

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Fototoksyczność to najczęstszy rodzaj polekowych skórnych działań niepożądanych. Definiuje się ją jako ostrą, wywołaną światłem, nieimmunologiczną reakcję toksyczną po ekspozycji skóry na związek fotouczulający, podany miejscowo lub ogólnoustrojowo. Objawy polekowej fototoksyczności pojawiają się zwykle w ciągu kilku godzin po ekspozycji na światło słoneczne i obejmują rumień, obrzęk, pęcherze, wysięk, łuszczenie, pieczenie, swędzenie oraz przebarwienia skóry. Obecnie obserwuje się stały wzrost liczby przypadków fotouczuleń. Przyczyn tego zjawiska można upatrywać w nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, podyktowanej walorami estetycznymi opalenizny, a także w rosnącej liczbie substancji fotouczulających obecnych w żywności, suplementach diety, produktach farmaceutycznych i kosmetycznych. Ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznych dotyczy kilkuset obecnie stosowanych leków, w tym antybiotyków, chemioterapeutyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu krążenia (diuretyki, leki przeciwartmicyjne i przeciwnadciśnieniowe), działających na ośrodkowy układ nerwowy (neuroleptyki, przeciwd depresanty), leków przeciwcukrzycowych i przeciwnowotworowych.

Badania fototoksyczności leków stanowią ważny element oceny bezpieczeństwa produktów leczniczych. Obecnie najbardziej zalecaną i odpowiednią metodą oceny potencjału fototoksycznego w warunkach *in vitro* jest test wychwytu czerwieni obojętnej 3T3 (3T3 NRU). Choć test ten pozwala na wykrycie właściwości fototoksycznych ocenianej substancji, ma jednak kilka poważnych ograniczeń. Jedną z nich jest zalecenie stosowanie filtrów UVB. Ponadto test 3T3 NRU nie określa dokładnie skutków oraz mechanizmów komórkowych, molekularnych i biochemicznych fototoksycznego działania. Nie uwzględnia on również roli biopolimerów melaninowych, które mogą brać udział w przebiegu reakcji fototoksycznych. Melanina chroni komórki przed szkodliwym działaniem promieniowania UV oraz neutralizuje wolne rodniki. Ponadto, z uwagi na tworzenie kompleksów z lekami, wpływa na ich skuteczność, a także toksyczność i występowanie działań niepożądanych.

Celem projektu jest opracowanie całkowicie innowacyjnego modelu *in vitro* oceny fototoksyczności leków o różnym powinowactwie do melaniny z wykorzystaniem symulatora światła słonecznego. Model będzie obejmował czynniki występujące w warunkach *in vivo*, takie jak obecność biopolimerów melaninowych oraz ekspozycję na imitowane naturalne promieniowanie słoneczne. W opracowanym modelu po raz pierwszy zostaną wykorzystane linie ludzkich prawidłowych komórek skóry o różnej zawartości melaniny.

Projekt zakłada badania wybranych leków fototoksycznych o różnym powinowactwie do biopolimerów melaninowych, np. fluorochinolonów, tetracyklin, psoralenów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W prowadzonych badaniach zostaną ocenione i uwzględnione właściwości farmakologiczne i cytotoksyczne tych leków z uwagi na ich potencjalną rolę w rozwoju reakcji fototoksycznych. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem ludzkich prawidłowych komórek skóry o różnej zawartości melaniny, np. fibroblastów oraz melanocytów epidermalnych o jasnej i o ciemnej pigmentacji. Wielokierunkowy panel eksperymentalny obejmie badania mechanizmów odpowiedzialnych za działanie cytotoksyczne i fototoksyczne na poziomie komórkowym, molekularnym i biochemicznym. Szczegółowe badania będą związane z oceną stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz procesu melanogenezy. Planowane eksperymenty i analizy zostaną przeprowadzone przy użyciu różnych zaawansowanych technik laboratoryjnych: cytometrii obrazowej, mikroskopii fluorescencyjnej szerokiego pola oraz konfokalnej, testów kolorymetrycznych i fluorymetrycznych, RT-qPCR, western blot i testów immunoenzymatycznych ELISA.

Założenia i cele projektu obejmują złożoność patofizjologicznych podstaw fototoksyczności oraz wielokierunkowe badania prowadzące do oceny ryzyka wystąpienia skórnych działań niepożądanych. Innowacyjność nowego modelu obejmuje zastosowanie komórek o różnej pigmentacji, napromieniowanie zaawansowanym symulatorem światła słonecznego oraz wielokierunkowe aspekty farmakologicznych właściwości leków. Nowe elementy wprowadzone do modelu oceny fototoksyczności spowodują, że test w większym stopniu będzie odzwierciedlał warunki obserwowane *in vivo*. Ponadto, zaproponowany kompleksowy panel eksperymentalny po raz pierwszy pozwoli wyjaśnić rolę melaniny oraz mechanizmy w przebiegu reakcji fototoksycznych. Dodatkowo, projekt poszerzy obecny stan wiedzy dotyczący charakteru i właściwości samych reakcji fototoksycznych. Analiza cytotoksyczności i fototoksyczności pomoże zidentyfikować przyczyny skórnych działań niepożądanych występujących podczas terapii lekami wiążącymi się z melaniną.