

БІОГЕННІ МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ У ПУХЛИННИХ КЛІТИНАХ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Салацький Є.А., Горобець О.Ю.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, salatskiy.yevhen@iit.kpi.ua

Abstract

This study examines biogenic magnetic nanoparticles (BMNs) in various tumor types through magnetization measurements. Results show significant variation: meningiomas and glioblastomas often contain higher BMN levels than normal tissues, while carcinomas show reduced levels. These differences provide a basis for potential targeting strategies in cancer therapy.

Keywords: magnetic nanoparticles, cancer, magnetization, remanence.

Вступ. Біогенні магнітні частинки (БМН) вже можуть бути наявними для мембран як нормальних клітин, так і пухлинних. При цьому кількість магнітних наночастинок пухлинних клітин може на порядки відрізнятися від кількостей для нормальних клітин, як в меншу, так і в більшу сторону. В результаті вимірювань отримують як значення індукції залишкового магнітного поля (remanence), так і намагніченості (magnetization). Однак, в низці робіт вимірюють питомий магнітний момент на одиницю маси, або на одну клітину. Намагніченість насичення магнетиту становить $510 \cdot 10^3$ А/м, тож для можливості кількісного визначення магнетиту у зразках вимірюють саме питомий магнітний момент. Також вимірюють коерцитивність (coercivity) магнітних наночастинок, яка зокрема, пов'язана з їх геометричними характеристиками.

Суперпарамагнітні БМН характеризуються втратою намагніченості за відсутності зовнішнього магнітного поля (МП). Однодоменні та багатодоменні БМН мають залишковий магнітний момент, який вимірювали у дослідженнях.

Наявні БМН утворюють ланцюжки самозбіркою через магнітну дипольну взаємодію магнітних моментів окремих частинок на клітинній мембрані [1]. Ці ланцюжки БМН можуть бути використаними для магнітогенетичного впливу на пухлинні клітини [2, 3]. Вони також можуть бути використаними для таргетування магнітокерованими векторами для доставки терапевтичних агентів. За відсутності БМН необхідно маркувати пухлинні клітини функціоналізованими магнітними наночастинками для їх подальшого використання [4, 5]. Оскільки значення питомого магнітного моменту є варіативними, то розраховували середні геометричні для зниження впливу викидів на значення. Різниця у вмісті БМН в різних пухлинах можуть бути використані для діагностичних та терапевтичних цілей.

Метою нашої роботи є аналіз наявних літературних даних про якісні та кількісні характеристики БМН пухлинних клітин різного походження для визначення заходів для їх таргетування.

Матеріали та методи. В проаналізованих літературних джерелах використовували такі методи, як SQUID магнітометрія (роздільна здатність для магнітного моменту – $10 \cdot 10^{-12}$ Ам²) [6]. Для розрахунку середніх геометричних було використано *scipy.stats.gmean*. Літературні джерела відбирались за наявністю питомого магнітного моменту та/або коерцитивності для можливості

порівняння та оцінки кількості БМН і їхніх геометричних відмінностей. Решта літературних джерел – огляди на механізми та методи, які ґрунтовно розглядають відповідні теми.

Результати та обговорення. Про відсутність БМН у карцином шлунка, товстої кишки та нирок свідчить відсутність залишкової намагніченості, що проявляється як магнітний момент зразка менший за $100 \cdot 10^{-12}$ Ам² [7]. При цьому пухлинні клітини Льюїса та лімфоми УС-8 мали показники залишкової намагніченості на 2-3 порядки більше за фонові шуми [7].

Питомий магнітний момент на одну клітину для пухлинних клітин Льюїса майже вдвічі вищий за такий для лімфоми УС-8 – $10,75 \cdot 10^{-17}$ Ам²/кл та $5,95 \cdot 10^{-17}$ Ам²/кл в середньому відповідно [7], що свідчить про відмінності по кількісній БМН. Коерцитивність БМН пухлинних клітин Льюїса – 20-30 мТл, коли в лімфоми УС-8 – до 15 мТл [7], що свідчить і про якісні відмінності у кристалах магнетиту. Коерцитивність однодоменних магнітних наночастинок позитивно корелює з їх розміром [8] та видовженістю їх форми [9], що може свідчити як про дещо більший розмір БМН у клітин Льюїса, так/або і про більшу видовженість, у порівнянні з лімфомою УС-8.

За умови магнетитового складу БМН, середній об'єм магнітних наночастинок пухлинних клітин Льюїса та лімфоми УС-8 складає $4,5 \cdot 10^{-16}$ мл та $2,5 \cdot 10^{-16}$ мл відповідно, що за кубічної форми БМН являє собою куб з ребрами по 77 нм та 61 нм відповідно. З цього витікає, що верхня межа кількості БМН на мембрані зазначених пухлинних клітин складає 11 та 8 наночастинок відповідно [7].

