proliferacji komórek i progresję cyklu komórkowego. Nasze badania sugerują również, że UAs mogą indukować w nowotworach trzustki programowaną śmierć (apoptozę). Przy wdrażaniu nowego leku należy brać pod uwagę nie tylko badania na poziomie komórkowym, ale również szereg innych aspektów. Głównym problemem klinicznym który ogranicza skuteczność terapii przeciwnowotworowej jest problem dotarcia leku do jego celu molekularnego w komórkach zmienionych nowotworowo. Szereg nowotworów nabywa oporności na chemoterapię poprzez uruchomienie mechanizmów obronnych. Obiecującą strategią pozwalającą na przełamanie tego typu oporności zdaje się być połączenie cząsteczek leku z nanocząstkami. Pełnią one rolę nośników ułatwiających z jednej strony specyficzne dotarcie leku do komórek nowotworowych, a z drugiej zabezpieczają go przed procesami degradacji podczas transportu wewnątrz organizmu chorego.

Biorąc pod uwagę wiedzę ogólną przedstawioną powyżej jak i nasze aktualne wyniki badań sugerujemy w tym projekcie, że specyficzny mechanizm działania UAs na poziomie DNA może mieć wpływ na efekt cytotoksyczny tych związków i na specyficzną indukowaną przez nie formę odpowiedzi komórkowej. W ramach projektu zamierzamy więc zbadać efekty traktowania ludzkich nowotworów okrężnicy i płuc wybranymi związkami z tej grupy. Zamierzamy również wykazać, że UAs związane z nanocząstkami typu rdzeń-powłoka o właściwościach ferromagnetycznych i/lub luminescencyjnych posiadają korzystniejsze właściwości farmakologiczne niż wyjściowe związki.

W celu weryfikacji powyższych hipotez proponowane badania obejmą dwa aspekty. Pierwszy dotyczący efektów biologicznych wywoływanych przez UAs w komórkach nowotworowych i u tzw. „nagich” myszy (z naturalnie obniżoną odpowiedzią immunologiczną) obciążonych nowotworami ludzkimi oraz drugi, dotyczący efektów wywoływanych przez UAs związane z nanocząstkami. Tym samym proponowane badania przeprowadzone będą dwuetapowo. W pierwszym etapie badania będą obejmować następujące zadania badawcze:

- określenie typu odpowiedzi komórkowej i zmian w przebiegu cyklu komórkowego wywoływanych przez wybrane niesymetryczne bisakrydyny w komórkach ludzkich nowotworów okrężnicy i płuc jak i w komórkach prawidłowych;
- ustalenie aktywności przeciwnowotworowej UAs w stosunku do nowotworów ludzkich na modelu myszy z obniżoną odpornością immunologiczną;
- poszukiwanie i charakterystyka populacji macierzystych komórek nowotworowych w nowotworach poddanych chemoterapii UAs.

W drugim etapie badania będą obejmować następujące zadania badawcze:

- synteza nanocząstek typu rdzeń-powłoka o właściwościach ferromagnetycznych i/lub zdolności do luminescencji związanych z UAs;
- badania nad wnikaniem do komórki, cytotoksycznością i efektami komórkowymi wywołanymi przez nanocząstki związane z UAs w zmienionych nowotworowo i zdrowych ludzkich komórkach okrężnicy i płuc.

Dla realizacji powyższych celów w proponowanym projekcie zastosowane zostanie szerokie spektrum metod doświadczalnych. Większość proponowanych badań wymaga hodowli komórek do której mamy bezpośredni dostęp i wieloletnie doświadczenie w jej prowadzeniu. Wpływ badanych związków na przebieg cyklu komórkowego i odpowiedź komórkową będzie badany z zastosowaniem cytometrii przepływowej, mikroskopii optycznej i fluorescencyjnej oraz techniki western blotting. Aktywność przeciwnowotworowa UAs oznaczana będzie *in vivo* na myszach obciążonych komórkami nowotworów ludzkich. Synteza nanocząstek i ich koniugatów z UAs przeprowadzona zostanie zgodnie z metoda opracowaną na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Proponowane badania poszerzą wiedzę na temat mechanizmu molekularnego odpowiedzialnego za aktywność nowej, obiecującej, opatentowanej i wysoce aktywnej przeciwnowotworowo grupy niesymetrycznych bisakrydyn odkrytej i dalej rozwijanej w naszej grupie badawczej. Wyniki naszych badań przyczynią się zarówno do polepszenia właściwości farmakologicznych nowych UAs jak i do poszerzenia wiedzy o biologii nowotworów. Tym samym realizacja projektu będzie miała znaczący efekt społeczny i przyczyni się do dalszego postępu cywilizacyjnego.