

Wpływ procesu znakowania egzosomów heptapeptydem na ich powinowactwo względem błony komórkowej komórek nowotworowych

Paulina Traczyk

Kierownik: **prof. dr hab. Anna M. Nowicka**

Egzosomy to sferyczne nanopęcherzyki błonowe, osiągające wielkość od 30 do 100 nm. Egzosomy uczestniczą w komunikacji międzykomórkowej oraz pełnią funkcję mediatorów modulujących aktywność innych komórek. Egzosomy wydzielane są zarówno przez komórki prawidłowe, jak i patologiczne, a ich zawartość jest ściśle związana z patogenezą wielu nowotworów złośliwych. Fakt ten stał się siłą napędową wielu doniesień naukowych dotyczących potencjalnej roli tychże nanopęcherzyków podczas inicjacji i progresji nowotworów, a także w powstawaniu przerzutów. Jednak wiele pytań wciąż zostaje bez odpowiedzi. Dlatego też zrozumienie na poziomie molekularnym mechanizmu interakcji egzosomów (jako potencjalnych systemów dostarczania leków) z błonami komórkowymi ma kluczowe znaczenie w projektowaniu nowych systemów terapeutycznych. Biomimetyki błon komórkowych, dwuwarstwy lipidowe, są szeroko stosowanymi modelami w badaniach mających na celu scharakteryzowanie oddziaływań różnego rodzaju cząsteczek z błoną komórkową, ponieważ doskonale naśladują działanie naturalnych układów biologicznych pod względem ich funkcjonalności i mechanizmów działania.

W badaniach wykorzystano pęcherzyki zewnątrzkomórkowe pochodzące z komórek raka płuca oraz dwa modele biologicznych błon komórkowych (normalną i nowotworową). Normalna błona komórkowa składała się z DMPC i Chol (7:3), podczas gdy błona komórek nowotworowych składała się z DMPC i DMPS (7:3). Aby poprawić selektywność egzosomów wobec raka płuca, ich powierzchnia została sfunkcjonalizowana ligandem celującym - sekwencją heptapeptydową PTHTRWA. Zgodnie z literaturą, ta sekwencja peptydowa zwiększa skuteczność wiązania egzosomu z komórkami raka płuc w porównaniu z normalnymi komórkami nabłonka płuc. Modyfikację egzosomów heptapeptydem przeprowadzono na dwa sposoby przez N oraz C koniec peptydu. Badania przy użyciu rezonansu plazmonów powierzchniowych wykazały, że modyfikacja egzosomów heptapeptydem poprzez jego N-koniec nie wpływa na siłę ich oddziaływania z błoną komórek nowotworowych. Co więcej, udowodniono, że niefunkcjonalizowane i odpowiednio sfunkcjonalizowane egzosomy oddziałują z powierzchnią błony zdrowej komórki poprzez adsorpcję bez późniejszego etapu penetracji błony komórkowej. Jedynie pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zmodyfikowane heptapeptydem poprzez jego C-koniec celowały i przekraczały barierę błony komórkowej komórek nowotworowych.