Programul European - ERA-NET EuroNanoMed III

DENUMIREA PROIECTULUI

„Dezvoltarea de noi produse nanofarmaceutice împotriva infecțiilor bacteriene la nivelul sistemului nervos central„

ACRONIM

AntiNeuroPatho

SURSA DE FINANȚARE

ANNAFIB este finanțat în cadrul consorțiului de cercetare EuroNanoMed III Joint Translational Call, în România, de următoarele agenții:

EuroNanoMed 3

UEFISCDI

Executive Agency for Higher Education, Research, Development and Innovation Funding

CONSORȚIU

Proiectul se desfășoară în cadrul unui consorțiu alcătuit din:

Instituția	Rol	Director de proiect
The Hebrew University of Jerusalem (Ierusalim, Israel)	Coordonator	Prof. Zvi Hayouka
Institutul Național de Cercetare Dezvoltare Medico-Militară ,,Cantacuzino,	Membru	CS I, Dr. Coman Cristin
Centre Nationale de Recherche Scientifique (CNRS), Marsilia, Franța	Membru	Dr. Ling Peng
NanoSanguis S.A. (Varșovia, Polonia)	Membru	Dr. Łęczycka-Wilk Katarzyna
Slovak Academy of Sciences (Kosice, Slovacia)	Membru	Prof. Mangesh Bhide

Institutul Național de Cercetare Dezvoltare Medico-Militară ,,Cantacuzino,,

Director de proiect – CS I, dr. Coman Cristin

Dr. Cristin Coman a absolvit Facultatea de Medicină Veterinară în 1989 în Iași și doctoratul în 2003 la Facultatea de Medicină Veterinară din București. A făcut 2 stagii de pregătire în managementul al instalațiilor de animale la compania Charles River (Ungaria) și de genetica șoarecilor la Institutul Pasteur, Paris (Franța) și a absolvit cursul FELASA tip C la Universitatea din Utrecht (Olanda). În 2018 a obținut certificatul de specialist în știința și medicina animalelor de laborator la Universitatea din Toulouse. În prezent lucrează ca cercetător gradul I la Institutul Național de Cercetare Dezvoltare Medico-Militară ,,Cantacuzino,,. El participă la proiecte de cercetare care implică studii pe animale (studii de microbiologie și imunologie) și biocompatibilitatea dispozitivelor medicale. Este membru al comitetelor de bioetică din 2 universități și este consultant extern pentru 2 institute. Face parte din consiliul editorial a 3 reviste veterinare românești.

REZUMAT

Rezistența la antibiotice este o criză de sănătate publică, în creștere la nivel mondial. Utilizarea excesivă și fără discernământ a antibioticelor pentru tratarea infecțiilor bacteriene a dus la apariția bacteriilor rezistente la medicamente, care implică o povară financiară și medicală substanțială la nivel global. În special, infecțiile bacteriene care afectează sistemul nervos central (SNC) sunt extrem de dificil de tratat din cauza barierei hemato-encefalice (BBB). Prin urmare, există o nevoie urgentă de terapii noi și fără antibiotice, cuplate cu sisteme de livrare pentru un transport eficient și direcționat către locurile de infecție din creier. Acest proiect își propune să dezvolte sisteme de administrare țintită a medicamentelor (nDDS), bazate pe nanotehnologie, pentru a furniza agenți antibacterieni inovatori și a lupta împotriva agenților patogeni bacterieni neuroinvazivi, folosind meningita bacteriană ca studiu pentru validarea conceptului. În mod specific, peptidele antimicrobiene noi și stabile (AMP), cu activitate antibiotică puternică, vor fi proiectate, sintetizate și evaluate ca agenți non-antibiotici. AMP-urile promițătoare vor fi încapsulate în nDSS-uri pe bază de lipide, polimeri și dendrimeri, care vor fi apoi încărcate cu peptide BBB-homing. Nanoformulările astfel obținute vor fi evaluate pentru încrucișarea între BBB și activitatea antibacteriană împotriva agenților patogeni bacterieni neuroinvazivi *in vitro,* folosind experimente pe bază de celule și *in vivo* folosind modele animale relevante pentru meningita bacteriană. Cei mai promițători candidați vor fi utilizați pentru studii preclinice ulterioare. Succesul acestui proiect va oferi o dovadă a conceptului și dovezi preclinice pentru traducerea conceptelor în studii clinice împotriva neuropatogenilor bacterieni. Ne așteptăm să stabilim o strategie nanomedicală eficientă pentru studiile preclinice, de extindere și de reglementare investigaționale noi care să permită medicamente. Este foarte probabil ca proiectul să aibă ca rezultat generarea proprietății intelectuale relevante din punct de vedere clinic, precum și progrese semnificative în cercetarea antibacteriană și aplicațiile clinice ulterioare.