Дослідження БМН пухлинних клітин головного мозку за мезіально-скроневої епілепсії (MTLE) продемонструвало їхню намагніченість за низьких МП та досягнення насичення намагніченості за магнітного поля індукцією 200 мТл [6]. Характер намагніченості свідчить про магнетитову та/або маггемітову природу цих БМН. Коерцитивність складала 35 мТл та 25 мТл для GH (gemistocytic astrocytoma) та NU (ganglioglioma) при 77 К та 300 К (за кімнатної температури), відповідно [6]. Залишковий питомий магнітний момент майже вдвічі більший за 77 К – $7,1 \cdot 10^{-7}$ Ам²/кг, ніж при кімнатній температурі – $3,7 \cdot 10^{-7}$ Ам²/кг [6], що свідчить про перехід наночастинок суперпарамагнітних БМН у однодоменний стан зі зниженням температури.

Клітини менінгіоми мозку людини мають на порядок вищу концентрацію БМН, ніж нормальні клітини гіпокампа, про що свідчить залишковий питомий магнітний момент по масі – як за 77 К ($2,14 \cdot 10^{-5}$ Ам²/кг та $0,22 \cdot 10^{-5}$ Ам²/кг відповідно), так і за кімнатної температури ($1,82 \cdot 10^{-5}$ Ам²/кг та $0,11 \cdot 10^{-5}$ Ам²/кг відповідно) [10]. При цьому коерцитивність для обох клітинних типів є подібною в межах похибки вимірювання – при 77 К ($34,5 \pm 3,6$ мТл та $34,9 \pm 4,1$ мТл відповідно) і 300 К ($28,6 \pm 3,0$ мТл та $26,2 \pm 5,1$ мТл) [10], що свідчить про однаковий матеріал БМН. При цьому відсоток суперпарамагнітних БМН менший для клітин менінгіоми відносно нормальних клітин гіпокампа, проте у межах похибки – $28 \pm 14\%$ та $37 \pm 16\%$, відповідно [10]. При цьому наявна різниця у вмісті невзаємодіючих однодоменних БМН, яка помітна за коефіцієнтом

Вольфарта – $0,26 \pm 0,01$ та $0,32 \pm 0,04$, відповідно [10], що може свідчити про дещо вищу взаємодію між БМН для менінгіоми. За прийняття однакового вмісту суперпарамагнітних БМН у обох типах клітин виходить, що для клітин менінгіоми взаємодія між БМН сильніша, ніж для нормальних клітин гіпокампу.

Дослідження не підтвердило наявності однодоменної фази БМН для менінгіом, олігоастроцитом та гемангіом [11], тобто у випадку менінгіоми [10] – дещо знижений відносно клітин гіпокампа вміст суперпарамагнітних БМН, та відповідно дещо підвищений вміст багатодомених БМН.

У дослідженні отримали залишкові питомі магнітні моменти з наступними медіанами: меланома – $0,30 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, карцинома молочної залози – $0,026 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, менінгіома – $5,09 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, гліоми – $1,12 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, гліобластоми – $3,06 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг [12]. Середні геометричні складають $0,29 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $0,023 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $4,03 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $1,04 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $8,35 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, відповідно [12]. Коерцитивність є варіативною, що видно за розкидом значень: 22 мТл, 4 мТл, 20 мТл, 0 мТл, 8 мТл, відповідно. У дослідженні [10] залишкова намагніченість менінгіоми у 1,5 рази більша за максимальне значення для [12], що відповідає варіативності залишкової намагніченості та наявності розкиду коерцитивності [12].

Також були отримані одинарні значення залишкової намагніченості: саркома – $0,037 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, карцинома сім'яників – $0,11 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, карцинома яєчників – $0,042 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, карцинома нирок – $0,23 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, астроцитома – $4,08 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, гліома – $1,52 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг [12]. Таким чином, питома маса БМН нижче за значення для карциноми нирок для наступних онкологічних захворювань: карцинома молочної залози, саркома, карцинома сім'яників, карцинома яєчників.

Важливо зазначити, що у дослідженні [12] значення питомих магнітних моментів для різних локалізацій були розраховані як середні алгебраїчні для меланоми, саркоми та карцином молочної залози, сім'яників та яєчників. Таким чином, викиди могли вплинути на ці усереднені значення.

