

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 1 na 6 zgonów jest efektem zmian nowotworowych w organizmie człowieka. Główny wysiłek naukowców skierowany jest na wczesną diagnozę, prewencję oraz hamowanie wzrostu guza w miejscu, w którym nowotwór powstał. Mniej uwagi poświęcane jest nowotworom w stadiach zaawansowanych, w których obserwuje się proces przerzutowania komórek, podczas którego dochodzi do rozprzestrzeniania się guzów wtórnych do innych, często odległych, organów, chociaż proces ten odpowiada za około 90 % wszystkich zgonów związanych z zachorowaniami na raka. Utajony proces tworzenia przerzutów może przebiegać równoległe z rozwojem guza pierwotnego. Może być również tak, że komórki posiadające zdolność tworzenia wtórnych nowotworów przedostały się podczas operacji z guza pierwotnego do krwiobiegu powodując późniejsze odległe przerzuty. Komórki te nazywane są krążącymi komórkami nowotworowymi (CTC). CTC można uznać za ważne wskaźniki trwającego procesu przerzutowania guzów złośliwych i stanowią one główny cel proponowanego projektu.

W naszym projekcie proponujemy zastosowanie cząstek magnetycznych pokrytych polimerami jonowymi do wychwytu CTC. Ze względu na ich skład oraz niezwykle małe rozmiary, cząstki te wykazują niezwykle właściwości magnetyczne i są znane jako superparamagnetyczne nanocząstki tlenku żelaza (ang. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles; SPION). Kiedy SPION zostaną związane na powierzchni komórek nowotworowych, mogą posłużyć jako magnetyczne znaczniki dla celów diagnostycznych (kontrast w obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym). Cząstki SPION mogą być również wykorzystane do związania i magnetycznego wychwytu CTC. W obu tych zastosowaniach SPION muszą najpierw zostać selektywnie związane z komórkami nowotworowymi, co oznacza, że równocześnie nie powinny się wiązać z komórkami prawidłowymi. W tym celu planujemy udekorować powierzchnię SPION przeciwciałami (przeciw N-kadherynie oraz przeciw VCAM-1) oraz chemokina CXCL12. Białka te mają specyficzną strukturę, co pozwala na ich specyficzne wiązanie do grup (antygenów lub receptorów) na powierzchni komórek nowotworowych w sposób, który przypomina wzajemne dopasowanie klucza i zamka. Takie układy SPION-przeciwciała lub SPION-chemokina są znane jako układy celowane, gdyż są zaadresowane w sposób selektywny do komórek nowotworowych. Proponowane układy celowane mogą zostać rozwinięte w kierunku tzw. układów teranostycznych wtedy, gdy do powierzchni SPION przyłączony zostanie również lek antynowotworowy (np. pioglitazon). Gdy tak zmodyfikowane nanocząstki znajdą i selektywnie zwiążą CTC, mogą one 1) być obserwowane z wykorzystaniem metod magnetycznych (JRM) oraz 2) zapobiegać namnażaniu się tych komórek lub nawet je zabić. Planujemy również wykorzystanie zamiast leku innego związku, fikocyjaniny. Jest to barwnik uzyskiwany z roślin morskich, który zapobiega wzrostowi komórek nowotworowych i przerzutowaniu. Jednocześnie fikocyjanina emituje silne czerwone światło, które może zostać wykorzystane do optycznej wizualizacji CTC w ciele pacjenta.

Celowane układy SPION mogą zostać również wykorzystane bez dalszych modyfikacji do magnetycznego wychwytu CTC albo w próbce krwi albo w bardziej zaawansowanej konfiguracji, z krwioobiegu (w sposób podobny do hemodializy). Podczas gdy pierwsze podejście pozwoli na określenie źródła przerzutowania (guza pierwotnego), to drugie może pozwolić na usunięcie CTC z krwioobiegu zanim powstaną guzy wtórne, zapobiegając lub przynajmniej opóźniając inwazję nowotworu do innych organów. Magnetyczne usuwanie komórek CTC zostanie również przetestowane przy użyciu powierzchni z przymocowanymi nanorurkami magnetycznymi modyfikowanymi przeciwciałami (HNT wypełnione cząsteczkami SPION).

W projekcie chemicy otrzymają SPION, nadadzą im stabilność w krwioobiegu poprzez pokrycie specjalnie zsyntezowanymi polimerami, udekorują ich powierzchnię przeciwciałami/chemokina CXCL12, a niektóre z tych układów również lekami lub znacznikami pozwalającymi na ich wizualizację. Biochemicy wykonają następnie badania na różnych nowotworowych liniach komórkowych, które wykazują zdolność do przerzutowania w celu określenia zdolności otrzymanych układów SPION do wychwytu i neutralizacji tych komórek. Możliwa toksyczność przygotowanych układów SPION zostanie również przetestowana na komórkach prawidłowych, tak, żeby zapewnić jak największe bezpieczeństwo terapii. Następnie grupa fizyków przeanalizuje magnetyczne właściwości uzyskanych układów SPION oraz opracuje najlepsze stacjonarne i przepływowe warunki do efektywnego wychwytu magnetycznego komórek CTC udekorowanych SPION.

Ten multidyscyplinarny projekt ma na celu opracowanie nowego, zaawansowanego układu opartego o SPION do efektywnego wychwytu CTC, co może pozwolić na lepszą diagnozę oraz zapobieganie, ograniczenie lub przynajmniej opóźnienie procesu przerzutowania u pacjentów z zaawansowanym nowotworem. W niektórych nowotworach, np. raku trzustki, brak jest wczesnych objawów i skutecznych badań przesiewowych, dlatego mamy nadzieję, że proponowany projekt, oparty na badaniach z wykorzystaniem różnych linii komórkowych, zaowocuje nowym, skutecznym narzędziem do wczesnego wykrywania i wychwytu komórek CTC, co znacząco poprawi rokowania pacjentów.