

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0404-11**

Bezpečnosť terapeuticky a komerčne používaných nanočastíc: vplyv na reprodukčný systém, oxidačný status a prevencia možného rizika

Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Soňa Scsuková, CSc.**

Príjemca **Ústav experimentálnej endokrinológie SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej endokrinológie SAV
2. Slovenská zdravotnícka univerzita
3. Lekárska fakulta UK Bratislava
4. Národné poľnohospodárske a potravinárske centrum
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Qi Technologies s.r.l., Pomezia, Italy
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Rollerova E, Jurcovicova J, Mlynarcikova A, Sadlonova I, Bilanicova D, Wsolova L, Kiss A, Kovriznych J, Kronek J, Ciampor F, Vavra I, Scsukova S. Delayed adverse effects of neonatal exposure to polymeric nanoparticle poly(ethylene glycol)-block-poly(lactide methyl ether) on hypothalamic-pituitary-ovarian axis development and function in Wistar rats. *Reprod Toxicol* 57:165-175, 2015. IF2014 = 3.227
2. Scsukova S, Mlynarcikova A, Kiss A, Rollerova E. Effect of polymeric nanoparticle poly(ethylene glycol)-block-poly(lactic acid) (PEG-b-PLA) on in vitro luteinizing hormone release from anterior pituitary cells of infantile and adult female rats. *Neuroendocrinology Letters* 36 (Suppl 1), 88-94, 2015. IF2014 = 0.799

3. Rollerova E, Tulinska J, Liskova A, Kuricova M, Kovriznych J, Mlynarcikova A, Kiss A, Scsukova S. Titanium dioxide nanoparticles: some aspects of toxicity/focus on the development. *Endocr Regul* 49(2):97-112, 2015. Review.
4. Rollerova E, Scsukova S, Jurcovicova J, Mlynarcikova A, Szabova E, Kovriznych J, Zeljenkova D. Polymeric nanoparticles - targeted drug delivery systems for treatment of CNS disorders and their possible endocrine disrupting activities. *Endocr Regul* 45(1), 49-60, 2011. Review.
5. Rollerova E, Mlynarcikova A, Kiss A, Tulinska J, Kovriznych J, Scsukova S. Chapter X. Safety of Nanomedicine: Neuroendocrine Disrupting Potential of Nanoparticles and Neurodegeneration. eBOOK *Frontiers in Nanomedicine: Nanomedicine and Neuroscience*. Editor prof G. Tosi. Bentham Science Publishers LTD. v tlači

Uplatnenie výsledkov projektu

Rýchly rozvoj nanotechnológií a vývoj nových nanomateriálov, ktoré majú široké použitie v rôznych oblastiach priemyslu, farmácie, medicíny a produktoch dennej spotreby spôsobuje zvýšené riziko expozície ľudí týmto látkam. Polymérne nanočastice predstavujú jednu zo sľubných neinvazívnych metód pre cieleňý prenos liekov do organizmu, vrátane lokálneho uvoľnenia liekov do CNS vďaka ich schopnosti prechádzať cez hemoencefalickú bariéru. Poznanie potenciálnych toxických a vedľajších negatívnych účinkov takýchto nanomateriálov a nosičov liekov na ľudský organizmus a životné prostredie môže pomôcť pri vývoji bezpečných nových alebo k modifikácii už používaných nanomateriálov. Výsledky našich experimentov, ktoré hodnotili účinok terapeuticky a komerčne používaných nanočastíc na endokrinný a imunitný systém, sú hodnotným príspevkom k poznaniu bezpečnosti používania nanomateriálov v medicíne a produktoch dennej spotreby.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Výsledky in vitro experimentov získané počas riešenia projektu ukazujú, že testované nanomateriály, terapeuticky používané polymérne nanočastice PEG-PLA (polyetylénglykol-polylaktid) a komerčne používané nanočastice (oxid titaničitý, TiO₂ a striebro, Ag), môžu narušiť funkčný stav a oxidačný status ovariálnych somatických buniek, čo môže následne negatívne ovplyvniť funkcie reprodukčného systému. Zistili sme, že testované látky prírodného pôvodu (resveratol, kvercetín, diosgenin) s antiodixačnými vlastnosťami môžu modulovať proliferáciu a funkčný stav ovarálnych buniek. Nepotvrdil sa však predpokladaný benefičný/protektívny účinok týchto látok na akumuláciu nanočastíc v bunkách, dokonca v niektorých prípadoch potenciovali inkorporáciu nanočastíc do buniek. Výsledky našich in vivo experimentov naznačujú, že neonatálna expozícia nanočasticiam PEG-b-PLA a TiO₂ môže nepriaznivo ovplyvniť vývin (nástup puberty, otáranie vagíny) a funkcie endokrinného systému na úrovni neuroendokrinnnej regulácie (odpovedateľnosť hypofýzy na stimuláciu) a na úrovni reprodukčných orgánov (estrálny cyklus, sekrécia steroidných hormónov) u juvenilných a dospelých samíc potkana. Ukázali sme, že testované nanočastice môžu zároveň negatívne ovplyvniť funkcie imunitného systému, oxidačný status a niektoré biochemické parametre u juvenilných a dospelých samíc potkana po neonatálnej expozícii. Získané výsledky potvrdzujú hypotézu, že rozvrat osi hypotalamus-hypofýza-ovárium po expozícii nanočasticiam v čase kritickej periódy vývinu môže vyvolať poruchy endokrinných funkcií na centrálnej, ako aj periférnej úrovni. Obojsmerné interakcie medzi endokrinným a imunitným systémom naznačujú poruchy diferenciacie imunitného systému a jeho funkcií.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Results of in vitro experiments obtained during the project solution indicate that nanomaterials tested, i.e. therapeutically used polymeric nanoparticles (NP) PEG-PLA (polyethyleneglycol-

polylactide) and commercially used NPs (titanium dioxide, TiO₂ and silver, Ag), may disrupt the functional and oxidative state of ovarian somatic cells, which may negatively affect the reproductive system functions. We found that substances of the natural origin (resveratrol, kvercetine, diosgenin) possessing antioxidant properties may modulate proliferation as well as functional status of ovarian cells. However, the expected beneficial/protective effect of these substances on accumulation of NPs in cells was not confirmed, even in some cases it potentiated the NPs incorporation into the cells. Data from our in vivo experiments indicate that neonatal exposure to NPs, PEG-b-PLA a TiO₂, may negatively affect the development (puberty onset, vaginal opening) and endocrine functions at the level of neuroendocrine regulations (hypophysis response to stimulations) and at the level of reproductive organs (estrus cycles, steroid hormones secretion) during both rat juvenile and adulthood states of rats. We also showed that the tested NPs may negatively affect the functions of the immune system, oxidative status, and some biochemical parameters in both rat juvenile and adulthood states after neonatally being exposed. The obtained data are confirming the hypothesis that hypothalamo-hypophyseal-ovarian axis disruption after exposure to NPs in the time of critical period of the development may induce defects in endocrinology functions at the peripheral as well as central levels. Reciprocal interactions between the endocrine and immune systems lead to disorders regarding the differentiation of the immune system and its functions.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Mgr. Soňa Scsuková, CSc.

V Bratislave 29.01.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

Ing. Štefan Zorad, CSc.

V Bratislave 29.01.2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu