

TERMOWRAŻLIWE POLIMERY GWIEŹDZISTE NA BAZIE STEROIDÓW I SACHARYDÓW JAKO NOWOCZESNE SYSTEMY DOSTARCZANIA LEKÓW

Chemia produktów naturalnych (natural products, NP) miała ogromny wpływ na rozwój wielu dziedzin życia i dyscyplin naukowych. Zastosowanie związków pochodzenia roślinnego i zwierzęcego oraz ich pochodnych bezpośrednio przyczyniło się do wprowadzenia wielu innowacji w zakresie syntezy leków, ekologii i środowiska, toksykologii, metabolomiki, nauki o żywności i przemyśle, analizy i syntezy organicznej, biomedycyny i wielu innych. Obecnie stosowanie produktów opartych w swoim składzie na NP lub ich pochodnych stanowi większość obecnie stosowanych leków lub kosmetyków. Produkty naturalne są z natury lepiej tolerowane w organizmie niż ich syntetyczne odpowiedniki, co wynika z ich właściwości biologicznych (biodegradowalność, biogodność), fizykochemicznych (stabilność, dostępność grup funkcyjnych, struktura przestrzenna) i ekonomicznych. Wydaje się poza dyskusją, że NP w obliczu globalnych problemów zdrowia publicznego odgrywają kluczową rolę w odkrywaniu i projektowaniu leków.

Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują na ogromny potencjał metabolitów cholesterolu (kwasów żółciowych) w naukach farmaceutycznych. Kwasy żółciowe są biosyntezywane poprzez katabolizm cholesterolu w wątrobie. Pierwszy etap obejmuje syntezę pierwotnych kwasów żółciowych (kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego), które są następnie metabolizowane w okrężnicy przez bakterie jelitowe do kwasu dezoksycholowego i kwasu lithocholowego. Kwasy żółciowe są korzystne dla zdrowia i długowieczności organizmów żywych. Doksorubicyna (DOX) jest antracyklinowym inhibitorem topoizomerazy, który został zatwierdzony przez FDA (Food and Drug Administration) w 1974 r. Ze względu na swoją skuteczność jest często stosowana jako lek pierwszego wyboru w leczeniu nowotworów. Niestety DOX ma wysoce niepożądane skutki uboczne, w szczególności kardiotoxycywność. Dlatego ważne jest, aby zminimalizować dawkę przyjmowanego leku i aby lek był dostarczany w kontrolowany sposób, najlepiej tylko w dotkniętym obszarze. Obecnie trwają badania nad skutecznymi systemami inteligentnego dostarczania leków (smart drug delivery systems, SDDS), które zminimalizują skutki ubocznych związanych z toksycznością DOX. Inteligentne polimery wrażliwe na bodźce zewnętrzne (fizyczne, chemiczne i biologiczne) są wykorzystywane do syntezy SDDS. Takie właściwości umożliwiają kontrolowane uwalnianie cząsteczek leku poprzez przemianę fazową spowodowaną zmianami temperatury, zmianami pH lub obecnością określonych enzymów lub białek. Jednym z najczęstszych i najciekawszych są polimery termoczułe, które zmieniają swoje właściwości fizyczne wraz z temperaturą. Zjawisko to można opisać jako zmianę rozpuszczalności przy zmianie temperatury. Najbardziej rozpowszechnionym monomerem stosowanym do syntezy polimerów termowrażliwych jest *N*-izopropylakrylamid. Jego popularność wynika z kilku czynników, na przykład dolnej krytycznej temperatury, która jest zbliżona do temperatury ciała, hydrofilowości, wysokiej podatności na polimeryzację oraz dzięki zastosowaniu nowoczesnych technik polimeryzacji masa cząsteczkowa i dyspersyjność produktu mogą być kontrolowane.

Głównym celem projektu jest synteza wrażliwych na bodźce „strefowych” polimerów gwieździstych opartych na produktach naturalnych i enkapsulacja w nich związków aktywnych biologicznie. Włączenie hydrofobowego układu steroidowego do łańcucha polimerowego powoduje „ukrycie” tej części w rdzeniu miceli, co ogranicza jego wpływ na środowisko zewnętrzne. Gwieździste polimery powinny zwiększyć wpływ części hydrofobowych, które znajdują się na końcach ramion. Dodatkową zaletą glukozy i CD jest możliwość strefowego budowania polimerów gwieździstych. Jest to nowe podejście w syntezie DDS, a ponadto uzyskane nośniki oparte na naturalnych produktach, co pozwala nam przypuszczać, że mogą być one bezpiecznie metabolizowane w organizmie. Włączenie pewnej liczby powtarzających się jednostek jest możliwe dzięki zastosowaniu techniki kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer/ MAcromolecular Design via Interchange of Xanthates).

Wybrane układy o najlepszych parametrach fizykochemicznych zostaną przetestowane w celu określenia ich właściwości biologicznych. Najważniejsze badania biologiczne to: ocena aktywności hemolitycznej, obserwacja interakcji uzyskanych polimerów z błonami biologicznymi oraz ocena przeżywalności komórek fizjologicznych i estrogeno-zależnych komórek raka piersi.

Mamy nadzieję, że realizacja projektu poszerzy wiedzę na temat nośników leków zawierających układy steroidowe o przestrzennie rozwiniętej strukturze. Przyczyni się ona do poznania interakcji z błonami naturalnymi oraz powoli na wyjaśnienie sposobu działania nośnika i ustalenia zależności aktywność-struktura.