

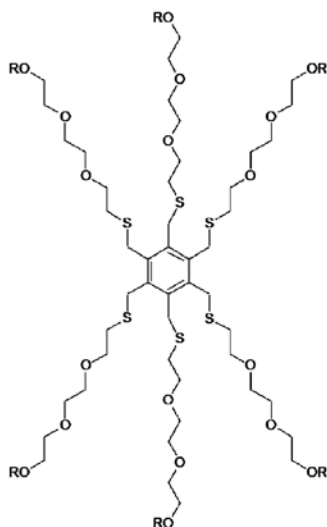
Dendrymery – fascynujące nanocząsteczki w zastosowaniu w medycynie

Małgorzata KUBIAK* – Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów FERMENT, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka, Łódź

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2014, 68, 2, 141–150

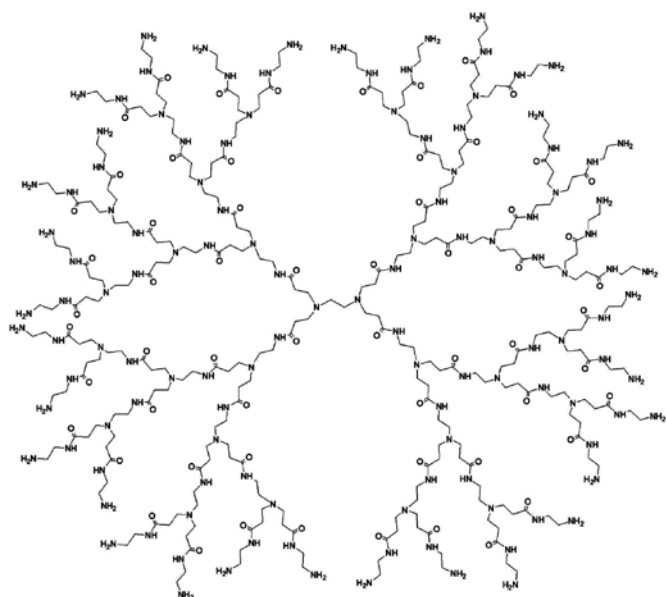
Kilka słów na temat historii dendrymerów

Pierwsza wzmianka o nowych rozgałęzionych cząsteczkach pojawiła się w 1974 r. [1] w publikacji przygotowanej przez zespół niemieckiego chemika Fritza Vögtla; porównano wtedy ich budowę do ośmiornicy (ang. *octopus molecules*). Kilka lat później, w 1978 r., ta sama grupa naukowców opisała syntezę tych związków, tym razem określając je mianem kaskadowych [2]. Jak można zauważyć na Rysunku 1, nie były to jeszcze typowe, obecnie zwane dendrymery.



Rys. 1. Prymitywny dendrymer – tzw. cząsteczka – ośmiornica, uzyskana przez zespół Vögtla

Celem syntezy tych molekuł było wówczas uzyskanie cząsteczek umożliwiających rozpuszczanie związków hydrofilowych w rozpuszczalnikach hydrofobowych.



Rys. 2. Struktura dendrymeru PAMAM G3

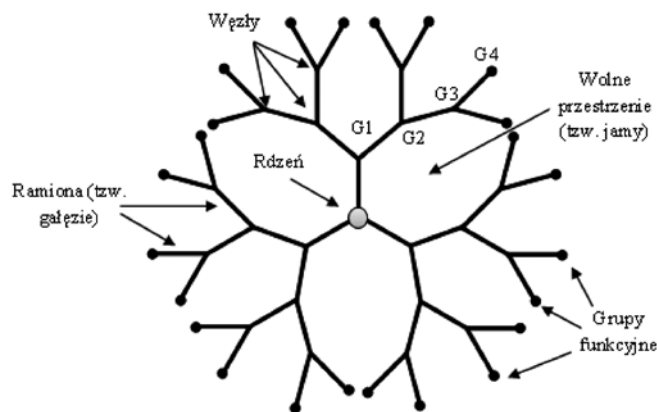
Autor do korespondencji:
Małgorzata KUBIAK, e-mail: malgosia.m.kubiak@gmail.com

W 1985 r. zespół Donalda Tomalia w swojej publikacji po raz pierwszy użył określenia „dendrymer” nawiązując tym samym do ich drzewiastej budowy (z greckiego *dendron* – drzewo, *meros* – część) [3], a rok później opisał pierwszą z dwóch znanych obecnie metod syntezy tych związków, tzw. metodę rozbieżną, polegającą na przyłączaniu kolejnych gałęzi do wielofunkcyjnego rdzenia [4]. Tomalia i wsp. otrzymali wówczas dendrymery typu PAMAM (poliamidoaminowe), które obecnie są najlepiej poznanymi i przebadanymi cząsteczkami należącymi do tej grupy związków, a od 1992 r. stały się także dostępne komercyjnie. W tym samym czasie zespół Newkome’a dokonał syntezy podobnych nanocząsteczek [5], ale nadana przez nich nazwa „arborole”, pochodząca od łacińskiego słowa *arbor* drzewo, nie weszła do powszechnego użycia.

