

Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

Potrzeba obniżenia nadmiernej krzepliwości krwi do poziomu normalnego zaowocowała powstaniem dużej grupy leków - antykoagulantów, których powszechnie znanym przykładem jest heparyna. Przewlekłe stosowanie antykoagulantów wskazane jest np. u pacjentów z migotaniem przedsionków, zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną. Antykoagulanty są również bardzo często stosowane incydentalnie, np. podczas operacji kardiochirurgicznych, kiedy to zwykle konieczne jest czasowe obniżenie krzepliwości krwi. Z drugiej jednak strony stosowanie antykoagulantów stworzyło potrzebę opracowania ich skutecznych i bezpiecznych inhibitorów, które w razie nagłej potrzeby (np. krwotok) są zdolne do szybkiego przywrócenia normalnego poziomu krzepliwości krwi. Siarczan protaminy to jedyne zarejestrowane antidotum heparyny niefrakcjonowanej (UFH). Może on jednak wywołać zagrażające życiu skutki niepożądane takie jak obniżenie ciśnienia krwi, skurcz naczyń krwionośnych płuc lub reakcje alergiczne. Niestety siarczan protaminy tylko częściowo neutralizuje heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), np. enoksaparynę, nie dezaktywuje też całkowicie fondaparynuksu, syntetycznego antykoagulantu. W ramach planowanych badań zostaną otrzymane i zbadane syntetyczne polielektrolity blokowe spełniające dwa przeciwstawne zadania. Zadaniem pierwszej grupy polimerów będzie inhibicja antykoagulantów heparynopodobnych (tj. UFH, LMWH i fondaparynuksu). Polielektrolity drugiej grupy będą wykazywały działanie antykoagulacyjne. Zostanie więc otrzymany polimerowy układ kontroli hemostazy: antykoagulant-inhibitor. Badania zaplanowano w oparciu o następujące hipotezy: 1) istnieje możliwość otrzymania dobrze zdefiniowanych, syntetycznych polimerowych inhibitorów antykoagulantów heparynowych, które będą równie skuteczne, a jednocześnie bezpieczniejsze i będą miały szersze spektrum działania niż obecnie stosowany siarczan protaminy, 2) można otrzymać dobrze zdefiniowane, bezpieczne, syntetyczne heparynopodobne antykoagulanty polimerowe, oraz 3) istnieje możliwość otrzymania polimerowego układu regulowania hemostazy antykoagulant-antidotum opartego na polielektrolitach blokowych. W trakcie planowanych badań wykorzystamy posiadaną przez nas wiedzę i doświadczenie zdobyte podczas badań fizykochemicznych, eksperymentów *in vitro/in vivo* nad oddziaływaniem zmodyfikowanych polimerów naturalnych z heparyną oraz nad oddziaływaniem polikationów z biomolekułami. Badania zostaną przeprowadzone przez dwa zespoły o komplementarnych kompetencjach badawczych, chemiczny i biomedyczo-farmakologiczny, współpracujące w ramach konsorcjum naukowego.

Zastosowana metoda badawcza/metodyka

Jako inhibitory heparyn i związków heparynopodobnych zostaną otrzymane polielektrolity będące kopolimerami blokowymi zawierającymi kationowy blok poli(chloru metakrylamidopropylotrimetylamoniowego) (PMAPTAC). Drugim blokiem będzie poli(glikol etylenowy) (PEG) lub poli(2-metakryloiloksyetylo fosforylocholina) (PMPC), znane ze swojej biokompatybilności i wielu zastosowań biomedycznych. Zostanie przeprowadzona dokładna charakteryzacja chemiczna i fizykochemiczna otrzymanych makromolekuł. Za pomocą testów chemicznych zostanie określona ich zdolność do kompleksowania antykoagulantów, w tym również tych otrzymanych w ramach projektu. Polimery kationowe wykazujące tę właściwość zostaną poddane badaniom *in vitro* i *in vivo* w celu określenia ich zdolności do przywracania normalnej krzepliwości krwi zmienionej pod wpływem antykoagulantów. Polimery drugiej grupy, o właściwościach antykoagulacyjnych, będą anionowymi polimerami blokowymi. Zostaną one otrzymane z monomerów zawierających w swojej strukturze grupy siarczanowe lub sulfonianowe, np. 2-akrylamido-2-propylo-1-sulfonianu sodowego (AMPS) lub sodowego sulfoanionu styrenu (SSS). Doniesienia literaturowe wskazują, że polimery takie mogą wykazywać działanie antykoagulacyjne. Zostaną one wszechstronnie scharakteryzowane pod względem chemicznym i fizykochemicznym. W testach biologicznych *in vitro* i *in vivo* zostanie zbadane ich działanie antykoagulacyjne. Polimery należące do obydwu grup zostaną otrzymane za pomocą techniki rodnikowej polimeryzacji kontrolowanej, pozwalającej na uzyskanie dobrze zdefiniowanych polimerów, o zamierzonej średniej masie cząsteczkowej i niewielkiej dyspersji rozmiarów makrocząsteczek. Obie grupy polimerów zostaną poddane testom biologicznym określającym podstawowe parametry ich bezpieczeństwa (toksyczność, eliminacja, immunogenność, etc.)

Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa

Oczekuje się, że otrzymane polimery należące od pierwszej grupy będą wykazywały zdolność do neutralizowania antykoagulacyjnego działania heparyn i związków heparynopodobnych. Otrzymanie takich substancji jest bardzo istotne, ponieważ część antykoagulantów należących do tej grupy nie posiada do tej pory antidotum, natomiast w przypadku UFH antidotum takim jest siarczan protaminy, jednakże białko to wykazuje szereg poważnych skutków ubocznych, dlatego bardzo pożądanym jest otrzymanie alternatywnego antidotum o korzystniejszych parametrach bezpieczeństwa farmakologicznego. Opracowany układ antykoagulacyjny zastąpiłby nie tylko protaminę, ale również heparynę, która jest złożoną mieszaniną glikozaminoglikanów otrzymywaną ze śluzówki zwierzęcej w mało wydajnym i pracochłonnym procesie, jest trudna w dawkowaniu i wykazuje poważne działania niepożądane.