

Kinga Piórecka

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych

Polskiej Akademii Nauk w Łodzi

*Otrzymywanie i badania kompleksów i koniugatów silseskwioksanów z
antracyklinami*

STRESZCZENIE

Antracykliny są szeroko stosowane we współczesnej chemioterapii, w postaci ich chlorowodorków. Działanie antracyklin polega na interkalacji helisy DNA, która prowadzi do zahamowania podziału komórek nowotworowych i ich apoptozy. Niestety ich stosowanie jest często ograniczone ze względu na działania niepożądane tj. uszkodzenie mięśnia sercowego i zawał związane z przyjmowaniem dużej dawki leków.

Rozwiązanie jakie proponuje współczesna biomedycyna to sprzęganie bądź fizyczna adsorpcja antracyklin lub kompleksowanie z odpowiednimi nośnikami. Połączenie poliedrycznych silseskwioksanów POSS z lekami przeciwnowotworowymi pozwala na kontrolowany transport antracyklin do komórek nowotworowych i zmniejszenie dawki ze względu na stopniowe uwalnianie leku. Bardzo istotną zaletą POSS jako nośnika jest biodegradowalność, biokompatybilność, rozmiary rzędu nanometrów i brak toksyczności. Dodatkowo dzięki możliwości funkcjonalizacji i obecności ośmiu naroży pozwala na potencjalne przyłączenie jednocześnie różnych leków.

W swej rozprawie doktorskiej przedstawiłam syntezę połączonych nośników krzemoorganicznych POSS zawierających grupy aminowe oraz karboksylowe, w wyniku reakcji tiol-enowej. Pierwszy typ POSS wykorzystałam do sprzęgania z modyfikowaną wcześniej daunorubicyną z utworzeniem wiązania amidowego oraz do tworzenia kompleksów z doksorubicyną. Drugi z POSS wykorzystałam do sprzęgania z doksorubicyną tworząc również wiązania amidowe. W swoich badaniach zajęłam się również określeniem oddziaływań między silseskwioksanem aminopropylowym a doksorubicyną. Uzyskane wyniki potwierdziły, iż takie kompleksy działają skuteczniej niż sam lek, a charakter oddziaływań został potwierdzony za pomocą badań i analiz: spektroskopii NMR (^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, COSY, NOESY), FTIR, spektrometrii fluorescencji, analizy elementarnej, spektrometrii mas MALDI-TOF, ESI MS, DLS,

Z-potencjału oraz symulacji komputerowych. Badania kompleksów i ich skuteczności wskazują na istotne znaczenie takich systemów w tworzeniu skutecznych proleków bez skomplikowanych syntez. Uogólniając rezultaty tych badań można oczekiwać, że POSSy z różnymi grupami funkcyjnymi będą skutecznymi nośnikami dla szerokiej gamy leków przeciwnowotworowych.

Można oczekiwać, że moje badania i synteza nowych nanokoniugatów i nanokompleksów antracyklin z silseskwioksanami znacząco poszerzą wiedzę na temat możliwości syntezy proleków i skuteczności chemioterapii, choć wymagać to będzie zainteresowania ze strony ośrodków farmakologicznych i medycznych.