

# Chemoterapinių vaistų poveikio žmogaus krūties vėžio ląstelių lipidinių pūslelių poliškumui tyrimas taikant raudonai fluorescuojantį BODIPY fluoroforą

## Exploring the effect of chemotherapy drugs on the polarity of lipid droplets in human breast cancer cells using a red-emitting BODIPY fluorophore

Džiugas Jurgutis<sup>1,2</sup>, Rokas Žvirblis<sup>3,4</sup>, Karolina Maleckaitė<sup>3</sup>, Jelena Dodonova-Vaitkūnienė<sup>4</sup>, Rugilė Žilėnaitė<sup>3</sup>, Sigitas Tumkevičius<sup>4</sup>, Aurimas Vyšniauskas<sup>3</sup>, Vitalijus Karabanovas<sup>1,5</sup>

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

<sup>2</sup>Gyvybės mokslų centras, Vilniaus universitetas, Saulėtekio al. 7, LT-10257, Vilnius

<sup>3</sup>Molekulinių darinių fizikos skyrius, Fizinių ir technologijos mokslų centras, Saulėtekio al. 3, LT-10257, Vilnius

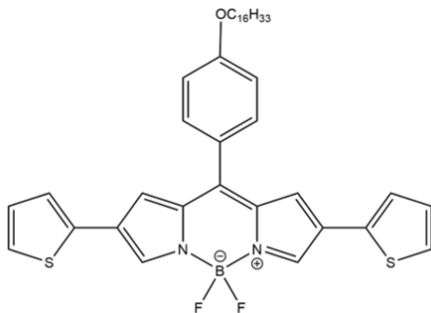
<sup>4</sup>Chemijos institutas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Vilniaus universitetas, Naugarduko g. 24, LT-03225, Vilnius

<sup>5</sup>Chemijos ir bioinžinerijos fakultetas, Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio al. 11, LT-10223, Vilnius  
[dziugas.jurgutis@nvi.lt](mailto:dziugas.jurgutis@nvi.lt)

Lipidinės pūslelės – organelės, kurios svarbios ląstelių metabolizmui, lipidų sintezei bei atlieka apsaugos nuo lipotoksiškumo funkciją. Vėžinėse ląstelėse padidėjęs lipidinių pūslelių skaičius siejamas su padidėjusiu atsparumu chemoterapinių vaistų poveikiui [1]. Tačiau chemoterapinių vaistų poveikis lipidinėms pūslelėms nėra pakankamai ištirtas.

Siekiant nustatyti, ar tam tikri chemoterapiniai vaistai veikia lipidines pūsleles, kaip indikatorius gali būti pasitelkiamas poliškumas. Nustatyta, kad lipidinių pūslelių poliškumo pokyčiai atsiranda dėl oksidacinio streso arba tokių procesų, kaip apoptozė, ar ferroptozė metu [2]. Lipidinių pūslelių poliškumo pokyčių nustatymas chemoterapijos metu leis geriau suprasti chemoterapinių vaistų, pavyzdžiui, cisplatinos ir paklitakselio, farmakodinamines savybes. Šie chemoterapiniai vaistai yra vieni iš pagrindinių gydant krūties vėžį, tačiau tiek cisplatinos, tiek paklitakselio citotoksinis poveikis yra nepakankamai ištirtas ląstelių lygmenyje.

Vienas patogiausių būdų poliškumo matavimui yra poliškumui jautrių fluoroforų taikymas. Šiame tyrime naudojamas raudonai fluorescuojantis boro dipirometeno (BODIPY) pagrindą turintis poliškumo jutiklis BP-OC<sub>16</sub> TP2 (1 pav.) [3]. Šios molekulės fluorescencijos gyvavimo trukmės pokyčiai ląstelėse išmatuojami taikant fluorescencijos gyvavimo trukmės vaizdinimo mikroskopiją (FLIM), kas leidžia gauti viduląstelinį poliškumo „žemėlapi“.



1 pav. Tyrime taikomo poliškumui jautraus fluoroforo BP-OC<sub>16</sub> TP2 struktūra [3].

Šio tyrimo tikslas – nustatyti cisplatinos ir paklitakselio poveikį MCF-7 žmogaus krūties vėžio ląstelių lipidinių pūslelių poliškumui.

Prieš BP-OC<sub>16</sub> TP2 taikymą poliškumo matavimui, nustatyta, kad fluoroforas nėra citotoksiškas. Naudojant skenuojantį lazerinį konfokalinį mikroskopą ir komercinį lipidinių pūslelių dažą BODIPY 493/503 patvirtinta, kad BP-OC<sub>16</sub> TP2 susikaupia MCF-7 ląstelių lipidinėse pūslelėse. Taip pat, taikant konfokalinę mikroskopiją ir FLIM su laike koreliuota pavienių fotonų skaičiavimo įranga nustatyta, kad ląstelių viduje dažas neagreguoja ir pasižymi monoeksponentiniu fluorescencijos gesimu [3].

Rezultatai parodė, kad 93 μM cisplatinos poveikis beveik nepakeitė lipidinių pūslelių poliškumo, kadangi vidutinė fluorescencijos gyvavimo trukmė ( $\tau_{\text{vid}}$ ) ląstelėse paveiktose su cisplatina ( $\tau_{\text{vid}} = 1483$  ps) išliko panaši į išmatuotą nepaveiktose ląstelėse ( $\tau_{\text{vid}} = 1487$  ps). Tuo tarpu, 7,2 nM paklitakselio poveikis lėmė vėžinių ląstelių lipidinių pūslelių poliškumo sumažėjimą ( $\tau_{\text{vid}} = 1608$  ps). Taip pat, išbandyta didesnė paklitakselio koncentracija: po 6 val. poveikio su 5 μM paklitakselio buvo stebimas ženklus lipidinių pūslelių poliškumo padidėjimas ( $\tau_{\text{vid}}$  sutrumpėjo iki 1310 ps) [3]. Lipidinių pūslelių poliškumo pokyčiai rodo, kad palyginti mažos paklitakselio koncentracijos ne tik stabilizuoja mikrovamzdelius, tačiau paveikia ir lipidines pūsleles. Vadinas, poliškumui jautrūs fluoroforai, kaip BP-OC<sub>16</sub> TP2, gali padėti geriau suprasti chemoterapinių vaistų citotoksiškumo principus ir vėžinių ląstelių atsaką į šių vaistų poveikį.

*Reikšminiai žodžiai: chemoterapija, vėžinės ląstelės, lipidinės pūslelės, poliškumas, BODIPY, FLIM.*

### Literatūra

- [1] A. K. Cotte et al., Nat Commun, **9**, 322 (2018).
- [2] K.-N. Wang et al., Angewandte Chemie International Edition, **60**, 15095–15100 (2021).
- [3] R. Žvirblis et al., J. Mater. Chem. B, **11**, 3919–3928 (2023).