



Kraków, 26 czerwca 2024

Nanocząstki złota zabijają nowotwory – ale nie tak, jak myśłano

Drobiny złota o rozmiarach miliardowych części metra są zabójcze dla komórek nowotworowych. Fakt ten był znany od dłuższego czasu, podobnie jak prosta zależność: komórki miały ginąć tym szybciej, im mniejszych nanocząstek używano do ich zwalczania. Z najświeższych badań, przeprowadzonych w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN z użyciem nowatorskiej techniki mikroskopowej, wyłania się jednak ciekawszy, bardziej złożony obraz tych interakcji.

Mniejsze zabijają szybciej – tak dotychczas myśłano o nanocząstkach złota używanych do zwalczania komórek nowotworowych. Naukowcom wydawało się bowiem, że małym nanocząstkom po prostu łatwiej wnikać do wnętrza komórki rakowej, gdzie ich obecność miała prowadzić do zaburzeń metabolizmu i ostatecznie do śmierci komórki. Rzeczywistość okazała się jednak być bardziej złożona, czego dowiodły badania naukowców z Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie, wsparte analizą teoretyczną wykonaną na Uniwersytecie Rzeszowskim (UR) i Politechnice Rzeszowskiej.

„Nasz instytut prowadzi nowoczesne centrum medyczno-akceleratorowe przeznaczone do radioterapii protonowej. Gdy więc kilka lat temu pojawiły się doniesienia, że nanocząstki złota mogą być dobrymi radiouczulaczami i wzmacniać efektywność takiej terapii, zaczęliśmy sami je syntetyzować i sprawdzać ich oddziaływanie z komórkami nowotworowymi. Szybko się przekonaliśmy, że toksyczność nanocząstek nie zawsze była zgodna z oczekiwaniami”, mówi dr hab. inż. Joanna Depciuch-Czarny (IFJ PAN), inicjatorka badań i pierwsza autorka artykułu omawiającego ich rezultaty, opublikowanego na łamach czasopisma „Nano Micro Small”.

Nanocząstki można wytwarzać wieloma metodami, otrzymując drobiny o różnych rozmiarach i kształtach. Wkrótce po rozpoczęciu własnych eksperymentów z nanocząstkami złota krakowscy fizycy zauważyli, że biologia nie stosuje się do popularnej reguły mówiącej, iż toksyczność tychże jest tym większa, im są one mniejsze. Wyprodukowane w Krakowie sferyczne nanocząstki o rozmiarach 10 nanometrów okazały się praktycznie nieszkodliwe dla badanej linii komórkowej glejaka. Wysoką śmiertelność zauważono natomiast wśród komórek wystawionych na działanie nanocząstek aż 200-nanometrowych, tyle że o budowie gwiazdzistej.

Wyjaśnienie stwierdzonej sprzeczności stało się możliwe dzięki użyciu pierwszego w Polsce mikroskopu holotomograficznego, zakupionego przez IFJ PAN ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Typowy tomograf komputerowy skanuje ludzkie ciało za pomocą promieniowania rentgenowskiego i przekrój po przekroju odtwarza jego przestrzenną strukturę wewnętrzną. W biologii od niedawna podobną funkcję spełnia właśnie mikroskop holotomograficzny: komórki są tu także omiatane wiązką promieniowania, ale nie wysokoenergetycznego, tylko elektromagnetycznego. Jego energia jest tak dobrana, by fotony nie zaburzały metabolizmu komórek. Rezultatem skanowania jest zbiór holograficznych przekrojów zawierający informację o rozkładzie zmian współczynnika załamania światła. A ponieważ światło inaczej załamuje się na cytoplazmie, a inaczej na błonie komórkowej czy jądrze komórkowym, można na tej podstawie odtworzyć trójwymiarowy obraz zarówno samej komórki, jak i jej wnętrza.

„W przeciwieństwie do innych wysokorozdzielczych technik mikroskopowych, holotomografia nie wymaga preparowania próbek ani wprowadzania do wnętrza komórek żadnych obcych substancji. Interakcje nanocząstek złota z komórkami rakowymi mogliśmy więc obserwować bezpośrednio w inkubatorze, gdzie te ostatnie były hodowane, w niezaburzonym środowisku, do tego z rozdzielczością nanometryczną, ze wszystkich stron jednocześnie i praktycznie w czasie rzeczywistym”, wylicza dr Depciuch-Czarny.

