

Ο ρόλος των νανοσωματιδίων στη θεραπεία του καρκίνου

Ε. Καρακασίδης^{1*}

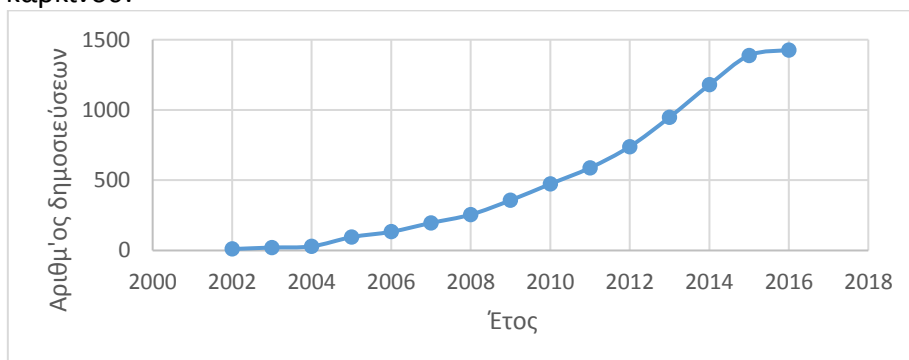
¹Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα
(stathiskar97@gmail.com)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την πρόοδο στον τομέα της ιατρικής και της φαρμακολογίας ο καρκίνος αποτελεί μια ασθένεια που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί πλήρως λόγω των περιορισμών των μεθόδων και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται λόγω της αντίστασης των καρκινικών κυττάρων στα φάρμακα και τις παρενέργειες των φαρμάκων στα υγιή κύτταρα. Τα νανοσωματίδια λόγω του μεγέθους και των εξαιρετικών ιδιοτήτων τους αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο στη στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Η παρούσα εργασία παρουσιάζει μέσω της ανάλυσης της επιστημονικής βιβλιογραφίας τα χαρακτηριστικά μεθόδων θεραπείας με χρήση νανοσωματιδίων και επικεντρώνεται στις εξής κατηγορίες νανοσωματιδίων: βιολογικά νανομόρια, νανοπολυμερή και λιποσώματα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χημειοθεραπεία επιφέρει πλήρη θεραπεία ή ύφεση του όγκου μόνο στο 10% των νεοπλασιών¹. Η έρευνα έχει αναδείξει μια θετική προοπτική για χρήση νανοσωματιδίων στη στοχευμένη μεταφορά και μείωση της τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Από την αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων Scopus ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αφορούν στη χρήση νανοτεχνολογίας στην ογκολογία αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια (εικόνα 1). Αυτό οφείλεται στις δυνατότητες παραγωγής νανοσωματιδίων και στην κατανόηση ότι μπορούν να βοηθήσουν στην καταπολέμηση του καρκίνου. Η αναζήτηση στη Scopus έγινε με τις λέξεις κλειδιά: nanoparticles and cancer and treatment για το διάστημα 2002-2016. Η επιλογή των εργασιών έγινε με βάση: α) το έτος συγγραφής καθώς επιλέχθηκαν τα πιο σύγχρονα και β) τον αριθμό των ετεροαναφορών. Στη συνέχεια παρουσιάζουμε τα μειονεκτήματα των χημειοθεραπευτικών και ακολούθως τα είδη νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται ή αναπτύσσονται για χρήση στη θεραπεία του καρκίνου.



Εικόνα 1 Χρονική εξέλιξη δημοσιεύσεων με τις λέξεις κλειδιά nanoparticles and cancer and treatment.

2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ

Το κυριότερο πρόβλημα των αντικαρκινικών φαρμάκων είναι η ανθεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων σε αυτά ύστερα από μακρόχρονη χορήγησή σε χαμηλές δόσεις. Αυτή μπορεί να μειωθεί είτε με συχορήγηση δυο φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό είτε με βραχυχρόνια, εντατική και διακεκομμένη χορήγηση του φαρμάκου^[1]. Η τοξικότητα αποτελεί επίσης πρόβλημα, καθώς τα αντικαρκινικά φάρμακα δρουν τόσο σε καρκινικά όσο και υγιή κύτταρα όπως αυτά του μυελού των οστών και των θυλάκων των τριχών με αποτέλεσμα τοξικές εκδηλώσεις^[2]. Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι η προστασία που διαθέτουν μερικά όργανα σε χημικές ουσίες όπως ο εγκέφαλος, που

καθιστούν τη μεταφορά φαρμάκου μέσω της κυκλοφορίας αναποτελεσματική.^{3,4}

3. ΕΙΔΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η στόχευση των καρκινικών κυττάρων πραγματοποιείται τόσο παθητικά όσο και ενεργητικά. Παρακάτω συνοψίζονται γενικές αρχές που αφορούν στην εξειδικευμένη και ελεγχόμενη μεταφορά και απελευθέρωση των σχετικών φαρμάκων.

3.1 Παθητική στόχευση

Η παθητική στόχευση βασίζεται στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και στην αδυναμία λεμφικής αποχέτευσης του καρκινικού κυττάρου που οδηγεί στην εξαγγείωση και συσώρευση τους στον όγκο. Με άλλα λόγια η παθητική στόχευση εκμεταλλεύεται την αυξημένη αγγειογένεση λόγω των μεγάλων απαιτήσεων σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες και την ανισορροπία μεταξύ των αγγειογενετικών παραγόντων που εμφανίζεται στους όγκους^[6]. Εκτός από την αυξημένη διαπερατότητα και κατακράτηση στη παθητική στόχευση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το όξινο καρκινικό περιβάλλον λόγω της αυξημένης γλυκολυτικής δράσης των καρκινικών κυττάρων^[7]. Προκειμένου οι νανοφορείς να πετύχουν τη μεταφορά σημαντικής ποσότητας φαρμάκου και απελευθέρωσής του αποκλειστικά στα καρκινικά κύτταρα πρέπει να έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής και μέγεθος που επιτρέπει την αποφυγή αναγνώρισης και απομάκρυνσης από τα φαγοκύτταρα. Για το σκοπό αυτό τα νανοσωματίδια πρέπει να διαθέτουν υδρόφιλη επιφάνεια με τιμές που να μην εμποδίζουν την πρόσληψη τους^{5,7} και το μέγεθός τους να μην ξεπερνά τα 100nm⁹

3.2 Ενεργητική στόχευση

Η ενεργητική στόχευση θεωρείται αποτελεσματικότερη καθώς προσφέρει ελεγχόμενη και στοχευμένη μεταφορά και απελευθέρωση φαρμάκου μειώνοντας έτσι τις παρενέργειες^[6]. Χρησιμοποιούνται υποκαταστάτες που συνδέονται σε υποδοχείς που εκφράζονται εκλεκτικά ή περισσότερο στους καρκινικούς ιστούς και έπειτα ενδοκυτταρώνονται. Η διαδικασία στοχεύει το καρκινικό κύτταρο είτε το επιθηλίο του. Στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιούνται μακρομοριακά φάρμακα (DNA, siRNA και πρωτεΐνες) τα οποία εισάγονται στο ενδοκυττάριο περιβάλλον μέσω υποδοχέων όπως η τρανσφερίνη, το φυλλικό οξύ, οι γλυκοπρωτεΐνες και ο EGFR^[9]. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο υποδοχέας της τρανσφερίνης εκφράζεται περισσότερο στα καρκινικά σε σχέση με τα υγιή κύτταρα και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκλεκτική μεταφορά του αντικαρκινικού φαρμάκου στους όγκους με κυριότερο αυτό του καρκίνου του εγκεφάλου^[3]. Ο υποδοχέας φυλλικού οξέος μπορεί να συνδεθεί τόσο με φυλλικό οξύ που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων όσο και με νανοφορείς που περιέχουν φυλλικό οξύ, εισάγοντας έτσι το σύμπλοκο νανοσωματίδιο-αντικαρκινικό φάρμακο μέσω ενδοκυττάρωσης στα καρκινικά κύτταρα. Οι γλυκοπρωτεΐνες εκφράζονται στην εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων και δεδομένου ότι η έκφρασή τους διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο η στόχευση των καρκινικών κυττάρων με τη βοήθεια γλυκοπρωτεϊνών, όπως οι λεκτίνες, είναι εφικτή. Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGFR) υπερεκφράζεται σε πολλά είδη καρκίνου, ιδίως στον καρκίνο του μαστού και παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη διαφόρων κακοηθειών^[9].

