

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym zarówno pod względem liczby zachorowań, jak i zgonów. Najbardziej powszechnym nowotworem złośliwym płuc jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC). Leczenie NSCLC stanowi ogromne wyzwanie, ponieważ jest on słabo wrażliwy na standardową chemioterapię. W ostatnich latach, coraz większe znaczenie w leczeniu NSCLC odgrywają terapie spersonalizowane, polegające m. in. na zastosowaniu ukierunkowanych molekularnie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs), co wiąże się jednakże z ogromną toksycznością terapii. Ponadto, u wielu pacjentów z NSCLC w trakcie leczenia lekami spersonalizowanymi wykształca się oporność komórek nowotworowych na TKIs. 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. Wobec powyższego, opracowanie nowego podejścia do leków przeciwnowotworowych wydaje się koniecznym zadaniem dla poprawy skuteczności terapii NSCLC.

W celu ograniczenia efektów ubocznych terapii opracowuje się celowane systemy dostarczania leków (TDDS). Opierają się one na ukierunkowaniu związku terapeutycznego, bądź jego nośnika do komórek nowotworowych posiadających na swojej powierzchni określone markery. Ekspresja tych czynników może ulegać zmianie w trakcie rozwoju guza, co stanowi problem w odpowiednim dostarczaniu leku. Nowotwór to nie tylko miejscowe nagromadzenie niekontrolowanych komórek rakowych, ale także oddziałujące ze sobą różnego typu komórki zrębu, komórki rakowe oraz macierz zewnątrzkomórkowa. Środowisko w obrębie guza nosi nazwę mikrośrodowiska guza (TME). Wśród komórek tworzących zrąb główne wyróżniamy mezenchymalne komórki podścieliska, oraz komórki układu naczyniowego i odpornościowego. Zatem, alternatywnym celem dla TDDS mogą być cząsteczki powierzchniowe komórek TME, których przykładem są molekuly VEGFR-1 i -2. Receptory te wiążą czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), którego aktywacja odpowiada za zachodzenie procesu angiogenezy.

Głównym celem projektu jest selektywne dostarczenie terapeutyków na bazie kwasów nukleinowych do TME w celu zahamowania wzrostu guza. W projekcie zostanie wykorzystany siRNA do supresji genu HIF1 α , którego aktywacja odgrywa kluczową rolę w komunikacji między komórkami nowotworowymi a komórkami TME na wielu poziomach. Dlatego zahamowanie tej kaskady sygnałowej jest obiecującym podejściem do zwiększenia skuteczności terapii przeciwnowotworowej i zapobiegania nabytej oporności w leczeniu NSCLC. Terapie oparte na RNA zyskały w ostatnim czasie istotne znaczenie i są oceniane jako krok milowy w leczeniu i profilaktyce chorób. Również w leczeniu raka zastosowanie konstruktów oligoterapeutycznych skutkowało dobrymi rezultatami. Jednakże ze względu na toksyczność i podatność na degradację w surowicy, ich zastosowanie *in vivo* jest nadal ograniczone. Jednym ze sposobów pozwalającym na zwiększenie potencjału stosowania oligoterapeutyków *in vivo* jest użycie odpowiedniego TDDS. W projekcie, cząsteczkami transportującymi toksyczne substancje terapeutyczne i łączącym obie strategie są sfery oparte na bioinżynierowanych białkach jedwabiu pajęczego ukierunkowane na unaczynienie guza. Ponadto, w celu poprawy skuteczności stosowanego leczenia, proponujemy połączenie tego podejścia z celowanym dostarczaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej.

W projekcie, wnioskodawcy zamierzają wytworzyć funkcjonalizowane jedwabne sfery oraz przeprowadzić szczegółową charakterystykę otrzymanych struktur. Przede wszystkim, zostanie zbadany potencjał sfer do selektywnego rozpoznawania docelowych komórek wykazujących ekspresję receptorów VEGF oraz wpływ dostarczanego siRNA na szlaki sygnałowe zaangażowane w proces angiogenezy i rozwój nowotworu. Zbadamy także skuteczność zaproponowanej strategii w skojarzeniu z inhibitorami kinazy tyrozynowej. Aktywność biologiczna zostanie oceniona *in vitro* w komórkach endotelialnych oraz w modelu NSCLC. Najbardziej skuteczna kombinacja terapeutyków będzie testowana przy wykorzystaniu dwóch modeli *in vivo*: modelu błony kosmówkowo-omoczniowej kurzych zarodków (CAM) oraz modelu z wykorzystaniem myszy laboratoryjnych.

Zaproponowane w projekcie innowacyjne podejście terapii przeciwnowotworowej polegające na opracowaniu jednego wspólnego nośnika ukierunkowanego na komórki mikrośrodowiska guza do transportu podwójnego cargo przyczyni się do zwiększania skuteczności terapii NSCLC. Uzyskane wyniki badań umożliwią zaprojektowanie nowych bardziej skutecznych metod leczenia opartych na celowanym dostarczaniu leków biologicznych i aktywnych małych cząsteczek nie tylko w terapii raka płuc, ale także innych rodzajów nowotworów, a także istotnie wpłyną na rozwój dziedziny dostarczania leków.