

Система на основе наночастиц оксида меди в комбинации с восстановителями для индукции окислительного стресса в опухолевых клетках

Научный руководитель – Духинова Марина Сергеевна

Цымбал С.А.¹, Агаджанян Н.А.²

1 - Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: stsimbal3@gmail.com*; 2 - Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: nicoleagadzhanyan@gmail.com*

На сегодняшний день, основным препятствием для успешной химиотерапии опухолей, является приобретение злокачественными новообразованиями лекарственной устойчивости. Различные молекулярные механизмы не только способствуют выживанию опухолевых клеток, но и приводят к рецидивам, а также невозможности продолжения лечения эффективными прежде методами [1]. Окислительный стресс рассматривается как перспективный подход к преодолению решению данной проблемы, так как обеспечивается многообразное воздействие, обуславливающее эффективность подхода. Применение активаторов окислительного стресса способно значительно улучшить результаты терапии в ситуациях, когда другие средства не показаны. В данной работе исследуется эффект генерации активных форм кислорода (АФК) при комбинировании наночастиц оксида меди с агентами-восстановителями. Окислительный стресс, действуя на плазматическую мембрану, вызывает нарушение её проницаемости и быструю гибель независимую от активации каспаз. Этот подход одинаково эффективен и для элиминации клеток с лекарственной устойчивостью.

Синтез наночастиц был проведён методом преципитации, используя нитрат и сульфат меди в качестве прекурсоров. Размер и заряд частиц составляет 80 ± 20 нм и $+15$ мВ соответственно. Цитотоксичность в отсутствие или присутствии N-ацетилцистеина оценена методом МТТ-теста. Гибель развивалась довольно быстро (в первые 6-8 ч) и наблюдалась для многих клеточных культур, таких как хронический миелоидный лейкоз - K562, аденокарцинома кишки - HCT116 и других. Сублиния с приобретённой лекарственной устойчивостью, например, K562/4 (устойчивость к доксорубину) также восприимчива к комбинации. Методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии выявлены изменения морфологии и физиологии митохондрий, а также индукция АФК. Исследование механизмов гибели (окрашивание Аннексином V и пропидий иодидом, анализ клеточного цикла, иммуноблоттинг) позволяет сделать вывод о каспазозависимом механизме клеточной гибели, ассоциированном с нарушением целостности плазматической мембраны. Изучение электрохимических взаимодействий в бесклеточной системе выявило высокую способность N-ацетилцистеина восстанавливать одно- и двухвалентную медь, а кроме того, нарушать проницаемость искусственных мембран. Масс-спектрометрический анализ выявил формирование цистеиновых димеров, соединённых дисульфидными связями как продукт данной реакции.

Дальнейшее развитие проекта будет направлено на модификацию наночастиц органическими лигандами с целью повышения их биосовместимости, а также улучшения фармакологически значимых характеристик (фармакокинетики, фармакодинамики, стабильности, таргетного действия). Эксперименты на животных позволят охарактеризовать поведение частиц и выявить эффективность комбинации в условиях организма.

Источники и литература

- 1) 1) Holohan C. et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm //Nature Reviews Cancer. – 2013. – Т. 13. – №. 10. – С. 714-726.