

Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmierci ludzi na świecie. Choć są coraz skuteczniej diagnozowane i leczone, obecnie stosowane terapie mają swoje wady. Większość z nich uderza również w komórki zdrowe, stąd istnieje potrzeba opracowania nowych, skutecznych ale i bezpieczniejszych leków. Szacuje się, że obecnie około 80% leków stosowanych do zwalczania nowotworów, infekcji bakteryjnych czy o działaniu immunosupresyjnym jest pochodzenia roślinnego. Bogatym źródłem związków biologicznie aktywnych są porosty. Jednym z ich wtórnych metabolitów jest kwas usninowy, który hamuje proliferację komórek nowotworowych oraz indukuje ich śmierć, zarówno w układach *in vitro* jak i *in vivo*. Niestety, mechanizm jego działania nie został w pełni poznany. Jednocześnie takie cechy jak słaba rozpuszczalność w roztworach wodnych oraz hepatotoksyczność ograniczają jego przydatność w terapii przeciwnowotworowej.

Celem niniejszego projektu jest synteza nowych pochodnych kwasu usninowego oraz modyfikacja pochodnych już przez nas uzyskanych w kierunku polepszenia ich właściwości, zarówno fizyko-chemicznych jak i biologicznych, a następnie poznanie molekularnego mechanizmu działania takich pochodnych oraz ich potencjalnego zastosowania w terapii przeciwnowotworowej w warunkach *in vivo*.

W ramach projektu badane będzie działanie pochodnych kwasu usninowego wobec komórek nowotworowych pochodzących z różnych organów (wątroby, prostaty, gruczołu piersiowego, płuc, jajnika i szyjki macicy) oraz komórek prawidłowych. Określony zostanie wpływ badanych związków na żywotność, cykl komórkowy oraz indukcję śmierci komórek. Nasze wstępne badania wskazują, że zarówno kwas usninowy jak i niektóre jego pochodne, powodują wakuolizację cytoplazmy komórek nowotworowych. Zbadamy zatem naturę tego procesu oraz jego znaczenie w potencjalnej terapii przeciwnowotworowej. Głównymi metodami badawczymi będą techniki mikromacierzowe uzupełnione o ilościową reakcję PCR w czasie rzeczywistym (qRT-PCR), cytometria przepływowa, mikroskopia fluorescencyjna i elektronowa, immunofluorescencja oraz immunoblotting. Najbardziej obiecujące pochodne zostaną przebadane pod względem ich toksyczności, a następnie aktywności przeciwnowotworowej na modelu mysim.

Uzyskane wyniki poszerzą naszą wiedzę na temat mechanizmu działania pochodnych kwasu usninowego wobec komórek nowotworowych, co może się przyczynić do opracowania nowych, skutecznych leków przeciwnowotworowych.