OBIECTIVUL PROIECTULUI

Rezistența la antibiotice face ca tratamentele antibacteriene convenționale să fie din ce în ce mai dificile. În special, infecțiile bacteriene rezistente care afectează sistemul nervos central (SNC) sunt extrem de dificil de tratat din cauza barierei hemato-encefalice (BBB). Meningita bacteriană, o infecție a SNC, este printre primele zece cauze ale deceselor legate de infecție. Deși antibioticele sunt utilizate împotriva meningitei bacteriene, adesea sunt necesare doze mari și

tratament prelungit, din cauza biodistribuției scăzute a antibioticelor în BBB alături de rezistența la antibiotice. În consecință, există o nevoie urgentă de terapii noi și non-antibiotice, cuplate cu sisteme de livrare care pot traversa eficient BBB pentru tratarea meningitei bacteriene. Nanotehnologia a apărut ca o nouă abordare interesantă și promițătoare de tratare a bolilor, oferind instrumente unice cu potențialul de a schimba fundamental tratamentul bolilor infecțioase neurologice. Acest proiect își propune să dezvolte sisteme țintite de livrare a medicamentelor (nDDS) bazate pe nanotehnologie pentru a furniza agenți antibacterieni inovatori și pentru a lupta împotriva neuroinfecțiilor, folosind meningita bacteriană ca studiu de dovadă a conceptului. În mod specific, peptidele antimicrobiene noi și stabile (AMP), cu activitate antibiotică puternică, vor fi proiectate, sintetizate și evaluate ca agenți non-antibiotici.

