

**Nr umowy:** UMO-2020/39/B/NZ7/01913

**Tytuł:** Teranostyczne nanonośniki nowej generacji dla detekcji, diagnostyki i neuroprotekcijnego leczenia niedokrwiennych uszkodzeń mózgu

### **Cel projektu**

Udar niedokrwienny, który jest jedną z głównych przyczyn śmierci i ciężkiej niepełnosprawności na całym świecie, charakteryzuje się nagłą utratą krążenia krwi w obszarze mózgu. Niedokrwienie / reperfuzja jest złożonym procesem patologicznym obejmującym szlaki wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe, które powodują zmiany metaboliczne, zakrzepowe i zapalne w dotkniętych tkankach. W rzeczywistości, oprócz uszkodzeń wazonogennych, choroba ta wywołuje odpowiedź immunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, ukierunkowaną na rozwój aktywności zapalnej i rekrutację komórek odpornościowych do miejsca urazu. Jest dobrze udokumentowane, że uszkodzenie mózgu wywołane niedokrwieniem obejmuje różne procesy patologiczne, takie jak ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny, apoptozę i stan zapalny układu nerwowego. Pomimo postępów w zrozumieniu molekularnych mechanizmów niedokrwienego uszkodzenia neuronów, nadal tylko leki trombolityczne, ale nie leki neuroprotekcyjne są stosowane w leczeniu udaru mózgu. Przyczyny niepowodzeń w odkrywaniu i opracowywaniu leków neuroprotekcyjnych wynikają z niedostatecznej wiedzy na temat patomechanizmów niedokrwienia mózgu. Jednym z najważniejszych ograniczeń w leczeniu zaburzeń niedokrwiennych jest nieefektywne dostarczanie potencjalnych leków neuroprotekcyjnych do zagrożonej części mózgu. Kiedy lek neuroprotekcyjny dostanie się do mózgu, może zostać częściowo usunięty do światła naczyń włosowatych przez białka oporności wielolekowej. Ponadto leki neuroprotekcyjne mogą wpływać na cały organizm, powodując w ten sposób toksyczność obwodową i liczne działania niepożądane.

Celem naukowym projektu jest opracowanie nowej strategii ochrony mózgu przed uszkodzeniem niedokrwiennym (udarem) poprzez zastosowanie neuroprotektorów zamkniętych w nanonośnikach teranostycznych, które łatwo przekraczają barierę krew-mózg (BBB) i są identyfikowalne *in vivo* za pomocą MRI. Ponadto, poza zaburzeniami mózgu, proponowana metodologia umożliwi syntezę wielofunkcyjnych nano-nośników do transportu obu czynników terapeutycznych, a także fluorescencyjnych i magnetyczno-rezonansowych (MRI) diagnostycznych środków kontrastowych, potencjalnie przydatnych do opracowywania różnych terapii celowanych (np. Anty-Covid-19).

Dla skutecznego leczenia udaru niedokrwienego i innych patologii mózgu, wysoce pożądany jest odpowiedni system dostarczania leku zapobiegający jego przedwczesnemu uwalnianiu przed osiągnięciem celu, umożliwiający transfer przez BBB i działanie terapeutyczne w dotkniętym obszarze mózgu. Stawiamy hipotezę, że technika warstwa po warstwie (LBL) syntezy nanoemulsji lub polimerowych nanocząsteczkowych wielofunkcyjnych nanonośników pozwoli nam uzyskać biokompatybilne nanonosniki do jednoczesnego dostarczania leków neuroprotekcyjnych oraz środków kontrastowych (fluorescencyjnych lub MRI) do dotkniętego niedokrwieniem obszaru mózgu. Oczekuje się również, że funkcjonalizowany nanonośnik terapeutyczny po podaniu dożylnym skutecznie przekroczy BBB. Ponadto stawiamy hipotezę, że kapsułkowane inhibitory kalcyneuryny cyklosporyna A (CsA) przejdą przez barierę krew-mózg, hamują stres oksydacyjny, apoptozę komórkową, zapalenie nerwów i zapobiegają

napływowi jonów wapnia do komórek neuronalnych podczas niedotlenienia, a tym samym osłabią uszkodzenie mózgu i deficyt neurologiczny. Co więcej, zaprojektowane nanonośniki leków terapeutycznych nie tylko będą w stanie dostarczyć swój ładunek terapeutyczny do dotkniętego regionu mózgu, ale dostawa będzie monitorowana za pomocą technik obrazowania w celu optymalizacji ukierunkowania i dawkowania. Uważamy, że neuroprotektoryne działanie CsA i takrolimusu (FK506) w nanonośnikach można również zaobserwować w późnych stadiach niedokrwienia mózgu, ponieważ nanonośniki teranostyczne powinny utrzymywać terapeutyczne stężenia neuroprotektorów w niedokrwiennej tkance mózgowej przez długi czas.