

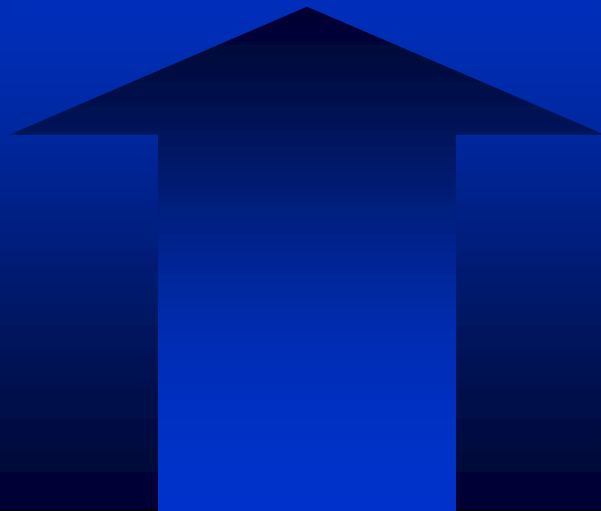
Nanočásticové a supramolekulární systémy pro cílený transport léčiv

2006 – 2010 (KAN 200200651),
programový projekt AV ČR

„Nanotechnologie pro společnost“

13 týmů

Praha - Brno - Olomouc



Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Brno

Fyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Praha

Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i. (2 nezávislé týmy), Praha

Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Ústav farmakologie, UP Olomouc

Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., Praha

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i. (2 nezávislé týmy), Praha

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i., Praha

VŠCHT Praha

1. LF UK, Praha

Zentiva, a. s., Praha

**V průběhu řešení projektu bylo
publikováno**

141 prací

Přijato nebo podáno

22 patentů

Výsledky

Biofyzikální ústav AV ČR, v. v. i

U protinádorových léčiv na bázi platiny je za cílovou molekulu považována DNA. Proto byla pozornost věnována studiu mechanismu protinádorového účinku konvenčních a nových komplexů platiny a dalších přechodných kovů s důrazem na jejich interakce s biomakromolekulami pomocí metod molekulární fyziky a biologie. Ve spolupráci s ÚMCH AV ČR, v. v. i. byla provedena studie biologického působení derivátu doxorubicinu, 2-pyrrolinodoxorubicinu.

Výsledky

Ústav farmakologie, Univerzita Palackého v Olomouci

Pomocí rezonanční Ramanovy spektroskopie byla především studována vazba cisplatinu na jednořetězcové i dvouřetězcové fragmenty DNA. Ve spolupráci s Laboratoří polymerních částic ÚMCH AV ČR, v. v. i. byly provedeny experimenty s nanočásticemi na bázi oxidu železitého, obsahující léčivo typu doxorubicinu a jejich interakci s cytochromy P450.

Výsledky

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i

Byla syntetizována, fyzikálně-chemicky charakterizována a biologicky testována velká skupina polymerních nanočásticových nosičových systémů vhodných pro využití v nanomedicíně. Šlo především o konjugáty vysokomolekulárních polymerních systémů s léčivými, radionuklidy nebo polynukleotidy (DNA, siRNA) s potenciálním uplatněním při léčbě a diagnostice nádorových onemocnění.

Ve spolupráci s Fyzikálním ústavem AV ČR, v. v. i. byly připraveny a povrchově modifikovány nanočástice perovskitu.

Výsledky

Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i

Bylo dokončeno experimentální preklinické ověřování účinnosti lineární formy doxorubicinového polymerního konjugátu na bázi HPMA. Bylo potvrzeno předchozí pozorování, že specifický způsob zabíjení nádorových buněk vyvolává v nositeli nádoru aktivaci obranných mechanismů, které ho chrání před opětovným onemocněním. Byly testovány vysokomolekulární deriváty třetí generace, syntetizované na ÚMCH AV ČR, v. v. i.

Pro cílenou léčbu byly připraveny nanočástice a nanokomplexy docetaxelu a paclitaxelu s glukánem.

