

Terapija kancera pomoću svetla: nanočestice na bazi TiO₂ kao nanonosai lekova

Todor Cvetanović

Peta beogradska gimnazija i Regionalni centar za talente Beograd II, E-mail: cvetanovictodor@gmail.com

Mentor: Marijana Petković, Dr. Rer. Nat, naučni savetnik Instituta za nuklearne nauke VINČA, Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

1. Uvod

Fotodinamička terapija (FDT) uključuje unos neaktivnog medikamenta, ili sistema na bazi nosač-lek, koji se mogu aktivirati pomoću osvetljavanja ciljanog tkiva. Ovakav vid terapije izaziva kaskadu fotohemijskih i fotobioloških procesa koji uslovljavaju nepovratnu štetu tumorskog tkiva, uz minimalno oštećenje okolnog, zdravog tkiva [1]. Različiti medikamenti su se oprobali u ulozi fotoosetljivog agensa, tj. fotosenzitajzera. Naše prethodno istraživanje je pokazalo da se nanočestice na bazi TiO₂ u kombinaciji sa kompleksom rutenijuma mogu koristiti kao fotoreaktivan nanokompozitni sistem (NKS) kao tretman A375 ćelijske linije melanoma čoveka. Kinetika otpuštanja kompleksa rutenijuma se može pospešiti osvetljavanjem UV svetlošću, ali se može i inhibirati vidljivom svetlošću, i na ovaj način se može vršiti kontrolisana dostava medikamenta. Ovo je u korelaciji sa ćelijskom citotoksičnošću. Međutim, druga istraživanja, su pokazala da transport nanočestica u ćeliju zavisi od njihove veličine i oblika [2]. Imajući sve ovo u vidu, **cilj ovog istraživanja je bio ispitavnje razlike u citotoksičnosti nanočestica TiO₂ različitih dimenzija i oblika na tri različite ćelijske linije raka nakon ozračivanja UV svetlom.**

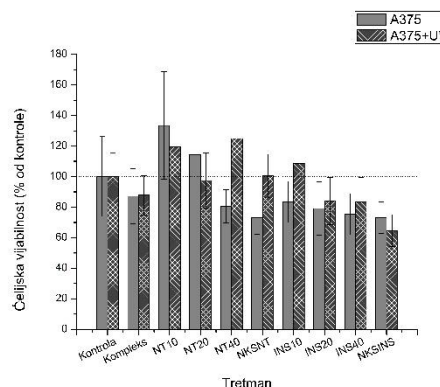
2. Materijal i metode

Kompleks cis-dihlorobis (2,2'-bipiridil-4,4'-dikarboksilna kiselina) rutenijum(II) je sintetisan i kasnije okarakterisan pomoću FT-IR, UV/VIS spektroskopije i MALDI TOF masene spektrometrije [3]. Nanotube TiO₂ (NT) i izduženi nanosferoidi (INS) su sintetisani modifikovanom hidrotermalnom procedurom i okarakterisani TEM-om i XRD-om. Prvo je NKS pripremljen i nanočestice vezane za kompleks su izdvojene od slobodnih nevezanih molekula centrifugiranjem, a zatim je snimljen UV/VIS spektar supernatanta. *In vitro* test otpuštanja kompleksa iz NKS-a je izveden. Korišćene su sledeće humane ćelijske linije, nabavljene od ATCC-a: A375-melanom, PANC1-rak pankreasa i SKBR3-rak dojke. Status oksidativnog stresa u tretiranim ćelijama je procenjen pomoću MDA esej. Citotoksičnost ćelija, nakon njihove inkubacije sa nanočesticama i NKS-om, u mraku, ali i pod UV svetlom je određena SRB esejem.

3. Rezultati i diskusija

Dobijeni spektri rutenijumovog kompleksa su potvrdili da proizvod osjetljive sinteze, pod mrakom i inertnom atmosferom, nije izomerizovao, ali su nam spektri i ukazali na mogući uticaj zračenja na kompleks. TEM i XRD sintetisanih nanočestica su pokazali njihovu strukturu. Efikasnost vezivanja leka je procenjena na (62±2)%, dok je efikasnost punjenja nanočestica bila (18.5±0.5)%, što je manje u odnosu na eksperimente sa koloidnim nanočesticama [1, 2]. Pri testiranju na A375 ćelijskoj liniji, dobijena je najefikasnija citotoksičnost nakon UV zračenja

INS napunjenih kompleksom (Grafik 1). Kada su ćelije tretirane individualnim komponentama NKS-a, nije bilo značajne promene u citotoksičnosti u poređenju sa kontrolom. Ovi rezultati su u korelaciji sa koncentracijom MDA.



Grafik 1. Ćelijska vijabilnost A375 linije nakon inkubacije sa NT, INS i NKS-om obe vrste nanočestica. Levi stubići predstavljaju ćelijsku vijabilnost bez ozračivanja, dok su desni stubići sa UV zračenjem.

4. Zaključak

Ovi eksperimenti predstavljaju važan korak ka optimizaciji FDT pomoću novih fotoosetljivih agenasa i medikamenata. Rezultati dobijeni od NT i INS, kao potencijalnih fotoosetljivih nanonosai lekova na bazi metala, ukazuju na njihovu nižu citotoksičnost u poređenju sa prethodnim rezultatima dobijenim za koloidne nanočestice. Takođe, rezultati dobijeni na drugim dvema ćelijskim linijama, pokazuju stimulišuće dejstvo nanočestica na rast ćelija, te je neophodno sprovesti dodatna istraživanja. Dalja istraživanja su neophodna da bi se utvrdila lokalizacija NKS-a, kako bi se nedvosmisleno razjasnili mehanizmi delovanja NKS-a, kao i vrste tumora protiv kojih je ovaj sistem najefikasniji. Na osnovu dosadašnjih rezultata, možemo pretpostaviti da su se nanočestice grupisale i lokalizovale na površini ćelija, kao i da je citotoksičnost postignuta reaktivnim kiseoničnim vrstama, tj. oksidativnim stresom.

5. Reference

1. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic Therapy. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(12):889-905.
2. Nešić M, Žakula J, Korićanac L, Stepić M, Radoičić M, Popović I, et al. Light controlled metallo-drug delivery system based on the TiO₂-nanoparticles and Ru-complex. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2017;347:55-66.
3. Nazeeruddin MK, Zakeeruddin SM, Humphry-Baker R, Jirousek M, Liska P, Vlachopoulos N, et al. Acid-Base Equilibria of (2,2'-Bipyridyl-4,4'-dicarboxylic acid)ruthenium(II) Complexes and the Effect of Protonation on Charge-Transfer Sensitization of Nanocrystalline Titania. Inorg Chem. 1999;38(26):6298-305.