

Nanocząstki platyny a leki przeciwnowotworowe – analiza oddziaływań i aktywności biologicznej

mgr Marcin Zakrzewski

Nowotwory to jedne z najgroźniejszych chorób XXI wieku. Tylko w 2022 zdiagnozowano je u prawie 20 milionów osób, jednocześnie, tego samego roku, z ich powodu zmarło prawie 10 milionów ludzi. Co więcej, według najnowszych prognoz, zapadalność na tę chorobę będzie dalej wzrastać i do 2050 osiągnie blisko 35 milionów nowych zachorowań rocznie, niezależnie od poziomu wskaźnika rozwoju społecznego (HDI) danego kraju. Pomimo znacznego rozwoju terapii przeciwnowotworowych na przestrzeni ostatnich lat, chemioterapia wciąż pozostaje jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia. Niestety, pomimo swojej skuteczności, jej stosowanie nie jest obojętne wobec komórek nienowotworowych, prowadząc do skutków ubocznych, w tym tak poważnych jak toksyczność wobec przewodu pokarmowego, mielosupresja, czy kardiotoxyczność. Ponadto, długotrwałe stosowanie chemioterapii często prowadzi do rozwoju lekooporności, co obniża skuteczność terapii. Z tego powodu poszukiwanie czynników modulujących, które mogłyby zwiększyć skuteczność i/lub selektywność działania leków przeciwnowotworowych ma kluczowe znaczenie. Wśród proponowanych kandydatów są nanocząstki, które definiuje się jako cząstki o rozmiarach od 1 do 100 nm. Dzięki swoim właściwościom fizykochemicznym, takim jak zróżnicowany rozmiar, kształt, skład oraz możliwa funkcjonalizacja powierzchni, nanocząstki znajdują zastosowanie w wielu dziedzinach nauki. Oprócz ich własnej aktywności przeciwnowotworowej, wykazują również znaczny potencjał jako modyfikatory aktywności leków przeciwnowotworowych, a także jako istotny czynnik składnik systemów dostarczania leków, których intencją jest zwiększenie skuteczności i selektywności terapii.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena, czy nanocząstki platyny (PtNPs), o zdefiniowanych średnicach 5, 30, 50 i 70 nm, oddziałują z trzema lekami przeciwnowotworowymi: daunorubicyną (DAU) i idarubicyną (IDA), należącymi do grupy antybiotyków antracyklinowych, oraz mitomycyną C (MMC), reprezentantem grupy antybiotyków alkilujących. Dodatkowym celem tych badań było określenie, czy takie interakcje wpływają na aktywność biologiczną badanych substancji czynnych (API). Aby zrealizować te zadania, zastosowano szerokie spektrum metod fizykochemicznych i biologicznych. Charakterystyka fizykochemiczna obejmowała spektroskopie fluorescencyjną, spektroskopie w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), spektroskopie bliskiej podczerwieni (NIR), izotermiczną kalorymetrię miareczkową (ITC) oraz różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). Ponadto, wielkość cząstek i ich potencjalną agregację oceniono z wykorzystaniem dynamicznego rozpraszania światła (DLS), analizy śledzenia nanocząstek (NTA) oraz mikroskopii sił atomowych (AFM). Aktywność biologiczną oceniono przy użyciu testu mutagenności Amesa z wykorzystaniem szczepów *Salmonella enterica* serowar Typhimurium TA98 i TA102 w celu sprawdzenia wpływu PtNPs na potencjał mutageny DAU, IDA oraz MMC. W dodatku przeprowadzono testy cytotoxyczności *in vitro* w dwóch modelach: porównanie wpływu PtNPs na DAU wobec zdrowych komórek HaCaT i nowotworowych komórek MelJuSo, oraz porównanie wpływu PtNPs na IDA i MMC wobec dwóch linii nowotworów piersi, SK-BR-3 i MCF-7.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że PtNPs oddziałują ze wszystkimi analizowanymi lekami przeciwnowotworowymi, chociaż charakter i siła tych oddziaływań różniły się w zależności od związku. Analizy termodynamiczne wykazały endotermiczny charakter interakcji, wyraźnie sugerując, że oddziaływania te są napędzane entropowo. Badania spektroskopowe dodatkowo potwierdziły zmiany w środowisku chemicznym badanych leków w połączeniu z PtNPs, natomiast wygaszanie fluorescencji wskazywało na bliskie oddziaływania w układach PtNPs-antracyklina. Co istotne, zaobserwowane interakcje wpływały na aktywność biologiczną badanych związków, ogólnie skutkując obniżeniem potencjału mutagennego, a w kilku układach eksperymentalnych prowadząc do zwiększenia cytotoxyczności leku, jednakże siła i kierunek tych efektów różniły się w zależności od leku, średnicy nanocząstek, i stężenia obu składników.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej wskazują, że nanocząstki platyny stanowią interesującą i obiecującą platformę do modulacji aktywności leków przeciwnowotworowych, i mogą stanowić podstawę do opracowania strategii terapeutycznych wspomaganych nanocząstkami.