Výsledky

**VŠCHT Praha, ÚMG AV ČR, v. v. i.,
1. LF UK**

Byl testován synergický efekt fotodynamické terapie a chemoterapie a porovnávána účinnost nekonjugovaných a na zlatých částicích imobilizovaných forem. Byly testovány jak ve vodě rozpustné, tak nerozpustné typy komplexů ve formě mikro a nanočástic. Probíhalo testování polymethiniových solí na buňkách nádorových linií a byla sledována jejich buněčná lokalizace.

Výsledky

ÚOCHB AV ČR, v. v. i.

Byly testovány deriváty cholestanu pro jejich možné využití jako protinádorových a antiangiogenních léčiv. Byly připraveny další deriváty cis-platiny vázané na různé steroidní skelety a řada nových brassinosteroidů s cílem zvýšit jejich metabolickou aktivitu. Deriváty cis-platiny byly testovány *in vitro* na řadě nádorových linií.

Výsledky

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy

Byla připravena a charakterizována řada cyklodextrinových sloučenin a jejich derivátů s očekávanou interakcí s hostitelským organizmem. Byla studována možnost tvořit samoskladné struktury.

Výsledky

Fyzikální ústav AV ČR, v. v. i

Byl vyvinut dvoustupňový postup přípravy hybridních nanočástic LSMO s mezivrstvou obsahující fluorescein. Takto značené nanočástice byly využity ke sledování jejich internalizace ve fibroblastech, HeLa nádorových buňkách, krysích mesenchymálních buňkách a jako duálních sond v kombinaci fluorescenční mikroskopie a MRI ke značení Langerhansových ostrůvků.

Výsledky

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i

Byla syntetizována, fyzikálně-chemicky charakterizována a biologicky testována velká skupina polymerních nanočásticových nosičových systémů vhodných pro využití v nanomedicíně. Šlo především o konjugáty vysokomolekulárních polymerních systémů s léčivy, radionuklidy nebo polynukleotidy (DNA, siRNA) s potenciálním uplatněním při léčbě a diagnostice nádorových onemocnění.

Ve spolupráci s Fyzikálním ústavem AV ČR, v. v. i. byly připraveny a povrchově modifikovány nanočástice perovskitu.

Výsledky

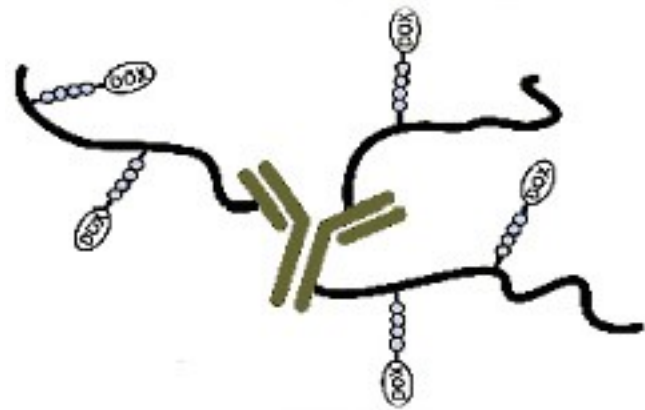
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i

Bylo dokončeno experimentální preklinické ověřování účinnosti lineární formy doxorubicinového polymerního konjugátu na bázi HPMA. Bylo potvrzeno předchozí pozorování, že specifický způsob zabíjení nádorových buněk vyvolává v nositeli nádoru aktivaci obranných mechanismů, které ho chrání před opětovným onemocněním. Byly testovány vysokomolekulární deriváty třetí generace, syntetizované na ÚMCH AV ČR, v. v. i.

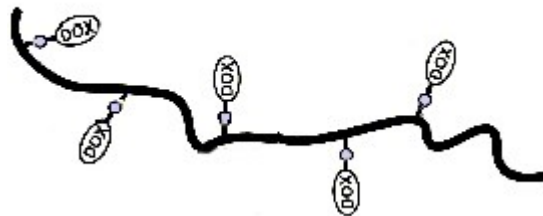
Pro cílenou léčbu byly připraveny nanočástice a nanokomplexy docetaxelu a paclitaxelu s glukánem.

