

Streszczenie w języku polskim

Nośniki leków to związki, których celem jest dostarczenie substancji bioaktywnych do docelowego miejsca działania. Mogą być wykorzystywane do przenoszenia leków oraz materiału genetycznego przez bariery biologiczne. W poszukiwaniu potencjalnych kandydatów na nośniki leków często bierze się pod uwagę różnego rodzaju nanocząstki, wśród których szczególne miejsce zajmują nanocząstki złota (AuNP). Nanocząstki złota charakteryzują się szerokim zakresem właściwości biofizycznych, dzięki którym znajdują zastosowanie w biomedycynie. Wyróżniają się wysoką biokompatybilnością, niską cytotoksycznością oraz łatwością modyfikacji powierzchni.

Jedną z obiecujących strategii funkcjonalizacji AuNP jest ich pegylacja (koniugacja z glikolem polietylenowym), postrzegana jako obiecująca strategia dla przenoszenia leków i kwasów nukleinowych, zwłaszcza w kontekście dostarczania leczniczych siRNA do tkanek i komórek chronionych przez barierę krew-mózg.

Celem niniejszej pracy było zbadanie, czy opłaszczone PEG nanocząstki złota, AuNP14a i AuNP14b, różniące się stosunkiem dendronów karbokrzemowych do PEG, będą zdolne do tworzenia kompleksów z siRNA i wnikania do komórek modelu bariery krew-mózg. Badany siRNA by ukierunkowany na wyciszenie genu *apoE*, którego allel $\epsilon 4$ jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u nosiciela choroby Alzheimera.

Uzyskane wyniki potwierdziły możliwość kompleksowania AuNP z siRNA (siApoE), przy czym w przypadku AuNP14a kompleksy z siRNA powstawały w niższych stężeniach niż w obecności AuNP14b. Wykazano również, że badane nanocząstki oddziałują z białkami osocza bez istotnych zaburzeń ich struktury drugorzędowej oraz wchodzi w interakcje z błonami lipidowymi. Zaobserwowano efektywnie wnikanie kompleksów AuNPs/siRNA do komórek śródbłónka oraz ich akumulację w komórkach, głównie w cytoplazmie. Odnotowano również niską cytotoksyczność badanych nanocząstek wobec komórek śródbłónka, astrocytów i perycytów, przy czym obecność siRNA dodatkowo obniżała cytotoksyczność nanocząstek. Genotoksyczność AuNP i ich kompleksów z siRNA była stosunkowo niska, a obserwowane zmiany poziomu reaktywnych form tlenu i potencjału błony mitochondrialnej ulegały normalizacji w ciągu 24 godzin.

Zebrane dane wskazują, że pegylowane nanocząstki złota AuNP14a i AuNP14b spełniają kluczowe kryteria kandydatów na nośniki terapeutycznego siRNA, a spośród dwóch badanych formułacji bardziej obiecująca wydaje się AuNP14a niż AuNP14b.

Elibiehe Okwa