

Standardowe metody podawania leków nie wykorzystują w pełni swoich możliwości terapeutycznych. Związane jest to z tym, że leki nie trafiają dokładnie w miejsce chorobowe, tylko rozprowadzane są po całym organizmie niszcząc dodatkowo zdrowe tkanki. W związku z tym faktem coraz częściej stosowane są nośniki leków ukierunkowane na terapię selektywną (wcelowaną). Rozwój nanotechnologii i nauki o polimerach pozwala wykorzystywać różnego typu nanostruktury tworzone na bazie środowiskowo-czułych hydrożeli, jako „inteligentne systemy dostarczania leków”. Czułość na warunki środowiskowe oraz unikalna morfologia hydrożeli powoduje, że materiały hydrożelowe są bardzo atrakcyjnymi obiektami do zastosowań jako kontrolowane nośniki dostarczania leków. Nanozele wykazują bardzo dobrą biogodność z ludzkim organizmem; związane jest to z ich specyficznymi właściwościami chłonięcia wody oraz niskim napięciem międzyfazowym, które uniemożliwia absorbowanie białka z płynów ustrojowych.

Niniejszy projekt zakłada syntezę nowych typów biodegradowalnych, wielokomponentowych kopolimerowych nanożeli do ukierunkowania ich zastosowania jako wcelowane nośniki leków przeciwnowotworowych. Zwiększenie selektywności oddziaływania nanożeli w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych zrealizowane zostanie poprzez wprowadzenie dodatkowych ugrupowań takich jak: kwas hialuronowy (HA) i aptamery. Oba typy związków wykazują się specyficzną i selektywną drogą wiązania do wybranych białek błonowych charakteryzujących się zwiększoną ekspresją w komórkach nowotworowych. Wykorzystanie opisanych właściwości aptamerów, czyli tak zwanych chemicznych przeciwciał, składających się z małych cząsteczek ssRNA/ssDNA, pozwala na aktywny transport leku wprost do komórek docelowych. Dzięki temu można uzyskać skrócenie drogi dotarcia do jednostki chorobowej oraz dostarczenie optymalnych ilości leków do miejsca docelowego. Nowym trendem wykorzystanym w niniejszym projekcie będzie stworzenie koniugatów aptamer-wybrany lek i włączenie takiego układu do struktury nanożelu. Takie połączenie aptameru do leku spowoduje zwiększoną skuteczność uwalniania koniugatu w stosunku do wolnego leku do komórek nowotworowych oraz jednoczesną ochronę układu dla oddziaływania ze środowiskiem zewnętrznym. W nanosystemie wielokomponentowym oprócz efektywnej akumulacji i dostarczenia wybranego leku ważny jest również aspekt kontrolowanej biodegradowalności układu; celem jego usunięcia z organizmu. Dla poprawy biodegradowalności nanożeli wprowadzone zostaną dodatkowe degradowane czynniki sieciujące: mostki siarczkowe (S-S) lub selenkowe (Se-Se), a także kwas hialuronowy (HA). Zaproponowane elementy będą generować degradację żeli w środowisku komórek nowotworowych, w obecności konkretnych związków chemicznych i enzymów występujących w zwiększonej ilości w środowisku komórek nowotworowych.

Metodologia projektu zakłada realizację celu jakim, jest otrzymanie i optymalizacja właściwości fizykochemicznych nowych trzech typów wielokomponentowych nanosystemów dla efektywnej akumulacji i uwolnienia dwóch wybranych leków przeciwnowotworowych (doxorubicyna, symadex). Projekt zakłada syntezę nanożeli na bazie kombinacji komponentów o odmiennych właściwościach, w celu stworzenia nośników biokompatybilnych, biodegradowalnych i selektywnie czułych na odpowiednie bodźce środowiskowe komórek nowotworowych (temperatura, pH, obecność danych związków chemicznych). Ważnym aspektem projektu będą badania nanosystemów prowadzone pod kątem kontrolowanego uwalniania leków, modulowane wybranymi parametrami środowiskowymi, oraz badania selektywnego oddziaływania nanosystemów zawierających aptamery względem białek transbłonowych charakterystycznych dla tkanek nowotworowych. Otrzymanie wielokomponentowych nanohydrożelowych systemów z wprowadzonym materiałem aktywnym biologicznie umożliwi stworzenie systemów dedykowanych, gdzie kontrolowane uwalnianie leków realizowane będzie na różnych poziomach - zarówno poprzez bodziec środowiskowy, na który czuły będzie nanożel, jak i rodzaj selektywnego wiązania typu białko membranowe – aptamer ściśle powiązane z danym typem nowotworu.