

Nanodaļiņu pārnese caur endotēlija barjeru (Nanoparticle Transfer Through Endothelial Barrier)

Projekta gaitā pētot transporta molekulas, kas var efektīvi šķērsot asins-smadzeņu barjeru galvenā uzmanība tika veltīta dendrimēriem, kas ir sintētiskās sazarotas polimēra molekulas ar diametru 3–10 nm. Nosaukums dendrimērs cēlies no grieķu valodas “dendron”, kas nozīmē koku, un tas ir saistīts ar to sazaroto struktūru. Dendrimēru daļiņu forma ir līdzīga sfērai. Parasti to struktūru var iedalīt trīs daļās: (1) centrālais kodols, kas nosaka iekšējo izmēru un zaru skaitu; (2) atkārtotas zaru vienības, kas nosaka daļiņu molekulāro izmēru, ķēžu sazarojumu skaitu un elastību; un (3) gala grupas, kas nodrošina iespēju mijiedarboties ar virkni savienojumu.

Daļiņas tika sintezētas Alkalas Universitātes Organiskās un neorganiskās ķīmijas laboratorijā (Spānija). Lodzas Universitātes Biofizikas laboratorijā (Polija) tika veikti pētījumi, lai noraksturotu uzsintezēto daļiņu spēju veidot stabilus kompleksus ar potenciālām ārstnieciskām vielām, ka arī nanodaļiņu un to kompleksu iedarbību uz šūnu kultūrām *in vitro* eksperimentos. Tika pētīti nanodaļiņu pārnese mehānismi (uzņemšana, citotoksicitāte un izplūde) un šūnu funkcionālais stāvoklis. Iegūtie dati tika izmantoti, lai modificētu sintezēto nanodaļiņu struktūru ar mērķi uzlabot to funkcionālās īpašības. Tika atrasts, kā labākus rezultātus var sasniegt izmantojot par transporta molekulām kationu karbosiilāna dendrimērus un dendronizētās zelta nanodaļiņas, kam ir ar karbosiilāna sazarotām ķēdēm pārklāts zelta kodols. Augšminētās nanodaļiņas var saistīties ar nukleīnskābēm un iziet cauri šūnu membrānai to pozitīvā lādiņa dēļ. Savukārt par ārstniecisko vielu tika izvēlētas siRNS molekulas, kas specifiski nomāc noteikto gēnu aktivitāti šūnās.

Lai apstiprinātu iepriekš testēto nukleīnskābju un nanodaļiņu kompleksu terapeitisko potenciālu *in vivo* sistēmā, Latvijas Biomedicīnas Pētījumu un Studiju Centrā tika veikti eksperimenti ar išēmiska smadzeņu insulta un Alcheimera slimības laboratorijas peļu modeļiem. Tika izveidots išēmiskā smadzeņu insulta modelis - vidējās cerebrālās artērijas ķirurģiskā oklūzija pelēs. Par ārstēšanas vielu tika izvēlēta siRNS kas bloķē metalloproteināzes MMP12 sintēzi bojātos smadzeņu audos un mazina iekaisumu procesu. Savukārt par Alcheimera slimības modeli tika izmantotas ģenētiski modificētas pelēs ar ievadīto cilvēka APOE4 gēnu, kas paaugstina Alcheimera slimības attīstīšanās risku. Lai novestu Alcheimera slimība attīstību tika izmantota siRNS kas nomāc APOE4 gēna aktivitāti. Tika veikti eksperimenti, intravenozi ievadot pelēm ar mākslīgi izsaukto smadzenes išēmiju, ģenētiski izraisīto Alcheimera slimību un veselīgiem dzīvniekiem iezīmēto siRNS kompleksā ar divu veidu nanodaļiņām – karbosiilāna dendrimēriem un dendrimēriem ar zelta serdeni. Izmantojot IVIS attēlveidošanas tehniku tika noteikta ievadīto vielu izplatība dzīvnieku orgānos. Dzīvnieku audu paraugu histoloģiskā analīze tika veikta Rīgas Stradiņa Universitātes Patoloģijās katedrā. Lai novērtētu ievadīto vielu terapeitisko efektu dzīvniekiem tika veikti uzvedības testi, kas raksturo lokomotoru sistēmas funkcijas un kognitīvās funkcijas. Dzīvniekiem kas saņēma terapiju ar nanodaļiņu un siRNS kompleksiem tika konstatēti stāvokļa uzlabojumi salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvniekiem.

Projektā iegūtas zināšanas dos iespēju mērķtiecīgi konstruēt nanodaļiņas, kas gan efektīvi veido kompleksus ar ārstnieciskām vielām, gan neizraisa toksisko efektu, gan nodrošina ārstniecisko vielu iekļūšanu šūnās šķērsojot asins-smadzeņu barjeru.

Raksts tapis projekta “Nanodaļiņu pārnese caur endotēlija barjeru” Nr. 1.1.1.5/ERANET/19/07 ietvaros.

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA

Eiropas Reģionālās
attīstības fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