Η κατάρρευση του ενδοθηλίου των καρκινικών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή τους λόγω έλλειψης οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών που παρατηρείται στα κύτταρα αυτά. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται η εξαγγείωσή των νανοφορέων και ότι οι νανοφορείς μετά από ενδοφλέβια ένεση συνδέονται άμεσα με τους υποδοχείς του ενδοθηλίου. Επίσης ο κίνδυνος πιθανής αντίστασης μειώνεται λόγω γενετικής σταθερότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων σε σύγκριση με τα καρκινικά κύτταρα. Οι κύριοι στόχοι των καρκίνων του ενδοθηλίου περιλαμβάνουν τον αυξητικό παράγοντα αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) και τους 2 υποδοχείς του, την ιντεγκρίνη ανβ3 και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs).

Η υποξία και τα ογκογονίδια αυξάνουν τα επίπεδα της VEGF στα καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας σε αύξηση των υποδοχέων του VEGF στον όγκο. Δύο προσεγγίσεις αποτροπής της αγγειογένεσης μέσω

VEGF έχουν μελετηθεί. Η πρώτη στοχεύει τον ίδιο τον υποδοχέα VEGFR-2 με στόχο τη μείωση της δέσμευσης VEGF επάγοντας μια ενδοκυτταρική οδό και η δεύτερη περιλαμβάνει στόχευση του VEGF με σκοπό την αναχαίτιση του VEGFR-2 υποκαταστάτη. Η ιντεγκρίνη ανβ3 είναι ένας ενδοθηλιακός κυτταρικός υποδοχέας για τις εξωκυττάρια πρωτεΐνες όπως το ινωδογόνο, η θρομβοσπονδίνη, η οστεοποντίνη και η ινονεκτίνη. Η ιντεγκρίνη ανβ3 εκφράζεται κυρίως στα νεοαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και ελάχιστα στα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στο εξαρτώμενο από ασβέστιο σηματοδοτικό μονοπάτι που οδηγεί σε μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs) αποτελούν οικογένεια εξαρτώμενων από ψευδάργυρο ενδοπεπτιδάσων που αποικοδομούν την εξωκυττάρια μήτρα, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση και μετάσταση του καρκίνου. Οι ενδοπεπτιδάσες συμμετέχουν στην εισβολή και μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στο σχηματισμό των τριχοειδών. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας τύπου 1 (MT1-MMP) εκφράζονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα όγκων όπως του πνεύμονα, του παχέως εντέρου, του τραχήλου της μήτρας, γλοιώματα και μελανώματα^[9]. Για να λυθεί το πρόβλημα της αδυναμίας των νανοσωματίδιων να διαπεράσουν τις βιολογικές μεμβράνες, τα νανοσωματίδια τροποποιούνται με προσθήκη ενός ολιγοπεπτιδίου που περιέχει μια αλληλουχία RGD (αργινίνη, γλυκίνη και ασπαρκτικό οξύ) και έτσι το σύμπλοκο αναγνωρίζεται από υποδοχείς ιντεγκρίνης και προσδένεται στο ενδοθήλιο. Η τροποποίηση με συνδέτες προκαλεί ορισμένα προβλήματα καθώς το νανοςύμπλοκο που προκύπτει έχει λιγότερη ευελιξία και αντιμετωπίζει μια δυσκολία στο να προσεγγίσει τα κύτταρα-στόχους.⁶

4. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

4.1 ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

Τα λιποσώματα είναι σφαιρικά και αποτελούνται από μικρά κυστίδια διπλοστοιβάδας σχηματιζόμενα από φωσφολιπίδια και χοληστερόλη που περικλείουν ένα υδατικό διαμέρισμα. Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ως οχήματα μεταφοράς αντικαρκινικών φαρμάκων που δεν διαχέονται μέσω της πλασματικής μεμβράνης, καθώς τα φωσφολιπίδια επιτρέπουν τον έλεγχο της σταθερότητας, του φορτίου, της μεμβρανικής ρευστότητας και της καμπυλότητας του λιποσώματος^[10]. Η ικανότητά ενσωμάτωσης υδρόφιλων και υδρόφοβων φαρμάκων και η προστασία τους από το εξωτερικό περιβάλλον^[12], ο μεγάλος χρόνος ημιζωής, η ικανότητα μείωσης της τοξικότητας του φαρμάκου χωρίς επίδραση στην αποτελεσματικότητά του και τέλος η ικανότητά εκλεκτικής εξαγγείωσης και απελευθέρωσης του φαρμάκου στον όγκο λόγω του φαινομένου της αυξημένης διαπερατότητας και συγκράτησης¹³ καθιστούν τα λιποσώματα κατάλληλο σύστημα μεταφοράς για τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.¹² Οι ιδιότητες αυτές βελτιώνονται με μετατροπή της επιφάνειας τους ώστε να έχουν πιο εκτεταμένη παραμονή στην κυκλοφορία του αίματος.¹³ Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και η ενεργητική μεταφορά των συμπλόκων λιποσώματος-φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα με την χρήση υποκαταστατών που αναγνωρίζονται εκλεκτικά από τα καρκινικά κύτταρα. Χρησιμοποιούνται κυρίως αντισώματα οδηγώντας στη δημιουργία συμπλόκων που ονομάζονται ανοσολιποσώματα, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα αντι HER2 ανοσολιποσώματα που συνδέονται αποτελεσματικά και εσωτερικεύονται από κύτταρα που υπερεκφράζουν το γονίδιο HER2. Έρευνα έχει δείξει ότι τα αντι HER2 ανοσολιποσώματα ενωμένα με δοξορουβικίνη είναι πιο αποτελεσματικά από την χορήγηση μόνο του φαρμάκου ή από τη συνχορήγηση φαρμάκων^[13]. Σημειώνεται ότι πραγματοποιούνται πολλές προκλινικές μελέτες στο τομέα αυτόν^[13].

Τα φάρμακα μπορούν να φορτωθούν στα λιποσώματα είτε με ενεργό εξώθηση είτε με παθητική διάχυση. Η πρώτη εμπλέκει την αναστολή των φαρμάκων σε υδατικό διάλυμα και την ανάμειξή τους με φωσφολιπίδια, που ακολουθείται από εξώθηση μέσω μεμβράνης με καθορισμένο μέγεθος πόρων για να σχηματιστούν λιποσώματα φορτωμένα με φάρμακο. Αντίθετα, η μέθοδος παθητικής διάχυσης περιλαμβάνει την ανάμειξη γυμνών λιποσωμάτων με το φάρμακο σε ένα διάλυμα για να σχηματιστεί η τελική μορφή του ενθυλακωμένου φαρμάκου^[12]. Τα λιποσώματα προστατεύονται από

ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και τις κυτταρικές μεμβράνες οι οποίες καθιστούν δύσκολη την αλληλεπίδραση των λιποσωμάτων με τα καρκινικά κύτταρα. Έτσι το σύμπλοκο λιπόσωμα-φάρμακο μπορεί να φθάσει αλόβητο στα καρκινικά κύτταρα. Τα λιποσώματα μετά την εξαγγείωση στον καρκινικό ιστό παραμένουν εντός του στρώματος του όγκου και στη συνέχεια αποδομούνται με το φάρμακο να απελευθερώνεται και να εισάγεται στα καρκινικά κύτταρα με διάχυση.¹³

