

Streszczenie

Nowotwory złośliwe stanowią grupę chorób o zróżnicowanej etiologii, przebiegu oraz rokowaniu. Stanowią one jedną z wiodących przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Dodatkowo nowotwory złośliwe w zaawansowanych stadiach są źródłem uporczywych dla pacjentów onkologicznych objawów, które w znaczącym stopniu przyczyniają się do ograniczenia ich aktywności społecznej oraz pogorszenia jakości życia. Z uwagi na różnorodność mechanizmów leżących u podstaw rozwoju nowotworów, przebieg choroby jest często nieprzewidywalny a rezultaty leczenia niesatysfakcjonujące. W dodatku dostępne formy leczenia często niosą ze sobą szereg działań niepożądanych, które wywierają negatywny wpływ na zdrowie oraz samopoczucie pacjenta. Uciążliwe skutki uboczne mogą istotnie wpływać na ograniczenie skuteczności terapii. Wychodząc naprzeciw wyzwaniom terapii nowotworów złośliwych opracowywane są nowoczesne metody terapii, których głównym założeniem jest personalizacja leczenia. Istotą tej koncepcji jest dopasowanie aktywności leku do specyfiki molekularnej danego nowotworu. Można to osiągnąć m.in. poprzez wprowadzanie do leczenia substancji selektywnie hamujących zdefiniowane ścieżki przekazywania sygnału zaangażowane w rozwój nowotworu, łączenie leków z przeciwciałami skierowanymi przeciw specyficznym dla nowotworu antygenom oraz wykorzystaniu nanocząsteczkowych systemów transportu leków. Systemy te mogą być dodatkowo modyfikowane przez przyłączenie do nich ligandów dla receptorów ulegających nadeskpresji w komórkach nowotworów oraz poprzez przyłączenie do nich leków przeciwnowotworowych wiązaniami wrażliwymi na działanie pH. Strategia taka może dodatkowo poprawić selektywność leczenia przyczyniając się do wzrostu jego efektywności przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych.

Celem publikacji wchodzących w przedłożony cykl było zastosowanie dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) różnych generacji jako systemów transportu leków przeciwnowotworowych oraz kombinacji zawierających kilka leków o różnym mechanizmie działania. Dendrymery były modyfikowane poprzez zablokowanie powierzchniowych grup aminowych przez alkohole polihydroksylowe oraz biotynę. Założeniem była poprawa rozpuszczalności oraz selektywności wnikania nośników wraz z lekami do komórek nowotworowych. Leki do dendrymerów przyłączano kowalencyjnie poprzez wykorzystanie różnych ścieżek syntezy, które zostały opisane w dalszej części. W jednej z publikacji do otrzymania koniugatów zastosowano innowacyjną ścieżkę syntezy pozwalającą na przyłączenie fosforanów leków do PAMAM wiązaniem fosforoamidowym, tak aby uwalnianie leków było zależne od niskiego pH. Otrzymane koniugaty leków/kombinacji leków ze

zmodyfikowanymi PAMAM były następnie badane na modelach komórkowych celem określenia ich aktywności biologicznej. W badaniach tych wykazano, że dendrymery zmodyfikowane przez przyłączenie polioli i/lub biotyny przyczyniają się do wzmocnienia aktywności przeciwnowotworowej przyłączonych do nich leków. Wykazano także, że kombinacje wielolekowe mogą wykazywać addycję aktywności przeciwnowotworowej. Dodatkowo odkryto, że stosowanie mieszaniny koniugatów jednolekowych zawierających różne leki może w określonym stosunku stechiometrycznym wykazywać istotną selektywność efektu względem komórek nowotworu. Wykazano również, że nowa strategia syntezy koniugatów z wykorzystaniem wiązania fosforoamidowego pozwala otrzymać związki wykazujące stałość składu w środowisku wodnym, z których uwalnianie leków zależne jest od niskiego pH.

Wyniki otrzymane w cyklu publikacji mogą stanowić podstawę dla opracowania nowych terapeutyków wykazujących dużą aktywność przeciwnowotworową przy jednocześnie wyższej selektywności.