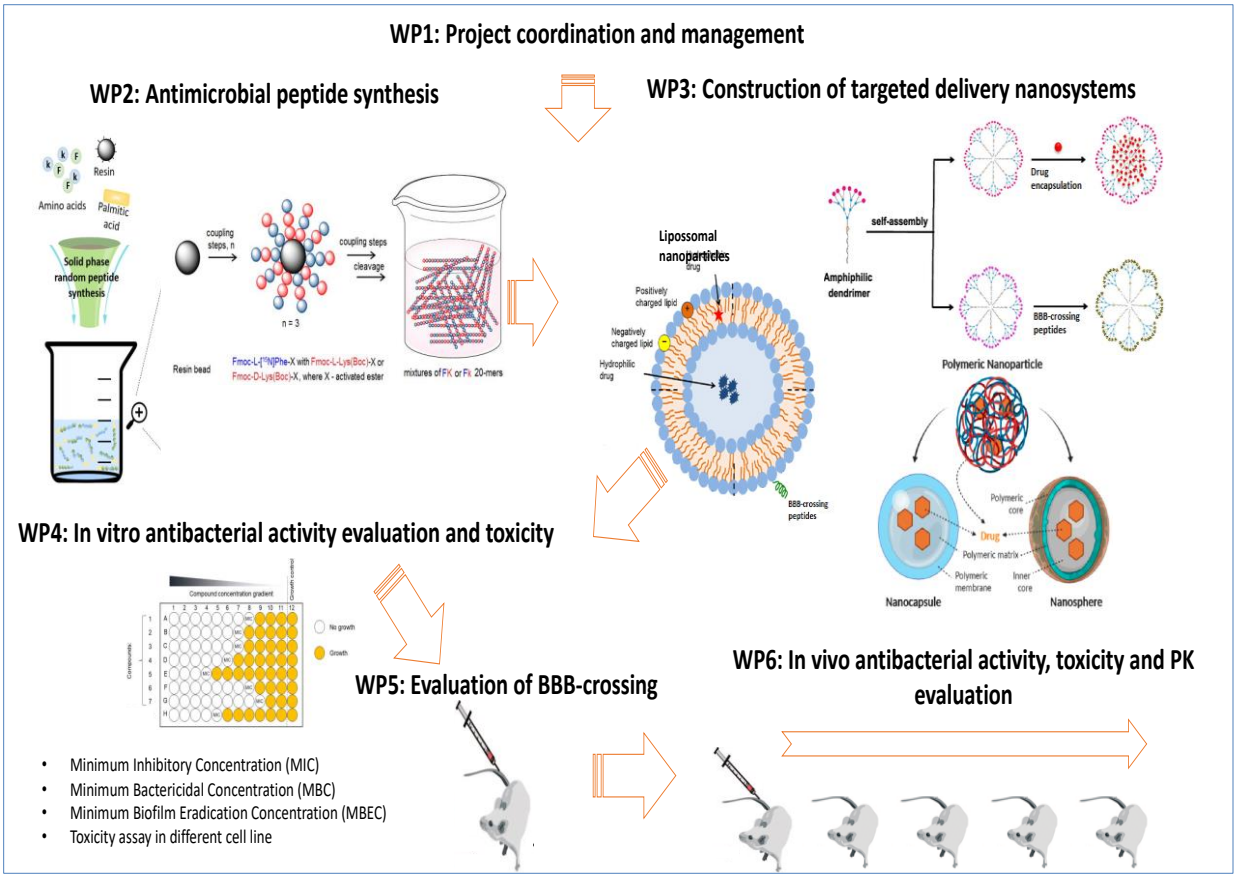
Proiectul nostru combină aplicarea nanotehnologiei cu cercetarea multidisciplinară pentru a aborda meningita bacteriană, care constituie o provocare medicală nerezolvată și pentru care există o nevoie presantă de un tratament eficient. Proiectul își propune să încurajeze cercetarea translațională pentru a trata infecțiile bacteriene ale creierului, pentru care livrarea de medicamente în BBB reprezintă o mare provocare.

Există multe tipuri diferite de nanomateriale cu proprietăți unice, care pot fi exploatate pentru administrarea de medicamente pentru a trata infecțiile bacteriene. Dintre acestea, nanosistemele pe bază de lipide și polimeri sunt cele mai studiate. În plus, dendrimerii, o familie specială de polimeri sintetici, sunt deosebit de atrăgători pentru livrarea medicamentelor datorită structurilor lor bine definite, cooperativității unice multivalente și încărcăturii mari de medicament, precum și conjugării ușoare cu liganzi de origine pentru încrucișarea BBB și livrarea țintită la leziunile bolii. în creier.

În acest proiect, vom elabora nanosisteme pe bază de lipide, polimeri și dendrimeri pentru a transporta agenți antibacterieni non-antibiotici, care vor fi apoi încărcați cu peptidele de traversare BBB. Acest concept bazat pe nanotehnologie pentru tratarea infecțiilor creierului este nou și provocator. Important este că strategiile și metodologiile propuse se bazează pe expertiza, resursele și rezultatele pilot existente ale partenerilor din cadrul acestui consorțiu. Proiectul nostru este multidisciplinar și combină diverse aspecte ale nanoștiinței (proiectare, sinteză, caracterizare și evaluare), biotehnologie, microbiologie și știință biomedicală. Toți partenerii acestui consorțiu împărtășesc ambiția științifică comună în dezvoltarea nanomedicinei pentru

tratarea infecțiilor bacteriene și a meningitei, cu scopul de a promova nanomedicina în practica reală.

