

Abstract

Project Code : TRG5880054

Project Title : Development of targeted multimodal imaging agent in ionizing radiation-free approach for visualizing hepatocellular carcinoma cells

Investigator : Assist. Prof. Dr. Chalermchai Pilapong, Chiang Mai University

E-mail Address : chalermchai.pilapong@cmu.ac.th

Project Period : 2 years

In this research, we have developed a targeted imaging agent for visualizing hepatocellular carcinoma cell line (HepG2). Mesoporous silica-coated magnetic nanoparticles (mSiO₂-MNPs) were first synthesized and then conjugated with EpCAM-specific aptamer (EpCAM aptamer) and fluorophore using appropriate bioconjugation routes. The imaging agent (EpCAM nanoprobe) is utilized for multimodal imaging including MRI, US, and fluorescence with good physicochemical properties. The EpCAM nanoprobe showed no toxicity toward either liver cancer cells (HepG2) or normal cells (PBMC), and demonstrated high cellular uptake in HepG2 cells, by endocytosis pathway. Apparently, polyvalent EpCAM nanoprobe-EpCAM receptor interaction is required to facilitate internalization across the cellular membrane. Because of high cellular uptake and imaging capability of the nanoprobe, it can be used to efficiently visualize the HepG2 cell using such imaging modalities. The study on the 3D spheroid model clearly confirms that EpCAM nanoprobe has the capability to penetrate into the tumor spheroid while EpCAM aptamer lacks the ability to penetrate into the spheroid on its own. Therefore, EpCAM nanoprobe can be used for targeted HepG2 cell imaging with the potential for improved tumor penetration. According to in vivo experiment, EpCAM nanoprobe was found to accumulate in liver, kidney as well as tumor. From these results, the EpCAM nanoprobe shows promising potential in liver cancer imaging and another EpCAM⁺-cancer cell imaging including cancer stem cell and metastasis cancer cell.

Keywords : multimodal imaging agent, hepatocellular carcinoma, ionizing radiation-free imaging, aptamer, EpCAM

รหัสโครงการ : TRG5880054

ชื่อโครงการ : การพัฒนาสารที่ใช้สร้างภาพเซลล์มะเร็งตับอย่างจำเพาะเจาะจงด้วย
เทคนิคการสร้างภาพทางการแพทย์ต่าง ๆ ที่ปราศจากรังสีกัมมาไอออน

ชื่อนักวิจัย : ผศ.ดร.เฉลิมชัย ปิละพงศ์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมลล์ : chalerchai.pilapong@cmu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี

ในงานวิจัยนี้ได้พัฒนาสารที่ใช้สร้างภาพเซลล์มะเร็งตับอย่างจำเพาะเจาะจงด้วยเทคนิคการสร้างภาพทางการแพทย์ต่าง ๆ ที่ปราศจากรังสีกัมมาไอออน โดยเริ่มจากการเตรียมอนุภาคนาโนหลักออกไซด์เคลือบผิวด้วยชั้นซิลิกาที่มีรูพรุน หลังจากนั้นคอนจูเกตอนุภาคนาโนดังกล่าวด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะกับ Epithelial cell adhesion molecule หรือ EpCAM (EpCAM aptamer) และ/หรือ โมเลกุลเรืองแสง โดยใช้โมเลกุลเชื่อมที่มีพอลิเอทิลีนเป็นส่วนประกอบ (PEGylated crosslinker) EpCAM ถูกเลือกเป็นโมเลกุลเป้าหมาย (target molecule) สำหรับเซลล์มะเร็งตับเนื่องจากมีการแสดงออกบนผิวเซลล์ที่สูง อนุภาคนาโนดังกล่าว หรือ เรียกว่า EpCAM nanoprobe มีความสามารถในการเพิ่มสัญญาณภาพในหลายเทคนิค เช่น เอ็มอาร์ไอ อัลตราซาวด์ และการสร้างภาพด้วยการเรืองแสง รวมไปถึงมีคุณสมบัติทางเคมี-ฟิสิกส์ ที่เหมาะสมจากการศึกษาความเป็นพิษในระดับเซลล์พบว่า EpCAM nanoprobe ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตและไม่รบกวนวงจรชีวิตของเซลล์ HepG2 และเซลล์โมโนนิวเคลียร์ (PBMC) ในการศึกษาการสะสมภายในเซลล์ พบว่า การติดโมเลกุล EpCAM aptamer บนอนุภาคแม่เหล็กนาโนสามารถเพิ่มการสะสมของอนุภาคนาโนภายในเซลล์มะเร็งตับมากขึ้น จากคุณสมบัติการเพิ่มสัญญาณในการสร้างภาพด้วยเทคนิคต่าง ๆ และการสะสมในเซลล์ที่สูง ทำให้สามารถใช้ EpCAM nanoprobe ตรวจวัดเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) ผ่านการสร้างภาพทางการแพทย์ด้วยเทคนิคดังกล่าวโดยมีความไวและความจำเพาะสูงได้ จากการศึกษาในโมเดลของการเลี้ยงเซลล์แบบสามมิติ (tumor spheroid) พบว่า EpCAM nanoprobe มีความสามารถในการทะลุเข้าไปภายในก้อน tumor spheroid ได้ ขณะที่การใช้ EpCAM aptamer เพียงอย่างเดียวไม่สามารถทะลุเข้าไปภายในก้อนได้ ดังนั้น EpCAM nanoprobe สามารถใช้ในการสร้างภาพเซลล์มะเร็งตับอย่างจำเพาะพร้อมกับมีความสามารถในการทะลุเข้าไปภายในก้อนมะเร็ง ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ามีการสะสมของ EpCAM nanoprobe ในตับ ไต และก้อนมะเร็ง ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของ EpCAM nanoprobe ในการสร้างภาพเซลล์มะเร็งตับได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมไปถึงเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดและเซลล์มะเร็งที่มีการแพร่กระจาย

คำหลัก : สารที่ใช้สร้างภาพทางการแพทย์, มะเร็งตับ, รังสีปราศจากรังสีไอออน, แอนติบอดี,