Celem opisywanego projektu jest powiązanie efektywności działania proleków oraz sond fluorescencyjnych aktywowanych hipoksją z ich powinowactwem do białek o aktywności oksydoreduktaz. Hipoksja to stan obniżonego tlenu w tkankach, który jest charakterystyczny dla większości guzów litych oraz nowotworów hematologicznych. Jest on wywołany brakiem równowagi między ilością tlenu dostarczaną do tkanki, a szybkością jej zużycia, ze względu na niewystarczająco rozwiniętą sieć naczyń krwionośnych przez szybko namnażające się komórki nowotworowe. W komórkach z obniżoną zawartością tlenu powstaje środowisko bardziej redukujące, co sprzyja nadekspresji białek o aktywności oksydoreduktaz. Proces aktywacji wspomnianych związków polega na katalizowanym przez białka o aktywności oksydoreduktaz przeniesieniu elektronów z czynnika redukującego tj. NAD(P)H na dany związek, w wyniku czego następuje jego redukcja i wzmocnienie właściwości fluorescencyjnych bądź cytotoksycznych.

Zaplanowany projekt dotyczy badania sond fluorescencyjnych opartych na rusztowaniu triazapentalenowym aktywowanych oksydoreduktazami o aktywności nitroreduktaz. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem dokowania molekularnego oraz metod biofizycznych, które pozwolą na określenie powinowactwa do targetu, jak również na zaproponowanie zmian w ich strukturze mogących zwiększyć to powinowactwo. Wyniki otrzymane na podstawie dokowania molekularnego pozwolą na zaproponowanie zmian strukturalnych pozwalających na zwiększenie selektywności metody. Efektywność sensorów można zwiększyć zapewniając skuteczne i selektywne ich dostarczenie do miejsc docelowych, m.in. poprzez koniugację z białkami. Celem tego projektu jest również sprawdzenie wpływu takiej koniugacji na powinowactwo sond do wybranych nitroreduktaz.

Hipoksja może zostać również wykorzystana do aktywacji proleków przeciwnowotworowych. Jednak pomimo potwierdzonej przedklinicznej atrakcyjności i działania przeciwnowotworowego wiele z nich wykazuje niską skuteczność w II i III fazie badań klinicznych. Korzystając z metodyki opracowanej do badania powinowactwa sond do nitroreduktaz, wybrane testowane w badaniach klinicznych proleki, komercyjnie dostępne, zostaną również przebadane pod kątem powinowactwa do omawianych białek. Tego typu badania mogą przyczynić się do zrozumienia braku odpowiedniej aktywności proleków i zaproponować zmiany w strukturze prowadzące do zwiększenia ich efektywności.

Projekt planuje się zrealizować poprzez wykonanie dokowania molekularnego oraz badań eksperymentalnych technikami biofizycznymi. Dokowanie molekularne pozwoli na określenie koniecznych cech strukturalnych i elektronowych do tego by ligand oddziaływał z wybranymi białkami. Metody biofizyczne umożliwią m.in. monitorowanie reakcji za pomocą detekcji fluorescencyjnej oraz określenie miejsca wiązania badanych znaczników do transferryny.

Otrzymane wyniki planuje się opublikować w czasopismach m.in. typu „open access”, będą one również prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych. Otrzymane w wyniku planowanych badań rezultaty przyczynią się do postępu w opracowywaniu skutecznych metod oceny stopnia hipoksji, która jest czynnikiem źle rokującym przy nowotworach oraz wpływa na zmniejszenie skuteczności większości obecnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych. Oszacowanie poziomu hipoksji pozwoli na zindywidualizowany dobór terapii do pacjenta. Znalezienie koniecznych cech wymaganych przez ligandy, aby wykazywały one wysokie powinowactwo do białek z rodziny

nitroreduktaz pozwoli na zrozumienie mechanizmu działania proleków aktywowanych hipoksją. Cały projekt może przyczynić się do rozwoju skutecznych i selektywnych terapii przeciwnowotworowych i metod diagnostycznych.