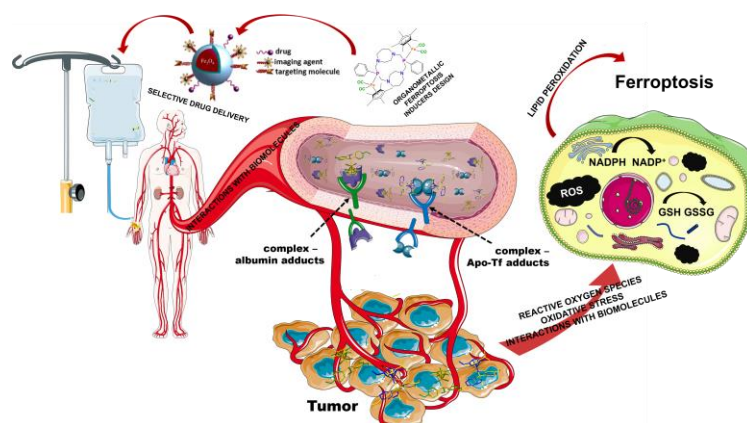


Metaloorganiczne (Fe, Ru, Ir, Os) fosfo-induktory ferroptozy lekoopornych komórek nowotworowych

Współcześnie stosowane leki przeciwnowotworowe są wciąż zbyt mało selektywne i powodują szereg różnorodnych efektów ubocznych, doprowadzając do ogólnego wyniszczenia organizmu. W związku z tym, opracowanie systemu, który pozwoli wybiórczo niszczyć wyłącznie komórki nowotworowe jest nadal jednym z najważniejszych wyzwań chemii i medycyny. Pomimo wielu znakomitych osiągnięć medycyny w obszarze terapii zwalczających choroby nowotworowe – **lekooporność na stosowane chemioterapeutyki, a także nawroty choroby pozostają dalej ogromnym wyzwaniem klinicznym**. Jedną ze strategii w projektowaniu nowych terapeutyków przeciwnowotworowych jest wykorzystanie związków opartych na jonach metali w otoczeniu wyselekcjonowanych ligandów (metaloleki). Różne centra metaliczne mogą wykazywać różną geometrię koordynacyjną i **zdolności redoks**, podczas gdy ligandy mogą dodatkowo wykazywać różną aktywność biologiczną. Ponadto, jony metali wykazują duże powinowactwo do biologicznie ważnych wewnątrzkomórkowych tioli, co może w istotny sposób zakłócać wewnątrzkomórkową równowagę redoks, prowadzić do dysfunkcji białek i enzymów, a nawet do akumulacji nadtlenków lipidów wewnątrz komórki, czego skutkiem może być jej śmierć na drodze tzw. **ferroptozy (rys. 1)**.



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie proponowanego projektu.

Głównym celem jest zaprojektowanie, synteza oraz szczegółowa charakterystyka nowych homo- ($\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$, Ru^{II} , Os^{II} i Ir^{III}) a także hetero-metalicznych ($\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}/\text{M}$, $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{M}$, $\text{Os}^{\text{II}}/\text{M}$ i $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{M}$ ($\text{M} = \text{Cu}^{\text{II}}$, $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$)) kompleksów prowadzących do ferroptozy lekoopornych komórek nowotworowych. Układy takie będą ponadto składać się z **mono- i di-fosfin** będących pochodnymi biologicznie aktywnych amin, aminokwasów oraz peptydów (nośniki peptydowe), **które będą mogły być selektywnie dostarczane** do powierzchni komórek nowotworowych. W celu lepszego zrozumienia stabilności i zachowania proponowanych związków w układach biologicznych (komórki, model danio pręgowanego, itp.), zostaną przeprowadzone szczegółowe badania ich interakcji z biocząsteczkami (np. ctDNA, plazmidem DNA, 9-etyloguanina, 9-metyloadenina, albuminy ludzkie, dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, cysteina, glutation czy kwas askorbinowy, itd.) naśladujące naturalne, biologiczne środowisko. Ponadto, w celu poprawy ich wydajności oraz selektywności wobec opornych nowotworów na obecnie stosowane leki, zostaną opracowane i otrzymane **systemy selektywnego dostarczania leków**, bazujące na magnetycznych i/lub pH-czułych nanomateriałach (np. liposomy, micelle) (rys .1).

Realizując ten projekt, zamierzamy (i) opracować skuteczną i wydajną metodę syntezy fosfin i kompleksów z nimi, (ii) określić ich właściwości fizykochemiczne, (iii) projektować i wytwarzać nanocząstki (np. nanocząstki magnetyczne, nanocząstki biomimetyczne), (iv) kapsułkować powstałe kompleksy, (v) scharakteryzować właściwości fizykochemiczne nowych wielofunkcyjnych nanocząstek, (vi) zbadać ich aktywność biologiczną *in vitro* przeciwko różnym komórkom nowotworowym i kontrolnym oraz *in vivo* (danio pręgowany), (vii) ustalić mechanizm śmierci komórek nowotworowych, (viii) zbadać stabilność i reaktywność koniugatów kompleksowych w mediach biologicznych w obecności różnych biomolekuł.

Wyniki projektu będą ważne dla rozwoju kilku dziedzin naukowych: (i) wkład w ogólną wiedzę na temat pięknej, podstawowej chemii bioorganicznej i bionieorganicznej fosfin oraz kompleksów Fe, Ir, Ru, Os; (ii) ważny krok w kierunku wykorzystania nośników amin/peptydów/aminokwasów oraz nanocząstek czy nanocząstek magnetycznych w terapii przeciwnowotworowej, (iii) poznanie mechanizmów działania otrzymanych substancji pomoże w przyszłości stworzyć związek terapeutyczny o właściwościach przeciwnowotworowych. Uzyskane z sukcesem systemy będą dobrymi kandydatami do kolejnego etapu badań przed- i klinicznych, a w przyszłości mogą być uznane za leki.