

Glejaki są najczęściej występującymi nowotworami centralnego układu nerwowego człowieka. Pomimo coraz lepszego zrozumienia molekularnego podłoża glejaków, a także połączenia leczenia chirurgicznego z radio- i chemioterapią udaje się osiągnąć jedynie ograniczony sukces terapeutyczny wyrażony kilkumiesięcznym wydłużeniem okresu przeżycia. Niezbędne jest poszukiwanie nowych form leczenia tych nowotworów, ponieważ żadna z terapii nie jest obecnie uważana za wystarczająco efektywną. Duże nadzieje wiąże się z nowoczesną terapią opartą na interferencji RNA (RNAi), która prowadzi do ograniczenia syntezy białka macierzy pozakomórkowej tenascyny-C (TN-C) w komórkach guzów mózgu poprzez zastosowanie dwuniciowego RNA (dsRNA) komplementarnego do mRNA białka TN-C. Jednakże, istnieją przeszkody w stosowaniu terapii RNAi w przypadku systemowego podawania RNA wynikające z jego negatywnego ładunku oraz wysokiej podatności na degradację. Opracowanie systemu dostarczania kwasów nukleinowych, który doprowadziłby dsRNA do komórek nowotworowych z wysoką wydajnością nadal pozostaje dużym wyzwaniem. Nanotechnologia na przestrzeni ostatnich kilku dekad rozwinęła się z intrygującej idei rodem ze sfery *science fiction* do poziomu znanego dzisiaj, czyli powstających nowatorskich technologii i przykładów obiektów zaprojektowanych i wykonanych w nanoskali, demonstrujących ogromny potencjał tej dziedziny nauki. Przedrostek *nano-* odnosi się do rozmiarów jakie osiągają nanocząstki, czyli rzędu 10^{-9} m. Dla porównania 1 nm to jedna tysięczna długości bakterii lub 10 atomów węgla ustawionych w jednym szeregu. Ludzki włos ma szerokość ok. 80 000 nm a ciałko krwi ok. 7 000 nm. Nanotechnologia pozwala na syntezę nowych, wielozadaniowych materiałów do dostarczania różnych terapeutów, zdolnych również do przekraczania bariery krew-mózg. Najnowsza generacja nanomateriałów wykorzystywanych w nanomedycynie umożliwia łączenie klasycznych terapii z eksperymentalnymi, takimi jak np. terapia fototermiczna, co wywołuje synergistyczny efekt leczenia. ***Celem tego projektu jest synteza nanokompozytów opartych na nieorganicznych i polimerowych nanomateriałach oraz ich szczegółowa charakterystyka, które będą wykorzystywane do dostarczania dsRNA do komórek raka mózgu, a także ocena efektywności łączonej terapii wyciszania ekspresji genów opartej na interferencji RNA oraz terapii fototermalnej dla komórek glejaka wielopostaciowego.***

Projekt wykonywany będą w Centrum NanoBioMedycynam (CNBM) UAM oraz w Instytucie Chemii Bioorganicznej (ICHB) PAN. Pierwszym etapem będzie synteza nanocząstek magnetycznych, nanocząstek złota oraz nanocząstek polidopaminowych. Nieorganiczny rdzeń zostanie pokryty polidopaminą. Uzyskane nanomateriały zostaną następnie sfunkcjonalizowane polietylenoiminą (PEI). Po każdym etapie syntezy następować będzie szczegółowa charakterystyka za pomocą zaawansowanych metod badawczych. Badania biologiczne obejmować będą ocenę toksyczności uzyskanych nanomateriałów na linii komórkowej glejaka (ocena aktywności metabolicznej, ocena integralności błony komórkowej, monitorowanie powstawania reaktywnych form tlenu, ocena uszkodzeń DNA), synteza dwuniciowego RNA (dsRNA), zdolność wiązania dsRNA z badanymi nanomateriałami, badanie stabilności kompleksów oraz ochrony dsRNA przed nukleazami, ocena pobierania przez komórki i wewnątrzkomórkowa lokalizacja kompleksów NPs@PEI/dsRNA za pomocą mikroskopii konfokalnej oraz elektronowej. Dalsze badania zostaną wykonane w celu oceny poziomu ekspresji białka TN-C za pomocą metody RT-PCR, real time PCR oraz western blotting, jak również monitorowania zmian metylacji DNA oraz poziomu reaktywnych form tlenu. W ramach projektu zbadane zostanie również przechodzenie nanokompozytów przez barierę krew-mózg za pomocą odpowiedniego modelu. Ostatnim etapem będą badania nad jednoczesnym zastosowaniem terapii fototermicznej oraz interferencji RNA i określenia skuteczności proponowanej przez nas metody.

Glejaki wielopostaciowe należą do najbardziej złośliwych, opornych na leczenie i źle rokujących guzów mózgu. Najwyższa zapadalność wstępuje u osób starszych, a wskaźnik przeżycia 2 lat wynosi mniej niż 3%. Rokowanie mierzone czasem przeżycia wynosi jedynie 12-15 miesięcy. Z tego powodu ogromny wysiłek wkłada się w opracowanie skutecznych terapii antynowotworowych glejaków. ***Wdrożenie nowoczesnej terapii opartej na interferencji RNA może doprowadzić do wydłużenia życia pacjentów z nowotworami mózgu i poprawy jego jakości.*** Opracowanie odpowiednich nośników ma zasadnicze znaczenie w przypadku stosowania dsRNA jako terapeutów. Projekt ten zakłada przygotowanie wydajnego systemu opartego na wielozadaniowych materiałach do wprowadzania dsRNA do komórek glejaka. Dotychczas nie zaproponowano nano-nośników dla terapii genowej z wykorzystaniem RNAi, której celem byłyby białka macierzy zewnątrzkomórkowej raka mózgu. Badania zaproponowane w ramach projektu pozwolą odpowiedzieć na pytania, które z uzyskanych nanomateriałów będą najbardziej obiecujące dla terapii genowej oraz czy mogą one przekraczać barierę krew-mózg. Ponadto, obecność polidopaminy, która wykazuje właściwości fototermiczne może przyczynić się do zwiększonego efektu terapeutycznego w wyniku łączonej terapii genowej oraz fototermicznej. Według naszej wiedzy nie ma doniesień, że tego typu badania zostały przeprowadzone dla glejaka wielopostaciowego.