

Rak pęcherza moczowego jest powszechny na całym świecie i stanowi poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego. Większość przypadków należy do podtypu raka urotelialnego, a około 75% to rak pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki (NMIBC). Jednakże NMIBC charakteryzuje się wysoką (ok. 70%) częstością nawrotów, prowadzących do agresywnego i przerzutowego raka pęcherza moczowego. Leczenie wymaga wielokrotnego dopęcherzowego podawania leku i wprowadzenia cewnika do dróg moczowych, co może powodować dyskomfort lub infekcję. Ponadto, większość podanego w ten sposób leku jest łatwo wydalana z moczem lub rozcieńczana, co zmniejsza biodostępność leku. Istnieje zatem konieczność opracowania skutecznego, dopęcherzowego systemu dozowania leku o przedłużonym działaniu.

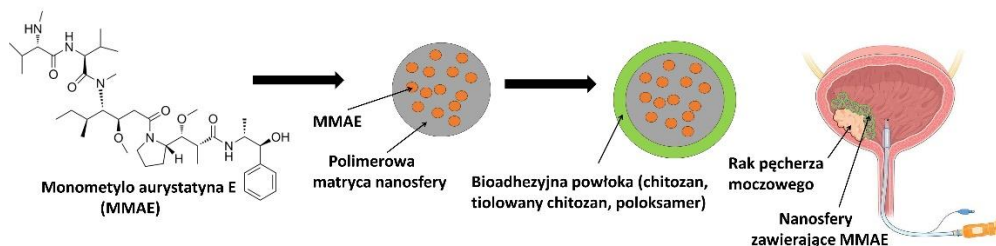
Celem projektu jest opracowanie nanosfer zawierających monometylo aurystatynę E (MMAE), otrzymanych z bioresorbowalnego polimeru i pokrytych warstwą mukoadhezyjną, przeznaczonych do podania dopęcherzowego w leczeniu raka pęcherza moczowego. Dotychczas nie opracowano systemu do miejscowego podawania MMAE ani wykorzystania biodegradowalnych mukoadhezyjnych nanosfer do dopęcherzowego podawania MMAE.

MMAE jest pochodną dolastatyny, która wykazuje działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie polimeryzacji tubuliny, indukcję apoptozy i uszkodzenia naczyń w obrębie guza. Charakteryzuje się znacznie większą (100–1000 razy) cytotoksycznością w porównaniu z doksorubicyną. System dostarczania MMAE musi uwzględniać jej wysoką toksyczność i potencjalne ryzyko przedwczesnego uwalniania po podaniu dożylnym. Rozwiązaniem może być jednak dopęcherzowe podanie nanosfer mukoadhezyjnych w postaci zawiesiny, które umożliwi miejscowe działanie leku.

Bioresorbowalny i biokompatybilny poli(laktydo-ko-glikolido-ko-węglan trimetylenu) będzie użyty do wytworzenia nanosfer, które zapewnią przedłużone i kontrolowane uwalnianie leku. Mukoadhezyjna powłoka nanosfer otrzymana będzie z chitozanu, tiolowanego chitozanu lub poloksameru. Jej zadaniem będzie zapewnienie lepszej retencji po podaniu dopęcherzowym, a tym samym zwiększonej internalizacji przez komórki nowotworowe. Nanosfery otrzymywane będą techniką mikroprzepływową, zapewniającą kontrolę parametrów procesu, a w konsekwencji wysoką powtarzalność, wydajność enkapsulacji leku i monodispersyjność wielkości cząstek.

Projekt obejmuje syntezę polimeru, opracowanie nanosfer techniką mikroprzepływową i zbadanie ich właściwości. Kinetyka i mechanizm uwalniania leku oraz degradacja nanosfer będzie oceniona w warunkach *in vitro*. Właściwości mukoadhezyjne nanosfer zostaną przetestowane w warunkach *in vitro* (test mucynowy) oraz *in vivo* na modelu mysim. Cytokompatybilność nanoosiłników będzie oceniona zgodnie z normą ISO 10993-5. Działanie przeciwnowotworowe *in vitro* zbadane będzie wobec ludzkich (T-24, RT-4 i UMUC-3) i mysich (MB49) linii komórkowych raka pęcherza moczowego. Następnie, właściwości przeciwnowotworowe mukoadhezyjnych nanosfer zawierających MMAE zbadane zostaną w warunkach *in vivo*.

Spodziewanym efektem projektu jest zwiększenie wiedzy na temat nowej formułacji polimerowej MMAE, wydajności enkapsulacji leku, mechanizmu uwalniania; zrozumienie zależności pomiędzy właściwościami polimeru a jego przetwarzaniem metodą mikroprzepływową. Oceniony będzie także potencjał farmaceutyczny i funkcjonalność opracowanego nanosystemu – odpowiedź raka pęcherza moczowego na leczenie miejscowe.



Rycina 1. Ogólne założenia projektu.