A stylized, light-colored illustration of a plant with a central stem, several leaves, and a cluster of small, round buds or flowers at the top, set against a dark brown background.

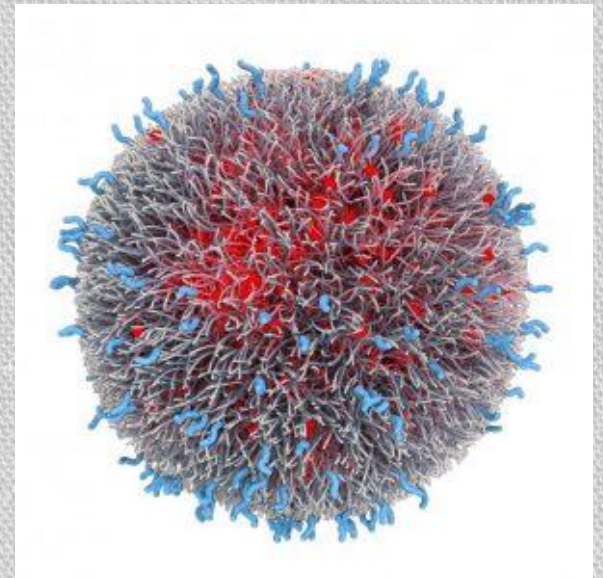
ТЕРАПИЯ НАНОЧАСТИЦАМИ: НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Стрельцов Илья
Группа ЭКТ-31
НИУ МИЭТ

Раздел 2.

**Основные свойства наночастиц,
используемых для лечения рака.**

Размер наночастиц



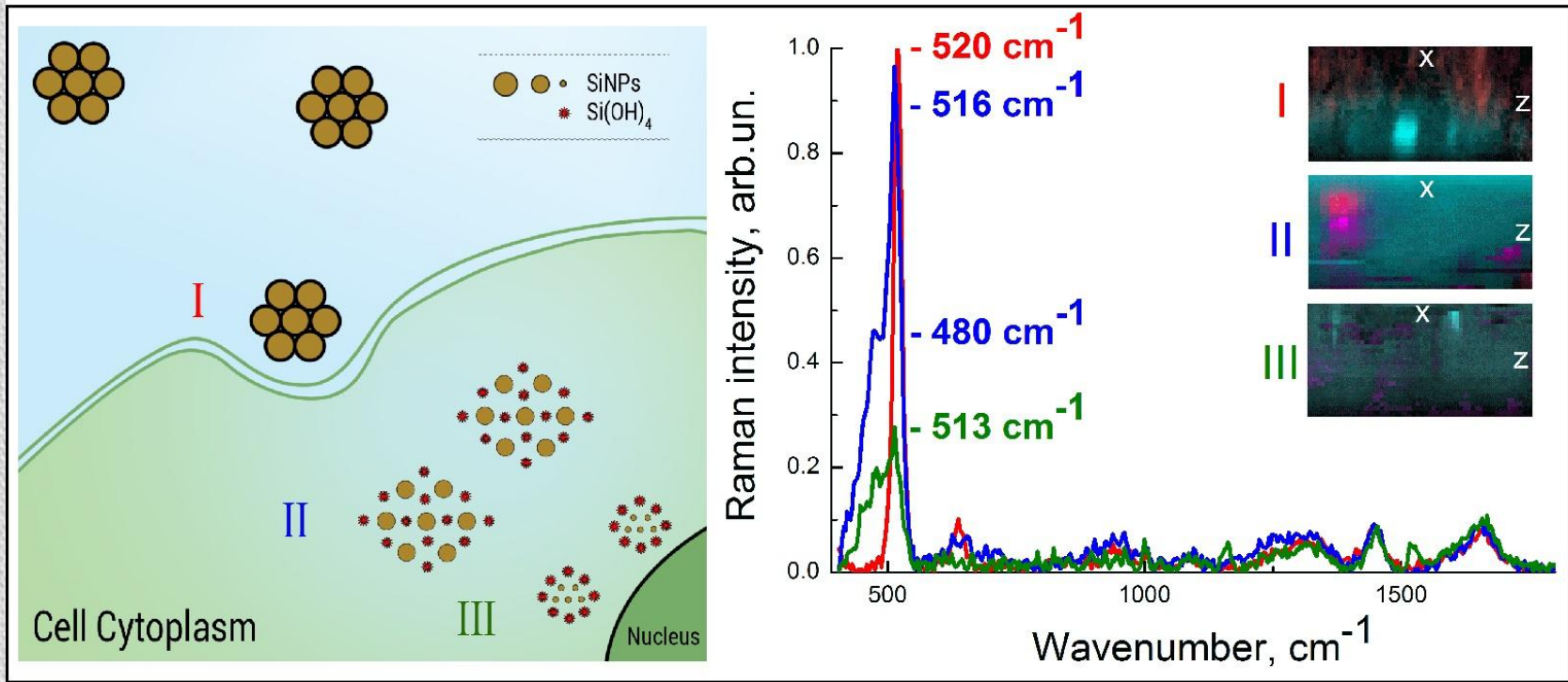
Аннотация к статье (1 слайд)

