

Resultatrapport for 182058 “Uptake and toxicity of quantum dots in cancer cells”

Prosjektet ble gjennomført i perioden fra juli 2007 til desember 2011. Denne finansieringen fra Forskningsrådet danner grunnlag for etablering av en prosjektgruppe ved avd. for strålingsbiologi, Institutt for kreftforskning på Radiumhospitalet (Oslo universitetssykehus HF). Prosjektet finansierte en forskerstilling (prosjektleder Ph.D. Petras Juzenas) og doktorgradsstipendiat (M.Pharm. Roman Generalov). Prosjektlederen og stipendiaten arbeidet full tid på prosjektet. Stipendiaten har i tillegg fullført doktorgradsstudiene ved Universitetet i Oslo (UiO). R.Generalov skal innlevere avhandlingen til UiO i januar 2012.

Midlene ble brukt til å etablere et laboratorium (kjøp av et mikroskop, life-time spektrometer og diverse småutstyr) i det nye strålebygget på Radiumhospitalet samt å dekke laboratoriets driftskostnader. Dette støttet fra Forskningsrådet utløste videre finansiering fra andre kilder (Kreftforeningen, Helse Sør-Øst, Radiumhospitalets forskningsstiftelse, Anders Jahres Fond, Erasmus, Forskningsrådets Yggdrasil program) som ble brukt til å finansiere flere stillinger (stipendiat, laboratoriet assistent, gjesteforskere) i prosjektgruppen.

Gjennom prosjektets periode ble det samarbeidet med en rekke nasjonale og utenlandske samarbeidspartnere som ga faglig støtte: Prof. Morten Laane (Universitetet i Oslo, Norge), Knut Thorshaug (SINTEF, Oslo, Norge), Prof. Qian Peng (Radiumhospitalet, Oslo, Norge), Dr. Tore-Geir Iversen (Radiumhospitalet, Oslo, Norge), Prof. Wei Chen (Universitetet i Texas, USA), Prof. Ya-Ping Sun (Universitetet i Clemson, USA), Prof. Manuel Coelho (Universitetet i Porto, Portugal), Dr. Ryan Donnelly (Queen’s Universitetet i Belfast, UK), Prof. Ricardas Rotomskis (Universitetet i Vilnius, Litauen) og Prof. Jong-Ki Kim (Universitetet i Daegu, Sør Korea).

Prosjektet resulterte i 9 vitenskapelige artikler (8 publiserte og 1 innsendt for publisering) i anerkjente internasjonale tidsskrifter og 34 presentasjoner i nasjonale og internasjonale konferanser og seminarer. Dette prosjektet muliggjør også til å være med i et stort europeisk konsortium. En søknad med 28 samarbeidspartnere til EUs FP7 NMP program i 2010 var vellykket i første runde men dessverre nådde ikke frem i andre runde. Men dette konsortiet gir god grunnlag for videre samarbeid innen EU.

Behandling med ioniserende stråling eller cytostatika er generelt ikke selektiv mot kreftceller. Dagens kreftbehandling gir uønskede bivirkninger på normalt vev. Problemet løses i dag ved anvendelse av høy presisjonsteknikk for å sikre best mulig fordeling av stråledose til en svulst eller ved bruk av målrettet cellekur. Ny forskning viser at nanopartikler kan effektivisere strålebehandlingen ved å øke dannelsen av frie radikaler ved selektiv absorpsjon av strålingen i kreftvevet. Nanopartikler kan også syntetiseres med ønskede fluorescerende eller magnetiske egenskaper som kan benyttes til avbildning.

Prosjektet skulle bidra til disse problemstillingene innen kreftforskning: Mekanismer av cellulær opptak av nanopartikler, deres celletoksiske virkning og radikal dannelse ved elektromagnetisk stråling (synlig lys, røntgen og gamma stråling). Med hjelp fra samarbeidspartnere har prosjektet syntesert en rekke nanopartikulære konjugater som skal virke fotosensitiserende og/eller radiosensitiserende. Slik anvendelse av nanopartikler for behandling av kreft er fremdeles nisje innen kreftforskning og medisin siden man trenger mer kunnskap om celletoksiske og helse aspekter av nanopartikler.

