

Rak płuca jest obecnie jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie i jest uznawany za główną przyczynę zgonów związaną z nowotworami. Najbardziej powszechnym nowotworem złośliwym płuc jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC). Odpowiada on za około 85% przypadków raka płuca z przewidywaną 5-cio letnią przeżywalnością na poziomie 15%. Rak płuca jest diagnozowany najczęściej w zaawansowanym stadium choroby, dlatego jest nowotworem trudnym do leczenia co w konsekwencji prowadzi do dużej liczby zgonów.

W ostatnich latach, coraz większe znaczenie w leczeniu NSCLC odgrywają terapie spersonalizowane, polegające na zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs), ciał monoklonalnych, immunoterapii oraz inhibitorów ssaczego celu rapamycyny (mTOR).

Schematy leczenia łączące leki spersonalizowane i standardowe chemioterapeutyki znacząco wpływają na poprawę jakości życia pacjentów oraz przeżywalność. **U wielu pacjentów z NSCLC w trakcie leczenia lekami spersonalizowanymi, wykształca się oporność komórek nowotworowych na inhibitory kinaz tyrozynowych, których celem jest receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).** Oznacza to, że około u ok. **60% pacjentów z NSCLC, leczonych TKIs, skuteczność terapeutyczna spada lub zanika** i w konsekwencji konieczna jest zmiana schematu leczenia lub pacjenci zostają pozbawieni możliwości skutecznej terapii. Z tego względu, **zwalczanie nabytej oporności komórek nowotworowych na inhibitory kinaz tyrozynowych receptora EGF w leczeniu NSCLC jest niezwykle ważnym problemem klinicznym.**

Głównym celem projektu jest opracowanie Podwójnie Załadowanych Nanocząstek Lipidowych (DL-LNPs), jako nośnika zawierającego podwójne cargo: gefitynib - będący TKI pierwszej generacji oraz mały interferujący RNA (siRNA).

Terapie oparte na RNA zyskały w ostatnim czasie istotne znaczenie i są oceniano jako krok milowy w leczeniu i profilaktyce chorób. Najbardziej spektakularnym przykładem sukcesu technologii opartej na RNA są szczepionki, oparte na wykorzystaniu informacyjnego mRNA opłaszczonego lipidową nanocząstką, skierowane przeciwko wirusowi SARS-Cov-2. Dotychczas ten rodzaj szczepionek wykazuje wysoką skuteczność i posiada pożądaną profil bezpieczeństwa.

W projekcie zostanie wykorzystany siRNA do supresji genu *MET*, który jest uczestniczy w powstawaniu nabytej oporności komórek NSCLC na EGFR-TKIs i potencjalnie może zwiększyć skuteczność działania gefitynibu. **Zaletą projektu jest opracowanie jednego systemu (lipidowej nanocząstki) transportującego równocześnie 2 terapeutyczne cząsteczki - gefitynib oraz siRNA - w porównaniu do strategii, kiedy obydwie substancje są aplikowane np. jako dwa niezależne leki.**

Wnioskodawcy zakładają, że równoczesne podanie gefitynibu oraz siRNA w DL-LNP może opóźnić powstawanie oporności oraz poprawić skuteczność terapii. W projekcie, wnioskodawcy zamierzają zoptymalizować metodę wytwarzania DL-LNPs oraz przeprowadzić szczegółową charakterystykę otrzymanych struktur. Aktywność biologiczna zostanie oceniona w modelu *in vitro* NSCLC oraz prawidłowych komórkach epitelialnych płuc (linie komercyjne). Przede wszystkim, zostanie zbadany wpływ siRNA na rozwój oporności komórek na gefitinib oraz ich potencjalne ponowne uwrażliwienie na terapię TKI.

Proponowana w projekcie strategia opracowania jednego wspólnego nośnika do transportu podwójnego cargo przyczyni się do rozwoju dziedziny dostarczania leków oraz genów w celu walki z opornością na leki.

Prezentowany projekt przyczynia się do poszerzania wiedzy dotyczącej terapii oraz szczepionek opartych na RNA. Podejmowana tematyka jest również ważna w kontekście obecnie opracowywanej narodowej strategii mającej na celu wdrożenie technologii opartych na mRNA, w której ważnym elementem są zaawansowane platformy dostarczania leków w celu zapewnienia stabilności oraz wysokiej skuteczności działania.

Przede wszystkim wyniki prezentowanego projektu mogą wpłynąć na badania w obszarze dostarczania leków i zwiększania skuteczności terapii raka płuc oraz innych rodzajów nowotworów.