Początkowo te fascynująco rozgałęzione cząsteczki nie wzbudziły większego zainteresowania świata naukowego, jednak wraz z rozkwitem nanotechnologii zwróciły uwagę szerokiego grona badaczy.

Czym są dendrymery?

Dendrymery, to silnie rozbudowane związki organiczne charakteryzujące się wysoce zdefiniowaną, symetryczną strukturą. Z chemicznego punktu widzenia są to rozgałęzione polimery, cechujące się trójwymiarową budową, o kształcie zbliżonym do kuli. W ich strukturze można wyróżnić rdzeń, czyli wielofunkcyjne centrum dendrymeru, od którego promieniście odchodzą ramiona (podobnie do gałęzi drzew) zwane dendronami. Na ich końcach znajdują się grupy funkcyjne, które mogą zostać zmodyfikowane, w celu zmiany właściwości chemicznych i fizycznych cząsteczki. Ze względu na rodzaj tych grup można wyróżnić generację całkowitą oraz połówkową dendrymeru. W pierwszym wypadku na powierzchni cząsteczki obecne są reszty hydroksylowe lub aminowe, a w drugim – reszty karboksylowe, co nadaje im anionowy charakter. W strukturze dendrymerów wyróżnia się także tzw. jamy – wolne przestrzenie, które mogą być wykorzystane jako pewnego rodzaju „kieszenie” z możliwością umieszczenia różnych molekuł, np. cząsteczek aktywnych biologicznie (Rys. 3).



Rys. 3. Schemat budowy dendrymeru

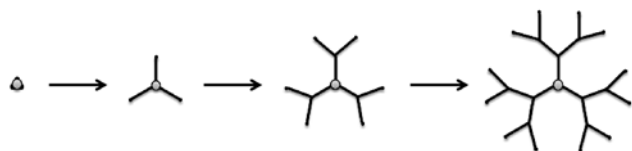
Struktura dendrymerów ma ogromny wpływ na ich fizyczne i chemiczne właściwości, a także na potencjalne zastosowanie w praktyce. Przede wszystkim, dzięki dużej liczbie powierzchniowych grup

funkcyjnych, charakterystyczną cechą tych polimerów jest wysoka reaktywność. Pozwala to także na przyłączenie do dendrymeru wielu cząsteczek, np. o charakterze leczniczym, które obecnie podawane są pacjentom w postaci niezmodyfikowanej. Zaobserwowano, że różne związki w postaci wolnej wykazują dużo słabsze działanie w porównaniu z równoważną ilością przyłączoną do dendrymeru – jest to tzw. efekt dendrymeryczny [6]. Ważną cechą omawianych polimerów jest także łatwość zmiany charakteru tych związków, właśnie poprzez modyfikację wspomnianych terminalnych grup funkcyjnych. Puste przestrzenie między gałęziami mogą ponadto zostać wykorzystane do enkapsulacji mniejszych cząsteczek. Przy opisywaniu właściwości dendrymerów nie można pominąć faktu, iż związki te mogą wykazywać wysoką cytotoxyczność (szczególnie te z grupami funkcyjnymi o charakterze kationowym), co ogranicza ich wykorzystanie w medycynie.

Synteza dendrymerów

Dendrymery wytwarzane są w wyniku wielokrotnie powtarzającej się sekwencji kilku reakcji, prowadzących za każdym razem do powstawania coraz wyższej generacji polimeru. Kolejne warstwy powodują podwojenie liczby reszt aktywnych na powierzchni cząsteczki, a także zwiększają (proporcjonalnie do ilości przyłączonych grup) jej molekularną masę. Istnieje możliwość dokładnego kontrolowania każdego etapu syntezy, co pozwala uzyskać cząsteczkę o wcześniej zaprojektowanej, wysoce zdefiniowanej strukturze. Dendrymery mogą być zbudowane właściwie z każdego typu związków, których natura determinuje ich rozpuszczalność oraz aktywność biologiczną. W literaturze spotyka się m.in. dendrymery poliamidoaminowe, poliaminowe, poliamidowe, polipeptydowe, poliestrowe, a także zbudowane z jednostek cukrowych oraz oligonukleotydów.

Pierwszą wykorzystywaną metodą syntezy dendrymerów była opracowana przez zespół Tomalii metoda rozbieżna (Rys. 4). Polega ona na przyłączaniu kolejnych warstw monomerów do wielofunkcyjnego rdzenia dendrymeru, w wyniku czego stale powiększa się średnica tworzonej cząsteczki, a ramiona stają się coraz silniej rozgałęzione. Z ostatniego zjawiska wynika jedna z najważniejszych wad tej metody, a mianowicie wraz ze wzrostem generacji dendrymeru pojawia się problem „zatłoczenia” terminalnych grup funkcyjnych, powodujący zanik reaktywności niektórych z nich. Ponadto po przeprowadzeniu syntezy obserwuje się duże nagromadzenie cząsteczek o różnych defektach struktury i mniejszych niż założona masach. Próbuje się uniknąć tego problemu przez stosowanie nadmiaru substratów (monomerów) względem liczby moli dendrymeru, do którego mają zostać przyłączone, jednak podnosi to znacząco koszt syntezy, a także utrudnia oczyszczenie gotowego produktu.



Rys. 4. Metoda rozbieżna syntezy dendrymerów

W odpowiedzi na problemy związane z rozbieżną metodą syntezy dendrymerów, Hawker i Fréchet w 1990 r. zaproponowali odmienne podejście do syntezy tych nanocząsteczek [7]. Opisali oni metodę zbieżną, w której pierwszym etapem jest synteza rozgałęzionych ramion dendrymerów, a następnie łączy się je za pomocą wielofunkcyjnego rdzenia (Rys. 5). Podstawową zaletą w tym przypadku jest łatwiejsza i dokładniejsza kontrola procesu syntezy, dzięki czemu uzyskuje się produkty wolne od defektów oraz o wysokiej czystości. Ponadto metoda ta daje dużo swobody podczas projektowania opisywanych cząsteczek – przy jej użyciu można otrzymać polimer zbudowany z różnego rodzaju dendronów. Nie jest to jednak idealny sposób otrzymywania dendrymerów, ponieważ – ze względu na efekt steryczny – pozwala na syntezę tylko małych cząsteczek.



Rys. 5. Metoda zbieżna syntezy dendrymerów

Nie można jednoznacznie ocenić, która z metod jest lepsza, dlatego też przy wyborze jednej z nich trzeba brać pod uwagę takie czynniki, jak rodzaj monomeru oraz typ struktury dendrymeru, który chce się otrzymać.

Zastosowania dendrymerów w medycynie

Dendrymery, dzięki wyjątkowym cechom strukturalnym, mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i przemysłu; obecnie podstawowym ograniczeniem jest wysoki koszt syntezy tych związków. Wiele uwagi poświęca się badaniom nad wykorzystaniem tych polimerów w medycynie i w chemii, inżynierii genetycznej, ochronie środowiska. Największe zainteresowanie naukowców wzbudza zastosowanie w medycynie, ze względu na zapotrzebowanie na coraz nowsze, lepsze i skuteczniejsze formy terapii, szczególnie w przypadku chorób, na które do tej pory nie ma lekarstwa. Badania nad zastosowaniem dendrymerów w medycynie dzieli się na dwa nurty – w jednym wykorzystuje się te związki jako nośniki dla innych substancji, a w drugim prowadzi się doświadczenia nad właściwościami leczniczymi samych nanocząsteczek. Pionierskie badania *in vivo* w tej dziedzinie stanowią doświadczenia związane z zastosowaniem dendrymerów przy produkcji czynników kontrastujących do rezonansu magnetycznego. Standardowy kontrast do MRI zawiera kompleksy gadolinu (Gd^{3+}) z organicznymi kwasami chelatującymi, takimi jak DOTA (1,4,7,10-tetrazacyklodecylo-1,4,7,10-tetraoctowy) czy DTPA (dietylenotriaminopentaoctowy) [8, 9], ponieważ metal ten w czystej postaci wykazuje wysoką toksyczność (odkłada się m.in. w wątrobie, mózgu, kościach) [10, 11]. Charakterystyczną cechą opisywanych chelatów, wynikającą z ich niskiej masy cząsteczkowej, jest krótki czas krążenia w organizmie. Rozwiązaniem mogłoby być „obciążenie” kompleksów za pomocą naturalnych bądź syntetycznych polimerów, takich jak polisacharydy, białka, polilizyna [12]. Koniugaty te w badaniach *in vivo* wykazały lepszą wydajność w obrazowaniu tkanek; pojawiło się jednak zagrożenie związane z odkładaniem się związków gadolinu w organizmie [11]. W 1994 r. zespół Wienera [13] po raz pierwszy zaproponował użycie dendrymeru PAMAM jako nośnika dla kompleksów gadolinu. Wyniki tych badań okazały się na tyle obiecujące, że wzbudziły zainteresowanie firmy farmaceutycznej Schering AG, której produkt – Gadomer 17 – znajduje się obecnie w II fazie badań klinicznych. Kolejny bardzo popularny kierunek badań wynika z dwóch wyjątkowych cech strukturalnych dendrymerów – dużej liczby grup terminalnych oraz wolnych przestrzeni pomiędzy ramionami. Dzięki tym wyjątkowym właściwościom opisywane polimery mogą służyć jako nośniki leków, zarówno na powierzchni cząsteczki jak i w jej wnętrzu. Wśród licznych zalet tego zastosowania można wymienić między innymi zwiększenie efektywności i zniesienie skutków ubocznych w terapii nowotworów, uwalnianie leków w sposób kontrolowany, zwiększenie rozpuszczalności hydrofobowych związków (nośnik – dendrymer z hydrofobowym wnętrzem i hydrofilową powierzchnią), czy też – w bardziej odległej przyszłości – szansa na zaprojektowanie terapii celowanej [14]. Wyjątkowa łatwość przenikania dendrymerów przez błonę komórkową dała początek badaniom nad wykorzystaniem ich jako niewirusowych transporterów genów. Dendrymery o kationowym ładunku powierzchniowym (np. PAMAM) łatwo tworzą związane siłami elektrostatycznymi kompleksy z ujemnie naładowanymi resztami fosforanowymi kwasów nukleinowych. Wykazują one zwiększoną

