

Streszczenie popularnonaukowe

Błony biologiczne stanowią trudną do sforsowania barierę dla większości substancji rozpuszczalnych w wodzie, w tym zwłaszcza dla cząstek obdarzonych ładunkiem. Tymczasem wiele leków posiada w swojej strukturze łatwo jonizowalne grupy funkcyjne i w pH fizjologicznym występuje w postaci jonów ujemnych. Spowalnia to znacząco ich przenikanie do wnętrza komórek, co z kolei może osłabiać ich działanie, np. przeciwnowotworowe czy przeciwbakteryjne. Syntetyczne transportery anionów, czyli niewielkie, lipofilowe cząsteczki organiczne ułatwiające przenikanie anionów przez bariery lipofilowe, mogłyby pomóc w rozwiązaniu tego problemu przyspieszając migrację leków anionowych przez membrany lipofilowe. Co więcej, transportery takie potrafią reagować na bodźce, takie jak zmiana pH, obecność enzymów czy naświetlanie światłem o określonej długości fali, i dzięki temu mogą umożliwić kontrolę nad dostarczaniem leków we właściwe miejsce i w odpowiednim czasie.

Celem niniejszego projektu jest opracowanie pierwszych przełączalnych transporterów molekularnych dla leków anionowych, co otworzy nowe perspektywy badawcze i aplikacyjne w chemii syntetycznych receptorów anionów.

W pierwszej części projektu zajmiemy się opracowaniem transporterów leków przełączalnych przy pomocy pH. Modyfikując strukturę transporterów dostroimy ich kwasowość w taki sposób, aby były możliwie jak najmniej aktywne w normalnym pH fizjologicznym, a jednocześnie zdolne do aktywnego transportu leków anionowych w środowisku lekko kwaśnym, typowym dla tkanek zakażonych bakteriami i dla nowotworów. Następnie zajmiemy się badaniami mechanizmu ich odwracalnego przełączania tak, aby stworzyć solidne podstawy pod przyszły rozwój tej powstającej dopiero dziedziny.

W drugiej części projektu opracujemy transportery leków zabezpieczone przez grupy wrażliwe na światło lub enzymy. Spodziewamy się, że w postaci zabezpieczonej będą one całkowicie nieaktywne, natomiast pod wpływem światła lub enzymu powinny zostać „odblokowane” (odbezpieczone) i dzięki temu zdolne do szybkiego transportu różnych anionów, w tym leków anionowych.

W celu dalszej poprawy selektywności opracujemy również pierwsze transportery wymagające podwójnej aktywacji, czyli jednoczesnego zastosowania dwóch bodźców w celu przełączenia z trybu OFF na tryb ON. Planujemy to osiągnąć poprzez założenie grup zabezpieczających na opracowane w pierwszej części projektu transportery przełączalne przy pomocy pH, tak, żeby zarówno światło/enzym ORAZ kwaśne pH były niezbędne do przywrócenia ich aktywności.

Po opracowaniu pierwszych transporterów leków wrażliwych na bodźce postaramy się zademonstrować ich potencjalną użyteczność poprzez opracowanie innowacyjnego Inteligentnego Systemu Dostarczania Leków, opartego na kontrolowanym uwalnianiu leków z syntetycznych liposomów.

Opracowanie pierwszych przełączalnych transporterów leków otworzy nowe, ekscytujące możliwości w chemii supramolekularnej i w chemii medycznej. Cząsteczki takie mogą być przydatne m.in. w walce z antybiotykoopornością i nowotworami lekoopornymi, czyli jednymi z najpoważniejszych współczesnych zagrożeń dla zdrowia. Poza tym mogą się okazać przydatne również jako aktywne komponenty inteligentnych systemów dostarczania leków, takich jak te opisane w niniejszym wniosku. W dłuższej perspektywie, wyniki naszych badań mogą pomóc w komercjalizacji substancji aktywnych o słabej biodostępności, ograniczyć efekty uboczne szczególnie toksycznych leków i pomóc w walce z lekoopornością.