STRUCTURE OF PRODRUGS

PRODRUGS with ACTIVE TARGETING



PRODRUGS with PASSIVE TARGETING



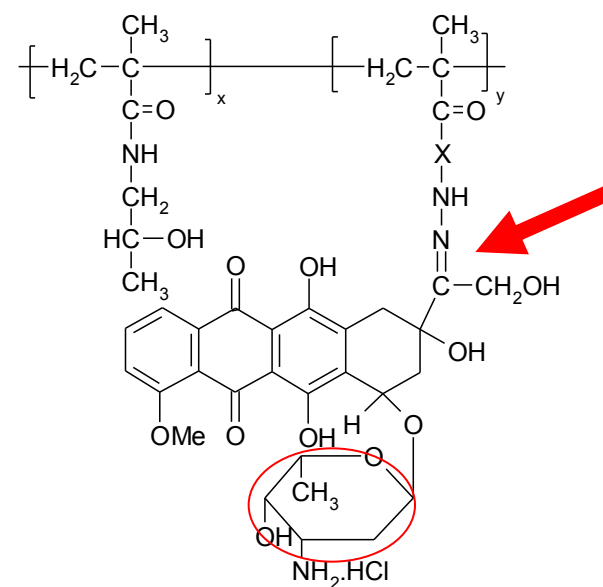
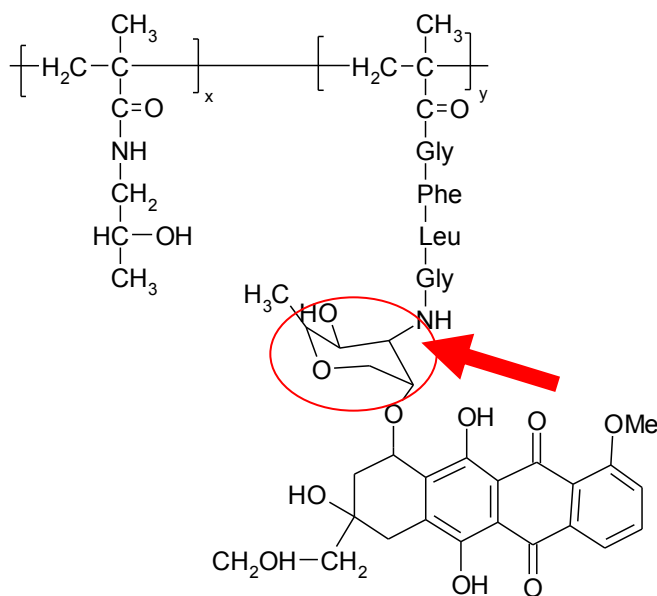
STRUCTURE OF PRODRUGS

