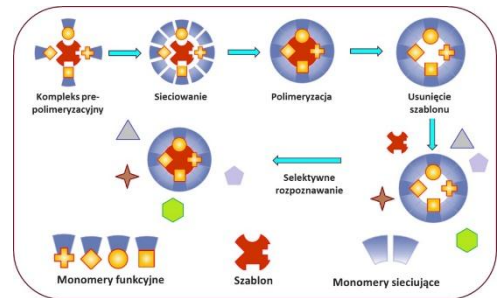


Cele naukowe projektu. Leki przeciwko SARS-CoV-2 są obecnie na całym świecie intensywnie badane jako potencjalne środki przeciwko innym chorobom wywołanym przez wirusy RNA, które do replikacji wykorzystują polimerazy RNA. Leki te wykazują np. aktywność przeciwko Syncytialnemu Wirusowi Oddechowemu (RSV), patogenowi wywołującemu infekcje dróg oddechowych u dzieci. Obecnie uważa się, że infekcje RSV to tzw.



"epidemie kompensacyjne" wywołane przez COVID-19. Rokrocznie na świecie infekcja RSV atakuje 34 miliony dzieci w wieku do pięciu lat, przyczyniając się do 59,600 śmierci w szpitalach. RSV zaraża ponad 95% dzieci do drugiego roku życia. Obecne leczenie infekcji RSV to głównie leczenie objawowe. Jeśli terapia antywirusowa ma być skuteczna i bezpieczna, to istotne jest odpowiednie dawkowanie leku w pierwszych dniach infekcji. Jak najszybsze oznaczenie substancji lekowej w płynach ustrojowych pacjenta jest kluczowe w dostosowaniu dawki i monitorowaniu terapii. Dlatego **celem Projektu** jest opracowanie podstaw, wyjaśnienie mechanizmu działania i przygotowanie warstw polimerów wdrukowanych molekularnie (MIP-ów) jako elementów rozpoznających chemosensorów do selektywnego oznaczania wybranych leków antywirusowych, tj. *molnupiraviru*, *galidesiviru*, *lufotrelviru* i *nirmatrelviru*. Po scaleniu z przetwornikami sygnału, ww. warstwy MIP-ów umożliwią zaprojektowanie i wytworzenie przenośnych chemosensorów do szybkiego, selektywnego i bezpośredniego oznaczania ww. leków w płynach ustrojowych. Chemosensory te zaspokoją **potrzeby medyczne** selektywnej bioanalizy tych leków w zakładach podstawowej opieki zdrowotnej. Umożliwią one wyjaśnienie warunków dawkowania w terapii spersonalizowanej i farmakokinetyce. Ułatwią one również testy kliniczne dzięki szybkim oznaczeniom substancji lekowych i ich aktywnych metabolitów. Co więcej, zintegrowanie tych chemosensorów z układami dawkowania leków umożliwi wytworzenie urządzeń do zastosowania w nowej, rozwijającej się dziedzinie - teragnostyce.

Metodyka badań. Realizacja ww. badań wymaga udziału specjalistów z różnych dziedzin nauk o życiu i nauk ścisłych, w tym farmacji, farmakologii, chemii polimerów i chemii materiałów, oraz bioanalizy, chemii analitycznej i fizycznej. Zastosowanie nowoczesnej metodologii badań umożliwi opracowanie MIP-ów zdolnych do selektywnego wiązania wybranych substancji lekowych i ich zastosowanie jako elementów rozpoznających chemosensorów. Schemat obok ilustruje procedurę przygotowania MIP-ów. Najpierw



w roztworze tworzy się kompleks pre-polimeryzacyjny szablonu z monomerami funkcyjnymi obdarzonymi odpowiednimi grupami funkcyjnymi. Szablonem może być albo analit, albo jego analog. Kompleks ten jest następnie polimeryzowany w obecności monomerów sieciujących. Usunięcie cząsteczek szablonu z tak wytworzonego MIP-u opróżnia lukę molekularną o kształcie, wielkości i grupach funkcyjnych komplementarnych względem cząsteczek szablonu. Luki te mogą selektywnie wiązać cząsteczki analitu nawet w obecności jego bliskich analogów strukturalnych.

Wyżej opisaną procedurę wdrukowania molekularnego zastosujemy do opracowania chemosensorów do selektywnego oznaczania wybranych leków antywirusowych w płynach ustrojowych. W tym celu, opracujemy i zsyntetyzujemy nowe pochodne karbazolu i ditenopirolole, z odpowiednimi grupami funkcyjnymi, zdolne do polimeryzacji elektrochemicznej. Przeprowadzimy modelowanie "in silico", które pomoże nam zaprojektować monomery zdolne do efektywnego wiązania wybranych analitów i tworzenia selektywnych MIP-ów. Modelowanie takie zastosujemy również do badania oddziaływań luk molekularnych MIP-ów z cząsteczkami substancji lekowych, ich aktywnych metabolitów i substancji przeszkadzających. W celu wytworzenia selektywnych i czułych chemosensorów, zaadaptujemy i rozwiniemy metody przetwarzania sygnału wykorzystujące tranzystory polowe z rozszerzoną bramką, elektrochromizm oraz techniki elektrochemiczne i fluorescencyjne. Ponadto opracujemy metody wytwarzania warstw MIP-ów o kontrolowanej porowatości, aby poprawić wykrywalność i czas odpowiedzi chemoczułnika.

Oczekiwany wpływ badań. Realizacja Projektu przyczyni się do rozwoju bioanalizy i farmakokinetyki wspomagając ich dynamiczny rozwój. Zaprojektowanie i wytworzenie nowych "inteligentnych" materiałów do efektywnego oznaczania substancji lekowych w złożonych mieszaninach naturalnych umożliwi wytworzenie nowych narzędzi bioanalizy, dzięki którym badania farmakokinetyki leków będą mniej czasochłonne, przyjazne dla środowiska i tańsze. Materiały te ułatwią również badania kliniczne nowych leków. Wyniki naszych badań przyspieszą rozwój farmakologii umożliwiając szersze prowadzenie spersonalizowanych badań farmakokinetycznych. Pozwolą one również na dalszy rozwój teragnostyki, tj. diagnostyki połączonej z terapią.