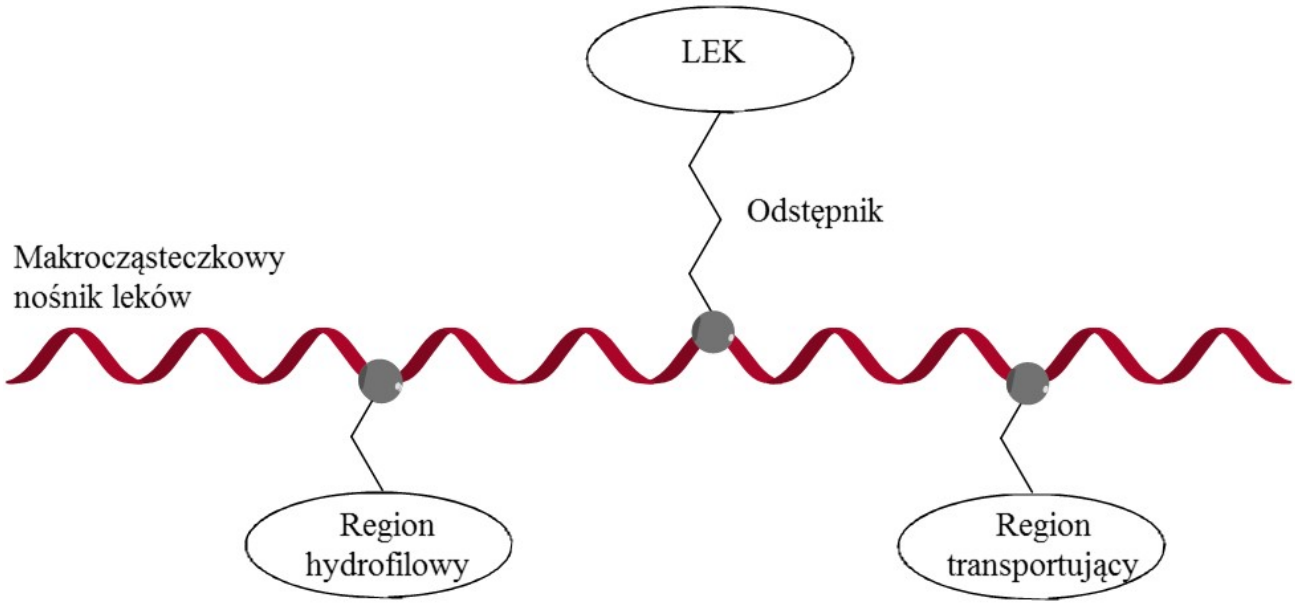
Era chemioterapii rozpoczęła się w poprzednim stuleciu (1909 roku), od wprowadzenia leku przeciwkiłowego - salwarsanu przez Paula Ehrlicha. Mimo osiągniętych już sukcesów nadal istnieje potrzeba rozwijania badań w terapii nowotworów. Choroby nowotworowe z roku na rok są coraz większym problemem w krajach rozwiniętych. W USA w 2010 roku zanotowano około 2,5 miliona zgonów, z których 23% było spowodowanych przez choroby nowotworowe (są drugą przyczyną zgonów zaraz po chorobach układu krążenia). Bray i współpracownicy przedstawili prognozy rozwoju zachorowań na nowotwory w latach 2008-2030. W roku 2008 nowotwory wykryto u 12,7 miliona ludzi, natomiast w 2030 wykrycie nowotworów ma nastąpić u 22,2 miliona ludzi. Reasumując zapadalność na nowotwory ma wzrosnąć w tym okresie aż o 75%. Tak duży wzrost liczby zachorowań oraz brak w pełni skutecznych metod leczenia sprawia, że dalszy rozwój między innymi chemioterapii jest bardzo pożądany. Jedną z rozważanych możliwości są badania nad układami transportującymi lek. Koncepcja stworzenia „magicznej kuli", zdolnej do deponowania i uwalniania chemioterapeutyku w miejscu docelowym, została zaproponowana przez Paula Ehrlicha, laureata Nagrody Nobla z Fizjologii i Medycyny w 1908 roku. Hipoteza ta została rozwinięta przez Helmuta Ringsdorfa, który zaproponował wyodrębnienie w strukturze koniugatu następujących elementów: regionu hydrofilowego, regionu nadający tropowość oraz regionu łącznikowego (rysunek 1). Każda z tych składowych odgrywa swoją rolę. I tak region hydrofilowy modyfikuje właściwości fizykochemiczne koniugatu zwłaszcza jego rozpuszczalność, Region nadający tropowość odpowiada za transport i kumulację w tkankach docelowych. Region łącznikowy umożliwia przyłączenie substancji terapeutycznej. W niniejszym projekcie makromolekularnym nośnikiem jest hydroksyetyloceluloza. Region hydrofilowy w przypadku tego polimeru stanowią grupy hydroksyetylowe. Rolę regionu łącznikowego pełni integralna część MTX, reszta kwasu glutaminowego.



Rysunek 1. Model koniugatu lek-nośnik według hipotezy Ringsdorfa.

W ostatnich latach, geometria cząsteczek jest uznawana za ważny czynnik w skuteczności nośników leków. Wydłużone lub nitkowate nanocząsteki wykazują wyraźne zalety pod względem stosunku powierzchni do objętości oraz wydalania z organizmu. Pochodne celulozy są wydłużonymi polimerami glukozy, a ich geometria sprawia mogą być obiecujących nośnikiem substancji terapeutycznej. Grupy hydroksylowe występujące w liczbie 3 na każdą cząsteczkę umożliwiają łatwe łączenie barwników fluorescencyjnych, elementów kierujących oraz substancji terapeutycznej do powierzchni polimeru.

W ramach niniejszego projektu zoptymalizowana zostanie metoda otrzymywania polimerów HEC i ich koniugatów z metotreksatem o założonych parametrach fizykochemicznych, takich jak wielkość hydrodynamiczna, potencjał zeta oraz masa cząsteczkowa. W kolejnych etapach badań koniugaty zostaną poddane gruntownej analizie fizykochemicznej i biologicznej. W ramach badań fizykochemicznych dostarczone zostaną podstawowe informacje dotyczące: stopnia podstawienia nośnika lekiem, wielkości hydrodynamicznej i potencjału zeta koniugatu, właściwości reologicznych oraz stabilności koniugatów zarówno w buforach mineralnych, jaki i osoczu ludzkim. Zwieńczeniem projektu będą badania aktywności otrzymanych koniugatów w testach antyproliferacyjnych in vitro oraz testach aktywności przeciwnowotworowej w mysim modelu raka gruczołu sutkowego 4T1, w którym preparaty zostaną podane dożylnie w znacznej odległości od guza (ewentualnie doguzowo). Badania biologiczne zakończą się wyznaczeniem biodystrybucji dla najbardziej aktywnego preparatu.