Τα λιποσώματα ωστόσο έχουν κάποιους περιορισμούς. Πρέπει να είναι αρκετά μεγάλα ώστε να παραμένουν στα αγγεία των υγιών ιστών και αρκετά μικρά ώστε να διαρρέουν από τα καρκινικά αγγεία, αλλά λόγω του μεγέθους τους (50 nm) δεν διαθέτουν την ιδιότητα αυτή. Η μέτρια σταθερότητά τους και το γεγονός ότι η επιφάνειά τους δεν επιτρέπει μεγάλη τροποποίηση δυσχεραίνουν την ευρεία χρήση τους^[10]. Μειονέκτημα είναι και η περιορισμένη ποσότητα φαρμάκου που μπορεί να ενσωματωθεί και να μεταφερθεί στα καρκινικά κύτταρα^[6]. Μια πιθανή εναλλακτική είναι τα σωματίδια με βάση πολυμερή (polymer-based particles) PLGA τα οποία αναλύονται παρακάτω¹⁰.

4.2 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

Άλλα νανοσωματίδια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι τα νανοσωματίδια με βάση πολυμερή όπως η χιτοζάνη και το πολυ γαλακτικό-γλυκολικό γλυκολικό οξύ (PLGA). Το πλεονέκτημά τους είναι ότι είναι εξαιρετικά βιοαποικοδομήσιμα και βιοσυμβατά. Η επιφάνεια των νανοσωματιδίων αυτών μπορεί να τροποποιηθεί με σύνδεση με διάφορους υποκαταστάτες ώστε να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων η οποία εξαρτάται από τον χρόνο ημιζωής τους, τη βιοκατανομή τους και την ικανότητά τους να προσεγγίσουν τα καρκινικά κύτταρα.¹²

4.2.1 Χιτοζάνη

Η χιτοζάνη είναι ένας βιοαποικοδομήσιμος πολυσακχαρίτης με ιδιότητες που την καθιστούν πιθανό μεταφορέα των αντικαρκινικών φαρμάκων. Αυτές είναι ο κατιοντικός της χαρακτήρας, η πρόσφυση της στον βλεννογόνο και η ενισχυμένη διαπερατότητα που εμφανίζει λόγω του θετικού της φορτίου που επιτρέπει την αναγνώριση από τις πρωτεΐνες των χασματοσυνδέσεων και τη διάβαση της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Κάποια φάρμακα λόγω της φύσης τους δεν διαλύονται με διάχυση ή ωσμωτικά συστήματα αλλά η διάλυσή τους επιτυγχάνεται με ανάπτυξη ιοντικών αλληλεπιδράσεων με την βοήθεια χιτοζάνης. Έτσι χρησιμοποιείται για παρατεταμένη και ελεγχόμενη απελευθέρωση ανιονικών φαρμάκων.

Η χιτοζάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για στοχευμένη μεταφορά φαρμάκου και αποικοδομείται στο κόλον. Ένα πρόβλημα είναι ότι σε pH πάνω από 6,5, το οποίο εμφανίζεται στο έντερο, η χιτοζάνη καθιζάνει χάνοντας την ικανότητά της να διαπερνά τις μεμβράνες και να προσφύεται στο βλεννογόνο¹⁴. Μια πιθανή λύση είναι η δημιουργία σχηματισμών από βιοπολυμερή καθώς διάφορα ένζυμα θα τα διασπάσουν μόλις φθάσουν στο κόλον. Τέτοια βιοπολυμερή εκτός από τη χιτοζάνη είναι η πηκτίνη, το αλγινικό, και η χιτίνη που είναι υδρόφιλα και θα αρχίσουν να διογκώνονται με την είσοδό τους στον γαστρεντερικό σωλήνα. Για να λυθεί το πρόβλημα τροποποιείται η υδροφιλικότητα του συμπλόκου με προσοχή στην ενδεχόμενη τοξικότητα του όσο και τη σύνδεση μορίων με διαφορετικό φορτίο ώστε το σύμπλοκο που θα δημιουργηθεί να είναι λιγότερο διαλυτό από κάθε μόριο ξεχωριστά.⁹