Schema proiectului



REZULTATE ESTIMATE

Acest proiect își propune să dezvolte sisteme inovatoare de livrare bazate pe nanotehnologie (nDDS) pentru a transporta noi agenți antimicrobieni prin BBB pentru tratamentul infecțiilor neurologice. Mai exact, vom stabili nanosisteme pe bază de lipide, polimeri și dendrimeri pentru a transporta agenți antibacterieni noi, non-antibiotici, care vor fi decorați cu peptide de origine pentru trecerea BBB și livrarea la creier, folosind meningita bacteriană ca dovadă de studiu de concept. În acest proiect, vom dezvolta noi nanosisteme funcționale pentru a furniza agenți antibacterieni în BBB ca tratament pentru meningita bacteriană. Proiectul nostru este o colaborare transnațională între sectoarele de cercetare din mediul academic, organizații de

sănătate publică și companii private din cinci țări diferite, care reunește expertiza și tehnologiile complementare într-un mod extrem de integrator. Toți partenerii din acest consorțiu împărtășesc interese comune și ambiția științifică în dezvoltarea nanomedicamentelor candidați pentru tratarea neuroinfecțiilor bacteriene, cum ar fi meningita, cu scopul de a extinde domeniul nanomedicinei în aplicații clinice reale. Proiectul este interdisciplinar și acoperă diverse aspecte ale chimiei, științei materialelor, microbiologiei, nanotehnologiei, științei farmaceutice și aplicațiilor biomedicale. Datorită metodologiilor complexe și foarte specializate, echipele individuale ar fi în imposibilitatea de a desfășura munca de propunere în mod independent și fără o colaborare strânsă. Livrarea țintită a agenților antibacterieni către creier este un efort dificil care necesită expertiză și tehnologii combinate, dar care are o mare promisiune terapeutică dacă are succes.

Proiectul abordează o problemă importantă de sănătate, și anume infecția bacteriană neurologică. Meningita bacteriană este o infecție a sistemului nervos central și se numără printre primele zece cauze ale deceselor cauzate de infecții. Este asociată cu morbiditate semnificativă, mortalitate și sechele nervoase pe termen lung. De fapt, aproximativ 30-50% dintre supraviețuitorii meningitei bacteriene suferă de tulburări neurologice severe. Important este că problemele neurologice, cognitive, comportamentale sau de sănătate mintală cauzate de meningita bacteriană au un impact extraordinar asupra calității vieții pacienților. Deși antibioticele sunt utilizate împotriva meningitei bacteriene, necesită doze mari și tratament prelungit, din cauza biodistribuției scăzute a antibioticelor prin BBB. În consecință, este nevoie urgentă de dezvoltarea strategică a terapiei pentru a lupta împotriva meningitei bacteriene și a neuroinfecțiilor în general.

În acest proiect, vom dezvolta noi nanosisteme funcționale pentru a furniza agenți antibacterieni în BBB ca tratament pentru meningita bacteriană. Succesul proiectului poate deschide drumul pentru o nouă abordare terapeutică a meningitei și a altor infecții ale creierului.

Deoarece am obținut deja rezultate pilot foarte promițătoare cu nanosisteme dendrimer cu activitate antibacteriană și pentru livrarea medicamentelor, șansele noastre de a dezvolta nanosisteme eficiente și inovatoare pentru tratarea meningitei bacteriene sunt considerabile. Mai mult, aceeași strategie și nanosisteme ar putea fi utilizate pentru alte infecții ale creierului și boli ale creierului, în cazul în care livrarea medicamentelor traversează BBB și ajunge la creier este o provocare formidabilă. Succesul acestui proiect va reține potențialul de îmbunătățire a

tratamentului antibacterian, conducând la o mai bună calitate a vieții pentru cetățenii UE, întărind, de asemenea, poziția UE în nanomedicină.

