

Głównym celem proponowanego projektu badawczego jest wykorzystanie nowej grupy silseskwioksanów jako nanośników leków przeciwnowotworowych – antracyklin (doksorubicyny –DOX i daunorubicyny – DAU). Obydwa te leki o szerokim zakresie działania i wysokiej skuteczności są szeroko stosowane we współczesnej chemioterapii, w postaci ich chlorowodorów. W wyniku interkalacji helisy DNA kuracja prowadzi do zahamowania podziału komórek nowotworowych i ich apoptozy. Niestety ich wadą jest brak selektywności a efektem działań ubocznych może być uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał, szczególnie przy przyjęciu wysokich dawek. Stosuje się dziś również antracykliny enkapsulowane w powłocę liposomalnej (np. tzw. PLDH - Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride). Otoczka liposomalna i tym samym zwolnione uwolnienie leku częściowo osłabia wspomniany wyżej główny efekt uboczny ale może negatywnie wpływać na płodność. Ważną cechą pochodnych POSS, które jednocześnie określane są jako następna generacja materiałów do zastosowań biomedycznych, jest ich biokompatybilność, biodegradowalność, niskie rozmiary, rzędu nanometrów i brak toksyczności, produktem ich metabolizmu jest bowiem kwas ortokrzemowy. Poszukiwanie skutecznych nanośników antracyklin jest dziedziną obecnie szeroko rozwijaną. Nie bez powodu, bo nowotwory są obecnie najczęstszą przyczyną zgonów i w skali świata takie terminalne fakty mają miejsce co 4 sekundy. Dotąd opisano sposoby wiązania antracyklin z takimi nośnikami, jak np. tlenek grafenu, poli(laktyd-*ko*-glikolid), dendrymery poliamidoaminowe (PAMAM) czy kwasy tłuszczowe. Połączenie leku z nanośnikiem nie tylko zmniejsza szybkość pojawiania się aktywnego leku, przedłużając czas jego działania ale też umożliwia zmniejszenie dawki. Nanośniki, w tym silseskwioksany (związki o stosunku atomów tlenu do krzemu w proporcji $O_{1,5}Si_1$) umożliwiają przyłączenie i podawanie jednocześnie kilku leków oraz znaczników (fluoresceina w diagnostyce) czy substancji kierujących nanokompozyt do komórek nowotworowych (kwas foliowy czy hialuronowy). Choć badania nad wykorzystaniem silseskwioksanów w biomedycynie rozwijają się intensywnie, to dotychczas ukazała się tylko jedna praca na temat wiązania ich z antracyklinami, która powstała w naszym laboratorium w CBMiM PAN [K. Piórecka, E. Radzikowska, J. Kurjata, K. Rozga-Wijas, W. A. Stanczyk, E. Wielgus, *New J. Chem.*, 2016, DOI: 10.1039/c6nj00347h]. Obecny projekt skierowany jest na nowy cykl syntetyczny, umożliwiający otrzymanie nanokompozytów DOX i DAU z wykorzystaniem mieszaniny liniowych, cyklicznych i klatkowych silseskwioksanów z podstawionymi ugrupowaniami hydroksyalkilowymi trialkoksylianów. Umożliwi to obniżenie kosztów stosowania wyłącznie oktaedrycznego układu T_8 a ponadto przy wykorzystaniu tylko części ugrupowań hydroksylowych do wiązania karboksylowanego oligotlenku etylenu i modyfikowanych bezwodnikiem bursztynowym antracyklin, z terminalnym wiązaniem karboksylowym, poprawi rozpuszczalność proleków w wodzie. Liczba dostępnych ugrupowań hydroksylowych umożliwi także związanie czynnika kierującego – biotyny. Planowane badania umożliwią otrzymanie nowych struktur nanokompozytowych o rozmiarach samego nośnika, średnio rzędu 2,7 nm, optymalizację wydajności i wpływu składu silseskwioksanów na efektywność i selektywność oraz skuteczność proleków opartych o krzemowo-tlenowe, obojętne, dla linii komórkowych struktury [A. Janaszewska, K. Gradzińska, M. Marcinkowska, B. Klajnert-Maculewicz, W. A. Stańczyk, *Materials*, 2015, 8, 6062-6070]. Badania strukturalne obejmą analizę technikami magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrometrii mas (MALDI-TOF), chromatografii (TLC, HPLC), spektroskopii IR. W analizie szybkości uwalniania leków wykorzystana zostanie fluorymetria a badania toksyczności *in vitro* zostaną przeprowadzone kolorymetrycznie (MTT) oraz w testach generowania ROS (Reactive Oxygen Species) dla linii komórek nowotworowych i normalnych.