

Celem projektu jest dokładne zbadanie mechanizmów związanych z odkładaniem się żelaza w tkankach, wpływem na ogólną homeostazę żelaza organizmu i ewentualnymi efektami toksycznymi po doustnym podaniu biodegradowalnych nanocząstek ZnO domieszkowanych Fe (ZnO:Fe NPs). Zwierzęciem modelowym do zaprojektowanych badań jest dorosła mysz laboratoryjna szczepu BALB-c. Założenia projektu oparte są na naszych obiecujących badaniach z zastosowaniem biodegradowalnych nanocząstek ZnO, ich dużej możliwości dystrybucji w organizmie i stopniową degradacją w tkankach. Dodatkowo, wyniki badań pilotażowych z podawanymi doustnie myszom nanocząstkami ZnO domieszkowanymi żelazem wykazały kumulację Fe w tkankach kluczowych dla metabolizmu tego pierwiastka.

Hipoteza badawcza zakłada, że dożołądkowo podanie ZnO:Fe NPs do organizmu zwierzęcego, skutkuje efektywnym wchłanianiem żelaza w postaci nanocząstek, wraz z jego dystrybucją do tkanek. Mechanizm transferu nanocząstek z żelazem jest jednak zupełnie nie związany z tradycyjnymi ścieżkami wchłaniania Fe ze światła przewodu pokarmowego. Ominięcie tej klasycznej ścieżki może prowadzić do znacznego zmniejszenia ewentualnej toksyczności żelaza w komórkach, jak i również pozwoli na uniknięcie limitów wchłaniania Fe ze światła przewodu pokarmowego, związanymi z konkurencją z innymi jonami metali (np. Cu, Zn, Mg) o kanały transportu metali dwuwartościowych. Zakładamy, że podane nanocząstki po dotarciu do tkanek i organów kluczowych dla metabolizmu żelaza (głównie wątroba) ulegają w nich degradacji, wraz ze stopniowym uwolnieniem ze swojej matrycy jonów Fe. Stopniowe zwiększanie stężenia jonów Fe w tkankach może prowadzić do zapobiegnięcia toksycznym efektom kumulacji Fe w komórkach tkanek, jak i pobudzeniu mechanizmów związanych z hepcydyną – białkiem regulującym poziom żelaza w organizmie. Projekt zakłada ocenę pod kątem efektywności i bezpieczeństwa stosowania dwóch form nanocząstek ZnO – domieszkowanych  $Fe^{2+}$  lub  $Fe^{3+}$ . Po wybraniu lepszej formy domieszkowania ZnO NPs, wytypowane nanocząstki będą podawane zwierzętom w dawkach symulujących ostre oraz sub-chroniczne narażenie na substancje. Po różnym czasie od ostatniego podania nanocząstek od myszy zostaną pobrane tkanki (śledziona, nerki, wątroba, kość, mózg, tkanki tłuszczowe, jelito cienkie) i krew do dalszych analiz. Na podstawie przeprowadzonych badań oceniona zostanie biodostępność żelaza z podawanych nanocząstek: ocena podstawowych parametrów hematologicznych krwi, pomiaru poziomu żelaza magazynowanego i transportowanego przez specyficzne białka (ferrytyna), kontrola poziomu żelaza w organizmie (hepcydyna) jak i żelaza magazynowanego w kluczowych tkankach (w formie hemowej i niehemowej). Szczególnie, oszacowanie zmian mRNA hepcydyny, jako głównego białka kontrolującego poziom Fe w organizmie, w surowicy może obrazować mechanizm wpływu podania ZnO:Fe NPs na ogólną homeostazę żelaza. Ewentualna toksyczność spowodowana podaniem ZnO:Fe NPs będzie również oceniona pod kątem zmian patologicznych oraz stanów zapalnych w pobranych tkankach, jak i oceną nasilenia wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego na podstawie poziomu peroksydacji lipidów.

Podejmowany temat badawczy ma ważne znaczenie ekonomiczne oraz społeczne ze względu na to, że w przypadku ludzi niedobór żelaza jest najczęściej występującym niedoborem żywieniowym, najczęstszą przyczyną niedokrwistości oraz dotyczy aż 30% populacji, ale także jest istotną kwestią u zwierząt gospodarskich, w tym trzody chlewnej. Wyniki naszych badań mogą dostarczyć istotnych informacji na temat możliwości wykorzystania biodegradowalnych nanocząstek jako nośników w suplementacji żelaza w diecie. Dodatkowo, rejestrowana jest dynamicznie rosnąca popularność wykorzystania nanocząsteczek domieszkowanych Fe w badaniach nad ich zastosowaniem bezpośrednio związanym z człowiekiem np. w diagnostyce medycznej czy jako nośniki leków. Powszechne badania w tym obszarze badań mogą wiązać się z uwalnianiem żelaza z wprowadzonych do organizmu nanostruktur. W związku z tym dokładne zbadanie wpływu nanocząstek domieszkowanych Fe na metabolizm żelaza jest kluczową kwestią do oceny bezpieczeństwa stosowania proponowanych preparatów.