Prosjektet studerte opptak av nanopartikler, såkalte kvanteprikker, i kreftceller. Hovedmålet var å identifisere partikler som er mest effektive mot kreft. Nanoteknologi omfatter interaksjonen mellom kunstige partikler på nanometer størrelse og biologiske cellulære komponenter. En nanopartikkel kan samtidig ha flere egenskaper samlet i en såkalt multifunksjonell nanopartikkel: i) et belegg som gir spesiell funksjonalitet, for eksempel konjugat-basert målstyring, ii) utløsning av celletoksiske effekter, iii) avbildning og iv) rapportering. I sammenligning med tradisjonelle organiske forbindelser har nanopartikler en rekke fordeler: syntese kan utføres fra et stort utvalg av stoff (karbon, metaller, halvledninger, lipider og polymerer), nanopartiklene har god stabilitet og kan fremstilles med forhåndsdefinerte egenskaper.

Prosjektet studerte en rekke nanopartikler laget av CdSe, CeO, ZnO, ZnS, Au, FeO og C-kjernen. I tillegg ble det studert to typer nanopartikler med modifisert overflate: karbon kvanteprikker med et sølv belegg (C-Ag) og ZnO partikler med konjugert porfyrin molekyl (PPIX). Disse nanopartiklene er responsive mot stråling og effekten avhenger av partikkel størrelse, dens sammensetning og overflatekjemi. Resultatene viser at C-Ag kvanteprikkene gir best fotosensitiserende og radiosensitiserende effekt. Overlevelse av prostata adenokarsinom celler kan reduseres betydelig ved bruk av C-Ag sammen med ikke-ioniserende (ultrafiolett eller blått

lys) eller røntgen stråling i sammenligning med strålingen alene. ZnO-PPIX nanopartiklene gir også moderat radiosensitiserende effekt. I tillegg har prosjektet vist at målrettet terapi mot celleoverflatereseptorer (transkobalamin) øker kvanteprikkenes opptak i kreftcellene.

Prosjektets viktigste resultatene kan oppsummeres slik: 1) Kvanteprikker fører til dannelse av frie radikaler under både ikke-ionisende (ultrafiolett stråling, synlig lys) og ioniserende (røntgen, gamma) stråling; 2) Fluorescerende kvanteprikker gir moderat fototoksisk effekt i sammenligning med kontroll cellene uten kvanteprikkene; 3) Passivt cellulær opptak fører til at kvanteprikkene samles i lysosomer, små organeller rundt cellekjernen. Studier i modellsystemet (liposomer) viser at innkapsling av kvanteprikkene i slike fettvesikler hemmer dannelse av frie radikaler og hindrer kvanteprikkenes terapeutisk effekt; 4) Konjugater laget av kvanteprikkene og transkobalamin målrettes mot cellulære transkobalamin reseptorer og øker kvanteprikkenes opptak i kreftceller; 5) Ikke-fluorescerende kvanteprikker gir best toksisk virkning under bestråling. Kvanteprikkene laget av karbon kjernen med et sølv belegg gir betydelig fotosensitiserende og radiosensitiserende effekt på kreftceller.

Forsøkene i dyremodeller ble ikke utført pga. prosjektet har funnet ut at ikke-fluorescerende nanopartikler gir ønsket sensitiserende virkning. Disse nanopartiklene egner seg ikke til bioluminescens avbildning. Man trenger mer kunnskap om hvordan biodistribusjon av disse nanopartiklene kan studeres. Det bør jobbes videre med å optimalisere syntese og følsomhet mot stråling av disse utvalgte nanopartiklene (C-Ag, ZnO-PPIX) samt utvide studiene til å omfatte flere typer cellelinjer.

Aktivitetene som optimalisering *in vitro*, biodistribusjon og proof-of-concept *in vivo* skal videreføres i et nytt prosjekt (eventuelt finansiert av Forskningsrådets Nanomat program).