

## Zdalnie aktywowane nanozymy magnetyczne wyłapujące reaktywne formy tlenu w chorobie Alzheimera

Choroba Alzheimera (AD) jest schorzeniem neurodegeneracyjnym i najczęstszą przyczyną demencji na świecie. Etiologia choroby Alzheimera nie została do końca wyjaśniona i posiada wieloczynnikowy charakter, w zw. choroba wymaga stosowania terapii wielokierunkowych. Peptyd amyloidu beta ( $A\beta$ ) oraz hiperfosforylowane białko Tau pozostają głównymi przejawami chorobowymi w mózgu. Gromadzenie się złożeń fibryli amyloidu powoduje kaskadę zdarzeń neurozapalnych prowadzących do trwałego uszkodzenia neuronów i jest związane z występowaniem reaktywnych form tlenu (ROS). Tkanka mózgowa zawiera duże ilości żelaza i nienasyconych kwasów tłuszczowych, substratów dla wolnych rodników. Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w patogenezie AD, a równowaga redoks jest kontrolowana przez rodzinę enzymów antyoksydacyjnych, takich jak katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx), dysmutaza nadtlenkowa (SOD). Enzymy CAT i SOD są limitowane w środowisku mózgowym. Badania kliniczne wykazały, że pacjenci z AD posiadają obniżoną aktywność tych enzymów. Technologia nanomateriałów oferuje możliwość konstrukcji sztucznych enzymów (tzw. katalizatorów), które naśladują swym działaniem naturalne enzymy. Nanocząsteczki z syntetyczną aktywnością enzymatyczną, zwane "nanozymami", mogą dorównać pod względem katalitycznej wydajności naturalnym enzymom bez fizycznych ograniczeń ich biologicznych odpowiedników. Ostatnie badania wykazały, że niektóre specyficzne nanozymy zawierające "nagie" metale przejściowe na specjalnie zaprojektowanych powierzchniach są skuteczne w wyłapywaniu wolnych rodników *in vivo*, ale wciąż ta nowa technologia nie została zastosowana w terapii choroby Alzheimera.

Celem projektu **ROSSCA** jest opracowanie nowatorskiego podejścia terapeutycznego przeciwko AD, opartego na zwiększeniu osłabionej aktywności enzymów utrzymujących równowagę redoks w tkance mózgowej oraz mechanicznym rozbijaniu szkodliwych złożeń  $A\beta$ /tau. W tym celu stworzymy i przetestujemy magnetycznie aktywowane nanozymy (MNZ) o podwójnej funkcji, zaprojektowane do nanomechanicznego fragmentowania toksycznych złożeń oraz naśladowania kluczowych enzymów przeciwutleniających ROS, takich jak CAT, GPx i SOD, istotnych w AD. Projekt będzie realizowany przez międzynarodowe konsorcjum złożone z 4 partnerów posiadających umiejętności i doświadczenie w zakresie fizyki i materiałoznawstwa, toksykologii genetycznej, biologii molekularnej, psychofarmakologii i neuronauki behawioralnej. Projekt obejmuje realizację następujących zadań:

1) Zespół UNIZAR zaprojektuje i zsyntetyzuje magnetycznie wyzwalane nanozymy o aktywności naśladowującej SOD, GPx i CAT oraz zapewni ich pełną charakterystykę fizykochemiczną, strukturalną i magnetyczną. Opracuje również i dostarczy przenośny aktywator pola magnetycznego dla aktywacji enzymatycznej MNZ.

2) Badania (geno)toksykologiczności nowo zaprojektowanych MNZ zostaną przeprowadzone przez zespół NIB w ludzkich modelach komórek. Do badań zostaną wykorzystane modele komórkowe 3D ze względu na ich kompleksową strukturę oraz zdolności metaboliczne zbliżone do ludzkich. Wszystkie badania aktywności nanozymów będą prowadzone zgodnie z protokołami diagnostyki molekularnej oraz w oparciu o najnowocześniejsze techniki transkryptomyczne, a także bioinformatyczne.

3) Zespół USP przeprowadzi eksperymenty mające na celu ocenę efektywności MNZ *in vitro* w komórkowym modelu AD. Badania obejmą testowanie aktywności enzymatycznych MNZ, ocenę szlaków metabolicznych na poziomie komórki, na które mogą wpływać nanozymy. Zostanie przeprowadzona identyfikacja: biomarkerów, fosforyzowanego białka Tau, peptydu  $A\beta$ , cytokin, stresu oksydacyjnego oraz przeżywalności komórek pod wpływem działania MNZ.

4) Zespół IF-PAN oceni neuroprotektoryjny efekt MNZ w szczurzym modelu AD. Zostaną przeprowadzone badania behawioralne (*in vivo*) i biochemiczne (*ex vivo*). Efekt podania i elektromagnetyczna aktywacja enzymatyczna MNZ zostanie oceniona w wybranych strukturach mózgu zwierząt. Przetestowana zostanie metoda donosowego podawania MNZ zwierzętom. Zostaną wykorzystane testy behawioralne do weryfikacji efektu podania nanozymów na upośledzoną pamięć w zwierzęcym modelu AD.

Nowa technologia nanozymów umożliwi zdalnie inicjowane rozbijanie patologicznych złożeń białkowych oraz indukcję przeciwutleniającej aktywności enzymatycznej, którą będzie można dopasować do potrzeb terapeutycznych. Spodziewamy się, że projekt **ROSSCA** będzie stanowił przełom w terapiach chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego.