

Aukštynkeičių nanodalelių ir mezenchiminių kamieninių ląstelių sinergija: tikslinės navikų teranostikos link

Synergy of upconverting nanoparticles and mesenchymal stem cells towards targeted tumor theranostics

Alėja Marija Daugėlaitė^{1,2}, Greta Jarockytė^{1,2}, Artiom Skripka³, Vilius Poderys¹, Vitalijus Karabanovas¹, Fiorenzo Vetrono³, Ričardas Rotomskis¹

¹ Biomedicininės fizikos laboratorija, Nacionalinis vėžio institutas, P. Baublio g. 3b, LT-08406 Vilnius

² Vilniaus universitetas, Gyvybės mokslų centras, Saulėtekio al. 7, LT-10257 Vilnius

³ Centre Énergie, Matériaux et Télécommunications, Institut National de la Recherche Scientifique, Université du Québec, 1650 Boul. Lionel-Boulet, Varennes, QC, J3X 1S2, Canada

aleja.daugelaite@gmc.stud.vu.lt

Šiuo metu onkologijoje navikų gydymui dažniausiai yra taikomi įvairūs standartiniai metodai tokie kaip chemoterapija, radioterapija ar chirurginis naviko pašalinimas, tačiau šiems metodams trūksta specifiškumo, todėl yra pažeidžiamos ir sveikos audinių ląstelės. Vienas iš sprendimo būdų galėtų būti sparčiai besivystančios nanotechnologijos. Pastaruoju metu ypač didelis dėmesys skiriamas teranostinėms nanodalelėms, kurios pasižymi tiek terapinėmis, tiek diagnostinėmis savybėmis [1]. Tačiau nanodalelėms patekus į organizmą jas veikia įvairūs mikroaplinkos veiksniai, pavyzdžiui, serumo baltymai, dėl sąveikos su jais gali pasikeisti dalelių stabilumas, taip pat dalelės gali būti greitai pašalintos iš kraujotakos sistemos ir nepasiekti tikslo. Neseniai parodyta, kad navikus pasiekia tik 0,7 % intraveniškai suleistų nanodalelių [2]. Šiai problemai spręsti galima pasitelkti mezenchimines kamienines ląsteles (MKL), kurios dėl savo savybių yra linkusios migruoti į navikinius audinius. Todėl inkubavus MKL *ex vivo* su nanodalelėmis, MKL galėtų tapti teranostinių nanodalelių „Trojos arkliais“, apsaugančiais jas nuo aplinkos poveikio ir selektyviai pristatančiais nanodaleles į taikinį organizmą.

Šiame darbe kaip potencialus teranostinis nanovaistas buvo tirtos retaisiais žemės metalų jonais legiruotos aukštynkeitės nanodalelės, kurios savo dangale turi įterptą fotosensibilizatorių – chloriną e_6 (Ce_6). Mūsų darbo tikslas buvo ištirti šių nanodalelių susikaupimą bei pasiskirstymą MKL, nustatyti ar nanodalelės yra biosuderinamos ir neturi tamsinio toksiškumo, įvertinti nanodalelių bei Ce_6 komplekso fotosensibilizacinį poveikį ląstelėms.

Šio tyrimo metu pirmiausiai buvo nustatytas aukštynkeičių nanodalelių stabilumas distiliuotame vandenyje, fosfatiniame buferyje (PBS), seruminėje ir beseruminėje terpėje, siekiant surasti tinkamiausia terpę MKL ir dalelių inkubacijai. Vėliau atlikti laktato dehidrogenazės (LDH) citotoksiškumo tyrimai, siekiant įvertinti aukštynkeičių nanodalelių tamsinį toksiškumą MKL. LDH yra citozolinis fermentas, kuris esant plazminės membranos pažeidimui yra išleidžiamas į terpę. Be to naudojant konfokalinį mikroskopą buvo parodytas aukštynkeičių nanodalelių viduląstelinis kaupimasis MKL bei vėžinėse ląstelių linijose MCF-7 ir MDA-MB-231.

Naudojant singuletinio deguonies jutiklį – SOSG (*angl. Singulet Oxygen Sensor Green reagent*) buvo nustatyta singuletinio deguonies generacija kiuvetėse švitinant 980 nm lazeriu. Galiausiai, siekiant gauti terapinį poveikį buvo ištirtas galimas aukštynkeičių nanodalelių fotodinaminės navikų terapijos efektyvumas *in vitro* ląstelių monoslouksniuose. Po poveikio 980 nm lazerio spinduliuote buvo atliktas ląstelių dažymas fluorescenciniais gyvybingumo dažais – kalceinu ir propidžio jodidu, kurie nudažo atitinkamai gyvas ir negyvas ląsteles. Taip pat ląstelių gyvybingumas po švitinimo buvo įvertintas kiekybiškai su LDH testu.

Tyrimų rezultatai parodė, kad žadinant 980 nm lazeriu yra pastebimas fototoksinis poveikis *in vitro* auginamoms ląstelėms.

Reikšminiai žodžiai: aukštynkeitės nanodalelės, dermos mezenchiminės kamieninės ląstelės, teranostika, fotodinaminė navikų terapija.

Literatūra

- [1] N. Ahmed et al. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discovery Today*, vol. 17, pp. 928-934, 2012
- [2] Q. Dai et al. Quantifying the Ligand-Coated Nanoparticle Delivery to Cancer Cells in Solid Tumors. *ACS Nano*, vol. 12, pp. 8423–8435, 2018