Exploatarea va fi evaluată pe parcursul proiectului și va include o analiză prealabilă a brevetabilității și un plan de valorizare. Brevetarea ar fi prima opțiune de protecție și va fi efectuată după o analiză adecvată a libertății de operare de către departamentele juridice ale partenerilor și va oferi servicii de consultanță pentru a se asigura că exploabilitatea proiectului este maximizată. Activitățile de difuzare planificate vor spori vizibilitatea proiectului pe comunitățile și grupurile țintă selectate, atât la nivel european, cât și la nivel internațional. Pentru a maximiza impactul, se va acorda o atenție deosebită apropierii grupurilor specifice ale părților interesate, cum ar fi: factorii de decizie (EC, organizațiile civile și ale societății civile, ONG-urile etc.), cadre universitare, grupuri de consultare, investitori, potențiali utilizatori finali comerciali și publicul larg. Va fi pusă în aplicare depozitarea publicațiilor într-un depozit online selectat prin intermediul serviciului Open Access Infrastructure for Research in Europe (OpenAIRE) sau al Registrului de depozite de acces deschis (ROAR, http://roar.eprints.org/).

Institutul Cantacuzino își va extinde experiența anterioară asupra modelelor de animale pe osteomielită, consolidând astfel o platformă experimentală cuprinzătoare, multidisciplinară, pentru abordări viitoare în medicina inovatoare și / sau materiale pentru terapia meningitelor bacteriene.

CONTACT

INCDMM Cantacuzino

Splaiul Independenței nr. 103, Cod 050096, Sector 5, București

Telefon: +4 021.3069.100 centrală

Fax: +4 021.3069.307

Email – office.cantacuzino@mapn.ro

Dr. Coman Cristin

Tel 0722320012

Email - comancristin@yahoo.com

European Program - ERA-NET EuroNanoMed III

PROJECT NAME

Developing novel nanopharmaceutics against bacterial infections at center nervous system

ACRONIM

ANTINEUROPATHO

SOURCE OF FINANCING

ANTINEUROPATHO is funded within the EuroNanoMed III Joint Translational Call research consortium, in Romania, by the following agencies:

EuroNanoMed 3

UEFISCDI

Executive Agency for Higher Education, Research, Development and Innovation Funding

CONSORTIUM

The project is carried out within a consortium consisting of:

Institution	Role	Manager
The Hebrew University of Jerusalem (Jerusalem, Israel)	Coordonator	Prof. Zvi Hayouka
"Cantacuzino" National Medico-Military Institute for Research and Development	Member	CS I, Dr. Coman Cristin
Centre Nationale de Recherche Scientifique (CNRS), (Marseille, France)	Member	Dr. Ling Peng
NanoSanguis S.A. (Warsaw, Poland)	Member	Dr. Łęczycka-Wilk Katarzyna
Slovak Academy of Sciences (SAS) (Kosice, Slovakia)	Member	Prof. Mangesh Bhide

"Cantacuzino" National Medico-Military Institute for Research and Development

Project manager – dr. Coman Cristin

Dr. Cristin Coman graduated at the Faculty of Veterinary Medicine in 1989 in Iași and the doctorate in 2003 at the Faculty of Veterinary Medicine in Bucharest. He completed 2 training courses in animal management at Charles River (Hungary) and mouse genetics at Pasteur Institute, Paris (France) and completed the FELASA type C course at the University of Utrecht (Netherlands). In 2018 he obtained the certificate of specialist in science and medicine of laboratory animals at the University of Toulouse, France. Currently he works as a veterinarian and researcher at the “Cantacuzino” National Institute for Medical-Military Development Research. He participates in research projects involving animal studies (microbiology and immunology studies) and biocompatibility of medical devices. He is a member of the bioethics committees of 2 universities and is an external consultant for 2 institutes. He is part of the editorial board of 3 Romanian veterinary journals.

