

## Potrójnie dekorowane liposomy jako nanoosiężniki leków na glejaka wielopostaciowego — synteza i charakterystyka

Monika Grzegorzewicz

Kierownik: dr Olga Świąch

Glejak wielopostaciowy to jeden najtrudniejszych w leczeniu nowotworów, dla którego poszukuje się nowych strategii terapeutycznych. Jest to złośliwy nowotwór mózgu, klasyfikowany przez Światową Organizację Zdrowia jako glejak najwyższego, czyli IV stopnia złośliwości [1]. Według raportu Centralnego Rejestru Guzów Mózgu Stanów Zjednoczonych (CBTRUS) z lat 2015-2019 był to najczęściej występujący złośliwy nowotwór mózgu (50,1% przypadków pierwotnych złośliwych nowotworów mózgu), dla którego pięcioletni wskaźnik przeżycia wynosił 6,9% [2]. Kluczowe przeszkody utrudniające skuteczne leczenie obejmują: (i) ograniczoną zdolność większości terapii do przenikania przez barierę krew–mózg (BBB) [3], (ii) niewystarczającą selektywność wobec komórek glejaka w porównaniu do zdrowej tkanki mózgowej [4] oraz (iii) niewystarczającą akumulację wewnątrzkomórkową, szczególnie w mitochondriach – organellach kluczowych dla sygnalizacji apoptotycznej oraz mechanizmów oporności na leki [5].

Zastosowanie systemu dostarczania leków do komórek nowotworowych glejaka wielopostaciowego z wykorzystaniem liposomów jako nanoosiężników stanowi obiecujące podejście terapeutyczne. Użycie tego typu platform może znacząco poprawić biodystrybucję substancji czynnej i zwiększyć jej akumulację w obrębie guza, ograniczając jednocześnie ekspozycję zdrowych tkanek. Za poprawę biodystrybucji odpowiada m. in. dobranie odpowiedniego zestawu ligandów powierzchniowych mających przeprowadzić nanoosiężnik przez bariery biologiczne występujące na drodze liposomu do komórek nowotworowych.

W niniejszej pracy zsyntezowano metodą mikroprzepływową osiem kombinacji nośników liposomalnych, z czego cztery kombinacje poddano postsyntetycznej funkcjonalizacji transferyną. Skład lipidowy zsyntetyzowanych liposomów modyfikowano stosując lipidy nienasycone: dioleilofosfatydylocholinę (DOPC) oraz dioleilofosfatydyloetanolaminę (DOPE), co umożliwiło uzyskanie dwóch typów nanocząstek różniących się rozmiarem oraz kinetyką uwalniania substancji czynnej. Otrzymane liposomy udekorowano trzema czynnikami nakierowującymi: kationem trifenylofosfoniowym (TPP), kwasem foliowym oraz transferyną (wyłącznie dla typu DOPE). Nanocząstki charakteryzowały się niskim wskaźnikiem polidispersji ( $< 0,1$ ) oraz wysoką homogenicznością rozmiaru:  $107,2 \pm 13,5$  nm dla wszystkich kombinacji typu DOPE oraz  $146,2 \pm 9,3$  nm dla wszystkich kombinacji typu DOPC. Przeprowadzono aktywne ładowanie liposomów epirubicyną, uzyskując współczynnik enkapsulacji leku (%EE)  $> 90\%$  dla każdej kombinacji liposomalnej.

### Literatura:

- [1] Louis, David N., et al. "The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary." *Acta neuropathologica* 131.6 (2016): 803-820.
- [2] Ostrom, Quinn T., et al. "CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019." *Neuro-oncology* 24.Supplement\_5 (2022): v1-v95.

- [3] Pardridge, William M. "Blood–brain barrier delivery." *Drug discovery today* 12.1-2 (2007): 54-61.
- [4] Shergalis, Andrea, et al. "Current challenges and opportunities in treating glioblastoma." *Pharmacological reviews* 70.3 (2018): 412-445.
- [5] Buchke, Sakshi, et al. "Mitochondria-targeted, nanoparticle-based drug-delivery systems: therapeutics for mitochondrial disorders." *Life* 12.5 (2022): 657.