Έρευνα εγκλεισμού της ριβοφλαβίνης που απορροφάται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου¹⁵ έδειξε ότι ένας ελπιδοφόρος φορέας φαρμάκου στο κόλον είναι τα σφαιρίδια ασβεστίου επικαλυμμένα με αλγινικό σε συνδυασμό με χιτοζάνη τα οποία σε σύγκριση με τα ασβέστιο-χιτοζάνη σφαιρίδια που συνδυάζονται με αλγινικό που έχουν χαμηλή απελευθέρωση φαρμάκου. Τα δεύτερα επίσης επιτρέπουν την γραμμική και ανεξάρτητη από την τιμή του pH απελευθέρωση του φαρμάκου που πιθανόν αποτελεί πλεονέκτημα για τη χορήγηση φαρμάκων σε άλλα όργανα, όπως το λεπτό έντερο όπου ο χρόνος παραμονής είναι αρκετά μικρός (περίπου 4 ώρες) αλλά απαιτεί επιπλέον έρευνα.

4.2.2 PLGA

Ένα άλλο νανοπολυμερές υποψήφιο στην στοχευμένη μεταφορά των αντικαρκινικών φαρμάκων είναι το πολυγαλακτικό-γλυκολικό οξύ (PLGA) αποτελούμενο από γαλακτικό και γλυκολικό οξύ. Ο χρόνος ημιζωής του PLGA διαφέρει ανάλογα με το μοριακό βάρος και την αναλογία των μονομερών του καθώς τα μόρια με μεγαλύτερο ποσοστό γαλακτικού οξέος διασπώνται πιο αργά εξαιτίας της μεγαλύτερης υδροφοβικότητας που εμφανίζει έναντι του γλυκολικού οξέος. Γενικά, μικρό χρόνο διάλυσης εμφανίζουν υδρόφιλα μόρια με χαμηλό μοριακό βάρος.^{9,12} Τα PLGA νανοσωματίδια βοηθούν τα αντικαρκινικά φάρμακα να διαχωρίσουν υγιή από καρκινικά κύτταρα μέσω αλλαγών στην επιφάνεια του σωματιδίου ώστε τα μόρια αυτά να αποφύγουν την απομάκρυνση από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ανθρώπου και να εμφανίζουν μεγάλο χρόνο ημιζωής^[9,12].

Τα νανοσωματίδια PLGA εισάγονται στα κύτταρα με ενδοκυττάρωση μέσω κυστιδίων κλαθρίνης και με πινοκυττάρωση. Ακόμα είναι δυνατή η μετατροπή του αρνητικού φορτίου της επιφάνειας των πολυμερών σε ουδέτερο ή θετικό επιτρέποντας την αλληλεπίδραση με τα κύτταρα και αυξάνοντας έτσι τον ρυθμό και το βαθμό ενσωμάτωσής τους. Αντικαρκινικά φάρμακα που σε σύζευξή τους με το PLGA εμφανίζουν αυξημένη αποτελεσματικότητα και μειωμένη τοξικότητα στη θεραπεία του καρκίνου αποτελούν οι: α) Σισπλατίνη. Πρόκειται για ισχυρό αντικαρκινικό φάρμακο αλλά η τοξικότητα της που περιορίζει τη χρήση της, μειώνεται με την ενσωμάτωσή σε PLGA-mPEG νανοσωματίδια. β) Ετοποσίδη. Η χρήση του είναι περιορισμένη λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής. Μια εναλλακτική λύση είναι να φορτωθεί το φάρμακο σε νανοσωματίδια από PLGA. Το σύμπλοκο που δημιουργείται ευνοεί τη συστηματική απελευθέρωση του φαρμάκου για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 ώρες και θεωρείται καλή λύση για όγκους της περιτοναϊκής κοιλότητας. γ) Δοξορουβικίνη. Είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά φάρμακα αλλά εμφανίζει καρδιοτοξικότητα και μυοκαταστολή. Η στοχευμένη απελευθέρωση με την βοήθεια PLGA νανοσωματιδίων οδηγεί σε δραστική μείωση της τοξικότητας με ταυτόχρονη αύξηση της αποτελεσματικότητάς του^[9].

Η αύξηση του χρόνου ημιζωής των νανοσωματιδίων στην κυκλοφορία του αίματος με χρήση της πολυαιθολενογλυκόλης οφείλεται στο ότι αυτή δεν επιτρέπει την αντίδραση των νανοσωματιδίων με τις οψωνίνες του πλάσματος. Επιπλέον καθιστά εύκολη την πρόσφυση του συμπλόκου στον βλεννογόνο επιτρέποντας την μεταφορά τους μέσω των πλακών Payer, και μεγαλύτερη πρόσληψη φαρμάκου σε όργανα όπως ο σπλήνας και ο εγκέφαλος σε σχέση με νανοσωματιδιακούς σχηματισμούς που δεν την περιέχουν. Το πολυσορβικό όταν συνδέεται με νανοσωματίδια δίνει τη δυνατότητα στα συνδεδεμένα φάρμακα να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είτε μέσω φαγοκυττάρωσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε μέσω σύνδεσης των νανοσωματιδίων στην εσωτερική ενδοθηλιακή επένδυση των τριχοειδών του εγκεφάλου και στη συνέχεια, τα σωματίδια παρέχουν φάρμακα στον εγκέφαλο μέσω μεγάλης κλίσης συγκέντρωσης (παθητική διάχυση)⁹.

4.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ NANOMΟΡΙΑ

Στην παρούσα εργασία εστιάζουμε στην αλβουμίνη (γνωστή και ως λευκωματίνη) καθώς είναι το μόνο από τα νανοσωματίδια που έχει πάρει έγκριση από τον FDA^[16]. Η αλβουμίνη αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη του πλάσματος με χρόνο ημίσειας ζωής 19 ημέρες και συντίθεται στο ήπαρ^[17,18]. Το ισοηλεκτρικό σημείο της είναι 4,7 και έτσι σε pH 7,4 δηλαδή αυτό του πλάσματος, έχει αρνητικό φορτίο. Πρόκειται για εξαιρετικά διαλυτό, σταθερό, μη τοξικό, μη δηλητηριώδες, βιοσυμβατό και βιοδιασπώμενο μόριο, ιδιότητες που το καθιστούν ιδανικό φορέα φαρμάκων. Επιπλέον η επίδραση της αυξημένης διαπερατότητας και παραμονής που έχει η αλβουμίνη στα καρκινικά κύτταρα επιτρέπει την παθητική στόχευση όγκου. Η υπολευκωματιναιμία που εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους μπορεί να αντιμετωπιστεί με συστήματα χορήγησης φαρμάκων με βάση την αλβουμίνη^[19]. Σημαντικό πλεονέκτημα της αλβουμίνης είναι ότι όταν αποικοδομείται, τα αμινοξέα που προκύπτουν παρέχουν θρέψη στους ιστούς^[17].

Η αλβουμίνη δεν προκαλεί ανοσολογική απάντηση αυξάνοντας έτσι το χρόνο ημιζωής και τη

βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκων με μέγεθος μικρότερο από το όριο νεφρικής διήθησης και επομένως χάνονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Επίσης μπορεί να μεταφέρει μόρια που προσδένονται πάνω της και αλληλεπιδρούν με αυτήν με υδρόφοβες και ηλεκτροστατικές δυνάμεις καθώς και με ομοιοπολικούς δεσμούς. Έτσι βελτιώνει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμακευτικών σκευασμάτων αυξάνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση των όγκων. Παράδειγμα αποτελεί το αντίσωμα αντι-EGFR που αν και βρίσκεται σε προκλινικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι η σύνδεσή του με την αλβουμίνη μπορεί να αυξήσει τον χρόνο ημιζωής του από 1 ώρα σε 44 ώρες¹⁷. Εφαρμογή φαρμάκου με αλβουμίνη είναι το Abraxane[®] που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία όγκων και έχει πάρει έγκριση για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού²⁰.

