

Matryca biodegradowalna z polimeru polimleczanowo- glikolidowego (PLGA) uwalniająca fenofibrat

Matryce (płytki) zawierające lek fenofibrat, do wspomaganego zwalczania komórek glejaka, zaprojektowano z myślą o dostarczaniu wewnątrzczaszkowym leku do miejsca po wycięciu chirurgicznym guza mózgu. Matryca składa się z dwu warstw biodegradowalnego polimeru mleczanowo-glikolidowego, jedna z warstw stanowi bazę, a druga jest nośnikiem fenofibratu. Powolne odparowywanie rozpuszczalnika w trakcie otrzymywania matrycy pozwala na uzyskanie porowatej struktury, która ułatwia powolne uwalnianie leku.

Glejak jest groźnym, inwazyjnym i trudnym w leczeniu nowotworem mózgu wywodzącym się z komórek glejowych. Metabolizm komórek nowotworowych w wielu aspektach różni się od metabolizmu komórek prawidłowych, co można wykorzystać do wybiórczego zwalczania komórek nowotworowych, bez uszczerbku dla komórek zdrowych. Testowaliśmy różne substancje wpływające na metabolizm komórkowy, w tym przebadane już wcześniej leki stosowane klinicznie do leczenia chorób innych niż nowotworowe. Jedną z takich substancji jest fenofibrat, stosowany do normalizacji profilu lipidowego krwi i w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. Pokazaliśmy, że fenofibrat przenika do mitochondriów komórek glejaka i całkowicie hamuje oddychanie komórkowe, co wywołuje kryzys energetyczny i ich przeżywalność znacząco spada. Wewnątrzczaszkowe podawanie fenofibratu silnie hamuje rozwój guzów glejaka u myszy. Co ważne, fenofibrat jest znacząco mniej cytotoksyczny dla prawidłowych komórek, w tym astrocytów. Starając się wyjaśnić mechanizm działania fenofibratu, zauważyliśmy, że skuteczna jest tylko bardziej hydrofobowa forma leku, ester izopropylowy kwasu fenofibrowego, a nie metabolit fenofibratu, kwas fenofibrowy. Niestety ze względu na wysoką hydrofobowość, fenofibrat w formie estru bardzo słabo przenika barierę krew-mózg, czyli podawany doustnie nie dociera do mózgu i nie może bezpośrednio działać na komórki glejaka. Aby obejść ten problem, przy udziale badaczy z kilku ośrodków naukowych opracowaliśmy prototypy biodegradowalnych matryc z polimeru PLGA zawierających fenofibrat, które stopniowo uwalniają ten lek przez długi czas. Sposób wytwarzania matrycy umożliwia otrzymanie porowatej struktury, która pozwala na stopniowe uwalnianie substancji czynnej. Matryca taka umieszczona w miejscu po wycięciu guza mogłaby zapewniać odpowiednie stężenie leku w lokalizacji docelowej, czyli działać na pozostałą ewentualnie tkankę nowotworową. Sam pomysł wykorzystania matryc biodegradowalnych w leczeniu glejaka.

Autorzy – Zespół Międzynarodowy: ¹ dr hab. Maja Grabacka profesor UR,

²Piotr Waligorski, ³Adriana Zapata, ⁵Diane A. Blake, ³Dorota Wyczechowska, ³Anna Wilk, ⁴Monika Rutkowska, ³Himanshu Vashistha, ⁶Ramesh Ayyala, ⁷Thiruselvam Ponnusamy, ⁷Vijay T. John, ⁸Frank Culicchia, ⁴Anna Wisniewska – Becker, ³Krzysztof Reiss

¹Department of Food Biotechnology, Faculty of Food Technology, University of Agriculture in Krakow, ul.Balicka 122, 30-149 Krakow, Poland;

²The Franciszek Gorski Institute of Plant Physiology, Polish Academy of Sciences, ul. Niezapominajek 21, 30-239 Krakow, Poland;

³Neurological Cancer Research, Stanley S. Scott Cancer Center;

⁴Department of Biophysics, Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, The

Jagiellonian University, ul.Gronostajowa 7, 30-387 Krakow, Poland.

⁵Biochemistry/Molecular Biology and ⁶Ophthalmology, Tulane University School of Medicine,
New Orleans, LA;

⁷Chemical and Biomolecular Engineering, Tulane University, New Orleans, LA;

⁸Neurosurgery, Department of Medicine, LSU Health Sciences Center, New Orleans, LA;