

Opracowanie nowych strategii leczenia chorób neurodegeneracyjnych jest obecnie jednym z najtrudniejszych i najbardziej kosztownych zadań dla farmacji. Jedynie niewielka liczba (3-5%) substancji rozważanych jako leki trafia na rynek, ponieważ większość z nich nie jest w stanie skutecznie przekraczać bariery krew-mózg (BBB). Różne typy nanocząstek (NP) są rozważane jako potencjalne nośniki leków do mózgu. Metody *in silico* (komputerowe) są wykorzystywane do wspomagania badań *in vitro* i *in vivo* (eksperymentalnych) na przedklinicznym etapie projektowania nośników leków opartych na NP. Jednak wykorzystanie klasycznych (opartych na prawach fizyki) metod *in silico* jest często ograniczone przez konieczność użycia dużej zasoby obliczeniowych i wymagany czas.

„Czwarta rewolucja przemysłowa” przyniosła nowe rozwiązania cyfrowe do odkrywania leków oparte na sztucznej inteligencji (AI) i uczeniu maszynowym (ML). Niestety, zastosowanie AI / ML w nanomedycynie jest nadal rzadkością. Zgodnie z naszą wiedzą nie podjęto żadnych prób opracowania modeli predykcyjnych opartych na ML do projektowania nośników leków opartych na nanocząstkach. Pojawia się ważne pytanie: czy uczenie maszynowe można wykorzystać do przewyższenia ograniczeń klasycznych metod *in silico*?

W tym projekcie stawiamy hipotezę, że integracja MM z metodami ML znacznie zwiększyłaby potencjał metod *in silico* do wykorzystania w projektowaniu dostarczania leków do mózgu w oparciu o nanocząsteczki (tj. rozważono by więcej modyfikacji struktury i bardziej wszechstronny opis NP byłby możliwy w tym samym czasie).

Ogólna koncepcja projektu zakłada wybranie pięciu punktów końcowych (właściwości nanonośników) o dużym znaczeniu dla bezpiecznego i wydajnego ogólnoustrojowego dostarczania leków do mózgu. Skoncentrujemy się na transcytozie za pośrednictwem receptorów jako najbardziej obiecującym aktywnym mechanizmie przechodzenia przez BBB. Dla każdego punktu końcowego dążymy do opracowania modeli *in silico*, które integrują klasyczną MM z metodologią ML w celu potwierdzenia tej koncepcji. Wybrane punkty końcowe to: (i) interakcje z immunoglobulinami (Zadanie 1), interakcje z określonymi ligandami białkowymi (Zadanie 2), potencjał zeta (Zadanie 3), cytotoksyczność dla komórek śródbłonna / neuronów (Zadanie 4), zdolność do generowania stresu oksydacyjnego (Zadanie 5). Będziemy badać NP różniące się trzema elementami: (i) rdzeń, (ii) ligandy środka powierzchniowo czynnego i (iii) ukierunkowane ligandy. NP zostaną zaprojektowane do dostarczania znanych leków wykorzystywanych w terapii udarów niedokrwiennych, chorób Alzheimera i Parkinsona. Liczba możliwych kombinacji cech strukturalnych NP (> 10000) wykracza poza wydajność klasycznych metod opartych na fizyce. Integracja z metodami ML zwiększy efektywność technik *in silico* poprzez zamodelowanie całej, obszernej biblioteki w rozsądnym czasie. Określimy ilościowo wpływ cech strukturalnych NP na punkty końcowe.

Zaproponowana metodologia oparta jest na sześciu oryginalnych koncepcjach potwierdzonych wstępnymi badaniami: (i) włączenie metod ML do przeszukiwania stabilnych struktur w MM; (ii) opracowanie numerycznych kombinacji deskryptorów dla poszczególnych składników nanostruktury oraz deskryptorów związanych z interakcjami między tymi składnikami; (iii) wyrażanie aktywności NP w modelach ML jako funkcji ich interakcji z mikrośrodowiskiem; (iv) częściowe opracowanie modeli ML na podstawie danych pochodzących z symulacji MM; oraz (v) opracowanie modeli w kontekście znanych ścieżek skutków niepożądanych (ang. *Adverse Outcome Pathways*, AOPs).

Projekt opiera się na synergii partnerów. Polski partner ma doświadczenie w opracowywaniu modeli AI / ML do badania związków między cechami strukturalnymi NP a ich właściwościami. Chiński partner ma duże doświadczenie w zakresie MM w badaniu oddziaływań chemicznych pomiędzy nanocząstkami i cząsteczkami biologicznymi oraz projektowaniu nanocząsteczek dla nanomedycyny.

Potwierdzenie głównej hipotezy projektu otworzy nowe horyzonty dla cyfryzacji projektowania dostarczania leków BBB opartych na NP. Z uwagi na to, że projekt koncentruje się na nowych metodach badawczych dotyczących właściwości nanomateriałów, a główny oczekiwany postęp będzie dotyczył związków między strukturą, mikrośrodowiskiem i właściwościami nanocząsteczek, w tym właśnie kontekście ma on znaczący wpływ na naukę o materiałach.