5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Νανοσωματίδια όπως τα βιολογικά νανομόρια, τα λιποσώματα και τα νανοσωματίδια με βάση πολυμερή φαίνεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά στη θεραπεία του καρκίνου μειώνοντας σημαντικά τις παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών. Το πιο υποσχόμενο σύστημα είναι τα νανοσωματίδια πολυμερών λόγω της ικανότητάς τους να συνδεθούν με πολλά φάρμακα, της ελεγχόμενης απελευθέρωσης του φαρμάκου και του μεγάλου χρόνου ημιζωής. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να ξεπεραστούν προβλήματα που τίθενται όπως η συσσώρευση στο ήπαρ και στο σπλήνα, η χαμηλή αποτελεσματικότητά τους εντός του όγκου και τα διάφορα εμπόδια που πρέπει να υπερνικήσουν για να εισαχθούν στα καρκινικά κύτταρα. Παρόλα τα πλεονεκτήματά των νανοσωματιδίων δεν έχει πραγματοποιηθεί ολοκληρωμένη μελέτη και κλινικές δοκιμές, με εξαίρεση την περίπτωση της αλβουμίνης στο φάρμακο Abraxane, το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως στο καρκίνο του μαστού, στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στο μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Διαφαίνεται ότι υπάρχει σημαντικό πεδίο έρευνας στην κατεύθυνση χρήσης νανοσωματιδίων στη θεραπεία του καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] M.A. Clark et al. Lippincott's illustrated reviews. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [2] B.G. Katzung, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. Singapore: McGraw-Hill Education (2016).
- [3] V. Mishra, P Kesharwani. Drug Discovery Today 21(5) (2016) 766–78.
- [4] X-Y. Li, et al. Biomaterials. 35(21) (2014) 5591–604.
- [5] K. Cho, Wang X, Nie S, Chen Z, Shin DM. Clinical Cancer Research. 14(5) (2008) 1310–6
- [6] V. Sanna, N. Pala, M. Sechi. International journal of nanomedicine 9 (2014) 467.
- [7] E.Pérez-Herrero, A. Fernández-Medarde. European J. pharmaceuticals & biopharmaceutics 93 (2015) 52–79.
- [8] R. Cheng, F. Meng, C Deng, HA Klok, & Z Zhong. Biomaterials 34 (2013) 3647–57.
- [9] Y.H. Alimohammadi, S.W. Joo. Asian Pac J Cancer Prev 15 (2014) 517–35.
- [10] Y. Ge, S. Li, S. Wang, R Moore. editors, Nanomedicine. New York: Springer (2014).
- [11] G. Bozzuto, A. Molinari. International Journal of Nanomedicine. (2015) 975.
- [12] N. Ponnappan, A Chugh. Pharmaceutical Medicine 29 (2015) 155–67
- [13] G. Tiwari et al. International journal of pharmaceutical investigation 2 (2012) 2.
- [14] A. Bernkop-Schnürch, S Dünnhaupt. European J. Pharmaceuticals & Biopharmaceutics 81(3) (2012) 463-9.
- [15] M. Hiorth, T Skøien, SA Sande. Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics 75 (2010) 245–53.
- [16] E. Pérez-Herrero, A. Fernández-Medarde European J. of Pharmaceuticals & Biopharmaceutics 93 (2015) 52–79.
- [17] A.O. Elzoghby, W.M. Samy, N.A. Elgindy. Journal of Controlled Release 157 (2012) 168–82.
- [18] D. Sleep, J. Cameron, L.R. Evans. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects 1830 (2013) 5526–34.
- [19] U. Bairagi, P Mittal and B Mishra. Austin Therapeutics 2 (2015) 1021.
- [20] F. Kratz. Journal of controlled release 132 (2008) 171–83.