

Abstrakt

Úkolem této práce bylo prozkoumat potenciál umělých virových částic (virus-like particles, VLPs) odvozených od myšího polyomaviru (MPyV) jako možných nanonosičů pro řízenou dopravu terapeutických a diagnostických látek do specifických buněk či tkání. Vybrali jsme VLPs myšího polyomaviru, protože neobsahují virovou DNA a jsou považovány za bezpečné pro využití v bioaplikacích.

Při našem výzkumu jsme použili přístup chemické modifikace pro přesměrování VLPs z jejich přirozeného receptoru na nádorové buňky. Lysinové zbytky exponované na povrchu částice byly modifikovány aldehydickým činidlem pro následnou konjugaci vybraných molekul, transferinu a inhibitoru glutamát karboxypeptidázy II (GCPII), na povrch částice. Transferin, transportér iontů železa do metabolicky aktivních buněk, pomohl k přesměrování VLPs do různých druhů nádorových buněk nadměrně produkujících transferinový receptor. Na druhou stranu, GCPII slouží jako transmembránový antigen specificky se vyskytující na buňkách nádoru prostaty a připojení malé molekuly inhibitoru k VLPs vedlo k úspěšnému rozpoznání těchto buněk. Použili jsme metodu elektronové mikroskopie k vizualizaci obou typů modifikovaných VLPs a metody průtokové cytometrie a konfokální mikroskopie pro studium specifických buněčných interakcí a internalizace nanočástic. Dále jsme také zjišťovali vliv sérových proteinů na modifikované polyomavirové VLPs. Velké množství sérových proteinů vyskytujících se v krevním řečišti je totiž jedním z hlavních problémů cílení různých nanočástic *in vivo*, protože tyto proteiny interagují s povrchem nanočástice a formují takzvanou proteinovou koronu. Proteinová korona pak zakryje směřující ligand a zabrání specifickému zacílení dané nanočástice. Použili jsme průtokovou cytometrii a ELISA analýzu, abychom prokázali, že směřování VLPs není ovlivněno vytvořením proteinové korony.

Závěrem lze říci, že polyomavirové VLPs lze přesměrovat jak na široce distribuované, tak na typově specifické nádorové markery. To činí z VLPs univerzální nástroj pro cílení širokého spektra nádorů. Silná avidita a vazebná specifita konjugátů VLPs má ohromný potenciál pro zvýšení senzitivity a specifity nádorových terapií.

Klíčová slova: polyomavirus, umělé virové částice, VLPs, nanočástice, GCPII, transferin