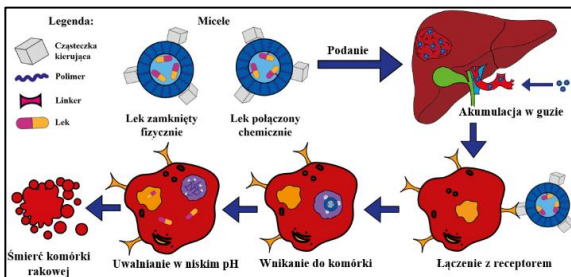


Pierwotny nowotwór wątroby (Primary Liver Cancer, PLC) zajmuje czwarte miejsce na świecie pod względem liczby zgonów i siódme pod względem zachorowalności, z przewidywanym wzrostem o 55% do 2040 r. Obecnie stosowane terapie, w tym leczenie chirurgiczne i chemioterapia, nie są zadowalające. Pięcioletnie przeżycie chorych w zależności od stopnia zaawansowania choroby waha się od 16 do 55%. Aktualnie stosowane terapie są inwazyjne, toksyczne i pogarszają znacząco jakość życia chorych. Słabe wyniki dotychczasowych terapii są związane głównie z opornością komórek PLC na leki, co jest związane z ich zbyt niskim wychwytem przez komórki nowotworowe oraz zwiększoną liczbą transporterów ABC, wypompowujących leki z komórek. **Ograniczenia obecnych terapii PLC stanowią jednocześnie siłę sprawczą do poszukiwania lepszych alternatyw.** Jedną z nich mogą być nowatorskie systemy dostarczania leków (DDS) dla dotychczasowych leków stosowanych w chemioterapii celem zwiększenia ich skuteczności. Idea DDS polega na połączeniu lub zamknięciu substancji aktywnej farmaceutycznie (API) w nośniku, co wpływa na poprawę efektu terapeutycznego i zmniejszenie jej toksyczności. Nanocząstki wykazują znaczną przewagę nad konwencjonalnymi DDS, ponieważ ich niewielkie rozmiary i duża stabilność pozwalają na przedłużone krążenie w krwioobiegu i skuteczną kumulację w tkankach nowotworowych. Ponadto DDS chronią nanocząsteczki przed niepożądanym wyciekaniem API i ich niepożądanym rozkładem. Warto dodać, że charakterystyczne cechy tkanki guza mogą być brane pod uwagę przy zwiększaniu skuteczności przeciwnowotworowej DDS. Stąd kwasowe warunki panujące w tkance nowotworowej można wykorzystać przy konstruowaniu DDS uwalniających leki tylko w dedykowanym środowisku. Co więcej, nanocząstki można wyposażyć w cząsteczki kierujące, które przyłączą DDS do specyficznego receptora obecnego na powierzchni komórek nowotworowych. Oczywiście, pozwala to na zwiększenie efektywności komórkowego wychwyty i kumulacji API w tkance nowotworowej.

Przewidziane w projekcie opracowanie nowatorskiego systemu DDS, wyposażonego w specjalnie cząsteczki kierujące, stanowi obiecujące rozwiązanie, które pozwoli sprostać wyzwaniom PLC. Ideą obecnego projektu jest chemiczne lub fizyczne związanie leków stosowanych w pierwotnych nowotworach wątroby z poloksamerem, formującym w niskim stężeniu micelle. Poloksamer stanowi materiał bazowy dla DDS i został wybrany ze względu na szerokie spektrum korzystnych właściwości fizykochemicznych oraz farmakologicznych, w tym brakiem toksyczności, wysokiej stabilności, wydłużonym czasem krążenia we krwi oraz przedłużonym uwalnianiem API. Ponadto poloksamer jest bogaty w grupy funkcyjne, które pozwalają wiązać się chemicznie lub fizycznie z różnymi API lub cząsteczkami kierującymi „targetującymi”. W zaproponowanych badaniach poloksamer zostanie chemicznie zmodyfikowany cząsteczkami kierującymi – cukrem prostym galaktozą i jej pochodnymi, dla których wcześniej udowodniono swoiste powinowactwa



dla specyficznych receptorów obecnych na powierzchni komórek PLC. DDS wyposażone zarówno w określone leki, jak i cząsteczki kierujące, zostaną wychwycone przez dedykowane komórki nowotworowe i po internalizacji uwolnią do ich wnętrza połączone z nimi lub osadzone leki. Do chemicznego połączenia API z poloksamerem przewidziano zastosowanie specjalnego, wrażliwego na kwasy łącznika wyposażonego w ugrupowania ortoestrowe.

W projekcie zaplanowano następujące zadania: (i) przeprowadzenie modyfikacji chemicznej grup funkcyjnych poloksameru celem związania cząsteczek kierujących, (ii) wiązanie chemiczne API ze zmodyfikowanym polimerem z jednoczesnym otrzymaniem do badań porównawczych nanocząstek poloksameru z fizycznie związanymi API oraz bez API, (iii) charakterystyka fizykochemiczna nowego DDS, w tym badania strukturalne, określenie przejść fazowych, obrazowanie nanocząstek, enkapsulacja leku, oznaczenie krytycznego stężenia micelizacji, badania uwalniania API w różnych warunkach, oznaczenie pęcznienia polimeru, interakcji z białkami surowicy i sztucznymi błonami komórkowymi, badania toksyczności *in vitro* nanocząstek na liniach komórek nowotworowych w oparciu o test MTT z oceną wychwyty i fragmentacji DNA, pomiar stresu oksydacyjnego i detekcję apoptozy. **Podsumowując, proponowane badania pozwolą zweryfikować, czy możliwe jest otrzymanie na bazie poloksameru, DDS zawierającego cząsteczki kierujące oraz API, celem dalszego zastosowania jako nanocząstek celowanych w chemioterapii PLC.** Badanie pozwoli na porównanie potencjału różnych typów cząsteczek kierujących do komórek raka wątroby w bardziej złożonym systemie DDS. Projekt będzie realizowany w K i Z Technol. Chem. Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, która posiada wieloletnie doświadczenie w chemii medycznej i nanotechnologii, a także w ramach współpracy z krajowymi i międzynarodowymi instytucjami naukowymi.