

Mianem nowotworu określa się grupę chorób objawiających się niekontrolowanym wzrostem komórek ciała oraz ich przemieszczaniem się z miejsca pierwotnego w postaci przerzutów. Choroba nowotworowa jest jednym z wyzwań opieki zdrowotnej oraz światowej ekonomii będącym przyczyną około ośmiu milionów zgonów rocznie oraz strat przekraczających bilion USD. Sukces w walce z rakiem zależy od jego szybkiej diagnozy, ale także efektywnego leczenia. Jeżeli istnieje szansa jednoczesnego diagnozowania i leczenia choroby za pomocą tego samego materiału, to oczywiste jest poszukiwanie właśnie takich rozwiązań.

Nanomateriały, o rozmiarach 1-100 nm, posiadają szereg właściwości chemicznych i/lub fizycznych, które czyni je atrakcyjnymi narzędziami onkologicznymi zarówno w diagnostyce, jak i terapii. Metalonanomateriały (MNMs, ang. metal-based nanomaterials) zajmują szczególnie pozycję w tej grupie. Dzięki ich unikatowym właściwościom materiałowym i fizykochemicznym, zależnym od rozmiarów, mogą być stosowane do obrazowania oraz efektywniejszej radioterapii oraz terapii fotothermalnej zmienionych tkanek. Zaproponowano zastosowanie MNMs jako nośników leków przeciwnowotworowych (oraz genów). Dowiedziono także w testach in-vitro, że MNMs wykazują właściwości przeciwnowotworowe. Wśród MNMs o zastosowaniu terapeutyczno-diagnostycznym w szczególności zajmują nanocząstki (GNPs, ang. gold nanoparticles) i nanopręty (GNRs, ang. gold nanorods) złota oraz kropki kwantowe (QDs, ang. quantum dots). Pomimo że materiały te są z sukcesem stosowane w testach in-vivo na zwierzętach, jak do tej pory nieznaną są ich wewnętrzne trzkomórkowe zmiany specyficzne, a formy metali nie zostały zidentyfikowane. Nie została również poznana rola w tych procesach różnych związków wielko- i małowadeczkowych wchodzących w skład cytozolu komórkowego. Lepsze zrozumienie mechanizmów działania MNMs w komórkach nowotworowych przyspieszy ich zastosowanie w badaniach klinicznych. Ponadto istnieje uzasadniona potrzeba sprawdzenia wpływu rozmiaru, kształtu, modyfikacji powierzchni MNMs na ich pobieranie, wewnętrzne trzkomórkowe rozmieszczenie oraz specyfikację w komórkach nowotworowych. Zdobyta wiedza może być przydatna w projektowaniu efektywniejszych terapeutyczno-diagnostycznych MNMs.

Głównym celem proponowanego projektu jest opracowanie zaawansowanych metod analitycznych, z zastosowaniem rozdzielania elektroforetycznego oraz detekcji spektrometrii mas, do przedklinicznego charakteryzowania przemian wybranych terapeutyczno-diagnostycznych MNMs w komórkach nowotworowych. Otrzymane wyniki przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat istotnych procesów biologicznych, w których MNMs biorą udział wewnątrz komórki. Opracowane metody i uzyskana wiedza nie będą nastawione na zastosowanie komercyjne. Pozwoli na: scharakteryzowanie form specyficznych metali po pobraniu MNMs do komórek nowotworowych, zbadanie rozmieszczenia tych form oraz prawdopodobnego ich łączenia z celami w zależności od rozmiaru, kształtu, modyfikacji powierzchni, jak również rzeczywistej formy MNMs, w której dostają się do komórki. Zarysowanie mechanizmu działania MNMs może przyspieszyć ich zakwalifikowanie do badań klinicznych, a także przyczyni się do opracowania skuteczniejszych materiałów stosowanych w diagnostyce i terapii nowotworów.

W ramach projektu planowanych jest pięć zadań badawczych, realizowanych za pomocą trzech technik: ICP-MS (spektrometria mas z jonizacją w plazmie sprężonej indukcyjnie; poprzedzona etapem ultrawirowania próbek lub wydzielenia form specyficznych) – do oznaczenia zawartości MNMs (metalów) w komórkach, przedziałach komórkowych oraz połączeniach z DNA; CE-ICP-MS (elektroforeza kapilarna połączona z ICP-MS) – do charakteryzowania wewnętrznej specyfikacji MNMs oraz monitorowania ich przemian w zależności od czasu inkubacji; CE-ESI-MS/MS (CE połączona z tandemową spektrometrią mas z jonizacją poprzez elektrorozpraszanie) – do identyfikacji form MNMs połączonych z białkami cytoplazmatycznymi za pomocą postępowania metaloproteomicznego typu "shotgun". Podczas analiz badany będzie wpływ stosowanej formy MNMs (wolnej lub w postaci połączonej z białkami surowicy krwi ludzkiej) na stopień ich pobierania i wewnętrzne trzkomórkowe specyfikacje.

Usytuowanie projektu na pograniczu chemii, biologii i medycyny, pozwala na poszerzenie podstawowej wiedzy w mało dotychczas poznanej obszarze zastosowania MNMs w terapiach przeciwnowotworowych. Według naszej wiedzy, technika CE-ESI-MS zostanie użyta do badania MNMs po raz pierwszy. Wyniki projektu przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów, dzięki którym wybrane MNMs ujawniają swoje właściwości diagnostyczno-terapeutyczne. W dłuższej perspektywie mogą posłużyć one do projektowania efektywniejszych MNMs, stosowanych zarówno w diagnozowaniu, jak i leczeniu choroby nowotworowej.