

Według danych epidemiologicznych liczba zachorowań na nowotwory w skali globalnej stale rośnie. Najczęściej diagnozowanymi nowotworami wśród ludzi są rak płuc, piersi, jajnika, wątroby, jelita grubego czy rak mózgu. Co ciekawe, wszystkie wymienione typy nowotworów charakteryzują się wysokim stężeniem onkogenu jakim jest naskórkowy receptor wzrostu EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*). W organizmie człowieka receptor EGF stymuluje wzrost komórek a także odpowiada za ich różnicowanie do odpowiednich tkanek i narządów. Nieprawidłowe funkcjonowanie onkogenu EGFR i jego wzmożona ekspresja mają kluczowe znaczenie w rozwoju nowotworów złośliwych, a więc niekontrolowanym wzroście guza nowotworowego oraz w przerzutach do nowych miejsc w organizmie.

Rozwój terapii celowanych jest nadzieją na ukierunkowane niszczenie źródła odpowiedzialnego za rozwój choroby. W konsekwencji prowadzi to do wydłużenia czasu przeżycia i poprawy komfortu życia pacjentów. W mojej rozprawie doktorskiej zajmuję się związkami, które mogą działać na raka z dwóch stron. Z jednej strony są zdolne do obniżania poziomu receptora EGFR, co skutkuje zahamowaniem wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych, a z drugiej strony są nośnikami atomów boru wykorzystywanych w radioterapii, prowadzącej do zabijania komórek nowotworowych. Takie związki o „dwóch twarzach” to koniugaty tzw. oligonukleotydów antysensowych i klasterów boru (B-ASO). Oligonukleotydy antysensowe (ASO) to tzw. terapeutyczne kwasy nukleinowe zdolne do wywołania pożądanego efektu terapeutycznego w komórce/organizmie (kilka takich związków już jest stosowanych w leczeniu). Oligonukleotydy ASO są to krótkie jednoniciowe fragmenty DNA, komplementarne do matrycy translacyjnej (mRNA) docelowego białka, w naszym przypadku białka EGFR. Odpowiednio zaprojektowane, po wnikięciu do komórki nowotworowej, wiążą się z mRNA EFGR i aktywują enzym, który niszczy matrycę translacyjną. W ten sposób nie dochodzi do syntezy EGFR, co jest korzystne dla zatrzymania wzrostu komórek nowotworowych. Drugim składnikiem moich związków są klaster boru (B), a więc nośniki boru, atomu aktywowanego w terapii zwanej terapią borowo-neutronową (ang. *Boron Neutron Capture Therapy*, BNCT). Atomy boru ^{10}B mają zdolność do wychwytu terapeutycznej wiązki neutronów, a powstający nietrwały atom ^{11}B ulega spontanicznej reakcji jądrowej, w wyniku której, pod wpływem wydzielanej energii termicznej, dochodzi do zniszczenia komórki nowotworowej. Terapia BNCT jest stosowana w leczeniu nieuleczalnych do tej pory guzów mózgu oraz szyi i głowy. Wprowadzenie do fragmentów ASO klasterów boru jest dodatkowym atutem nowych terapeutyków (B-ASO) o podwójnym działaniu. Z jednej strony zahamują wzrost guza, a z drugiej zniszczą go radiologicznie.

W prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej badaniach wykazałem potencjał B-ASO do obniżania poziomu ekspresji białka EGFR w komórkach nowotworowych (prace opublikowane w *Chemistry - Eur. J.* 2017, *Molecules* 2017 i *Nanoscale* 2020). Obecnie, planując Projekt Etiuda, moją ambicją jest zbadanie tej „drugiej twarzy” wytworzonych związków oraz określenie ich przydatności w terapii BNCT.

Uzyskanie Projektu pozwoli mi na nawiązanie współpracy z dr Nicolettą Protti z Uniwersytetu w Pawii (Włochy) i stworzy możliwość zapoznania się z techniką naświetlania komórek nowotworowych zawierających nośniki boru oraz wykonania doświadczeń BNCT z wykorzystaniem innowacyjnych koniugatów B-ASO o binarnych właściwościach korzystnych w terapii przeciwnowotworowej.