

Retaisiais žemių metalais legiruotos nanodalelės tikslinei navikų teranostikai

Rare-earth doped metal nanoparticles for targeted cancer theranostics

Greta Butkienė¹, Artiom Skripka^{2,3}, Alėja Marija Daugėlaitė^{1,4}, Vilius Poderys¹, Simona Steponkienė¹,
Evelina Kazlauskė^{1,5}, Riccardo Marin^{3,7,8}, Ilona Uzielienė⁶, Dainius Daunoravičius⁴,
Daniel Jaque³, Fiorenzo Vetrone², Ričardas Rotomskis^{1,9}, Vitalijus Karabanovas^{1,4}

¹Biomedicininės fizikos laboratorija, Nacionalinis vėžio institutas, Vilnius, Lithuania

²Centre Énergie, Matériaux et Télécommunications, Institut National de la Recherche Scientifique, Université du Québec, Varennes, QC, Kanada

³Nanomaterials for Bioimaging Group (nanoBIG), Departamento de Física de Materiales, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madridas, Ispanija

⁴Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva

⁵Chemijos ir bioinžinerijos fakultetas, Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Vilnius, Lietuva

⁶Regeneracinės medicinos skyrius, VMTI Inovatyvios medicinos centras, Vilnius, Lietuva

⁷Institute for Advanced Research in Chemical Sciences, Universidad Autónoma de Madrid, Madridas, Ispanija

⁸Nanomaterials for Bioimaging Group (nanoBIG), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Ramón y Cajal, Madridas, Ispanija

⁹Biofotonikos grupė, Lazerinių tyrimų centras, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva
greta.jarockyte@nvi.lt

Onkologiniai susirgimai dėl savo heterogeniškumo ir kompleksiško vis dar išlieka viena sudėtingiausiai gydomų ligų. Vienas iš mažiau agresyvių gydymo būdų yra fotosensibilizuota navikų terapija (FNT), jos metu į organizmą suleidžiamas fotosensibilizatorius (FS), kuris organizmui yra netoksiškas, o toksinis poveikis ląstelėms pasireiškia tik apšvietus tam tikro bangos ilgio šviesa. Nors yra sukurta nemažai FS, dauguma jų sužadinami regimajai šviesai, kuri negali giliai prasiskverbti į audinius. Ilgesnių bangų šviesos energijos nepakanka fotocheminių reakcijų iniciavimui bei aktyvių deguonies formų susidarymui. Šiuo metu naudojami FS nepasižymi selektyviu susikaupimu ir pacientai po procedūros ilgą laiką būna jautrūs šviesos poveikiui.

Siekiant išspręsti paminėtas problemas, ieškoma nanodalelių, kurios galėtų būti naudojamos kaip diagnostiniai žymenys, taip pat kaip FS nešikliai, pagerinantys dabar naudojamų junginių selektyvumą. Dideliu proveržiu galima laikyti retaisiais žemių metalais legiruotų apkonvertuojančių sistemų atradimą. Nors apkonversijos reiškinys yra žinomas seniai, tačiau tik sukūrus biosuderinamas apkonvertuojančias nanodaleles (AKND) yra įmanoma jį praktiškai realizuoti ir panaudoti biomedicininiais tikslais. Būdamos netoksiškos, turėdamos didelį anti-Stokso poslinkį bei plačią emisiją raudonojoje ir infraraudonojoje (IR) srityse, AKND gali būti pritaikomos navikų diagnostikoje ir terapijoje. Apjungus AKND ir FS, galima sukurti sistemas, kurių diagnostinė ir terapinė funkcijos būtų atskirtos viena nuo kitos ir valdomos skirtingo bangos ilgio šviesa [1]. Toks atskyrimas leidžia užtikrinti, kad atliekant naviko diagnostiką nevyks jokie papildomi procesai.

Mūsų darbe siekiant praplėsti FS panaudojimo ribas, buvo sukurtas kompleksas, sudarytas iš daugiasluoksnės AKND, (LiLuF₄:Nd³⁺/LiLuF₄/LiYbF₄:Er³⁺/LiLuF₄), bei antros kartos FS chlorino e6 (Ce6). Žadinant kompleksą 793 nm bangos ilgio spinduliuote gaunama emisija IR

spektrinėje srityje, o naudojant 980 nm sužadinamą vyksta apkonversijos procesas, emituojama šviesa UV, regimojoje ir IR srityse. Išspinduliuota UV ir mėlyna šviesa yra sugerama Ce6 molekulės, vyksta fotosensibilizacijos reakcija ir generuojamas singuletinis deguonis. Savo tyrimuose parodėme, kad toks kompleksas susikaupia ląstelėse ir yra biosuderinamas.

Tačiau nanodarinių prasiskverbimas audiniuose yra ribotas [2]. Buvo parodyta, kad navikus pasiekia tik 0,7 % intraveniniu būdu suleistų nanodalelių [3]. Šiai problemai spręsti savo darbe pasitelkėme mezenchiminės kamieninės ląsteles (MKL), kurios dėl savo savybių yra linkusios migruoti į navikinius audinius. Parodėme, kad MKL gali sukaupti ir pernešti AKND-Ce6 kompleksą link vėžinių ląstelių.

Galiausiai, siekiant gauti terapinį poveikį buvo ištirtas galimas komplekso FNT efektyvumas *in vitro* ląstelių monosluoksninių ir sferoidų modeliuose. Po poveikio 980 nm lazerio spinduliuote buvo atliktas ląstelių dažymas fluorescenciniais gyvybingumo dažais. Tyrimų rezultatai parodė, kad žadinant 980 nm lazeriu yra pastebimas fototoksinis poveikis vėžinėms ląstelėms. MKL pagerina komplekso patekimą į sferoidų vidų, dėl to sukeliamas didesnis poveikis vėžinėms ląstelėms.

Mūsų darbe tirta teranostinio komplekso ir MKL apjungimas turi potencialo praplėsti FNT taikymo galimybes ir pagerinti onkologinių susirgimų gydymą.

Finansavimą skyrė Lietuvos mokslo taryba (LMTLT), sutarties Nr. S-MIP-22-31.

Reikšminiai žodžiai: teranostika, mezenchiminės kamieninės ląstelės, nanodalelių nunešimas į naviką.

Literatūra

- [1] Skripka et al. *Advanced functional materials*. 2019, 29(1), 1-12.
- [2] Jarockyte et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2018;1862(4):914-23.
- [3] Dai et al. *ACS Nano*, vol. 12, pp. 8423-8435, 2018.