Unikatowe cechy holotomografii pozwoliły krakowskim fizykom ustalić przyczyny nieoczekiwanych zachowań komórek nowotworowych w obecności nanocząstek złota. Serie doświadczeń przeprowadzono na trzech liniach komórkowych: dwóch glejaka i jednej jelita grubego. Zauważono między innymi, że co prawda małe, sferyczne nanocząstki łatwo wnikały do wnętrza komórek rakowych, ale te mimo początkowego stresu się regenerowały, a nawet zaczynały się ponownie dzielić. Natomiast w przypadku komórek nowotworowych jelita grubego nanocząstki złota szybko były z nich wypychane. Sytuacja wyglądała inaczej w przypadku dużych nanocząstek o kształcie gwiazdystym. Ich ostre zakończenia dziurawiły błony komórkowe, co najprawdopodobniej skutkowało narastaniem stresu oksydacyjnego we wnętrzu komórek. Gdy te przestawały sobie radzić z naprawami coraz liczniejszych szkód, uruchamiał się mechanizm apoptozy, czyli programowanej śmierci.

„Dane z krakowskich eksperymentów użyliśmy do budowy modelu teoretycznego procesu osadzenia się nanocząstek we wnętrzu badanych komórek. Efektem końcowym jest równanie różniczkowe, do którego można podstawić odpowiednio przetworzone parametry – na razie opisujące tylko kształt i rozmiar nanocząstek – by szybko ustalić, jak w założonym czasie będzie przebiegała absorpcja analizowanych nanocząstek przez komórki nowotworowe”, mówi dr hab. Paweł Jakubczyk, profesor UR i współtwórca modelu, po czym podkreśla: „Każdy naukowiec już teraz może wykorzystać nasz model na etapie projektowania własnych badań, by błyskawicznie zawęzić liczbę wariantów nanocząstek wymagających weryfikacji eksperymentalnej”.

Możliwość łatwej redukcji liczby potencjalnych doświadczeń do przeprowadzenia oznacza zmniejszenie kosztów związanych z zakupem linii komórkowych i odczynników, a także wyraźne skrócenie czasu badań (samo rozhodowanie komercyjnie dostępnej linii komórkowej trwa zazwyczaj około dwóch tygodni). Model można ponadto użyć do projektowania lepiej niż dotychczas celowanych terapii – takich, w których nanocząstki będą szczególnie dobrze absorbowane przez wybrane komórki nowotworowe przy zachowaniu względnie niskiej lub wręcz zerowej toksyczności wobec zdrowych komórek w pozostałych narządach pacjenta.

Krakowsko-rzeszowska grupa naukowców przygotowuje się już do kontynuowania badań. Wkrótce nowe eksperymenty powinny umożliwić rozbudowę modelu oddziaływania nanocząstek z komórkami rakowymi o dalsze parametry, takie jak skład chemiczny nanocząstek czy kolejne rodzaje nowotworów. W późniejszych planach znajduje się również uzupełnienie modelu o elementy matematyczne służące optymalizowaniu efektywności foto- czy protonoterapii dla wskazanych kombinacji nanocząstek i nowotworów.

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 kategoryzacji MEIN Instytut został zaliczony do najwyższej kategorii naukowej A+ w obszarze nauk fizycznych.

KONTAKT:

dr hab. inż. **Joanna Depciuch-Czarny**
Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk

tel.: +48 12 6628160
email: joanna.depaciuch@ifj.edu.pl

PUBLIKACJE NAUKOWE:

„Modeling Absorption Dynamics of Differently Shaped Gold Glioblastoma and Colon Cells Based on Refractive Index Distribution in Holotomographic Imaging”

J. Depaciuch, P. Jakubczyk, D. Jakubczyk, B. Klebowski, J. Miszczyk, M. Parlinska-Wojtan

Nano Micro Small 2024, 2400778

DOI: [10.1002/sml.202400778](https://doi.org/10.1002/sml.202400778)

POWIĄZANE STRONY WWW:

<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:

IFJ240626b_fot01s.jpg

HR: http://press.ifj.edu.pl/news/2024/06/26/IFJ240626b_fot01.jpg

Sferyczne i gwiazdziste nanocząstki złota (na górze) oraz (na dole, odpowiednio) komórki nowotworowe jelita grubego po ok. pięciu godzinach od wystawienia na ich działanie. Zdjęcie w lewym dolnym rogu dowodzi, że mimo małych rozmiarów nanocząstek sferycznych komórki nowotworowe przeżyły. Kolory sztuczne. (Źródło: IFJ PAN)

IFJ240626b_fot02s.jpg

HR: http://press.ifj.edu.pl/news/2024/06/26/IFJ240626b_fot02.jpg

Komórki nowotworowe jelita grubego po oddziaływaniu z małymi sferycznymi nanocząstkami złota nie zmieniły swojej morfologii i nadal są zdolne się dzielić. (Źródło: IFJ PAN)

MATERIAŁY FILMOWE:

YouTube:

https://www.youtube.com/watch?v=YW_ma0jTC7o

HR:

http://press.ifj.edu.pl/news/2024/06/26/IFJ240626b_mov01.mp4

Komórki nowotworowe jelita grubego po oddziaływaniu z małymi sferycznymi nanocząstkami złota nie zmieniły swojej morfologii i nadal są zdolne się dzielić. (Źródło: IFJ PAN)