SUMMARY

Antibiotic resistance is a growing health crisis worldwide. The indiscriminate overuse of antibiotics to treat bacterial infections, led to the emergence of drug-resistant bacteria, which incurs a substantial healthcare and financial burden globally. In particular, bacterial infections affecting the center nervous system (CNS) are extremely difficult to treat due to the blood-brain barrier (BBB). Therefore, there is an urgent need for novel and non-antibiotic-based therapeutics coupled with delivery systems for effective and targeted transport to the infection sites in brain. This project aims to develop nanotechnology-based targeted drug delivery systems (nDDSs) to deliver innovative antibacterial agents and fight neuroinvasive bacterial pathogens, using bacterial meningitis as a proof-of-concept study. Specifically, novel and stable antimicrobial peptides (AMPs), with potent antibiotic activity, will be designed, synthetized and evaluated as non-antibiotic agents. Promising AMPs will be encapsulated within lipid-, polymer- and dendrimer-based nDSSs, which will then be decorated with BBB-homing peptides. The so-obtained nano-formulations will be assessed for BBB crossing and antibacterial activity against neuroinvasive bacterial pathogens in vitro, using cell-based experiments, and in vivo using relevant animal models for bacterial meningitis. The most promising candidates will be used for further preclinical studies. The success of this project will provide a proof-of-concept and preclinical evidence for translating concepts into clinical studies against bacterial neuropathogens. We expect to establish an effective nano-medical strategy for downstream investigational new drug-enabling preclinical, scale-up, and regulatory studies. The project is highly likely to result in the generation of clinically relevant Intellectual Property, as well as significant advances in antibacterial research and subsequent clinical applications.

PROJECT OBJECTIVE

Antibiotic resistance renders conventional antibacterial treatments increasingly challenging. In particular, resistant bacterial infections affecting the central nervous system (CNS) are extremely difficult to treat due to the blood-brain barrier (BBB). Bacterial meningitis, a CNS infection, is among the top ten causes of infection-related deaths. Although antibiotics are used against bacterial meningitis, often high doses and prolonged treatment are required, because of the low biodistribution of the antibiotics across the BBB alongside antibiotic resistance. Consequently,

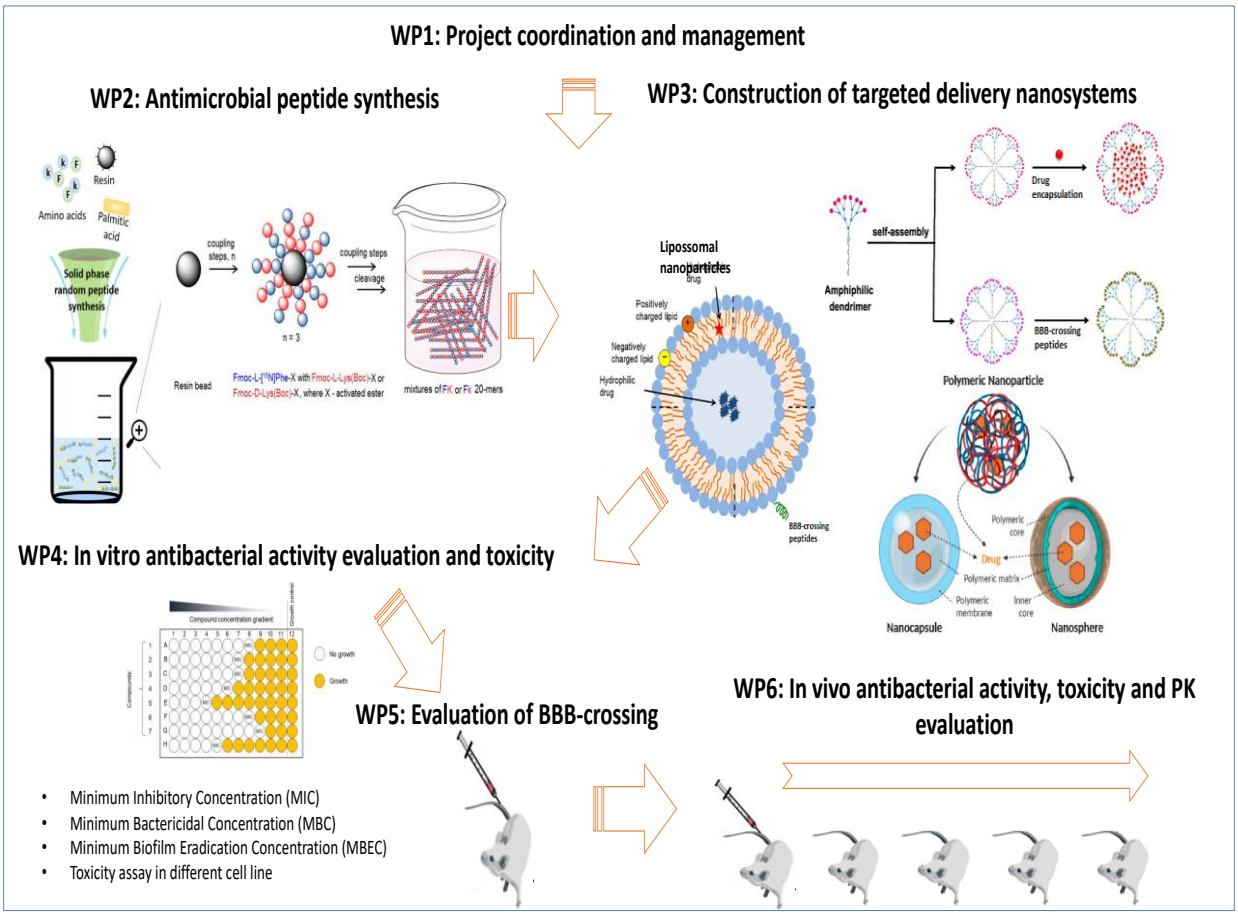
there is an urgent need for novel and non-antibiotic-based therapeutics, coupled with delivery systems that can effectively cross the BBB for treating bacterial meningitis.

