



Kraków, 27 maja 2021

## Badania mechaniki komórek czynią chemioterapię bardziej przyjazną

Komórki nowotworów złośliwych łatwiej niż prawidłowe ulegają mechanicznym deformacjom, co umożliwia im migrację w organizmie. W Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie zbadano własności mechaniczne komórek raka prostaty poddanych działaniu najczęściej stosowanych leków antynowotworowych. Zdaniem badaczy, obecne leki można stosować efektywniej i w mniejszych dawkach.

W przypadku raka kluczowym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu przerzutów jest zdolność komórek nowotworowych do ulegania deformacjom mechanicznym. W Instytucie Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie badania nad własnościami mechanicznymi komórek są prowadzone od ćwierć wieku. Najnowsze prace, zrealizowane w kooperacji z Katedrą Biochemii Lekarskiej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (CM UJ), dotyczyły kilku leków obecnie używanych w chemioterapii raka prostaty, a konkretnie ich wpływu na własności mechaniczne komórek nowotworowych. Wyniki napawają optymizmem: wszystko wskazuje na to, że dawki niektórych leków będzie można zmniejszyć bez ryzyka obniżenia skuteczności ich działania.

Chemioterapia to wyjątkowo brutalny atak nie tylko na komórki nowotworowe pacjenta, ale na wszystkie komórki jego organizmu. Stosując ją lekarze mają nadzieję, że bardziej wrażliwe komórki nowotworu zginą zanim zaczną ginąć komórki zdrowe. W tej sytuacji kluczowego znaczenia nabiera wiedza, jak dobrać lek optymalny w danym przypadku oraz jak ustalić jego minimalną dawkę, która z jednej strony zagwarantuje skuteczność działania, z drugiej zaś pozwoli zminimalizować negatywne skutki terapii.

Fizycy z IFJ PAN już w 1999 roku wykazali, że komórki nowotworowe łatwiej się deformują mechanicznie. W praktyce fakt ten oznacza, że z większą efektywnością mogą się przeciskać przez wąskie naczynia układów krwionośnego i/lub limfatycznego.

*„O mechanicznych własnościach komórki decydują takie elementy jej cytoszkieletu jak badane przez nas mikrotubule zbudowane z białka tubuliny, filamenty aktynowe z aktyny oraz filamenty pośrednie tworzone z białek typu keratyna czy wimentyna”, mówi prof. dr hab. Małgorzata Lekka z Zakładu Badań Mikroukładów Biofizycznych IFJ PAN i uzupełnia: „Pomiary biomechaniczne komórek prowadzimy za pomocą mikroskopu sił atomowych. W zależności od potrzeb, możemy sondą słabiej lub mocniej naciskać na komórkę i w ten sposób otrzymujemy odpowiedź mechaniczną pochodzącą od struktur leżących albo przy jej powierzchni, czyli przy błonie komórkowej, albo głębiej, nawet przy jądrze komórkowym. Jednak aby otrzymać informację o skutkach działania leku, musimy ocenić, jaki wkład do własności mechanicznych komórki wnoszą poszczególne rodzaje włókien cytoszkieletu”.*

W obecnie raportowanych wynikach krakowscy fizycy przedstawili eksperymenty z użyciem komercyjnie dostępnej linii ludzkich komórek raka prostaty DU145. Linie tę wybrano z uwagi na jej odporność na działanie leków. Wystawione na długotrwały wpływ leków, komórki te po pewnym czasie uodparniają się na działanie leków i nie tylko nie umierają, ale nawet zaczynają się dzielić.

