

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Związki Novichok stanowią grupę chemicznych środków bojowych o działaniu paralityczno-konwulsyjnym. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów toksycznego działania jest nieodwracalne wiązanie się z acetylocholinoesterazą (AChE) i hamowanie hydrolizy neuroprzekaźnika acetylocholiny (ACh) do octanu i cholicy. Nadmierna stymulacja receptorów cholinergiczných spowodowana nagromadzeniem ACh w szczelinie synaptycznej w wyniku hamowania AChE prowadzi do manifestacji objawów toksycznych (toksydrom cholinergiczný) poprzez trzy rodzaje reakcji: muskarynową, nikotynową i ośrodkowy układ nerwowy. Struktury tych unikalnych związków fosforoorganicznych są nadal przedmiotem dyskursu naukowego, postuluje się dwie możliwe struktury, jako fosforoamidy lub fosforylowane oksymy. Związki Novichok zostały zaprojektowane aby być niewykrywalne oraz obchodzić listę Konwencji o zakazie broni chemicznej (CWC). Jak dotąd niewiele wiadomo o tych środkach paraliżujących, wiele danych wymaga uzupełnienia. Przykładowo wiedza na temat stopnia zagrożenia związków Novichok, czyli ich toksyczności. Już trzykrotnie byliśmy świadkami „pokazu” ogromnego potencjału toksycznego. Pierwsze dwa przypadki użycia tych związków Novichok miały miejsce w 2020 roku w Salisbury i Amesbury (Wielka Brytania) oraz zapoczątkowały publiczną debatę, która uświadomiła wszystkim niebezpieczną naturę tych związków. Trzecim przykładem zastosowania środków paraliżujących Novichok był przypadek ostrego zatrucia Alexeia Navalnego podczas lotu krajowego w Rosji. Na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych zidentyfikowano zastosowanie inhibitora cholinoesterazy. Zaskakującym jest, że niewiele jest badań prowadzonych w kierunku toksyczności tych niezwykle niebezpiecznych związków chemicznych.

Powyższe przykłady wskazują na obecność struktur Novichok w przestrzeni publicznej i potwierdzają zagrożenie oraz ogromne skutki zatruc. Toksyczność środków paraliżujących Novichok powinna stanowić krytyczną kwestię krajową. Dlatego też z punktu widzenia zabezpieczenia społecznego istotne jest zbadanie ich właściwości, szczególnie aspektów toksykologicznych. Istnieje wiele problematycznych kwestii, a podstawowe pytania to: Jakie zagrożenie stwarzają te substancje w kontakcie z człowiekiem? Narażenie na jaką dawkę tych niebezpiecznych związków jest śmiertelne? Czy związki Novichok przewyższają toksycznością poprzednie generacje środków paraliżujących (-V i -G)? Jaki jest wpływ tych niebezpiecznych związków na środowisko? Czy istnieje autentyczny niepokój związany z ich obecnością i trwałością w środowisku? Aby odpowiedzieć na te pytania, podstawową kwestią jest określenie podstawowych parametrów fizycznych oraz chemicznych, a następnie ich toksyczność oraz trwałość środowiskową.

Biorąc pod uwagę przypadki ataków chemicznych z udziałem związków Novichok, nie ma wątpliwości, że określenie parametrów tych niebezpiecznych substancji jest istotne, ale zarazem trudne ze względu na ich wysoką reaktywność i toksyczność. Uzasadnieniem przeprowadzenia szeregu badań w ramach projektu jest brak pierwotnych danych w literaturze naukowej. Nieliczne doniesienia z istniejących sprawozdań nawiązują tylko do pojedynczych przykładów tych niebezpiecznych substancji. Uznając podatność na zagrożenie działalnością terrorystyczną, najbardziej pożądanym i uzasadnionym podejściem w tej sytuacji wydaje się zastosowanie narzędzi toksykologicznych *in silico*. Dodatkowo, ze względu na zagrożenie stwarzane przez Novichok, najbezpieczniejszym sposobem oceny jest zastosowanie metod *in silico* do estymacji wybranych parametrów toksykologicznych (które mają znaczenie w kontekście tych substancji). Metody alternatywne są pożądane i konieczne do przewidywania szeregu parametrów związków Novichok. Alternatywę, którą planujemy zastosować będą stanowić metody komputerowe (w szczególności techniki ilościowego modelowania zależności pomiędzy strukturą chemiczną, a aktywnością/toksycznością, QSAR). Ponadto badania eksperymentalne powinny być poprzedzone oszacowaniem parametrów toksykologicznych. Aby sprostać współczesnym wymaganiom badań toksykologii XXI wieku oraz rozważyć ocenę ryzyka następnej generacji (NGRA, ang. next generation risk assessment) z uwzględnieniem w pierwszej kolejności przewidywania parametrów toksykologicznych, konieczne jest najpierw zastosowanie metod toksykologicznych *in silico* w celu wyeliminowania zbędnych badań na zwierzętach. Zastosowanie metod alternatywnych pozwala w myśl zasady 3R, W. Russella i R. Burcha ograniczyć ilość zwierząt (Reduction), zastępować je (Replacement) i udoskonalać metody (Refinement). Co więcej, po zaktualizowaniu listy CWA (Chemical Warfare Agent), ponad 10000 struktur kandyduje na miano Novichoków. Niemożliwe jest zatem zsyntetyzowanie i oszacowanie docelowych parametrów dla każdej struktury z osobna. Dlatego opracowanie metod predykcji toksyczności w zakresie wybranych parametrów wybranych parametrów toksykologicznych jest priorytetem przygotowującym do przyszłego zastosowania tego typu związków fosforoorganicznych. Badania takie będą miały kluczowe znaczenie nie tylko w kontekście badań toksykologicznych, ale również bezpieczeństwa międzynarodowego (badania mające skutki globalne dla ludzi i środowiska). W przyszłości umożliwią one sprawne monitorowanie i zarządzanie (toksykologigilancja) nowo opracowanymi i istniejącymi cholinergicznymi bojowymi środkami chemicznymi.