- Исследователи из МГУ имени М.В. Ломоносова совместно со своими немецкими коллегами сумели доказать применимость кремниевых наночастиц для диагностики и лечения рака, впервые продемонстрировав их способность эффективно проникать в больные клетки и, выпустив заключенное в них лекарство, быстро разлагаться, не накапливаясь в организме. О деталях своей работы они рассказали в статье, опубликованной в последнем номере журнала *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*.
- Направление, в котором работают ученые, называется тераностика (процесс одновременной диагностики болезни и ее лечения). Одно из применений тераностики — выявление и лечение ряда онкологических заболеваний с помощью наночастиц, наполненных лекарством и адресно попадающих внутрь раковой клетки.
- В Институте фотонных технологий среди многих других оптических методов использовалась и рамановская микроспектроскопия. С ее помощью ученые сканировали содержимое живой клетки и, сравнивая полученные спектры, выстраивали картину того, что и где в ней находится. В основе данного типа спектроскопии лежит способность молекул к так называемому неупругому рассеянию монохроматического света, которое сопровождается изменением их внутреннего состояния и, соответственно, изменением частоты излучаемых в ответ фотонов. Этот вид спектроскопии отличает относительная простота и обилие получаемой информации — достаточно осветить вещество лазером и проанализировать спектр полученного излучения.

Аннотация к статье (2 слайд)

- В поисках не только биосовместимых, но и биodeградируемых транспортировщиков для адресной доставки лекарств ученые обратили внимание на кремний. Наночастицы, «сотканые» из него, точно не повредят организму — и даже помогут, — поскольку результатом их распада является кремниевая кислота, необходимая организму для укрепления костей и роста соединительных тканей.
- В рамках нового исследования клетки рака молочной железы инкубировались с кремниевыми наночастицами размером 100 нм и затем, в частности, рамановским микро-спектрометром ученые наблюдали за происходящим в клетках в течение различного времени: от 5 часов до 13 суток. По рамановским спектрам и восстановленным из них изображениям частиц и клеток они увидели, как в первые 5-9 часов наночастицы локализуются на клеточных мембранах, за последующие сутки проникают внутрь клетки и потом начинают биodeградировать, о чем свидетельствовало уменьшение амплитуды сигнала, расширение спектра и появление пика от аморфной фазы кремния. На 13-е сутки наночастицы полностью растворяются и сигнал пропадает.
- Абстрактные наночастицы – частицы размером от 1 до 100 нанометров – в скором времени станут использоваться при лечении раковых заболеваний. Результаты первых клинических испытаний указывают на то, что терапия наночастицами может оказаться весьма действенной, значительно снижая количество побочных эффектов благодаря более направленному воздействию на опухоль и активному поглощению клетками.

Рис. 1.
Слева: Схематическое изображение процессов биodeградации кремниевых наночастиц: (I) локализация наночастиц на мембране клетки; (II), проникновение наночастиц в цитоплазму клетки, сопровождающееся частичной биodeградацией наночастиц; (III) полное растворение наночастиц



Раздел 2.

