

Tytuł: Synteza i badania biologiczne nanocząsteczkowych systemów dostarczania chemioterapeutyków będących inhibitorami receptorów EGFR i ALK oraz kinazy Akt

Autor: Paulina Radzka

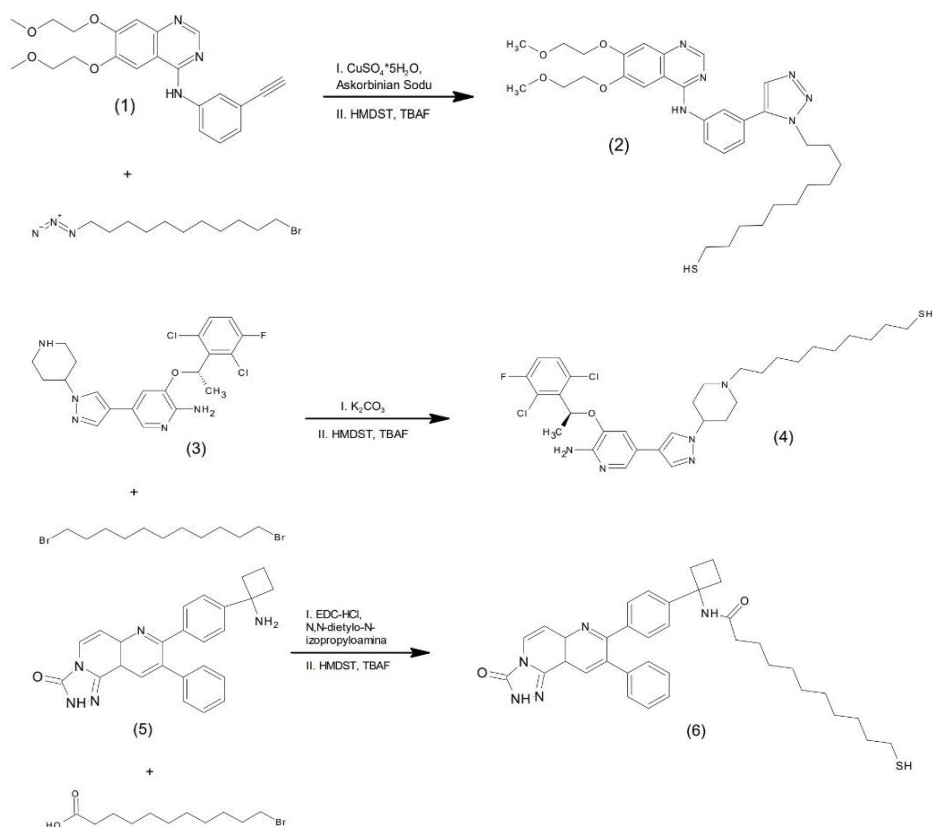
Kierownik: **Dr Michał Wójcik**

W ostatnich latach nanocząstki budzą szczególne zainteresowanie, z uwagi na możliwość ich wykorzystania m.in. jako nośników różnego rodzaju leków. Układy bazujące na nanocząstkach dają perspektywę rozwoju terapii celowanych. Jest to wyjątkowo istotne w przypadku chorób nowotworowych. Środki lecznicze stosowane w chemioterapii wykazują niestety niski poziom specyficzności wobec chorych tkanek i są przez to toksyczne dla całego organizmu pacjenta. Rozwiązaniem tego problemu mogą być wyżej wspomniane nośniki, umożliwiające dostarczanie chemioterapeutyków (zgodnie z mechanizmem biernym – EPR, lub aktywnym) wyłącznie do tkanek nowotworowych, z pominięciem zdrowych części organizmu [1].

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej pracy magisterskiej zostały podzielone na dwie części: część syntetyczną oraz testy biologiczne *in vitro*. Syntezę rozpoczęto od przygotowania cytrynianowych nanocząstek złota^[2] oraz nanocząstek srebra pokrytych dodecyloaminą^[3]. W kolejnym kroku skupiono się na zsyntetyzowaniu pochodnych leków przeciwnowotworowych zakończonych grupą tiolową. Do badań wybrano następujące substancje lecznicze:

- Erlotinib (inhibitor receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR) (1)
- Crizotinib (inhibitor receptora kinazy tyrozynowej ALK) (3)
- MK-2206 (inhibitor kinazy białkowej serynowo-treoninowej Akt) (5)

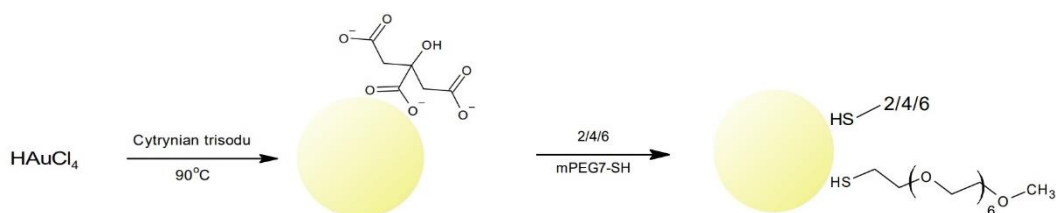
W wyniku trzech różnych reakcji: dipolarnej cykloaddycji, alkilowania oraz amidowania, otrzymano pochodne wymienionych wyżej leków, zakończone atomem bromu. W kolejnym kroku pochodna Erlotinibu i Crizotinibu zostały poddane reakcji tiolowania (rys. 1).



Rysunek 1: Schematy reakcji prowadzących do otrzymania pochodnych tiolowych

W przypadku MK-2206 syntezę tymczasowo zatrzymano na etapie produktu pośredniego.

Uzyskane produkty wprowadzono następnie na nanocząstki (rys. 2). Było to możliwe dzięki silnym oddziaływaniom złota z siarką, które pozwoliły na podstawienie pochodnych leków w miejscu jonów cytrynianowych.



Rysunek 2: Schemat syntezy nanocząsteczkowego systemu dostarczania chemioterapeutyków

Dalsze eksperymenty obejmą syntezę analogicznego układu dla trzeciego chemioterapeutyku – MK2206, syntezę układów bazujących na nanocząstkach srebra oraz badanie glutationowego uwalniania leków z uzyskanych nośników. Co więcej, jak już wcześniej wspomniano, zostaną przeprowadzone testy biologiczne (m.in. test aktywności metabolicznej komórek – MTT) na liniach D17, OSC8 i OSC32 kostniakomięsaka psa. Umożliwi to ocenę potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej przygotowanych układów.

Literatura:

- [1] T. Bose, D. Latawiec, P. P. Mondal and S. Mandal; Overview of nano-drugs characteristics for clinical application: the journey from the entry to the exit point; *J Nanopart Res*, **2014**, 1-2
- [2] J. Kimling, M. Maier, B. Okenve, V. Kotaidis, H. Ballot, and A. Plech; Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited; *J. Phys. Chem. B*; **2006**; 15703
- [3] Y. Chen, X. Wang; Novel phase-transfer preparation of monodisperse silver and gold nanoparticles at room temperature; *Mater. Lett.*, **2008**, 2215-2218