

Syntetyczne inhibitory receptora nabłonkowego czynnika wzrostu połączone z nanocząstkami metali szlachetnych jako potencjalne leki w terapii celowanej raka trzustki

Gruzołakorak trzustki (PDAC) jest jedną z najbardziej złośliwych chorób nowotworowych. Ponad 80% pacjentów diagnozowanych jest z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym stadium. Nowotwór ten charakteryzuje jeden z najniższych 5-letnich wskaźników przeżycia, który wynosi 6,9% (średnia dla Europy). Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), którego nadekspresja występuje w 30%-89% PDAC, odpowiada za wzrost guza, zmiany naczyniowe, powstawanie przerzutów i oporność na standardową chemioterapię. Ponieważ EGFR występuje zarówno w komórkach nowotworowych, jak i w komórkach nietransformowanych nowotworowo („zdrowych”), konieczne jest opracowanie celowanej terapii inhibitorem EGFR. Nanocząsteczki (NPs) mają wysoki stosunek powierzchni do objętości, które pozwalają zmniejszyć dawki środków terapeutycznych. NPs, jako platformy dostarczania leków, mają zdolność ukierunkowanego dostarczania leków a także wykazują potencjalne właściwości przeciwnowotworowe. Co w efekcie pozwala zmniejszyć skutki uboczne i koszty terapii.

W ramach projektu zsyntetyzujemy, scharakteryzujemy i ocenimy koniugaty NPs z inhibitorami EGFR w układach biologicznych pod kątem ich potencjalnego zastosowania terapeutycznego w PDAC. Potencjalną toksyczności, biokompatybilności i bezpieczeństwo stosowania ocenimy w badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelu komórkowym i zwierzęcym. Do naszych badań wykorzystamy organoidy, które są zminiaturyzowaną i uproszczoną wersją narządu wyprodukowanego *in vitro* w trzech wymiarach (3D), co pozwala odzwierciedlić mikroanatomię guza nowotworowego. W pierwszym etapie przeprowadzimy badania selektywnej cytotoksyczności względem komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami nietransformowanymi nowotworowo, wiązania do receptora, toksyczności i farmakokinetyki, aby wybrać koniugaty o najlepszych potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych. Następnie zastosujemy technikę CRISPR-Cas 9 do wprowadzenia mutacji w liniach komórkowych raka trzustki. Ocenimy ekspresję cytokin i białek we względnym szlaku sygnałowym EGFR, aby określić specyficzny cel molekularny i mechanizm działania koniugatów NPs. W ostatnim etapie projektu działanie wybranych koniugatów NPs, zależnie od informacji odnośnie ekspresji genów i punktu uchwytu (na poziomie molekularnym), ocenione zostanie na organoidach pochodzących od pacjentów. Następnie organoidy zostaną przeszczepione do trzustki myszy w celu imitowania progresji nowotworu *in vivo* i określenia działania przeciwnowotworowego, przeciwiangiogenego koniugatów NPs oraz ich zdolności hamowania procesu przerzutowania.

Podsumowując, projekt ma na celu określenie toksyczności, farmakokinetyki i aktywności przeciwnowotworowej nowo zsyntetyzowanych koniugatów inhibitora EGFR z NPs złota lub srebra na dostępnych komercyjnie liniach komórkowych, organoidach pochodzących z tkanek pacjenta i modelu myszy z przeszczepionymi organoidami raka trzustki pochodzącymi od pacjentów. Wyniki uzyskane w ramach eksperymentów stanowią będą podstawę w kierunku badań klinicznych i ostatecznie doprowadzić mogą do złożenia wniosku patentowego i wprowadzenia na rynek nowego leku.