

Anemia powodowana chorobami chronicznymi jest najpowszechniejszą formą anemii. Zespoły chorobowe, które należy rozpatrywać w tym kontekście to: chroniczne infekcje wirusowe, bakteryjne czy grzybicze, choroby autoimmunologiczne, nowotwory czy chroniczne choroby nerek. W kontekście efektywnej farmakoterapii niezbędne jest sprawne dostarczanie żelaza do organizmu chorego. Jednak na drodze stają naturalne substancje, których obecność identyfikuje się z chorobą, np. cytokiny, interleukiny (IL-1) czy gamma – interferon, które powodują zahamowanie sprawnego dostarczania tego jonu. Badania wskazują na ich kluczowe znaczenie w procesie anemii, obejmujące hamowanie produkcji erytrocytów na poziomie erytropoezy. Dodatkowym czynnikiem o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania systemu gospodarki żelazem ma hepcydyna (peptyd, produkowany przez wątrobę). Reguluje on eksport żelaza z komórek enterocytów przez nadzorowanie funkcjonowania ferroportyny (glikoproteiny trans-membranowej) oraz możliwość zablokowania uwalniania żelaza do transferryny (nośnik jonów we krwi). Stwierdzono, że synteza hepcydyny jest wzmożona podczas anemii. Jednocześnie związki typu cytokin (IL-6, IL-1) powodują jej nadmierną produkcję, co następnie prowadzi do zablokowania możliwości uwalniania żelaza z enterocytów, a tym samym niedobory i anemię. W konsekwencji współdziałania tych wszystkich czynników najbardziej odpowiednią formą podaży żelaza wydaje się być podanie dożylnie. Jednak wiąże się to z pewnymi konsekwencjami, np. produkcją wolnych rodników w następstwie reakcji Fentona przy podaży żelaza związanego z polimerem (przykładem może być Cosmofer®).

W związku z tym koniecznym jest ustabilizowanie podaży na poziomie nośnika. Moją propozycją na rozwiązanie problemu jest zastosowanie liposomów. Liposomy są sferycznymi strukturami, zbudowanymi z fosfolipidów. W związku z czym cechują się biokompatybilnością. Określenie profilu absorpcji tych struktur wraz z zamkniętymi wewnątrz strukturami bogatymi w jony żelaza powoli na zrewolucjonizowanie badań obejmujących nośniki leków. Pominięcie drogi aktywnie blokowanej przez hepcydynę pozwoli na lepsze dostarczanie żelaza do organizmu. Dodatkowymi korzyściami długoterminowymi są: większy komfort pacjenta przy podaży leku dojelitowo oraz bezpieczeństwo zastosowanej terapii, przez ograniczenie skutków ubocznych tj. generowanie wolnych form tlenu i innych rodników prowadzących do uszkodzenia materiału genetycznego.

Głównym celem projektu jest umożliwienie dostarczenia preparatów z żelazem w nośniku liposomowym, z uwzględnieniem zróżnicowanej struktury wewnętrznego kompartmentu liposomowego. Cel zostanie osiągnięty dzięki stworzeniu modelu komórkowego *in vitro*, pozwalającego na określenie efektywności dostarczania żelaza w formie preparatów liposomowych do kolejnych elementów organizmu: z układu pokarmowego przez enterocyty do układu limfatycznego i krwionośnego, dalej do makrofagów oraz hepatocytów. Zastosowanie zróżnicowanych nośników żelaza pozwoli na modyfikowanie wewnętrznej części liposomu. Główną, nadrzędną, **hipotezą badawczą** w kontekście proponowanego projektu jest przekonanie, że można efektywnie dostarczać żelazo w formie związanej, z zastosowaniem nośnika lipidowego przez enterocyty do układu krwionośnego, gdzie w dalszej kolejności zostają wchłonięte przez makrofagi lub dostają się bezpośrednio do hepatocytów. Takie działanie prowadzi bezpośrednio do zwiększenia rezerwuaru tego pierwiastka w organizmie, z wyeliminowaniem wad podaży tradycyjnych preparatów doustnych oraz dożylnych. Dodatkowo żelazo zamknięte w liposomach jest stabilne w czasie oraz minimalizuje możliwość powstawania jego toksycznych form pod postacią wolnych jonów.