

Nowotwory złośliwe, w tym rak piersi, stanowią jedno z największych wyzwań współczesnej medycyny. Pomimo ogromnego postępu w terapii, wiele nowotworów pozostaje trudnych w leczeniu, szczególnie w zaawansowanych stadiach. Główne przeszkody to oporność komórek nowotworowych na leki, niska biodostępność substancji czynnych, ich słaba rozpuszczalność oraz toksyczność dla zdrowych tkanek. W związku z tym niezbędne jest ciągle doskonalenie metod obejmujących poszukiwanie i tworzenie nowych związków wykazujących wysoką aktywność przeciwnowotworową, w tym posiadających zdolność przełamania oporności wielolekowej.

Na przełomie ostatnich kilku lat pierwiastek śladowy jakim jest selen ze względu na swoje właściwości biologiczne zyskał zainteresowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym onkologii. Jest on konieczny do utrzymania homeostazy organizmu, a swoje wielokierunkowe działanie manifestuje głównie poprzez specyficzne białka i aminokwasy, w które jest wbudowany. Enzymy zawierające selen w swoich centrach aktywnych odpowiadają za wiele istotnych funkcji organizmu, w tym odporność, prawidłową czynność układu rozrodczego czy zachowanie równowagi w gospodarce hormonalnej tarczycy. Jednakże najważniejszą rolą tych seleno-białek jest utrzymanie odpowiedniego statusu oksydacyjnego w komórkach, a ich głównymi reprezentantami są peroksydazy glutationowe i reduktazy tioredoksyny. To dzięki obecności selenu w centrum katalitycznym tych enzymów możliwa jest neutralizacja wolnych rodników, co zapobiega uszkodzeniom materiału genetycznego komórek, tym samym działając chemoprewencyjnie na wiele typów nowotworów. Co istotne mikroelement ten jako adiuwant wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Okazuje się, że suplementacja selenem w dawkach żywieniowych wraz z konwencjonalnymi terapiami onkologicznymi zwiększa skuteczność leków cytostatycznych, jednocześnie ograniczając ich działania niepożądane i wpływając na poprawę ogólnego stanu pacjenta. Dlatego też nie powinien dziwić fakt, że **celem niniejszego projektu jest opracowanie nowatorskich związków przeciwnowotworowych - nowych pochodnych 1,3-selenazolo-2-onu - i osadzenie ich w samoemulgujących systemach dostarczania leków (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, SEDDS)**. Pochodne 1,3-selenazol-2-onu to związki chemiczne otrzymane na drodze syntezy chemicznej o wysokiej odrębności strukturalnej, znacznie odbiegającej od struktury większości obecnie stosowanych leków przeciwnowotworowych co daje nadzieję na identyfikację i rozwój nowej klasy chemioterapeutyków. W wyniku naszych wstępnych badań z szerokiej biblioteki pochodnych wyselekcjonowaliśmy dwie najbardziej aktywne pochodne: Les-903 i Les-957. Nasze obserwacje w warunkach *in vitro* wyraźnie wykazały, że nowe pochodne 1,3-selenazol-2-onu mogą być bardziej skuteczne niż dotychczas stosowane preparaty, w tym lek referencyjny - cisplatyna. Statystycznie istotnie zmniejszają żywotność dwóch badanych linii komórek raka piersi: MCF-7 i MDA-MB-231. Co ważne, wobec ludzkich prawidłowych komórek nabłonka piersi MCF-10A, nowe pochodne wykazują niższą cytotoksyczność niż wobec testowanych komórek nowotworowych. Dodatkowo związek Les-903 wykazuje wysoką selektywność wobec komórek raka piersi. Jego aktywność cytotoksyczna jest czterokrotnie wyższa w przypadku komórek lekoopornych MDA-MB-231 w porównaniu do MCF-7. Zastosowanie technologii SEDDS ma kluczowe znaczenie dla skuteczności tych związków - zwiększa ich rozpuszczalność, ułatwia transport przez błony komórkowe i pozwala na uzyskanie wyższego stężenia substancji w miejscu działania, bez konieczności zwiększania dawki. Formułacje SEDDS mogą spontanicznie tworzyć emulsje w kontakcie z płynami ustrojowymi, co czyni je atrakcyjnym nośnikiem także dla związków trudno rozpuszczalnych. Dzięki temu możliwe jest nie tylko zwiększenie skuteczności leczenia, ale także ograniczenie skutków ubocznych.

W ramach niniejszego projektu we wstępnym etapie podejmiemy próbę oceny właściwości fizykochemicznych nowych pochodnych 1,3-selenazolo-2-onu osadzonych w SEDDS. Następnie dokonamy szerokiej analizy molekularnej i biochemicznej mechanizmów odpowiedzialnych za obserwowaną aktywność przeciwnowotworową tych związków. W końcowym etapie przeprowadzimy analizę parametrów farmakokinetycznych, a także toksyczności ostrej i przewlekłej.

Projekt ma potencjał, by wyznaczyć nowy kierunek w terapii nowotworów – nie tylko przez opracowanie skuteczniejszych i mniej toksycznych leków, ale także przez wprowadzenie zaawansowanych technologii nośnikowych, które mogą być wykorzystane również dla innych substancji czynnych. Efektem projektu będą nowe narzędzia terapeutyczne i wiedza, która może stanowić podstawę do dalszych badań przedklinicznych i klinicznych. Realizacja projektu przyczyni się do rozwoju nowoczesnej onkologii, a jego rezultaty mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu pacjentów z trudnymi do wyleczenia postaciami raka piersi.