trwałość, a także wysoką wydajność transportu przez ściany komórkowe. Użycie wirusowych transporterów niesie za sobą pewne ryzyko dla eksperymentatora, można go jednak uniknąć właśnie poprzez zastosowanie dendrymerowych czynników transfekcyjnych [15]. Kolejne zastosowanie dendrymerów wynika z ich poliwalent-

nej struktury – cecha ta może być wykorzystana do stworzenia nowej generacji szczepionek. Obecność licznych grup funkcyjnych na powierzchni cząsteczki daje możliwość przyłączenia do nich wielu kopii zarówno identycznych, jak i różnych antygenów, a co za tym idzie zwiększenia immunogeniczności takich szczepionek [6].

Tablica I

Podsumowanie najważniejszych zastosowań dendrymerów w medycynie

Zastosowania biomedyczne dendrymerów	Zalety wykorzystania dendrymerów	Wybrane przykłady
Dendrymery + substancje czynne		
Czynnik kontrastujący w badaniach rezonansem magnetycznym	<ol style="list-style-type: none"> 1) Optymalny czas obecności w organizmie 2) Brak zagrożenia odkładaniem się związków gadolinu 3) Wysoka jakość obrazowania 	Gadomer 17 – czynnik kontrastujący zawierający chelaty jonów gadolinu na bazie dendrymerów lizynowych
Nośnik leków: – cząsteczki zamknięte w jamach między ramionami – cząsteczki przyłączone do grup powierzchniowych	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zwiększenie rozpuszczalności hydrofobowych leków w wodnym środowisku płynów ustrojowych [25] 2) Zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych dla leków 3) Ochrona leków podczas transportu w organizmie 4) Kontrolowane, spowolnione uwalnianie leków, dzięki czemu obniża się ich toksyczność 5) Możliwość zastosowania mniejszych dawek leku 6) Minimalizacja niepożądanych efektów działania leków [14] 7) Do jednej cząsteczki dendrymeru mogą być jednocześnie przyłączone różne substancje lecznicze [28] 8) Możliwość „zaadresowania” cząsteczki dendrymeru noszącej lek – terapia celowana [25] 	<p>Niklozamid – lek przeciw pasożytniczy, niemal nierozpuszczalny w wodzie – po enkapsulacji w dendrymerach PAMAM wzrosła rozpuszczalność, umożliwiło to także kontrolowanie uwalniania leku [26]</p> <p>Cis-platyna – popularny lek przeciwnowotworowy – połączona z cząsteczką dendrymeru PAMAM – uzyskano spowolnione uwalnianie leku, niższą toksyczność, a także większą kumulację w guzie [27]</p> <p>Ketoprofen – niesteroidowy lek przeciwbólny – w badaniach użyto koniugatu z dendrymerem PAMAM – uzyskano lepszą rozpuszczalność związku w wodzie, podwyższenie jego stężenia we krwi, wydłużone działanie [29]</p>
Terapia genowa (niewirusowe transportery genów)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wysoka wydajność transportu kwasów nukleinowych 2) Ochrona przed degradacją 3) Trwałość kompleksu w dużym zakresie pH 4) Łatwość przechodzenia przez ściany komórkowe 5) Ekspresja w różnych liniach komórkowych ssaków w warunkach <i>in vitro</i> oraz w różnych tkankach zwierząt <i>in vivo</i> [30,31,32,33] 	<p>Kompleks dendrymer-plazmid-oligonuklotyd – czynnik hamujący wzrost guza nowotworowego. Plazmid zawiera gen kodujący inhibitor tkankowy lub antyangiogeny peptyd [34]</p> <p>SuperFect® (Qiagen) – dostępny komercyjnie czynnik transfekcyjny stworzony na bazie dendrymerów PAMAM [35,36]</p>
Szczepionki dendrymerowe	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zdolność do związania wielu kopii antygenów – immunogenność szczepionki wzrasta 2) Możliwość pominięcia nośników białkowych będących potencjalnymi czynnikami uczulającymi 	<p>Szczepionka przeciwko malarii – zbudowana z dendrymerów typu MAP (<i>Multiple Antigenic Peptide</i>), znajduje się w I fazie badań klinicznych [6]</p> <p>Szczepionki przeciwko HIV – tworzone z wykorzystaniem różnego rodzaju dendrymerów [37]</p>
Dendrymery per se		
Leki przeciwwirusowe oraz przeciwbakteryjne o strukturze dendrymerycznej	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zdolność do blokowania receptorów na powierzchni wirusa 2) Uniemożliwienie przyłączenia wirusów lub bakterii do komórek ssaczy poprzez ich opłaszczenie 4) Zdolność do uszkodzenia anionowej błony komórki bakteryjnej wywołujące jej lizę [38,39] 	<p>Siałodendrymery – inhibitory w procesie hemaglutynacji ludzkich erytrocytów wywołanej przez wirus grypy [17]</p> <p>VivaGel® (Starpharma Ltd.) – lek dla kobiet stworzony na bazie dendrymerów polilizynowych (G4), zabezpieczający przed zakażeniem wirusem HIV, w III fazie badań klinicznych. Zasada działania to blokowanie receptorów na powierzchni wirusa [40]</p>
Leczenie chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, Parkinsona, prionowa)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zapobieganie tworzeniu się szkodliwych złożeń amyloidowych 2) Zdolność do rozbijania istniejących fibrylarnych agregatów białkowych 	Dendrymery PAMAM G3, G4, G5 – inhibitory tworzenia się złożeń amyloidowych. Charakteryzują się dodatkowo zdolnością do degradacji istniejących agregatów [41]
Cząsteczki o działaniu przeciwzapalnym	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zdolność do inhibicji syntezy białek wydzielanych podczas indukcji reakcji zapalnej organizmu 2) Zdolność do redukcji już powstałej reakcji zapalnej 3) Dobra rozpuszczalność w wodzie (w porównaniu np. z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) 	<p>Półkowe dendrymery PAMAM (G4.5) z grupami funkcyjnymi związanymi częściowo z glukozaminą – obecność tych nanopolimerów hamuje wydzielanie prozapalnych chemokin i cytokin przez komórki układu odpornościowego aktywowane przez LPS</p> <p>Dendrymery fosforowe pokryte resztami bisfosfonanowymi (ABP) – jak wyżej, ponadto wzmagają proliferację komórek NK</p> <p>Dendrymery PAMAM – wykazują przeciwzapalne działanie <i>in vivo</i> w badaniach wykorzystujących modele reprezentujące dwa typy reakcji zapalnej – ostrą i przewlekłą</p>

