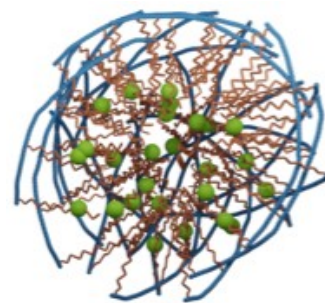


Zmodyfikowane glikozaminoglikany jako nanoosińniki substancji bioaktywnych

Większość związków chemicznych stosowanych jako leki ma bardzo niską rozpuszczalność w wodzie, co powoduje bardzo niską biodostępność w organizmie człowieka, a zatem słabą skuteczność. Zastosowanie odpowiednich nośników leku znacznie poprawia biodostępność leku, zmniejsza jego degradację i minimalizuje toksyczne działania niepożądane, co poprawia indeks terapeutyczny. Nanotechnologia farmaceutyczna, znana również jako nanomedycyna, zajmuje się rozwojem manometrycznych systemów dostarczania leków (DDS, nanocząstki).¹ W ostatnich latach nanocząstki polimerowe zyskały ogromne znaczenie w przygotowywaniu systemów DDS. Systemy DDS na bazie polimerów stosuje się w celu poprawy różnych właściwości farmakologicznych i terapeutycznych konwencjonalnych („wolnych”) leków (na przykład ich farmakokinetyki i biodystrybucji).² Ponadto odpowiednio zaprojektowane systemy DDS umożliwiają przedłużone i kontrolowane uwalnianie leków i mogą w kontrolowany sposób dostarczać substancje czynne do wyznaczonego miejsca w żywym organizmie. Glikozaminoglikany (GAG) są szeroko badane w celu opracowania układów DDS do celów terapeutycznych w leczeniu różnych schorzeń, w tym raka, jaskry, ran i oparzeń.^{3,4} Polisacharydy GAG to grupa biokompatybilnych polimerów występujących w macierzy pozakomórkowej (ECM) żywych organizmów. Ta grupa obejmuje związki, takie jak dobrze znany kwas hialuronowy, heparyna lub siarczan chondroityny. GAG są naturalnymi liniowymi polisacharydami powszechnie występującymi w ludzkim ciele, dlatego mają doskonałą dobrą biokompatybilność, biodegradowalność i nieimmunogenność.

Ten projekt ma na celu opracowanie nanocząstek opartych na biopolimerach i ocenę ich cytotoxyczości oraz możliwości zastosowania jako nośniki substancji bioaktywnych. Planujemy zsyntetyzować hydrofobowo zmodyfikowane pochodne glikozaminoglikanów (HMGAG) i zbadać metody otrzymywania nanocząstek polimerowych z tych polimerów. Uważamy, że w ośrodkach wodnych, powyżej krytycznego stężenia agregacyjnego, polimery te będą się samoorganizować tworząc nanocząstki (takie jak micelle polimerowe) z wewnętrznym hydrofobowym rdzeniem i zewnętrzną hydrofilową biokompatybilną powłoką. Rdzeń hydrofobowy może akumulować słabo rozpuszczalne w wodzie leki, podczas gdy hydrofilowa korona izoluje kapsułkowany lek od środowiska zewnętrznego, jak pokazano schematycznie na Rysunku 1. Wpływ pH, temperatury i obecności białek surowicy na stabilność nanocząstek będzie badana. Nasze dalsze wysiłki skoncentrują się na określeniu cytotoxyczości nanocząstek otrzymanych z polimerów HMGAG, a także wydajności enkapsulacji modelowych substancji bioaktywnych w tych strukturach. W naszych badaniach planujemy zastosować różne metody eksperymentalne, a także symulacje komputerowe. Dlatego nasz projekt powinien zaowocować nowymi nanostrukturami polimerowymi, które mogą skutecznie zamykać i transportować substancje bioaktywne. Ponadto, w oparciu o symulacje komputerowe, powinniśmy uzyskać wgląd w organizację i zdolność do ładowania leków nanocząstek otrzymanych z polimerów HMGAG na poziomie atomistycznym lub molekularnym.



● cząsteczka leku

Rysunek 1. Ilustracja nanocząstek wykonanych z hydrofobowo zmodyfikowanych glikozaminoglikanów (GAG) zawierających cząsteczki leku.

Oczekuje się, że wyniki tego projektu przyczynią się do podniesienia wiedzy na temat przygotowania nanostruktur polimerowych z hydrofobowo zmodyfikowanych polimerów. Badania pomogą również w głębszym zrozumieniu wpływu struktury tych polimerów (rodzaju i długości reszty hydrofobowej oraz stopnia podstawienia) na interakcje z biomembranami. Pomyślna realizacja projektu przyczyni się także do zwiększenia wiedzy na temat wydajności akumulacji substancji bioaktywnych w nanocząstkach polimerowych. Ta wiedza może być przydatna w opracowywaniu nowych funkcjonalnych systemów koloidalnych do zastosowań biomedycznych, biotechnologicznych i farmakologicznych (na przykład systemy kontrolowanego dostarczania leków).

¹ R. A. Freitas Jr., Nanomedicine Volume 1 : Basic Capabilities; Landes Bioscience; Georgetown, 1999.

² T. M. Allen, P. R. Cullis, Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. Science, 2004, 303, 1818.

³ S. Misra, V. C. Hascall, I. Atanelishvili, R. M. Rodriguez, R. R. Markwald, S. Ghatak, Int. J. Cell Biol. 2015, 537560.

⁴ X. Yang, X. Shi, R. D'arcy, N. Tirelli, G. Zhai, J. Controlled Release 2018, 272, 114.