**Основные свойства наночастиц,
используемых для лечения рака.**

Размер наночастиц

Рис.2. Наночастицы, образованные из лекарственных веществ и блокочных сополимеров, способных образовывать полимерные мицеллы

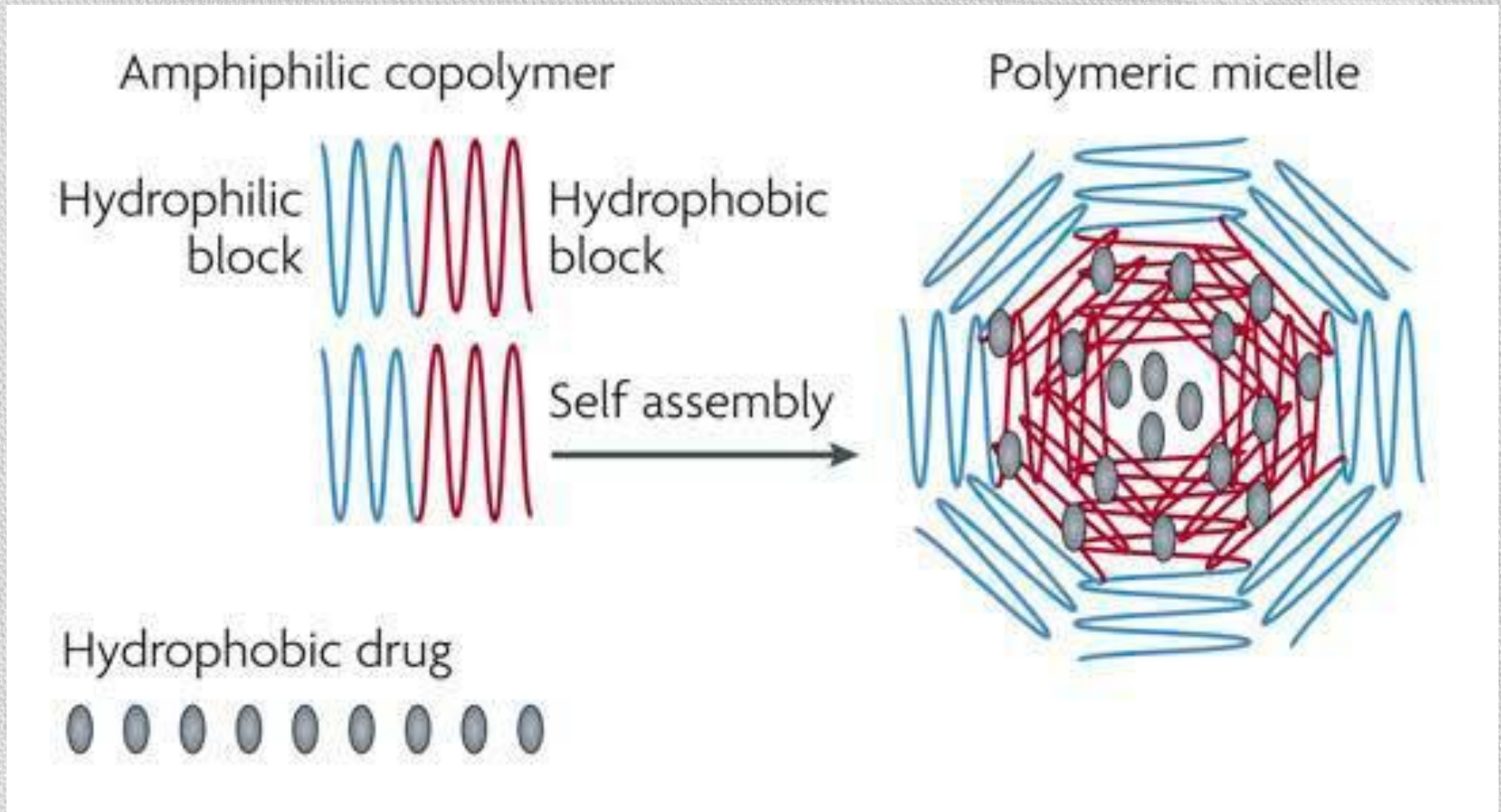


Рис.3. Наночастицы, образованные из полимерных конъюгатов

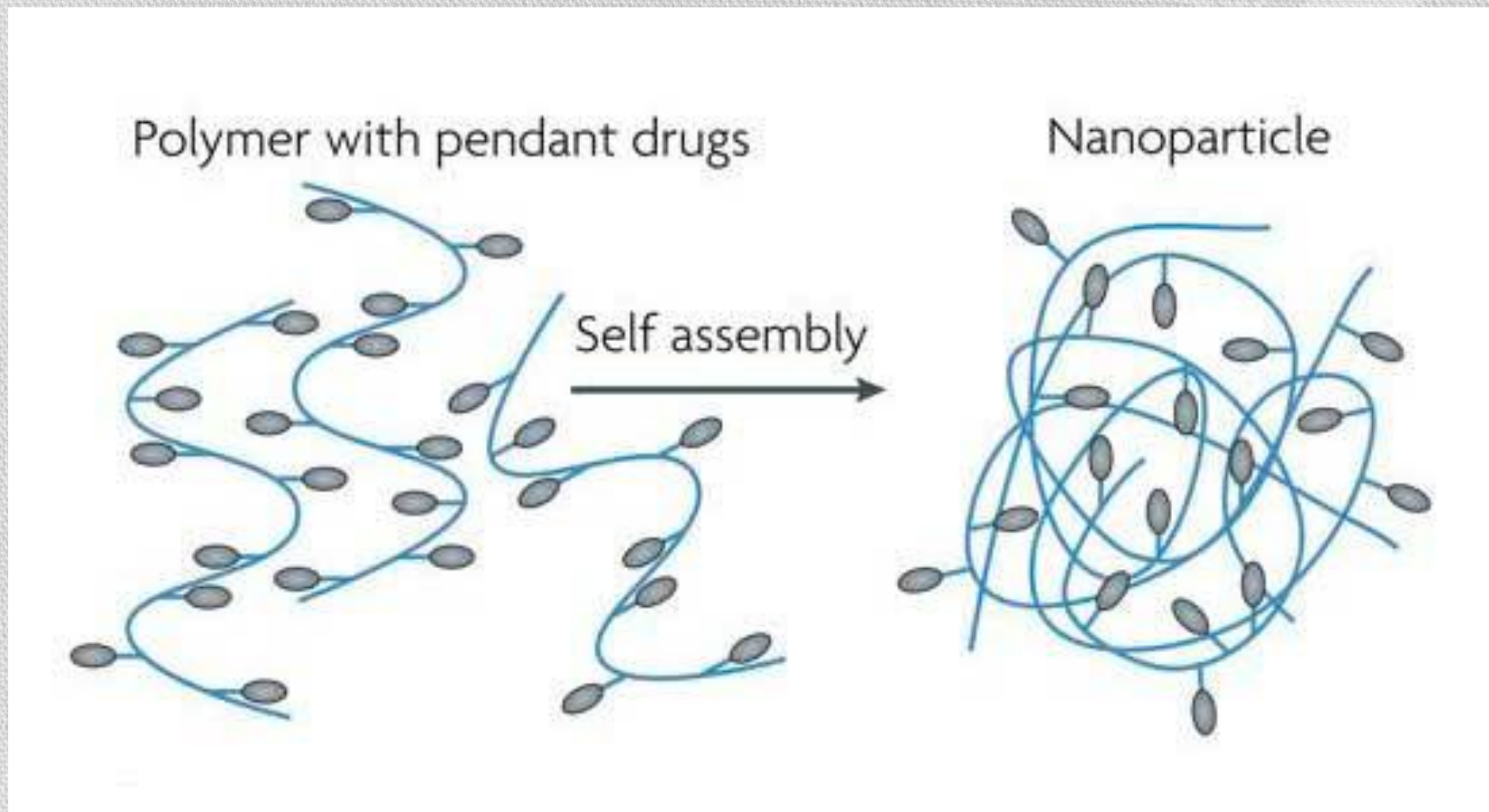


