

Liposomii tinta senzitivi transportori de antagonisti de receptori chemokinici CCR2 inhiba metastazarea celulelor tumorale

Manuela Calin¹, Daniela Stan¹, Marko Robleck², Lubor Borsig², Maya Simionescu¹

¹Institutul de Biologie si Patologie Celulara "Nicolae Simionescu", Bucuresti, Romania

² Institutul de Fiziologie, Universitatea din Zürich, Elvetia

Metastaza celulelor tumorale implica un proces inflamator caracterizat prin exprimarea de catre celulele endoteliale vasculare (CE) a chemokinelor, a receptorilor lor si a moleculelor de adeziune celulara. Urmare a acestui proces, celulele sistemului imunitar (de exemplu, monocitele) sunt atrase și participa la transmigrarea celulelor tumorale printre CE si la formarea metastazelor. Datorita implicarii chemokinelor în metastazarea cancerelor de diferite origini, intervenția terapeutică asupra sistemului de chemokine deschide noi oportunitati în tratamentul unor tipuri de cancer și prevenirea metastazarii. **Scopul** acestui studiu a fost de a testa daca directionarea liposomilor tinta-senzitivi (TSL) care transporta inhibitori ai receptorilor chemokinici si ii elibereaza specific la situsuri cu endoteliu activat reduc metastazarea celulelor tumorale. **Metode.** Am preparat si caracterizat TSL in care am incorporat un antagonist de receptor chemokinic CCR2, Teijin compund 1 (Tj). Directionarea specifica a liposomilor fost realizata prin atasarea la suprafata lor a unui peptid care recunoaste molecula de adeziune VCAM-1 (Vp) exprimată pe suprafata CE activate (Vp-TSL-Tj). **Rezultatele** au aratat ca *in vitro*, Vp-TSL-Tj se leagă specific de suprafata CE activate unde elibereaza compusul incorporat; acesta determina reducerea transmigrării monocitelor si a celulelor tumorale prin endoteliul activat. *In vivo*, soareci injectati cu celule tumorale murine MC-38GFP, au prezentat o localizare specifica a Vp-TSL marcat fluorescent in plaman, in vecinatatea celulelor tumorale, unde s-a demonstrat anterior o exprimare crescuta a VCAM-1. Interesant si incurajator, doua administrari de liposomi Vp-TSL-Tj in soareci (cu o ora inainte si la 16 ore dupa injectarea celulelor tumorale) a determinat o scadere semnificativa a metastazelor in plaman la 28 de zile de la injectarea celulelor tumorale. Aceste rezultate sunt o prima dovada ca nanocaraurii care transporta și eliberează inhibitori de chemokine CCR2 la situsurile vasculare cu endoteliu activat reduc metastaza celulelor tumorale.

Studiile au fost finantate prin schema ERA-NET a programului FP7 al Comisiei Europene de catre UEFISCDI, Romania Grant 4-001 si Swiss National Science Foundation, Switzerland Grant 31NM30-136033, acronim proiect: NANODIATER.