

Komórki nowotworowe wykazują szereg cech odróżniających je od zdrowych komórek, takich jak szybszy wzrost, wyższy poziom białek oraz środowisko o charakterze kwaśnym. Różnice te umożliwiają opracowywanie leków ukierunkowanych na wybiórcze niszczenie komórek nowotworowych. Jednak obecnie stosowane terapie przeciwnowotworowe oddziałują również na zdrowe komórki, powodując działania niepożądane, takie jak utrata włosów, nudności czy spadek liczby krwinek. Z tego względu istnieje pilna potrzeba opracowania nowych leków zdolnych do selektywnego atakowania komórek nowotworowych przy minimalnym wpływie na zdrowe tkanki. Istotną cechą komórek nowotworowych jest zwiększone zapotrzebowanie na jony miedzi, niezbędne do ich przeżycia. Człowiek dostarcza miedź wraz z dietą; w organizmie występuje ona w dwóch formach jonowych: jako jon miedziowy ( $\text{Cu}^{2+}$ ), dominujący we krwi, oraz jako jon miedziowy jednowartościowy ( $\text{Cu}^+$ ), obecny głównie wewnątrz komórek. Komórki nowotworowe wykazują zwiększone zapotrzebowanie na  $\text{Cu}^+$ , które wspiera ich rozwój, m.in. poprzez udział w produkcji energii i ochronie przed stresem oksydacyjnym. Wykorzystując tę szczególną zależność nowotworów od  $\text{Cu}^+$ , badacze dążą do opracowania terapii selektywnie szkodliwych dla komórek nowotworowych, a jednocześnie bezpiecznych dla zdrowych tkanek. Przemieszczanie i magazynowanie  $\text{Cu}^+$  wewnątrz komórki jest jednak ściśle kontrolowane przez naturalne cząsteczki, które wiążą ten jon z dużym powinowactwem. Ta silna kontrola utrudnia ingerencję syntetycznych molekuł w transport wewnątrzkomórkowy  $\text{Cu}^+$ , co spowalnia postępy w rozwoju terapii ukierunkowanych na ten pierwiastek. Niniejszy projekt badawczy ma na celu przełamanie tych ograniczeń poprzez opracowanie innowacyjnych strategii, które umożliwią precyzyjne oddziaływanie na proces transferu  $\text{Cu}^+$  w komórkach nowotworowych. Koncentrujemy się na projektowaniu cząsteczek zdolnych do samodzielnego działania oraz tworzenia wielkocząsteczkowych struktur (supramolekuł) wewnątrz komórek nowotworowych, które sekwestrują  $\text{Cu}^+$  i prowadzą do ich zniszczenia. Projekt zakłada realizację trzech głównych celów badawczych. Pierwszy z celów zakłada opracowanie niewielkich cząsteczek peptydowych zdolnych do przenikania do mitochondriów – organelli odpowiedzialnych za produkcję energii. Po wnikięciu do mitochondriów peptydy te mają tworzyć wielkocząsteczkowe struktury, które wiążą  $\text{Cu}^+$ , uszkadzają mitochondria i indukują śmierć komórki nowotworowej. Podejście to jest ukierunkowane na nowotwory o silnej zależności od  $\text{Cu}^+$  w procesach produkcji energii (OXPHOS), stanowiąc podstawę do opracowania terapii spersonalizowanych. Drugi z celów zakłada projektowanie małych cząsteczek zdolnych do wychwytywania  $\text{Cu}^+$  z określonych przedziałów komórkowych (organelli). Analiza wpływu sekwestracji  $\text{Cu}^+$  w różnych miejscach komórki na jej funkcjonowanie pozwoli na stworzenie fundamentów dla terapii przeciwnowotworowych z wysoką precyzją przestrzenną. Projektowane cząsteczki (pochodne Bca) cechują się wysoką selektywnością wobec  $\text{Cu}^+$ , nie zaburzając jednocześnie poziomu  $\text{Cu}^{2+}$  istotnego dla prawidłowej homeostazy organizmu. Dzięki tej specyficzności pochodne Bca są potencjalnie bezpieczniejsze od leków konwencjonalnych, które często wiążą obie formy jonowe, prowadząc do efektów ubocznych związanych z niedoborem miedzi. Co więcej, po wychwyceniu  $\text{Cu}^+$  w komórkach nowotworowych cząsteczki te emitują charakterystyczny sygnał i barwę, co umożliwi śledzenie procesów w czasie rzeczywistym za pomocą zaawansowanych technik obrazowania. Ostatni z celów zakłada projektowanie pochodnych Bca zdolnych do samoczynnego tworzenia supramolekuł wewnątrz komórek nowotworowych po związaniu  $\text{Cu}^+$ , prowadząc do powstawania określonych struktur (np. włókien lub nanocząstek). Strategia ta pozwala na formowanie aktywnych terapeutycznie struktur bezpośrednio w komórkach nowotworowych, eliminując typowe problemy związane z zewnętrznymi wytwarzanymi lekami, takie jak niestabilność, trudności w przenikaniu do wnętrza komórki czy działania niepożądane. Połączone zastosowanie powyższych strategii pozwoli umieścić terapie ukierunkowane na  $\text{Cu}^+$  w czołówce nowoczesnej onkologii, otwierając drogę do tworzenia precyzyjnych leków działających wybiórczo na komórki nowotworowe. Planowane badania będą realizowane z wykorzystaniem zintegrowanego podejścia obejmującego chemię, naukę o materiałach oraz biologię.