Рис.4. Наночастицы, образованные из ЛИПОСОМ

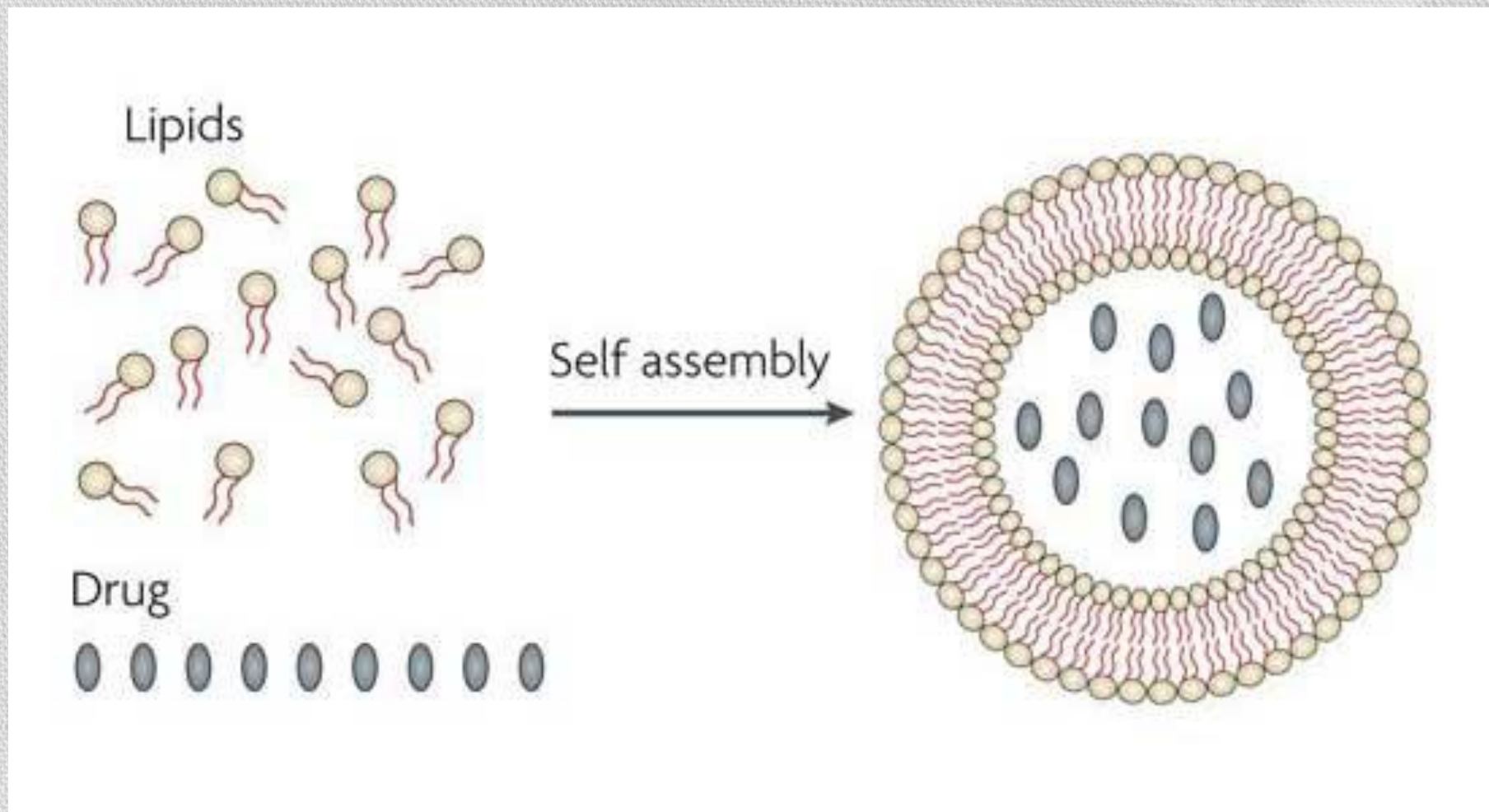


Рис.5. Наночастицы, способные проникать в клетки в процессе эндоцитоза