Nanotechnology has arisen as an exciting and promising new approach of treating diseases, offering unique tools with the potential to fundamentally change the treatment of neurological infectious diseases. This project aims to develop nanotechnology-based targeted drug delivery systems (nDDSs) to deliver innovative antibacterial agents and fight neuroinfections, using bacterial meningitis as a proof-of-concept study. Specifically, novel and stable antimicrobial peptides (AMPs), with potent antibiotic activity, will be designed, synthetized and evaluated as non-antibiotic agents. Promising AMPs will be encapsulated within nanotechnology-based drug delivery systems, which will then be decorated with the BBB-homing peptides. The so-obtained nanodrug candidates will be assessed for BBB crossing and antibacterial activity in vitro, using cell-based experiments, and in vivo using animal models for bacterial meningitis. The most promising candidates will be conducted for further preclinical studies. Our project combines the application of nanotechnology with multidisciplinary research to tackle the bacterial meningitis, which constitutes an unmet medical challenge and for which there is a pressing need of an efficacious treatment. The project aims to foster translational research to treat brain bacterial infections, for which delivering drugs across the BBB constitutes a great challenge. Thus, this proposal fits perfectly in the scope of this call. There are many different types of nanomaterials with unique properties that can be exploited for drug delivery to treat bacterial infections. Among them, lipid- and polymer-based nanosystems are the most extensively studied. In addition, dendrimers, a special family of synthetic polymers, are particularly appealing for drug delivery because of their well-defined structures, unique multivalent cooperativity and high drug loading as well as facile conjugation with homing ligands for BBB crossing and targeted delivery to disease lesions in brain.

In this project, we will elaborate lipid-, polymer- and dendrimer-based nanosystems to carry non-antibiotic antibacterial agents, which will then be decorated with the BBB-crossing peptides. This nanotechnology-based concept to treat brain infections is novel and challenging. Importantly, the proposed strategies and methodologies are based on the existing expertise, resource and pilot results of the partners within this consortium. Our project is multidisciplinary and combines various aspects of nanoscience (design, synthesis, characterization and

evaluation), biotechnology, microbiology, and biomedical science. All the partners in this consortium share the common scientific ambition in developing nanomedicine to treat bacterial infections and meningitis, with aiming to promote nanomedicine into the real practice.

