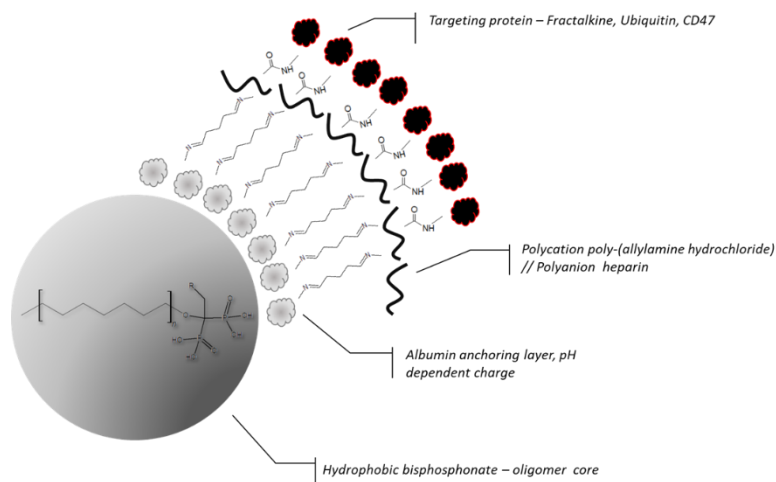


Mikrocząstki typu rdzeń-powłoka jako nośniki koniugowanej substancji leczniczej w terapiach chorób makrofago-zależnych

Jednym z głównych wyzwań stawianych współczesnej farmacji i medycynie jest bezpieczeństwo terapii. W wielu przypadkach leczenie systemowe poprzez brak selektywności prowadzi do uciążliwych, często poważnych działań niepożądanych. W celu minimalizacji ryzyka ich wystąpienia należy dostarczyć odpowiednią ilość substancji aktywnej selektywnie do patologicznych komórek i tkanek. Najnowsze odkrycia w zakresie cytologii i powiązanych z nią zjawisk patofizjologicznych pozwalają na identyfikację nowych komórek docelowych oraz swoistych dla nich makromolekuł. Niewątpliwym postęp dokonał się w zakresie patofizjologii chorób powiązanych z makrofagami – multi-funkcjonalnymi komórkami układu odpornościowego. W ciągu ostatniej dekady liczne grupy badawcze zidentyfikowały fenotypy tych komórek powiązane z otyłością, chorobami zwłóknieniowymi płuc i nerek, przewodzeniem impulsów elektrycznych w sercu czy infekcją wirusem HIV. Odkrycia te mają odzwierciedlenie w zainteresowaniu systemami dostarczania leków do tych komórek, jednak proponowane dotychczas rozwiązania celują w szerokie podgrupy fenotypowe. Proponowany projekt ma na celu opracowanie mikro nośników substancji czynnej celujących w wąską populację makrofagów powiązanych z konkretnymi jednostkami chorobowymi. Idea projektu oparta jest na naturalnej dla tych komórek zdolności do fagocytozy obcych cząsteczek. Odpowiednio zaprojektowane mikrosfery z zawieszoną w polimerowej matrycy substancją leczniczą zostaną wzbogacone ligandem atrakcyjnym dla komórek docelowych. Proponowany system jest elastyczny co oznacza, że możliwa będzie modyfikacja rozmiaru, substancji czynnej, składu otoczki, ładunku powierzchniowego czy wreszcie ligandu, co pozwoli na projektowanie układów celujących w różne fenotypy makrofagów. Jako modelowy system mający na celu weryfikację potencjalnej użyteczności tego rodzaju struktur zaproponowaliśmy mikrosfery zawierające substancje aktywne – toksyczne dla makrofagów bisfosfoniany – koniugowane z polimerową matrycą. Takie mikro rdzenie zostaną pokryte albuminowo – polielektrolitową otoczką wzbogaconą ligandami celującymi – ubikwityną, fraktalkiną oraz białkiem CD47. System ten celować ma w makrofagi płucne ściśle powiązane z rozwojem nieodwracalnych zwłóknień tkanki płucnej. Fenotypy te zostały zidentyfikowane przez zespół prof. Shizuo Akiry oraz niezależnie przez inne grupy badawcze. Drobiazgowa analiza populacji makrofagów występujących we włókniących płucach pozwoliła na identyfikację komórek, których eliminacja hamuje postęp patologicznych zmian. Dogłębna analiza tego fenotypu pod kątem ekspresji protein pozwoliła wyłonić potencjalne makromolekuły docelowe – receptory CXCR4, CX3CR1 oraz SIRP- α . Ligandy unieruchomione na powierzchni nośników, w związku z ich powinowactwem do wspomnianego receptora, będą promowały fagocytozę przez komórki wykazujące wysoką ekspresję receptora. Pozwoli to na bardziej selektywną eliminację komórek powiązanych z patologicznym procesem. Proponowany system składał się będzie z czterech rodzajów makromolekuł zorganizowanych w warstwową kulistą strukturę (Ryc. 1). Uzyskane nośniki o satysfakcjonujących parametrach zostaną przetestowane *in vitro* na modelowych liniach komórkowych.



Ryc. 1 Schemat proponowanego nośnika substancji leczniczej