Медіани залишкового питомого магнітного моменту для нормальних клітин складають: серце – $7,78 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, селезінка – $1,69 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, печінка – $2,05 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг [13]. При цьому середні геометричні складають $7,80 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $1,91 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, $2,62 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг, відповідно [13]. Таким чином, додатково до попереднього переліку пухлинних клітин з низьким вмістом БМН, меланома та гліома мають нижчий вміст БМН, ніж тканини серця, селезінки та печінки. Менінгіома, гліобластома та астроцитома можуть мати дещо підвищений вміст БМН у порівнянні з тканинами серця, селезінки та печінки.

Серед нормальних клітин, найвищий показник залишкового намагнічення є у серця ($15,8 \cdot 10^{-6}$ Ам²/кг) [13], що у приблизно 1,2 рази більше за максимальне значення для менінгіоми згідно з [12], приблизно у 1,2 рази менше за менінгіому згідно з [10], приблизно у 3,9 разів більше за вміст для астроцитом [12] та приблизно у 5,3 рази менше за максимальне значення для гліобластоми [12]. При цьому максимальний вміст БМН у печінці майже вдвічі менший за такий для серця та селезінки [13].

Висновки. Менінгіома та гліобластома мають широку варіативність кількості БМН, через що іноді можуть мати більше БМН, ніж нормальні тканини серця. Менінгіома має на порядок вищий вміст БМН, ніж нормальні клітини гіпокампу. Клітини астроцити мають порівняну кількість БМН з нормальними клітинами. Гліома має вміст БМН дещо нижчий за тканини серця, селезінки та печінки. Низький чи майже відсутній вміст БМН спостерігається для саркоми, меланоми та карцином нирок, товстої кишки, шлунку, молочної залози, сім'яників та яєчників.

Кількість БМН для різних пухлин відрізняється до трьох порядків величини. Таким чином, не завжди можна буде використати підвищений вміст БМН в пухлинах, тож будуть потрібні додаткові методи для таргетування пухлинних клітин, наприклад, з використанням штучних магнітних наночастинок.

Список використаної літератури:

1. Chain-Like structures of biogenic and nonbiogenic magnetic nanoparticles in vascular tissues / S. Gorobets et al. *Bioelectromagnetics*. 2022. Vol. 43, no. 2. P. 119–143. URL: <https://doi.org/10.1002/bem.22390>.
2. Magnetogenetics: remote activation of cellular functions triggered by magnetic switches / S. Del Sol-Fernández et al. *Nanoscale*. 2022. Vol. 14, no. 6. P. 2091–2118. URL: <https://doi.org/10.1039/d1nr06303k>.
3. Magnetogenetics as a promising tool for controlling cellular signaling pathways / A. A. Latypova et al. *Journal of nanobiotechnology*. 2024. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02616-z>.
4. Functionalized magnetic nanoparticles for cancer therapy / M. Sabzini et al. *Functionalized nanomaterials for cancer research*. 2024. P. 435–457. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-15518-5.00025-2>.
5. Biocompatible polymer functionalized magnetic nanoparticles for antimicrobial and anticancer activities / T. Munir et al. *Materials chemistry and physics*. 2023. Vol. 301. P. 127677. URL: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127677>.
6. Characterization of iron compounds in tumour tissue from temporal lobe epilepsy patients using low temperature magnetic methods / F. Brem et al. *BioMetals*. 2005. Vol. 18, no. 2. P. 191–197. URL: <https://doi.org/10.1007/s10534-004-6253-y>.
7. Kirschvink J., Tabrah F., Batkin S. Ferromagnetism in two mouse tumours. *Journal of experimental biology*. 1982. Vol. 101, no. 1. P. 321–326. URL: <https://doi.org/10.1242/jeb.101.1.321>.
8. Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles / Q. Li et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09897-5>.
9. High room temperature coercivity from α -Fe₂O₃ nanoparticles embedded in silica / C. J. Masina et al. *Journal of magnetism and magnetic materials*. 2024. T. 610. C. 172521. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2024.172521>.
10. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue / F. Brem et al. *Journal of the royal society interface*. 2006. Vol. 3, no. 11. P. 833–841. URL: <https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0133>.
11. Anomalous magnetic properties of brain tissue at low temperature: The 50 K anomaly / A. M. Hirt et al. *Journal of geophysical research: solid earth*. 2006. Vol. 111, B12. URL: <https://doi.org/10.1029/2006jb004570>.
12. Kobayashi A., Yamamoto N., Kirschvink J. Studies of inorganic crystals in biological tissue: magnetic in human tumor. *Journal of the japan society of powder and powder metallurgy*. 1997. Vol. 44, no. 3. P. 294–300. URL: <https://doi.org/10.2497/jjspm.44.294>.
13. Grassi-Schultheiss P. P., Heller F., Dobson J. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver. *Biometals*. 1997. Vol. 10, no. 4. P. 351–355. URL: <https://doi.org/10.1023/a:1018340920329>.