

Podwójne precyzyjne uderzenie wobec niedrobnokomórkowego raka płuca. Spojrzenie na wielokierunkowe terapie oraz krajobraz zmienności mutacyjnej i opornościowej.

Rak płuca pozostaje ogromnym wyzwaniem w dziedzinie medycyny ze względu na wysoki wskaźnik śmiertelności i ograniczoną skuteczność obecnych opcji leczenia, szczególnie w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Pomimo postępów, takich jak terapie celowane i immunoterapia, wielu pacjentów doświadcza nawrotu choroby, ponieważ komórki nowotworowe rozwijają oporność na leczenie. Do ograniczonej skuteczności tych terapii przyczynia się kilka czynników, w tym znaczna heterogeniczność wewnątrznowotworowa, częste mutacje genetyczne w kluczowych składnikach szlaków sygnałowych kinazy tyrozynowej receptora (takich jak EGFR, ALK, HER2), szlaku mTOR, odpowiedzi na stres oksydacyjny, progresji cyklu komórkowego i proliferacji, co wiąże się z pojawieniem się alternatywnych szlaków sygnałowych kinazy i rozwojem oporności komórkowej. Brak zweryfikowanych biomarkerów predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i brak identyfikacji nowych mutacji genów również wpływa na skuteczność terapii. W związku z tym, aby skuteczniej walczyć z NSCLC, konieczne jest rozwijanie nowych, bardziej specyficznych związków, które celują nie tylko w jeden cel, ale także w jego dalsze cele molekularne.

Celem projektu jest zaprojektowanie nowych wielocelowych inhibitorów kinazy EGFR i tubuliny (EGTUB) oraz scharakteryzowanie nowych celów molekularnych związanych z opornością na leczenie w NSCLC. Dodatkowo, wykorzystując analizę bioinformatyczną, planujemy opracować bardziej innowacyjne kierunkowe podejścia terapeutyczne, takie jak terapie skojarzone ze znanymi inhibitorami kinaz.

Interdyscyplinarny projekt obejmuje projektowanie leków *in silico*, syntezę i szeroko zakrojone testy biologiczne na różnych modelach, w tym liniach komórkowych NSCLC, liniach komórkowych pochodzących od pacjentów oraz modelach 3D: sferoidów i organoidów 3D. Badania te mają na celu scharakteryzowanie mechanizmu działania nowych inhibitorów i ich odpowiedzi terapeutycznej. Ponadto projekt obejmuje badania toksykologiczne i testy skuteczności *in vivo* w modelu *Danio rerio*. Ponadto szczegółowa charakterystyka genetyczna modeli komórkowych umożliwi zrozumienie profili ekspresji genów i zmian genetycznych, które mogą wpływać na odpowiedź na terapię. Wysiłki te mogą doprowadzić do identyfikacji potencjalnych genów - biomarkerów predykcyjnych, które mogą określić największe korzyści z terapii, podczas gdy geny związane z przeżyciem i progresją choroby mogą służyć jako biomarkery prognostyczne, które pomogą monitorować skuteczność leczenia i przewidywać wyniki kliniczne. Ostatecznie, to kompleksowe podejście stworzy mapę kluczowych celów molekularnych, ułatwiając wybór inhibitorów kinaz do terapii skojarzonej z naszymi związkami EGTUB.

Proponowany projekt ma na celu wniesienie nowego światła do walki z rakiem płuc poprzez połączenie nowoczesnych badań i podejść terapeutycznych, co może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia tego śmiertelnego nowotworu.