

Nanocząstki superparamagnetyczne - synteza, charakterystyka i funkcjonalizacja z użyciem makrocząsteczek biologicznych

Katarzyna Pala

Streszczenie

W ostatnim dziesięcioleciu rozwój nanotechnologii wpłynął na wiele dziedzin nauki, w tym na medycynę, farmację i biotechnologię. Różnorodność nanocząstek pozwoliła na ich zastosowanie jako nośników leków, w terapii celowanej oraz w diagnostyce. Dzięki unikatowym właściwościom fizycznym i optycznym struktury te odgrywają również coraz większą rolę w leczeniu nowotworów.

W onkologii szczególne znaczenie mają nanocząstki superparamagnetyczne, które po ekspozycji na pole magnetyczne emitują energię w postaci ciepła. Proces ten wykorzystano w terapii zwanej hipertermią, do zabijania komórek nowotworowych.

W niniejszym doktoracie opracowano metodę syntezy nanocząstek wielofunkcyjnych, specyficznych wobec komórek nowotworowych. Jako cząsteczki kierujące wybrano alternatywne do przeciwciał małe białko affibody, oraz stabilny i wysoce selektywny aptamer. Obie cząsteczki skierowane były przeciwko receptorowi Her2, który jest nadprodukowany w niektórych typach nowotworów piersi. Tak zmodyfikowane nanocząstki wykorzystano w hipertermii na liniach komórkowych, SK-BR3, nadprodukujących receptor Her2 oraz U-87 MG, użytych jako kontrole. Uzyskane wyniki pokazały ponad 50% spadek żywotności komórek SK-BR3 traktowanych nanocząstkami superparamagnetycznymi skoniugowanymi z aptamerem anty-Her2. W przypadku komórek kontrolnych nie zaobserwowano toksycznego efektu. Ponadto udowodniono, że nanocząstki skoniugowane z cząsteczką celującą, wpływają na spadek żywotności komórek w stężeniu ponad 90-krotnie niższym niż nanocząstki bez cząsteczki celującej.

W drugiej części pracy do nanocząstek przyłączono cząsteczki cytotoksyczne, monometyloaurystatynę E (MMAE) i doksorubicynę, za pomocą linkerów hydrolizowalnych w wybranych warunkach. Pokazano, że koniugaty cytotoksyków z nanocząstkami działają dwukrotnie silniej niż wolne substancje w tym samym stężeniu. Aby sprawdzić wpływ podwyższonej temperatury na komórki przeprowadzono również hipertermię z zastosowaniem nanocząstek skoniugowanych z MMAE, ale nie zauważono znaczących zmian w żywotności komórek.

W ostatniej części pracy skupiono się na syntezie nanocząstek wielofunkcyjnych, skoniugowanych jednocześnie z cząsteczką cytotoksyczną i celującą. Do eksperymentów wybrano białko affibody anty-Her2 oraz cytotoksyk MMAE, a następnie przeprowadzono eksperymenty na komórkach SK-BR3 i U-87 MG. Zaobserwowano spadek żywotności komórek SK-BR3, charakteryzujących się nadprodukcją receptora Her2. Żywotność komórek kontrolnych traktowanych nanocząstkami prawie nie uległa zmianie. Takie wyniki mogą oznaczać, że na powierzchni nanocząstek jest obecne zarówno białko affibody, które kieruje nanocząstkę specyficznie do komórek SK-BR3, jak i MMAE, które powoduje spadek żywotności tych komórek.

Nanocząstki uzyskane w rezultacie wykonywania niniejszej pracy doktorskiej mogą mieć potencjał w przyszłości w terapii przeciwnowotworowej.