Poza wykorzystaniem dendrymerów w postaci kompleksu z innymi cząsteczkami, istnieje możliwość zastosowania ich jako samodzielne substancje czynne. Przede wszystkim nanocząstki te wykazują silne właściwości przeciwbakteryjne oraz przeciwwirusowe. Ich działanie polega na opłaszczaniu komórek bakterii lub komórek ssaczy atakowanych przez bakterie i wirusy, przez co nie dopuszcza-

ją do rozwoju infekcji [16]. Jedno z pierwszych badań tego obszaru zastosowań dotyczyło wykorzystania dendrymerów opłaszczonych resztami kwasu siałowego przeciwko wirusowi grypy [17]. Autorzy tłumaczą przeciwwirusowe działanie polimerów wiązaniem hemaglutyniny obecnej na powierzchni wirusa, a tym samym uniemożliwienie jego adhezji do komórek ludzkich. Kolejny kierunek badań

nad zastosowaniem dendrymerów *per se* dotyczy wykorzystania ich do leczenia schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, Alzheimerera czy też prionowa. W każdym z tych przypadków obserwuje się odkładanie w mózgu złogów amyloidowych – fibrylarnych agregatów zbudowanych z białek, które w zdrowym organizmie ulegają rozpuczeniu. Działanie dendrymerów polega na rozbijaniu powstałych złogów i hamowaniu tworzenia się nowych [18, 19]. Kierunek ten wydaje się bardzo ważny, ponieważ do tej pory nie udało się opracować skutecznej metody leczenia żadnej z tych chorób. Wśród licznych badań nad właściwościami dendrymerów, przeciwwzpalne działanie opisywanych związków, to jedno z nowszych oraz bardzo obiecujących odkryć; dlatego w niniejszym artykule poświęcono mu więcej uwagi. Zainteresowanie tym tematem potęguje pilna potrzeba opracowania nowych, skutecznych metod leczenia uciążliwych chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, celiakia, toczeń czy łuszczyca. Pierwsza wzmianka na temat przeciwwzpalnego działania dendrymerów pojawiła się w 2004 r. w publikacji na temat zapobiegania rozwojowi tkanki bliznowatej podczas gojenia się ran [20]. W badaniach wykorzystano połówkowe dendrymery PAMAM (G4.5), w których do części powierzchniowych grup karboksylowych przyłączono glukozaminę. Okazało się, że w obecności tych nanopolimerów, komórki układu odpornościowego, mimo aktywacji bakteryjnym lipopolisacharydem (LPS), nie wytwarzały prozapalnych chemokin i cytokin, czyli białek wydzielanych podczas indukcji reakcji zapalnej organizmu. Kolejne badania, tym razem z wykorzystaniem dendrymerów fosforowych pokrytych resztami bisfosfonianowymi (ABP), doprowadziły do odkrycia silnych immunomodulatorowych i przeciwwzpalnych właściwości tych cząsteczek [21, 22], które hamowały wydzielanie prozapalnych białek. Warto dodać, iż opisywane dendrymery wzmagają proliferację komórek NK (z ang. *natural killer*) [23]. Komórki te są odpowiedzialne za zjawisko naturalnej cytotoxyczności skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym oraz zaatakowanym przez wirusy, bakterie czy pasożyty. Intensyfikacja powstawania tych komórek pod wpływem dendrymerów może zostać wykorzystana w leczeniu nowotworów. W 2009 r. zespół Donalda Tomalia prowadził badania *in vivo* nad wykorzystaniem dendrymerów PAMAM jako potencjalnego nośnika dla indometacyny należącej do grupy niesteroidowych leków przeciwwzpalnych. W organizmach szczurów w różny sposób indukowano stan zapalny, następnie podzielono je na trzy grupy – pierwszą leczono czystą indometacyną, kolejną kompleksem leku z dendrymerem, a ostatniej podano czysty nanopolimer (w założeniu była to kontrola negatywna). Ku zaskoczeniu badaczy okazało się, że wolny dendrymer PAMAM wykazał działanie przeciwwzpalne, a co jeszcze ciekawsze – było ono porównywalne z działaniem kompleksu polimeru i indometacyny [24].

