

Účinnosť kombinovanej protinádorovej terapie nasmerovanej pomocou polyamidoamínových dendrimérov

Silvia Tyčiaková¹, Kristína Pavlov^{1,2}, Lucia Bálintová¹, Bunyamin Bulkurcuoğlu^{3,4}, Metin Tulu⁵, Matúš Durdík¹, Pavol Košík¹, Alena Gábelová¹, Sebnem Ercelen³, Miroslava Matúšková¹

¹Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied v. v. i., Bratislava, Slovenská republika

²Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

³TUBITAK MRC Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli, Turecko

⁴Biotechnology Institute, Gebze Technical University, Kocaeli, Turecko

⁵Department of Chemistry, Yildiz Technical University, Istanbul, Turecko

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer, CRC) je celosvetovo jednou z hlavných príčin úmrtí v rámci onkologických ochorení. U významnej časti pacientov dochádza k relapsu ochorenia, metastatickému rozsevu a ich prognóza je nepriaznivá. Je potrebné hľadať nové terapeutické prístupy. Multifunkčné nanonosiče umožňujú ciele podávanie viacerých liečiv súčasne pri zachovaní ich chemicko-fyzikálnych vlastností a biologických funkcií. Dendriméry sú vysoko rozvetvené polymérne nanonosiče s regulovateľnou štruktúrou, vysokým počtom terminálnych funkčných skupín, nízkou viskozitou a dobrou rozpustnosťou. Tieto vlastnosti umožňujú ich využitie aj v biomedicíne a sú testované ako nosiče cielej protinádorovej terapie. V našom projekte sme sa zamerali na vývoj multimodálneho nanoterapeutického systému pre kombinovanú protinádorovú terapiu. Dendriméry na báze polyamidoamínu (PAMAM) sme konjugovali s chemoterapeutikom 5-fluorouracilom (5-FU), inhibítorom históndeacetyláz kyselinou suberoylanilid hydroxámovou (SAHA), plazmidom nesúcim gén TRAIL pre ligand indukujúci apoptózu príbuzný TNF. Pre vizualizáciu nanočastíc bol použitý fluorochróm SiR.

Pripravili sme niekoľko variantov PAMAM dendrimérov, ktoré sa odlišovali veľkosťou a nábojom (pomerom NH₂ a COOH funkčných skupín). Po analýze fyzikálno-chemických vlastností sme u vybraných nanočastíc testovali schopnosť interakcie s nádorovými bunkami aj bunkami získanými zo zdravých tkanív. Pomocou luminiscenčného testu viability buniek sme ukázali, že nanočastice nespôsobujú cytotoxický efekt, pokiaľ nie sú konjugované s terapeutickými molekulami, pozorovali sme mierny genotoxický efekt. Určitú cytotoxicitu vykazovali len dendriméry s vysokým počtom NH₂ skupín, ktoré sú ale dôležité pre interakciu s plazmidovou DNA. Nanočastice veľmi efektívne vstúpili do nádorových buniek a ukázali sa ako vhodné nosiče 5-FU a expresného plazmidu. Pozorovali sme cytotoxický efekt nanočastíc obsahujúcich chemoterapeutikum a/alebo plazmid kódujúci TRAIL. U buniek exprimujúcich „death receptor“ DR4 a DR5 TRAIL indukoval apoptózu. Napriek sľubným výsledkom synergického účinku 5-FU a SAHA, nebolo možné otestovať účinnosť liečiv naviazaných na dendriméry z dôvodu nízkej rozpustnosti častíc obsahujúcich SAHA. Terapeutickú účinnosť sme potvrdili *in vivo* na modeli subkutánnych xenograftov indukovaných bunkovou líniou kolorektálneho karcinómu HCT116. Pomocou *in vivo* zobrazovania sme dokázali akumuláciu dendrimérov v nádoroch, pečeni a obličkách.

Podakovanie

Projekt bol podporený Slovenskou akadémiou vied a Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) v rámci 5. spoločnej výzvy na podávanie výskumných projektov SAV – TÜBİTAK, reg. č. projektu 118S126, (TAcTiCAI) a projektom H2020 VISION (GA 857381).