

Choroby nowotworowe są obecnie jedną z głównych przyczyn umieralności na świecie. Skuteczne metody terapii, pomimo znacznego rozwoju naukowego i technologicznego, są wciąż ograniczone. Wiąże się to m. in. z brakiem istotnych różnic pomiędzy komórkami nowotworowymi a prawidłowymi. Ponadto, chemoterapia często związana jest z dystrybucją silnie toksycznych związków, w dawkach które mogą powodować niespecyficzne działanie leku. W celu obniżenia działań niepożądanych oraz podniesienia specyficzności chemoterapeutyków względem komórek nowotworowych poszukiwane są nowe metody ich dostarczenia do komórek guza. Nowotwory płuc i prostaty są jednymi z najczęstszych nowotworów złośliwych, które charakteryzuje wysoki współczynnik umieralności. Do tej pory nie opracowano skutecznej, selektywnej terapii tych nowotworów o jednocześnie obniżonej aktywności względem komórek prawidłowych.

Niesymetryczne bisakrydyny (ang. unsymmetrical bisacridines, UAs) są najnowszą klasą związków otrzymanych w Katedrze Technologii Leków i Biochemii Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Charakteryzują się wysoką aktywnością cytotoksyczną *in vitro* i przeciwnowotworową *in vivo* wobec wielu ludzkich nowotworów, w tym: płuc, okrężnicy, prostaty, piersi czy trzustki. Związki te zostały opatentowane w Europie i USA. Nasze dotychczasowe badania wykazały, że skoniugowanie UAs z nietoksycznymi kropkami kwantowymi (ang. quantum dots, QDs) zwiększyło aktywność cytotoksyczną tych związków wobec komórek nowotworu płuc (H460), ale nie wobec komórek nowotworu jelita (HCT116), jednocześnie wykazując efekt ochronny wobec komórek prawidłowych.

Jedną ze strategii selektywnego dostarczenia badanych chemoterapeutyków do komórek nowotworowych jest zastosowanie tzw. linkerów targetujących np. kwasu foliowego (ang. folic acid, FA) czy transferyny (ang. transferrin, Tf), które mają wysokie powinowactwo do receptorów na powierzchni błony komórkowej. Zastosowanie kwasu foliowego i/lub transferyny jako łączników w koniugatach QD-UAs może podwyższyć ich specyficzność względem komórek nowotworowych o zwiększonej nadekspresji receptorów FA i Tf na powierzchni błony komórkowej, a tym samym zwiększyć aktywność cytotoksyczną UAs w komórkach. Jednocześnie, efekt działania koniugatów QD-UAs na komórki prawidłowe może być znacznie słabszy (działanie ochronne) ze względu na znacznie mniejszą ilość receptorów FA i Tf na powierzchni błony tych komórek.

Niniejszy projekt ma na **celu ocenę możliwości zastosowania kwasu foliowego i/lub transferyny jako łączników w koniugatach pomiędzy kropkami kwantowymi a niesymetrycznymi bisakrydynami (UAs) w celu zwiększenia selektywności i aktywności cytotoksycznej tych związków wobec komórek nowotworu płuc (H460) i prostaty (Du-145 oraz LnCaP).** Projekt obejmuje syntezę i charakterystykę *in vitro* koniugatów. Zbadany zostanie również mechanizm wnikania badanych koniugatów oraz ich los wewnątrz komórek, a także odpowiedź biologiczna jaką indukują w komórkach badanych linii nowotworowych oraz prawidłowych (MRC-5 i RWPE-1).

Wyniki tego projektu znacznie poszerzą wiedzę nt. aktywności biologicznej UAs skoniugowanych z QD, a także wpływu zastosowania kwasu foliowego i/lub transferyny jako linkerów targetujących badane koniugaty (QD-TM-UAs) do komórek nowotworowych z nadekspresją receptorów FA i Tf na powierzchni błony komórkowej. Ponadto, planowane badania będą stanowiły podstawę do projektowania kolejnych systemów transportujących badane chemoterapeutyki do komórek nowotworowych z nadekspresją różnych receptorów na powierzchni błony komórkowej.