Najważniejsze zastosowania biomedyczne, ich zalety, a także wybrane przykłady podsumowano w Tablicy I.

Podsumowanie

Dendrymery, to polimery charakteryzujące się niezwykłą strukturą, z której wynikają ich unikatowe właściwości. W artykule zwrócono uwagę na potencjalne zastosowania tych związków w medycynie, choć wszystkie opisane przykłady znajdują się nadal w fazie intensywnych badań. Mimo to, dendrymery dają nadzieję na opracowanie metod leczenia chorób, na które do tej pory nie znaleziono skutecznego lekarstwa, takich jak choroby neurodegeneracyjne czy autoimmunologiczne.

Literatura

- Vögtle F., Weber E.: *Octopus molecules*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1974, **13**, 12, 814–816.
- Buhleier E., Wehner W., Vögtle F.: *Cascade-chain-like and nonskid-chain-like syntheses of molecular cavity topologies*. *Synthesis* 1978, **2**, 155–158.

- Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P.: *A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules*. *Polym. J.* 1985, **17**, 1, 117–132
- Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P.: *Dendritic macromolecules: synthesis of starburst dendrimers*. *Macromolecules* 1986, **19**, 9, 2466–2468
- Newkome G.R., Yao Z., Baker G.R., Gupta V.K.: *Cascade molecules: a new approach to micelles*. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 11, 2003–2004
- Urbańczyk-Lipkowska Z.: *Dendrymery w naukach biomedycznych*. *Gaz Farm* 2008, **11**, 34–36
- Hawker C.J., Frechet J.M.J.: *Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules*. *J. Amer. Chem. Soc.* 1990, **112**, 21, 7638–7647
- Dobrovin M., Serganova I., Mayer-Kuckuk P., Ponomarev V., Blasberg R.G.: *Multimodality in vivo molecular-genetic imaging*. *Bioconjugate Chem.* 2004, **15**, 6, 1376–1388
- Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B.: *Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics and applications*. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 9, 2293–2352
- Tweedle M.F.: *Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents*. *Invest. Radiol.* 1992, **27**, S2–S6
- Franano F.N., Edwards W.B., Welch M.J., Brechbiel M.W., Gansow O.A., Duncan J.R.: *Biodistribution and metabolism of targeted and nontargeted protein-chelate-gadolinium complexes: evidence for gadolinium dissociation in vitro and in vivo*. *Magn. Reson. Imaging* 1995, **13**, 2, 201–214
- Schuhmann-Giampieri G., Schmitt-Willich H., Frenzel T., Press W.R., Weinmann H.J.: *In vivo and in vitro evaluation of Gd-DTPA-polylysine as a macromolecular contrast agent for magnetic resonance imaging*. *Invest. Radiol.* 1991, **26**, 11, 969–974
- Wiener E.C., Brechbiel M.W., Brothers H., Magin R.L., Gansow O.A., Tomalia D.A., Lauterbur P.C.: *Dendrimer-based metal chelates: a new class of magnetic resonance imaging contrast agents*. *Magn. Reson. Med.* 1994, **31**, 1, 1–8
- Klajnert B., Bryszewska M.: *Dendrimers in Medicine*. Nova Science Publishers 2007, 19–35
- Sękowski S., Miłowska K., Gabryelak T.: *Dendrymery w naukach biomedycznych i nanotechnologii*. *Post. Hig.* 2008, **62**, 725–733
- Klajnert B., Bryszewska M.: *Dendrimers in Medicine*. Nova Science Publishers 2007, 50–53
- Roy R., Zanini D., Meunier S.J., Romanowska A.: *Solid-phase synthesis of dendritic sialoside inhibitors of influenza A virus haemagglutinin*. *J. Chem. Soc., Chemical Communications* 1993, 24, 1869–1872
- Supattapone S., Nguyen H.-O.B., Cohen F.E., Prusiner S.B., Scott M.R.: *Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, **96**, 25, 14529–14534
- Klajnert B., Cortijo-Arellano M., Cladera J., Majoral J.P., Caminade A.M., Bryszewska M.: *Influence of phosphorus dendrimers on the aggregation of the prion peptide PrP 185–208*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, **364**, 1, 20–25
- Shaunak S., Thomas S., Gianasi E., Godwin A., Jones E., Teo I., Mireskandari K., Luthert P., Duncan R., Patterson S., Khaw P., Brocchini S.: *Polyvalent dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation*. *Nat. Biotechnol.* 2004, **22**, 8, 977–984
- Caminade A.M., Turrin C.O., Majoral J.P.: *Biological properties of phosphorus dendrimers*. *New J. Chem.* 2010, **34**, 8, 1512–1524
- Turrin C. O., Caminade A. M., Majoral J. P., Poupot M., Fournie J. J., Poupot R.: *Immuno-modulations induced by phosphored dendrimers*. *Bull. Cancer.* 2010, **97**, S60–S61
- Griffe L., Poupot M., Marchand P., Maraval A., Turrin C.O., Rolland O., Métivier P., Bacquet G., Fournié J.J., Caminade A.M., Poupot R., Majoral J.P.: *Multiplication of human natural killer cells by nanosized phosphonate-capped dendrimers*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, **46**, 14, 2523–2526
- Chauhan A.S., Diwan P.V., Jain N.K., Tomalia D.A.: *Unexpected in vivo anti-inflammatory activity observed for simple, surface functionalized poly(amidoamine) dendrimers*. *Biomacromolecules* 2009, **10**, 5, 1195–1202
- Milhem O.M., Myles C., McKeown N.B., Attwood D., D’Emanuele A.: *Polyamidoamine Starburst dendrimers as solubility enhancers*. *Int. J. Pharm.* 2000, **197**, 239–241