ENZYMATICALLY

pH-SENSITIVE

ACTIVATED PRODRUGS

PRODRUGS



RANDOM

$\text{DOX}^{\text{Hyd}} : \text{DOX}^{\text{Am}}$
1 : 1

G
F
L
G
DOX

G
F
L
G
DOX

N
||
DOX

G
F
L
G
DOX

N
||
DOX

MW = 72 000 g/mol

HYDRAZONE



MW = 34 600 g/mol

PK1



G
F
L
G
DOX

G
F
L
G
DOX

G
F
L
G
DOX

MW = 40 200 g/mol

DIBLOCK

DOX^{Hyd} : DOX^{Am}
1 : 1



MW = 79 500 g/mol

DIBLOCK



RANDOM

=

MIXTURE



HYDRAZONE

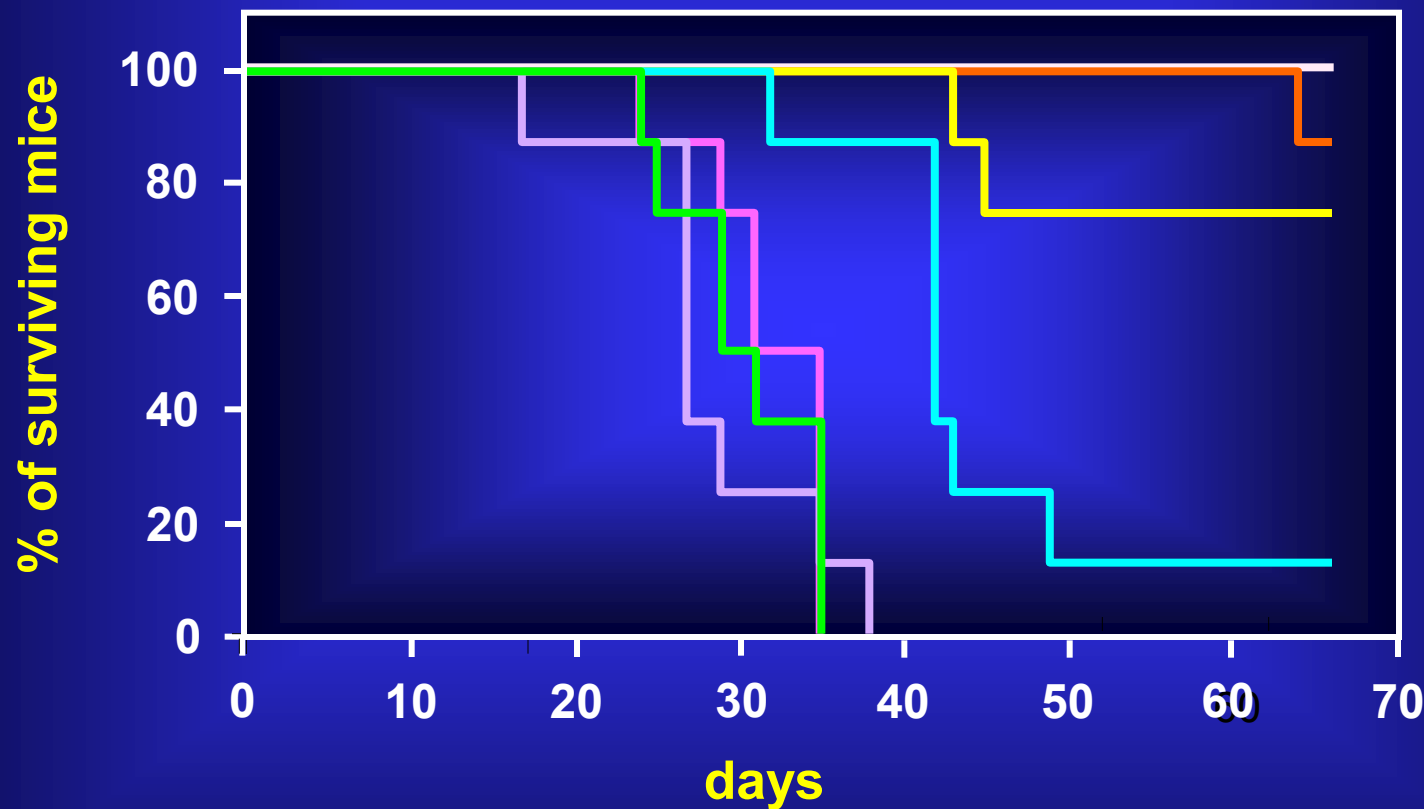


PK1



The antitumor efficacy of polymeric conjugates containing combination of doxorubicin and mitomycin C).

