

Mezenchiminių ir vėžinių kamieninių ląstelių atsakas į nanodalelių poveikį

Mesenchymal stem cell and cancer stem-like cell response to nanoparticle treatment

Dominyka Dapkutė^{1,2}, Simona Steponkienė¹, Ričardas Rotomskis^{1,3}

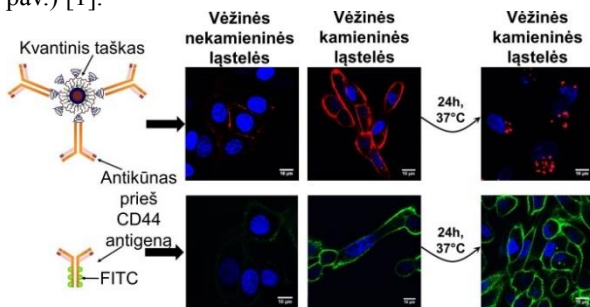
¹Biomedicininės Fizikos Laboratorija, Nacionalinis vėžio institutas, P. Baublio g. 3b, LT-08406, Vilnius

²Biomokslų institutas, Gyvybės mokslų centras, Vilniaus Universitetas, Saulėtekio al. 7, LT-10257, Vilnius

³Biofotonikos grupė, Lazerinių tyrimų centras, Fizikos fakultetas, Saulėtekio al. 9, III-tieji rūmai, LT-10222, Vilnius
dominyka.dapkute@nvi.lt

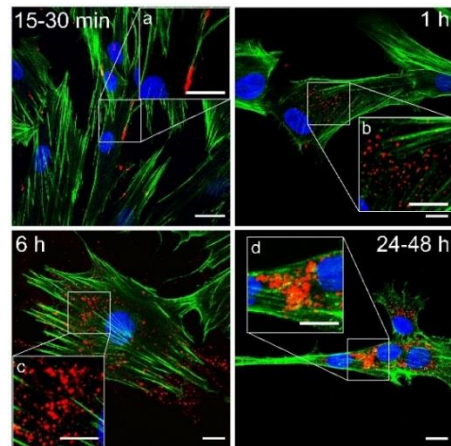
Neseniai buvo suprasta, kad vėžinis audinys, taip pat kaip ir sveiki organai, turi nedidelę dalį nespecializuotų ląstelių, kurios, dėl panašumo į kamienines ląsteles, buvo pavadintos vėžinėmis kamieninėmis ląstelėmis (VKL). Šios nedidelę naviko subpopuliaciją sudarančios ląstelės geba atsinaujinti, diferencijuotis bei neribotai dalintis ir yra atsakingos už vėžio atsiradimą, jo vystymąsi, metastazes ir atsparumą gydymui. Todėl norint gerinti navikinių darinių diagnostiką ir terapiją, būtina vystyti naujos kartos teranostiką, nukreiptą į VKL. Nanomedicina dėl savo išskirtinių savybių buvo pasiūlyta kaip vienas sprendimų – nanodalelės nuo molekulių skiriasi unikaliomis fizikocheminėmis savybėmis bei dideliu ir lengvai modifikuojamu paviršiumi, prie kurio galima prijungti įvairias sinergiškai veikiančias biomolekules – antikūnus, chemoterapinius vaistus ar fotosensibilizatorius.

Savo ankstesniuose darbuose tyrėme ląstelių atsaką į kvantinius taškus (KT) – puslaidininkines nanodaleles, pasižyminčias fotoluminescencija. Nefunkcionalizuotoms nanodalelėms trūksta selektyvumo, tad patikrinome kvantinių taškų ir antikūnų prieš VKL antigeną CD44 konjugatų (KT-CD44) susikaupimo efektyvumą VKL. Gauti konfokalinės mikroskopijos rezultatai parodė, jog antikūnai lėmė nanodalelių selektyvesnį susikaupimą VKL palyginus su susikaupimu vėžinėse nekamieninėse ląstelėse (1 pav). KT-CD44 konjugatas ne tik specifiskai atpažino VKL, bet ir buvo įtrauktas į ląstelių vidų (1 pav.) [1].



1 pav. Antikūnų, konjuguotų su KT arba organiniu fluoroforu fluoresceino izotiocianatu (FITC), principinė schema (kairėje) ir konfokalinės mikroskopijos nuotraukos, rodančios konjugatų susikaupimą ir lokalizaciją vėžinėse nekamieninėse ir vėžinėse kamieninėse ląstelėse. Mėlyna spalva nudažyti ląstelių branduoliai.

Tačiau net konjugavus nanodaleles su VKL specifiskiu antikūnu susiduriama su problema, kad VKL antigenai randami ir ant sveikų ląstelių paviršiaus. Todėl kilo idėja panaudoti ląstelinis nanodalelių nešiklius, kurie turi įgimtą polinkį migruoti link uždegimų, žaizdų ir navikų. Vienos iš tokių ląstelių yra mezenchiminės kamieninės ląstelės (MKL), nedideliais kiekiais randamos beveik visuose organuose. Tolimesniuose darbuose tyrėme, ar iš odos išskirtos MKL gali būti panaudotos KT nugabenimui į navikus. Pirmiausiai nustatėme, kad KT ląstelėms netoksiški, jose kaupiasi greitai, efektyviai ir patenka į ląsteles endocitozės būdu (2 pav.).



2 pav. Konfokalinės mikroskopijos nuotraukos, rodančios KT susikaupimą ir lokalizaciją MKL. Mėlyna – ląstelių branduoliai, žalia – citoskeletas, raudona – KT. Skalė 15 µm.

Vėliau tyrėme *in vitro* ląstelių migraciją link vėžinių ląstelių ir link žmogaus krūties navikų modelių imunodeficitinėse pelėse *in vivo*. Gavome, kad MKL selektyviai nugabeno nanodaleles tik į VKL, bet ne sveikus audinius. Tokie rezultatai rodo, kad nanodalelėmis žymėtos MKL galėtų būti sėkmingai pritaikytos navikų vaizdinimui ir terapijai.

Reikšminiai žodžiai: nanomedicina, kvantiniai taškai, taikinių terapija, vėžinės kamieninės ląstelės, mezenchiminės kamieninės ląstelės.

Literatūra

- [1] Steponkiene S, Dapkute D, Riekstina U, Rotomskis R. Accumulation and Distribution of Non-targeted and Anti-CD44-conjugated Quantum Dots in Distinct Phenotypes of Breast Cancer. *J Nanomed Nanotechnol* 6:341 (2015).