26. Devarakonda B., Hill R.A., Liebenberg W., Brits M., de Villiers M.M.: *Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins*. Int. J. Pharm. 2005, 304, 193–209
27. Malik N., Evagorou E.G., Duncan R.: *Dendrimer-platinate: a novel approach to cancer chemotherapy*. Anticancer Drugs 1999, 10, 8, 767–776
28. Majoros I.J., Thomas T.P., Mehta C.B., Baker J.R. Jr.: *Poly(amidoamine) dendrimer-based multifunctional engineered nanodevice for cancer therapy*. J. Med. Chem. 2005, 48, 19, 5892–5899
29. Na M., Yiyun C., Tongwen X., Yang D., Xiaomin W., Zhenwei L., Zhichao C., Guanyi H., Yunyu S., Longping W.: *Dendrimers as potential drug carriers. Part II. Prolonged delivery of ketoprofen by in vitro and in vivo studies*. Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 5, 670–674
30. Bielinska A., Kukowska-Latallo J.F., Johnson J., Tomalia D.A., Baker J.R. Jr.: *Regulation of in vitro gene expression using antisense oligonucleotides or antisense expression plasmids transfected using starburst PAMAM dendrimers*. Nucleic Acids Res. 1996; 24, 11, 2176–2182
31. Dufes C., Keith W.M., Proutski I., Bilsland A., Uchegbu I.F., Schätzlein A.G.: *Synergistic anti-cancer gene medicine exploits intrinsic antitumor activity of cationic vector to cure established tumors*. Cancer Res. 2005, 65, 18, 8079–8084
32. Kukowska-Latallo J.F., Bielinska A.U., Johnson J., Spindler R., Tomalia D.A., Baker J.R. Jr.: *Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using Starburst polyamidoamine dendrimers*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1996, 93, 4897–4902
33. Qin L., Pahud D.R., Ding Y., Bielinska A.U., Kukowska-Latallo J.F., Baker J.R. Jr., Bromberg J.S.: *Efficient transfer of genes into murine cardiac grafts by Starburst polyamidoamine dendrimers*. Hum. Gene Ther. 1998, 9, 4, 553–560
34. Sato N., Kobayashi H., Saga T., Nakamoto Y., Ishimori T., Togashi K., Fujibayashi Y., Konishi J., Brechbiel M.W.: *Tumor targeting and imaging of intraperitoneal tumors by use of antisense oligo-DNA complexed with dendrimers and/or avidin in mice*. Clin. Cancer Res. 2001, 7, 11, 3606–3612
35. Uchida E., Mizuguchi H., Ishii-Watabe A., Hayakawa T.: *Comparison of the efficiency and safety of non-viral vector-mediated gene transfer into a wide range of human cells*. Biol. Pharm. Bull. 2002, 25, 7, 891–897
36. Leng Q., Mixson A.J.: *Modified branched peptides with a histidine-rich tail enhance in vitro gene transfection*. Nucleic Acids Res. 2005, 33, 4, e40
37. Dzmirutuk V., Shcharbin D., Pedziwiatr E., Bryszewska M.: *Dendrimers in Anti-HIV Therapy*. Advances in Nanocomposite Technology 2011
38. Boas U., Heegaard P.M.: *Dendrimers in drug research*. Chem. Soc. Rev. 2004, 33, 1, 43–63
39. Chen C.Z., Cooper S.L.: *Interactions between dendrimer biocides and bacterial membranes*. Biomaterials 2002, 23, 16, 3359–3368
40. Price C.F., Tyssen D., Sonza S., Davie A., Evans S., Lewis G.R., Xia S., Spelman T., Hodsman P., Moench T.R., Humberstone A., Paull J.R., Tachedjian G.: *SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans*. PLOS One 2011, 6, 9, e24095
41. Klajnert B., Cortijo-Arellano M., Cladera J., Bryszewska M.: *Influence of dendrimer's structure on its activity against amyloid fibril formation*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006, 345, 1, 21–28