*„Skoncentrowaliśmy się na efektach działania trzech często stosowanych leków: winfluniny, kolchicyny i docetakselu. Wszystkie oddziałują na mikrotubule, co jest pożądane z uwagi na fakt, że to właśnie te włókna są istotne przy podziale komórki. Docetaksel stabilizuje mikrotubule, zatem zwiększa też sztywność komórek nowotworu i utrudnia im migrację w organizmie. Pozostałe dwa leki destabilizują mikrotubule, komórki nowotworowe mogą więc migrować, jednak z uwagi na zaburzone funkcje cytoszkieletu nie są w stanie się dzielić”, mówi doktorant Andrzej Kubiak, pierwszy autor artykułu opublikowanego na łamach prestiżowego czasopisma naukowego „Nanoscale”.*

Krakowscy naukowcy analizowali żywotność i własności mechaniczne komórek po 24, 48 i 72 godzinach od poddania ich działaniu leków, przy czym okazało się, że największe zmiany są obserwowane trzy dni od ekspozycji na lek. Badania pozwoliły ustalić dwa stężenia leków: wyższe, które niszczyło komórki, oraz niższe, przy którym komórki co prawda przeżywały, lecz ich własności mechaniczne okazały się być zmienione. Z oczywistych względów szczególnie interesujące było to, co się działo z komórkami w ostatnim z wymienionych przypadków. Precyzyjna interpretacja części wyników wymagała zastosowania szeregu narzędzi, takich jak mikroskop konfokalny czy cytometria przepływowa. Ich użycie było możliwe dzięki współpracy z Instytutem Farmakologii PAN w Krakowie, Zakładem Biologii Komórki na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ oraz Uniwersytetem w Mediolanie (Department of Physics, Università degli Studi di Milano).

*„Od pewnego czasu wiadomo, że gdy dochodzi do uszkodzeń mikrotubul, część ich funkcji przejmują włókna aktynowe. Połączenie pomiarów własności mechanicznych komórek z obrazami z mikroskopów konfokalnego i fluorescencyjnego pozwoliło nam zaobserwować ten efekt. Byliśmy w stanie dokładnie ustalić obszary w komórce, na które działa dany lek, oraz zrozumieć, jak przebiegają zmiany jego wpływu w czasie”, podkreśla doktorant Kubiak.*

Z badań krakowskich fizyków płyną praktyczne wnioski. Na przykład wpływ winfluniny jest wyraźnie widoczny w obszarze jądrowym, lecz jest kompensowany przez włókna aktynowe. W rezultacie komórka pozostaje wystarczająco sztywna, by mogła się dalej namnażać. Z kolei po 48 godzinach od podania leku najlepiej widać efekty działania docetakselu, jednak głównie na obrzeżach komórek. Fakt ten także informuje o wzroście roli włókien aktynowych i oznacza, że terapię należałoby wesprzeć jakimś lekiem działającym właśnie na te włókna.

*„Do tej pory niewiele było badań nad skutecznością małych stężeń leków antynowotworowych. My pokazujemy, że zagadnieniem naprawdę warto się zainteresować. Jeśli bowiem dobrze zrozumieemy mechanizmy działania poszczególnych leków, możemy zachować – a niekiedy wręcz zwiększyć – ich dotychczasową skuteczność przy jednoczesnym zmniejszeniu skutków ubocznych chemioterapii. W ten sposób chemioterapia może stać się bardziej przyjazna pacjentowi, co powinno wpłynąć nie tylko na jego zdrowie fizyczne, ale i na nastawienie psychiczne, tak potrzebne w walce z rakiem”, podsumowuje prof. Lekka.*

*Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie prowadzi badania podstawowe i aplikacyjne w obszarze fizyki oraz nauk pokrewnych. Główna część działalności naukowej Instytutu koncentruje się na badaniu struktury materii, w tym własności oddziaływań fundamentalnych od skali kosmicznej po cząstki elementarne. Częścią Instytutu jest nowoczesne Centrum Cyklotronowe Bronowice, unikalny w skali europejskiej ośrodek, obok badań naukowych zajmujący się terapią protonową nowotworów. IFJ PAN prowadzi też cztery akredytowane laboratoria badawcze i pomiarowe. Wyniki badań – obejmujących fizykę i astrofizykę cząstek, fizykę jądrową i oddziaływań silnych, fizykę fazy skondensowanej materii, fizykę medyczną, inżynierię nanomateriałów, geofizykę, biologię radiacyjną i środowiskową, radiochemię, dozymetrię oraz fizykę i ochronę środowiska – są każdego roku przedstawiane w ponad 600 artykułach publikowanych w recenzowanych wysoko punktowanych czasopismach naukowych. Corocznie Instytut jest organizatorem lub współorganizatorem wielu międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych oraz szeregu seminariów i innych spotkań naukowych. IFJ PAN jest członkiem Krakowskiego Konsorcjum Naukowego „Materia-Energia-Przyszłość”, któremu, na lata 2012-2017, nadany został status Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW). Wiele projektów i przedsięwzięć realizowanych przez Instytut jest wpisanych na Polską Mapę Infrastruktury Badawczej (PMIB). Instytut zatrudnia ponad pół tysiąca pracowników. Komisja Europejska przyznała IFJ PAN prestiżowe wyróżnienie „HR Excellence in Research” jako instytucji stosującej zasady „Europejskiej Karty Naukowca” i „Kodeksu Postępowania przy rekrutacji pracowników naukowych”. W klasyfikacji MNiSW Instytut został zaliczony do najwyższej kategorii naukowej A+ w grupie nauk ścisłych i inżynierskich.*

#### **KONTAKT:**

mgr **Andrzej Kubiak**  
Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk  
tel.: +48 12 6628196  
email: [andrzej.kubiak@ifj.edu.pl](mailto:andrzej.kubiak@ifj.edu.pl)

prof. dr hab. **Małgorzata Lekka**  
Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk  
tel.: +48 12 6628271  
email: [malgorzata.lekka@ifj.edu.pl](mailto:malgorzata.lekka@ifj.edu.pl)

#### **PUBLIKACJE NAUKOWE:**

*„Stiffening of DU145 prostate cancer cells driven by actin filaments – microtubule crosstalk conferring resistance to microtubule-targeting drugs”*

A. Kubiak, M. Chighizola, C. Schulte, N. Bryniarska, J. Wesołowska, M. Pudełek, M. Lasota, D. Ryszawy, A. Basta-Kaim, P. Laidler, A. Podestà, M. Lekka  
Nanoscale, 2021, 13, 6212  
DOI: 10.1039/d0nr06464e

#### **POWIĄZANE STRONY WWW:**

<https://www.ifj.edu.pl/dept/no5/nz55/>

Strona Zakładu Badań Mikroukładów Biofizycznych IFJ PAN.

<https://los.ifj.edu.pl/>

Strona Laboratorium Obrazowania Spektroskopowego IFJ PAN.

<http://www.ifj.edu.pl/>

Strona Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk.

<http://press.ifj.edu.pl/>

Serwis prasowy Instytutu Fizyki Jądrowej PAN.

#### **MATERIAŁY GRAFICZNE:**

**IFJ210527b\_fot01s.jpg**

**HR:** [http://press.ifj.edu.pl/news/2021/05/27/IFJ210527b\\_fot01.jpg](http://press.ifj.edu.pl/news/2021/05/27/IFJ210527b_fot01.jpg)

Element z sondą próbkującą (podświetlony) w mikroskopie sił atomowych (AFM) znajdującym się na wyposażeniu Laboratorium Obrazowania Spektroskopowego Instytutu Fizyki Jądrowej PAN. (Źródło: IFJ PAN)

**IFJ210527b\_fot02s.jpg**

**HR:** [http://press.ifj.edu.pl/news/2021/05/27/IFJ210527b\\_fot02.jpg](http://press.ifj.edu.pl/news/2021/05/27/IFJ210527b_fot02.jpg)

Doktorant Andrzej Kubiak przy mikroskopie sił atomowych. (Źródło: IFJ PAN)