

Zrozumienie wpływu struktury i funkcjonalizacji nanonośników dla terapii celowanej na interakcje *cell-nanostructure* z wykorzystaniem zaawansowanych technik NMR i testów komórkowych

Niezależnie od wysiłków naukowców, nowotwory są nadal poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie. W 2020 roku zdiagnozowano aż 18 milionów przypadków, przy czym rak wątroby jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów (ponad 900 000 przypadków na świecie w 2020 roku). Niestety, wchłanianie komórkowe wielu leków przeciwnowotworowych jest często niskie, a stosowane substancje czynne farmaceutycznie są słabo rozpuszczalne w wodzie lub niestabilne w roztworach wodnych. Ponadto ograniczona selektywność leków przeciwnowotworowych przekłada się na występowanie działań niepożądanych lub toksyczność ogólnoustrojową. Generuje to potrzebę opracowania nowych systemów dostarczania leków, umożliwiających dostarczenie substancji terapeutycznych bezpośrednio do komórki nowotworowej.

W ciągu ostatnich kilku lat opracowano wiele systemów ukierunkowanego dostarczania leków (np. MSN, liposomy, micelle). Dzięki możliwości inkorporacji leku do wnętrza cząstek oraz funkcjonalizacji ich powierzchni wybranymi ligandami, mogą one dostarczać lek bezpośrednio do określonej komórki stanowiącej cel terapii. Takie zastosowanie nanomateriałów może zmniejszyć efekty uboczne związane z chemioterapią, jednak nadal wpływ struktury ich powierzchni na wychwyty komórkowy nie jest do końca poznany. Również szczegółowa analiza powierzchni takich materiałów stanowi wyzwanie ze względu na niewielką ilość liganda przyłączonego do powierzchni nanocząstek, ich dwoistą organiczno-nieorganiczną naturę oraz rozmiar w zakresie 150-250 nm.

Badania struktury nanomateriałów były prowadzone zwykle przy użyciu połączenia spektroskopii w podczerwieni (IR) oraz spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego (NMR). Jednak badanie nanomateriałów za pomocą cieczerwowej spektroskopii NMR jest trudne ze względu na silne oddziaływania dipolarne i anizotropię przesunięcia chemicznego, które powodują poszerzenie pików, co utrudnia analizę widma NMR. Zastosowanie zaawansowanych technik, takich jak HR/MAS NMR (High Resolution Magic Angle Spinning NMR), pozwala na uśrednienie tych oddziaływań, poprzez wirowanie próbki pod magicznym kątem, umożliwiając szczegółową charakterystykę strukturalną. Bezpośrednia obserwacja oddziaływań między komórkami, a nośnikami za pomocą NMR jest również trudna ze względu na duży rozmiar komórek, wysoką lepkość i unieruchomienie receptorów w błonach komórkowych. Dlatego techniki hybrydowe NMR mogą być stosowane wraz z tradycyjnymi do badania interakcji nanomateriałów z układami biologicznymi.

Celem projektu jest synteza złożonych funkcjonalizowanych nanomateriałów do celowanego dostarczania leków oraz zrozumienie ich interakcji z modelowymi komórkami przy użyciu nowatorskich "hybrydowych" technik NMR. Zostanie to osiągnięte poprzez syntezę nanomateriałów (MSN, liposomów, MSN pokrytych liposomami) i inkorporację substancji leczniczej do ich wnętrza. Kolejnym krokiem projektu będzie modyfikacja powierzchni zsyntetyzowanych materiałów grupami (np. sacharydy, PEG), które zwiększą biokompatybilność i umożliwią skierowanie cząstek do celu molekularnego. Ostatnim etapem projektu będzie zbadanie interakcji między materiałami, a komórkami przy użyciu metod NMR "on-cell" w połączeniu z metodami obrazowania mikroskopowego i testami komórkowymi w celu potwierdzenia celowanego dostarczenia nanocząstki do receptora.

Uzyskane wyniki mogą znacząco wpłynąć na rozwój nowych systemów ukierunkowanego dostarczania leków oraz poszerzyć wiedzę na temat oddziaływań nanocząstek na powierzchni komórek. Wyżej wymienione techniki mogą dostarczać informacji o mechanizmach komunikacji komórkowej. Dodatkowo ze względu na lepszą jakość widm uzyskaną proponowanymi metodami, mogłyby one zostać wykorzystane do badania interakcji nanomateriałów z układami biologicznymi, ponieważ do tej pory nie były one w dużym stopniu wykorzystywane do opisu tego typu interakcji.