* Małgorzata KUBIAK jest absolwentką kierunku Biotechnologia na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. W listopadzie 2013 r. ukończyła z wynikiem celującym studia II stopnia na specjalności: Biotechnologia Molekularna i Biochemia Techniczna uzyskując tytuł magistra inżyniera. Jest autorką 5. komunikatów plakatowych, w tym 2. na konferencjach międzynarodowych i 3. na konferencjach krajowych. Od 2010 r. należy do Studenckiego Koła Naukowego Biotechnologów „FERMENT”.
e-mail: malgosia.m.kubiak@gmail.com

Sposoby finansowania B+R

Methods of financing R&D

V konkurs w Programie LIDER

LIDER jest programem skierowanym do młodych naukowców. Jego celem jest poszerzenie kompetencji młodych naukowców w samodzielnym planowaniu, zarządzaniu oraz kierowaniu własnymi zespołami badawczymi, podczas realizacji projektów badawczych, których wyniki mogą być wdrożone w gospodarce. Maksymalna wysokość dofinansowania Projektu wynosi 1,2 mln PLN. Nabór wniosków trwa do 03.03.2014 r.

Program adresowany jest do osób, które:

- do dnia ogłoszenia konkursu nie ukończyły 35 roku życia (przy weryfikacji kryterium uwzględniane są przerwy wynikające z faktu korzystania z urlopów: macierzyńskiego, ojcowskiego i wychowawczego, udzielanych na zasadach określonych w Kodeksie pracy),
- posiadają stopień doktora uzyskany nie wcześniej niż 5 lat przed rokiem ogłoszenia konkursu (do tego okresu nie wlicza się urlopu macierzyńskiego, ojcowskiego i wychowawczego, udzielanych na zasadach określonych w Kodeksie pracy), bądź ukończone studia II stopnia,
- są autorami publikacji w renomowanych czasopismach naukowych bądź posiadają patenty lub wdrożenia,
- dotychczas nie uczestniczyły w roli kierownika projektu w Programie LIDER,
- pozyskują do współpracy jednostkę naukową, która posiada siedzibę w Polsce i która zatrudni Kierownika Projektu oraz członków

utworzonego przez niego zespołu badawczego,

- posiadają obywatelstwo polskie lub kartę stałego pobytu w Polsce. Więcej na: <http://www.ncbr.gov.pl/lider/lider-v-edycja/>. (em) (<http://www.ncbr.pl/> 16 luty 2014 r.)

I konkurs inicjatywy JPI AMR

27 stycznia 2014 r. został otwarty nabór wniosków w I międzynarodowym konkursie organizowanym w ramach inicjatywy Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance pt.: „InnovaResistance: Innovative approaches to address antibacterial resistance” (JPI AMR). Konkurs skupia się na finansowaniu badań obejmujących zagadnienia z zakresu oporności mikroorganizmów na leczenie.

Na dofinansowanie udziału polskich podmiotów w projektach wyłonionych w ramach konkursu NCBR przeznaczyło budżet w wysokości 250 000 EUR. Data zamknięcia naboru wniosków: 14 marca 2014 r., godz. 17:00 (CEST)

Orientacyjna data naboru wniosków krajowych: pierwszy kwartał 2015 r. Wnioskodawcy, których wnioski znajdzie się na międzynarodowej liście projektów rekomendowanych do finansowania, zostaną poproszeni o przygotowanie krajowego wniosku o dofinansowanie, w terminie i na wzorze zamieszczonym na stronie Centrum. Więcej na: <http://www.jpiaamr.eu/>. (em)

(<http://www.ncbr.pl/> 16 luty 2014 r.)

dokończenie na stronie 150