Overall survival



controls

10 mg/kg P-Mit-C

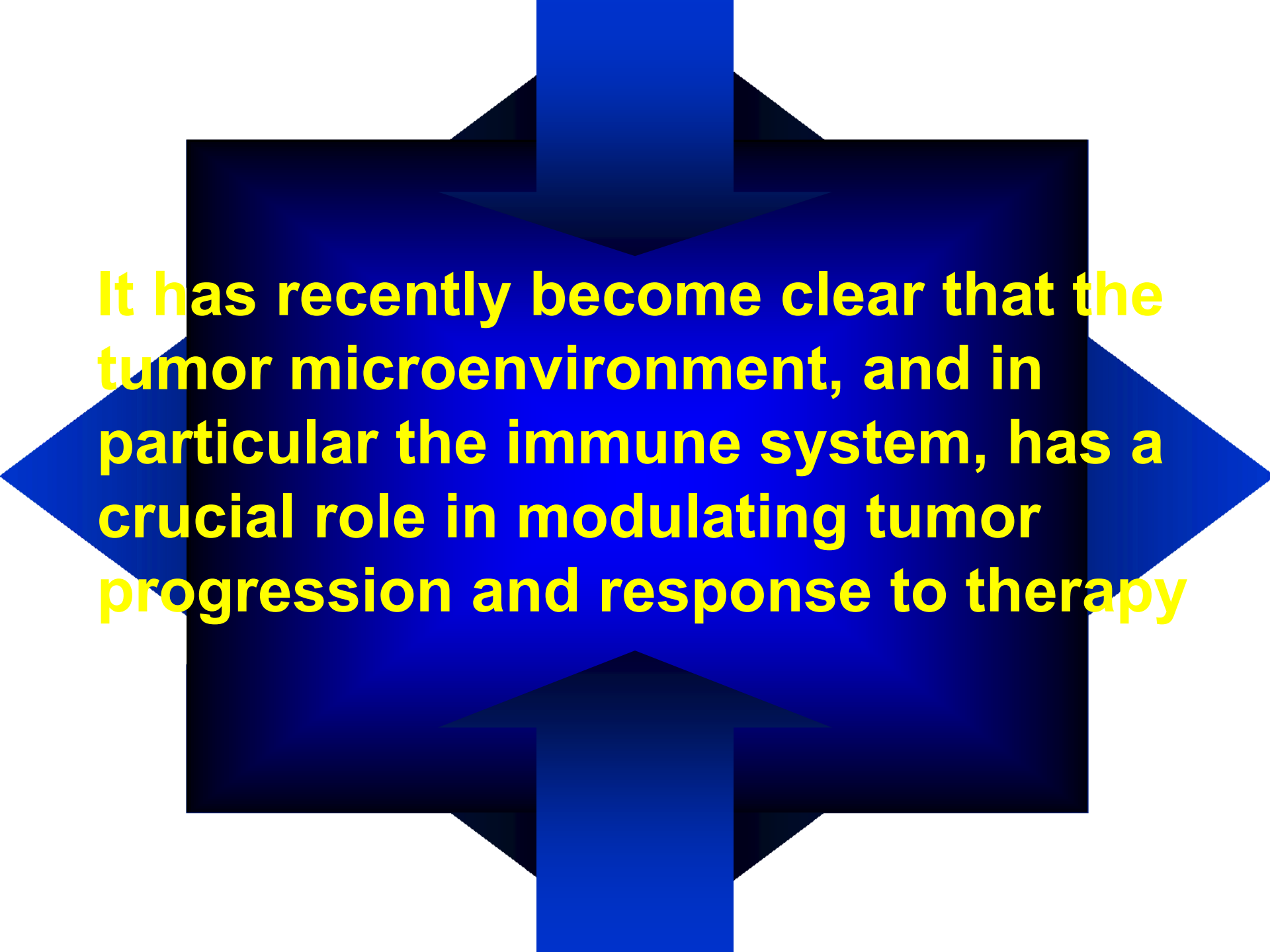
15 mg/kg P-Mit-C

10 mg/kg P-DOX-Mit-C

15 mg/kg P-DOX-Mit-C

10 mg/kg P-DOX-Mit-C, S-S DIBLOCK

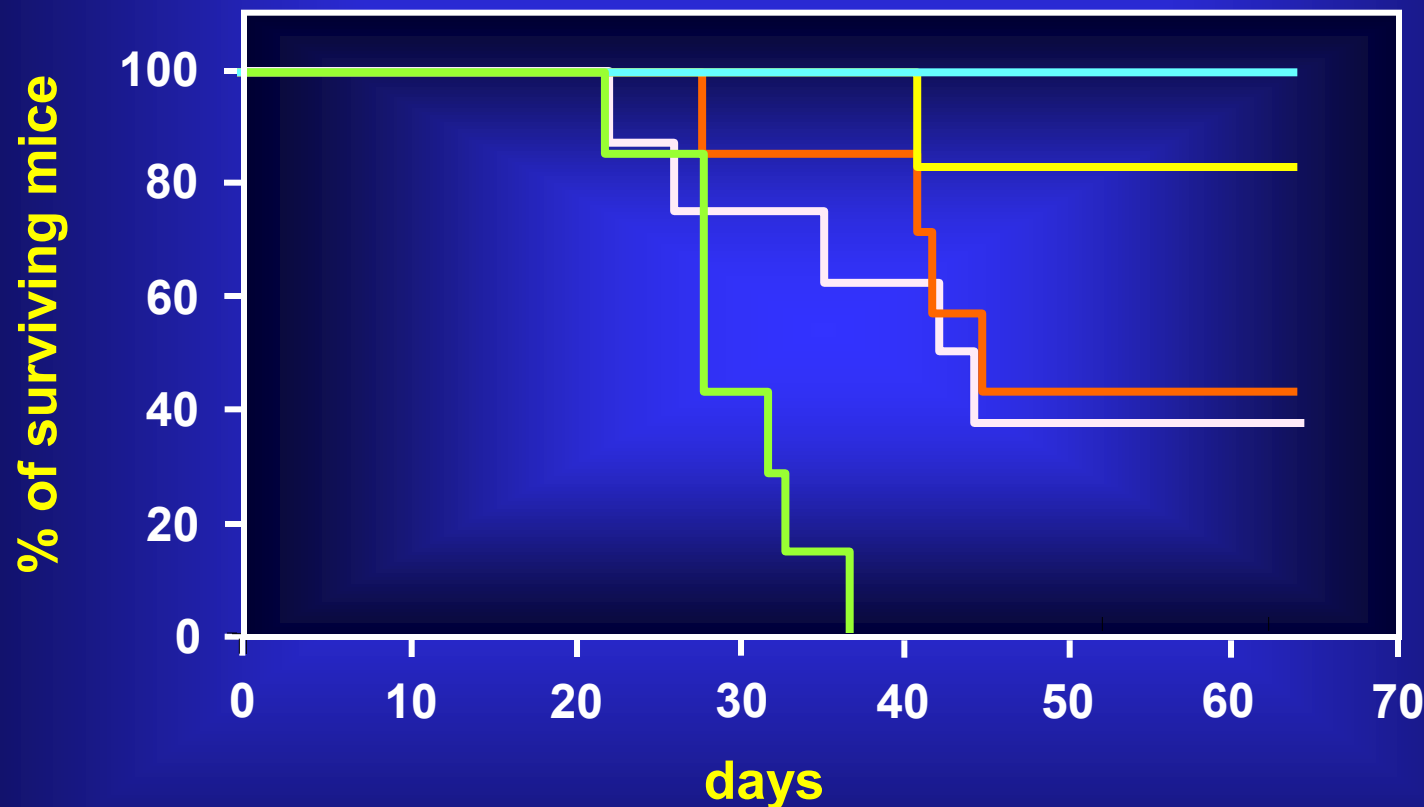
10 mg/kg P-DOX-Mit-C, S-S DIBLOCK



It has recently become clear that the tumor microenvironment, and in particular the immune system, has a crucial role in modulating tumor progression and response to therapy