Project diagram



ESTIMATED RESULTS

This project aims to develop innovative nanotechnology-based delivery systems (nDDSs) to transport novel antimicrobial agents across the BBB for the treatment of neurological infections. Specifically, we will establish lipid-, polymer- and dendrimer-based nanosystems to carry novel, non-antibiotic antibacterial agents, which will be decorated with homing peptides for BBB crossing and delivery to the brain, using bacterial meningitis as a proof-of-concept study.

In this project, we will develop novel functional nanosystems to deliver antibacterial agents across the BBB as treatment for bacterial meningitis. Our project is a transnational collaboration among academia research sectors, public health organization and private company from five

different countries, bringing together complementary expertise and technologies in a highly integrative manner. All the partners in this consortium share common interests and scientific ambition in developing nanodrug candidates to treat bacterial neuroinfections such as meningitis, aiming to expanding the field of nanomedicine into real clinical applications. The project is interdisciplinary and covers various aspects of chemistry, material science, microbiology, nanotechnology, pharmaceutical science and biomedical applications. Due to complex and highly specialized methodologies, the individual teams would be unable to conduct the proposal work independently and without a close collaboration. Targeted delivery of antibacterial agents to brain is a challenging endeavor requiring combined expertise and technologies, but bearing a great therapeutic promise if successful.

The project addresses an important health issue, namely, neurological bacterial infection. Bacterial meningitis is a central nerve system infection and is among the top ten causes of infection-related deaths. It is associated with significant morbidity, mortality and long-term nervous sequelae. In fact, approximately 30–50% of bacterial meningitis survivors suffer from severe neurological disorders. Importantly, neurological, cognitive, behavioral or mental health problems caused by bacterial meningitis have a tremendous impact on the life quality of the patients. Although antibiotics are used against bacterial meningitis, it requires high doses and prolonged treatment, because of the low biodistribution of the antibiotics across the BBB. Consequently, there is an urgent need for the strategic development of therapeutics to fight against bacterial meningitis and neuroinfections in general.

In this project, we will develop novel functional nanosystems to deliver antibacterial agents across the BBB as treatment for bacterial meningitis. The success of the project can pave the road for a new therapeutical approach to meningitis and other brain infections as well.

As we have already obtained very promising pilot results with dendrimer nanosystems of antibacterial activity and for drug delivery, our chances of developing efficacious and innovative nanosystems for treating bacterial meningitis are considerable. Moreover, the same strategy and nanosystems could be used for other brain infections and brain diseases, where drug delivery cross BBB and reach the brain is of formidable challenge. The success of this project will withhold the potential of improving antibacterial treatment, leading to better quality of life for EU citizens, also strengthening the EU’s position in Nanomedicine.

Exploitation will be evaluated during the project and will include a prior patentability analysis and a valorization plan. Patenting would be the first protection option and will be performed after a proper freedom-to-operate analysis by the legal departments of the partners, and will provide consulting services to ensure that the project exploitability is maximized.

The planned dissemination activities will increase the visibility of the project on the selected communities and target groups, both at European and international level. In order to maximize the impact, particular attention will be paid to the proximity of specific groups of stakeholders, such as: decision makers (EC, civil and civil society organizations, NGOs, etc.), academics, consultative groups, investors, potential commercial end-users and the general public. The storage of publications will be implemented in an online repository selected through the Open Access Infrastructure for Research in Europe (OpenAIRE) service or the Open Access Deposit Register (ROAR, http://roar.eprints.org/).

The Cantacuzino Institute will extend its previous experience on animal models on bacterial infections, thus consolidating a comprehensive, multidisciplinary experimental platform for future approaches in innovative medicine and / or materials for bacterial therapy.

CONTACT

NMMRDI Cantacuzino

Splaiul Independenței nr. 103, Zip Code 050096, District 5, Bucharest

Phone: +4 021.3069.100

Fax: +4 021.3069.307

Email – office.cantacuzino@mapn.ro

Dr. Coman Cristin

Phone: 0722320012

Email - comancristin@yahoo.com