

Rozwój inżynierii materiałowej znacząco zintensyfikował prace nad nowymi narzędziami do zastosowań diagnostycznych i terapeutycznych. W szczególności inżynieria materiałowa otwiera nowe możliwości w medycynie precyzyjnej i medycynie spersonalizowanej. Zastosowanie nanomateriałów pozwala na bardziej precyzyjne dostarczanie leków (do narządów, tkanek, komórek i organelli komórkowych) przy jednoczesnym wzmocnieniu efektu terapeutycznego. Szczególnie interesujące w tym aspekcie są elektroprzędzone nanowłókna polimerowe. Wysoki stosunek powierzchni do objętości nanowłókien czyni je idealnym nośnikiem leków. Nanowłókna odznaczają także dobrą zdolność przylegania do komórek oraz nieograniczona możliwość łączenia ich z różnymi związkami chemicznymi. Rozwój nanotechnologii medycznej daje także szansę na poprawę bezpieczeństwa, skuteczności i efektywności w odniesieniu do konwencjonalnych terapii medycznych. Jednym z takich przykładów jest ograniczenie skutków ubocznych chemioterapii dzięki zastosowaniu nanowłókien. W projekcie zaproponowano opracowanie systemu pozwalającego na usunięcie starych komórek nowotworowych. Proces indukowanego przedwczesnego starzenia się komórek prawidłowych i nowotworowych w odpowiedzi na różne leki jest dobrze znany nauce. Starzejące się komórki nowotworowe wydzielają do swojego otoczenia liczne czynniki. Aktywność sekrecyjna towarzysząca komórkom starym (ang. senescence-associated secretory phenotype (SASP)) jest poważnym problemem, ponieważ produkowane przez takie komórki czynniki zapalne mogą bowiem promować proliferację, migrację, inwazyjność sąsiadujących komórek nowotworowych, angiogenezę i przemianę nabłonkowo-mezenchymalną. Obecnie trwają badania nad skutecznymi strategiami eliminacji tych szkodliwych, starzejących się komórek oraz wyciszenia ich aktywności sekrecyjnej. Niedawno nasza grupa wykazała, że nanocząstki Fe_3O_4 funkcjonalizowane kwercetyną promują eliminację ludzkich fibroblastów z fenotypem przedwczesnego starzenia m.in., przez indukcję aktywności szlaku AMPK oraz obniżają poziom czynników prozapalnych, takich jak IL-8 i IFN- β . Dlatego w niniejszym projekcie zaproponowaliśmy dalszą optymalizację strukturalną związków naturalnych dla potrzeb opracowania silniejszych środków senolitycznych, takich jak syntetyczne analogi kwercetyny i innych związków naturalnych. W trakcie realizacji projektu wykorzystując model hodowli *in vitro* 2D oraz 3D komórek nowotworowych raka piersi chcemy odpowiedzieć na następujące pytania. Czy modyfikacja związków naturalnych może skutkować otrzymaniem „nowych związków” o zwiększonej aktywności senolitycznej/senostatycznej? Włączenie/zablokowanie których grup funkcyjnych w związkach o dobrze udokumentowanych właściwościach senolitycznych/senostatycznych może nasilać efekt senolizy w starzejących się komórkach nowotworowych wywołanych przez leki? Czy funkcjonalizowane biodegradowalne nanowłókna zawierające nanocząstki magnezytu są w stanie poprawić aktywność senolityczną/senostatyczną „nowych związków”? Która metoda łączenia związków bioaktywnych z nanowłóknami najskuteczniej wzmacnia właściwości otrzymywanych senolityków/senostatyków? Który z otrzymanych nanomateriałów jest najbardziej biokompatybilny w stosunku do normalnych komórek? Jaki jest molekularny mechanizm działania otrzymanych senolityków/senostatyków? Czy działanie senolityczne/senostatyczne badanych związków jest modulowane przez genotyp komórki nowotworowej i towarzyszące mu mutacje? Otrzymane wyniki pozwolą na zdobycie nowej wiedzy na temat technologii dostarczania leków do starzejących się komórek nowotworowych i będą przydatne dla nauk farmakologicznych, chemicznych i biologicznych.