

Nanocząstki to struktury charakteryzujące się bardzo małymi rozmiarami, które w obszarze nauk medycznych są stosowane m.in. jako nośniki substancji leczniczych w celu zwiększenia skuteczności leczenia, a także profilaktyki niektórych chorób. W ostatnim czasie, najbardziej znanym przykładem wykorzystania nanocząstek są lipidowe nośniki, które znalazły zastosowanie w szczepionkach typu mRNA przeciw wirusowi SARS-Cov-2, firmy Pfizer/BioNTech i Moderna. Podobne lipidowe nośniki są stosowane także w niektórych lekach przeciwnowotworowych, przeciwgrzybiczych i maściach.

Lipidowe nanocząstki w wyniku kontaktu z płynami ustrojowymi np. krwią, osoczem itp., opłaszczają się zawartymi w nich białkami, które tworzą tzw. białkową koronę nanocząstki. Taka białkowa korona może zmieniać właściwości nanocząstki, np. poprzez wpływ na oddziaływanie z komórkami, a w konsekwencji zwiększać lub zmniejszać efektywność działania transportowanej substancji leczniczej. Skład białkowy oraz fizjologiczna rola białkowej korony nie są do końca poznane. Jednak powyższe zagadnienia są niezbędne dla lepszego poznania działania substancji leczniczych transportowanych w nanocząstkach takich, jak liposomy lub lipidowe nanocząstki. Wymienione rodzaje nanocząstek są najczęściej stosowane w dostępnych na rynku produktach leczniczych.

Istotnym etapem badania białkowej korony jest jej oddzielenie od niezwiązanych białek, w taki sposób aby zapewnić integralność korony białkowej oraz jak największy stopień oddzielenia od innych, wolnych białek.

W naszym projekcie, zaproponowaliśmy wykorzystanie metody asymetrycznego frakcjonowania w polu sił przepływu (AF4) jako metody rozdziału kompleksów nanocząstek i korony uformowanej w warunkach laboratoryjnych podczas inkubacji w ososzu lub pełnej krwi.

Celem naszych badań jest przystosowanie metody AF4 do izolacji kompleksów lipidowych nanocząstek i korony od niezwiązanych białek, po inkubacji w surowicy i pełnej krwi. Jako metodę odniesienia zastosujemy metodę magnetycznej separacji, która jest określana w literaturze jako najbardziej skuteczna metoda izolacji kompleksów nanocząstek i korony od niezwiązanych białek. Metoda magnetycznej separacji może być stosowana jedynie do rozdziału nanocząstek o określonych właściwościach, tj. magnetycznych nanocząstek. Dlatego w naszym projekcie otrzymamy magnetyczne liposomy i lipidowe nanocząstki poprzez wbudowanie w ich strukturę magnetycznych nanocząstek tlenku żelaza(III).

Następnie, aby lepiej zrozumieć funkcjonowanie białkowej korony, zbadamy wpływ korony na oddziaływanie liposomów oraz lipidowych nanocząstek z wybranymi komórkami (makrofagami, komórkami nabłonkowymi i nowotworowymi), które są potencjalnymi „odbiorcami” stosowanych w medycynie nanocząstek i transportowanego przez nie ładunku, czyli substancji leczniczej lub kwasu nukleinowego (np. mRNA). W końcowym etapie, zbadamy wpływ korony na efektywność transportu kwasu nukleinowego (modelowego mRNA) w lipidowych nanocząstkach (analogicznych do stosowanych w szczepionkach typu mRNA przeciwko wirusowi SARS-Cov-2) w badaniach komórkowych oraz w modelu zwierzęcym.

Dlaczego wyniki naszego projektu są ważne? Wyniki naszego projektu pozwolą (i) lepiej poznać skład białkowej korony powstałej podczas inkubacji w różnych płynach biologicznych na powierzchni najczęściej stosowanych systemów dostarczania leków (tj. liposomów i lipidowych nanocząstek) oraz (ii) lepiej zrozumieć mechanizm wychwytywania lipidowych nanocząstek i białkowej korony przez komórki będące celami działania dla tych nanocząstek. Przedstawiony projekt przyczyni się do zrozumienia wpływu białkowej korony na dostarczanie mRNA zamkniętego w lipidowych nanocząstkach. Powyższy aspekt jest ważny w obliczu rosnącego znaczenia i zainteresowania, w dzisiejszych czasach, terapiami wykorzystującymi kwasy nukleinowe (np. mRNA) i nanocząstki. Ponadto wyniki projektu mogą zapoczątkować dalsze badania, które zwiększą skuteczność leków, w których stosowane są nanocząstki jako nośniki substancji leczniczych oraz pozwolą wykorzystać właściwości białkowej korony w nowych zastosowaniach, np. jako markery, w celach diagnostycznych i innych.

Podsumowując, wyniki projektu mogą mieć ogromny potencjał, aby znacząco wpłynąć na rozwój dziedziny dostarczania leków i poprawić metodologię badań oraz zrozumienie roli białkowej korony lipidowych nanocząstek.