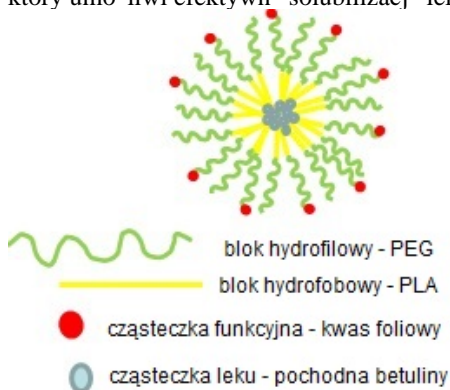


Poważnym problemem we współczesnym świecie jest wysoki odsetek zachorowań na nowotwory i ich wysoka śmiertelność. Powszechnie stosowana do czasu terapia cytotoksycznymi charakteryzuje się brakiem specyficzności działania, co skutkuje niedostatecznie wysokim stężeniem leku w obrębie tkanki nowotworowej i kumulacją leku w zdrowych tkankach, powodując występowanie ogólnoustrojowej toksyczności. Dlatego celem projektu jest opracowanie nowego, tzw. inteligentnego systemu dostarczania leków przeciwnowotworowych (Ryc. 1). Nowym rodzajem leku będą micelle polimerowe, otrzymane z opracowanych w ramach projektu kopolimerów o optymalnej strukturze. W skład blokowych kopolimerów wchodzić będzie hydrofobowy poli(laktyd) (PLA) i hydrofilowy poli(glikol etylenowy) (PEG). Dodatkowo, kopolimery będą funkcjonalizowane kwasem foliowym (FA), związującym zdolność selektywnego transportu do komórek nowotworowych wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów kwasu foliowego (FAR). Jako czynniki przeciwnowotworowe zastosowane będą półsyntetyczne pochodne betuliny, które charakteryzują się wysoką aktywnością antyproliferacyjną przy jednoczesnie niskiej toksyczności wobec komórek prawidłowych. Surowcem wykorzystywanym do otrzymywania betuliny jest kora białych gatunków brzoź, która stanowi produkt uboczny w przemyśle papierniczym. Związek ten na skalę przemysłową pozyskiwany jest w sposób nie wymagający wielkich nakładów finansowych w procesie ekstrakcji. Reaktywne ugrupowania w strukturze betuliny stwarzają możliwość przekształcenia jej w nowe półsyntetyczne pochodne, dla których stwierdzono zwiększenie cytotoksyczności w porównaniu z betulina. Jednakże, z uwagi na ich słabą rozpuszczalność w wodzie, istotnym aspektem jest opracowanie biokompatybilnego systemu dozowania, który umożliwi efektywną solubilizację leku.



Rycina 1. Micelle PLA-PEG-FA z pochodną betuliny.

W ramach projektu wykonana będzie synteza i materiału polimerowego funkcjonalizowanego kwasem foliowym (PLA-PEG-FA). Badana będzie zdolność nowych materiałów do tworzenia miceli w środowisku wodnym. Zsyntezowane będą acetylenowe oraz fosforanowe i fosfonowe pochodne betuliny. Opracowana będzie metoda wprowadzania pochodnej betuliny do wnętrza miceli, określony proces degradacji miceli i profil uwalniania leku. Oceniana będzie również aktywność przeciwnowotworowa pochodnych betuliny oraz nanocząstek zawierających lek w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem linii komórkowych wywodzących się z nowotworów gruczołu sutkowego, jajników i szyjki macicy. Na podstawie uzyskanych wyników zostaną wybrane nanocząsteczki z lekiem, które wywierają największy efekt cytotoksyczny i mogą stanowić najbardziej obiecujący system dostarczania leków w przypadku badanych nowotworów.

Planowany projekt ma charakter multidyscyplinarny, dlatego realizowany będzie we współpracy naukowców o dużej doświadczeniu w dziedzinie chemii, biologii i farmacji. Kluczowym partnerem projektu będzie Profesor Suming Li z European Institute of Membranes, UMR CNRS, Uniwersytet w Montpellier we Francji, którego Zespół podejmie się opracowania optymalnego kopolimeru o charakterze amfifilowym funkcjonalizowanego kwasem foliowym. Profesor Li od ponad 20 lat prowadzi badania związane z syntezą i biodegradacją biomateriałów polimerowych, szczególnie do zastosowań medycznych i w systemach kontrolowanego uwalniania leków, zdobywając międzynarodowe uznanie ze względu na wybitne osiągnięcia. Dotychczasowa współpraca naukowa z Profesorem Li w ramach umów dwustronnych Narodowego Centrum Badań Naukowych (CNRS we Francji) oraz Polskiej Akademii Nauk (PAN) zaowocowała wieloma publikacjami, które ukazały się w prestiżowych czasopiśmie naukowych. Możliwość wspólnej realizacji niniejszego projektu umożliwiłaby zatem dalszy krok w kierunku wzajemnej wymiany doświadczeń i wiedzy między zespołami dwóch dużych ośrodków uniwersyteckich z Polski i Francji.