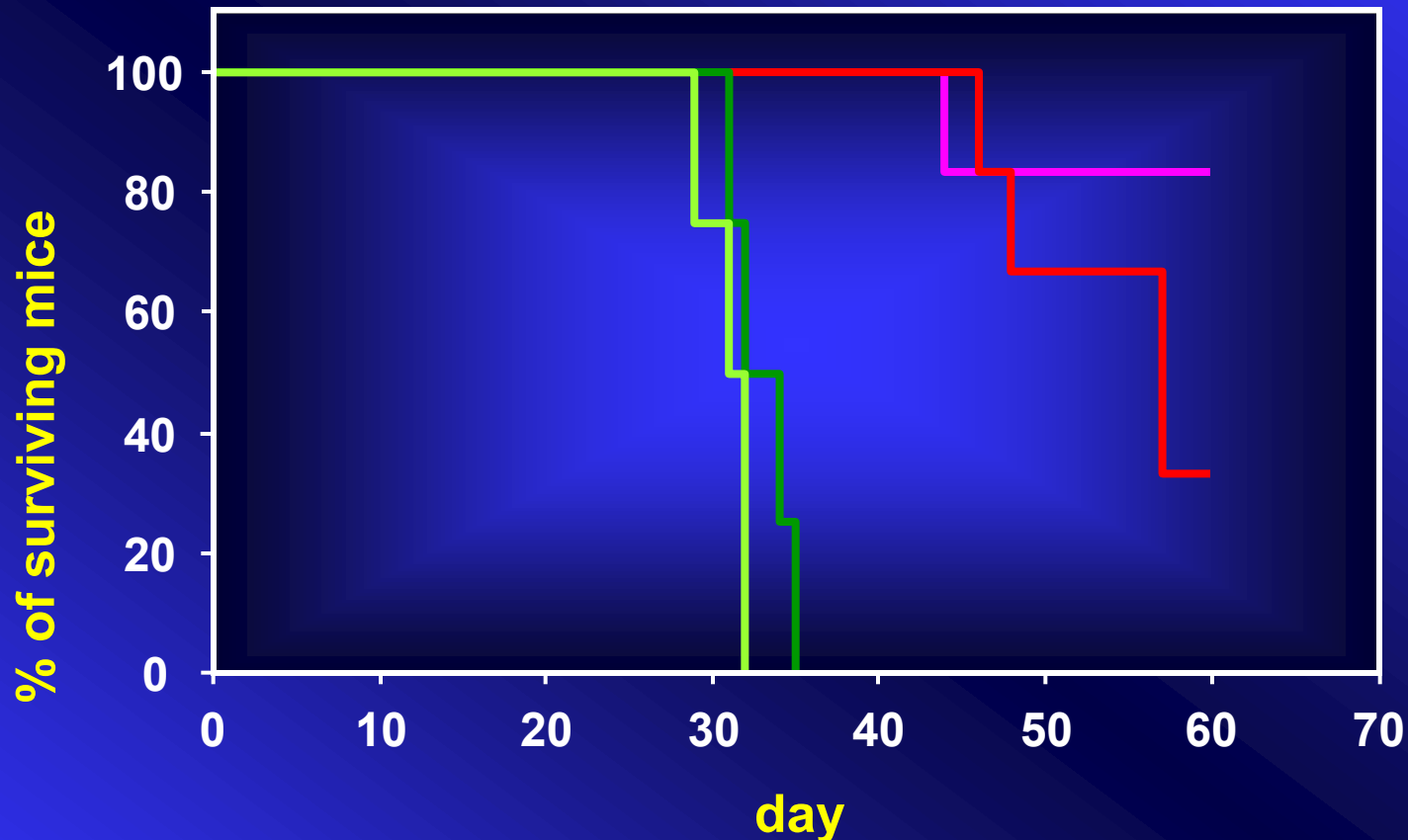
The antitumor efficacy of polymeric conjugates containing combination of doxorubicin and mitomycin C).

Re-transplantation



— controls — 15 mg/kg P-Mit-C, S-S DIBLOCK — 10 mg/kg P-DOX-Mit-C, S-S DIBLOCK
— 15 mg/kg P-DOX-Mit-C — 10 mg/kg P-DOX-Mit-C

Difference between old and young mice to the treatment with DOX^{HYD}-HPMA



- old mice DOX^{HYD}-HPMA
- young mice DOX^{HYD}-HPMA
- control old mice (12-months old)
- control young mice (2-months old)

Děkuji



vám!