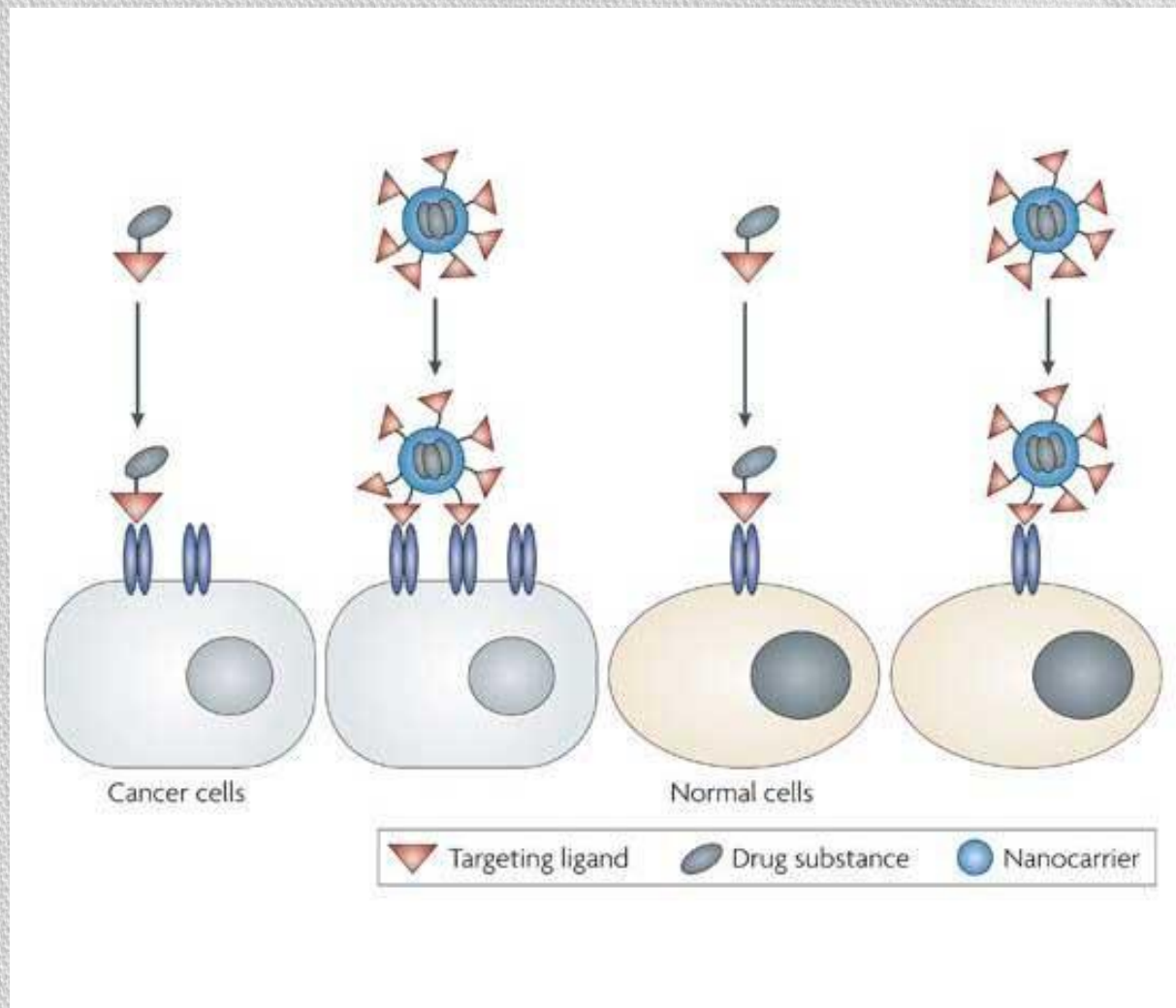


График 1. концентрация синтетических веществ (микрограммы на миллилитры)/время наночастица – молекула лекарства

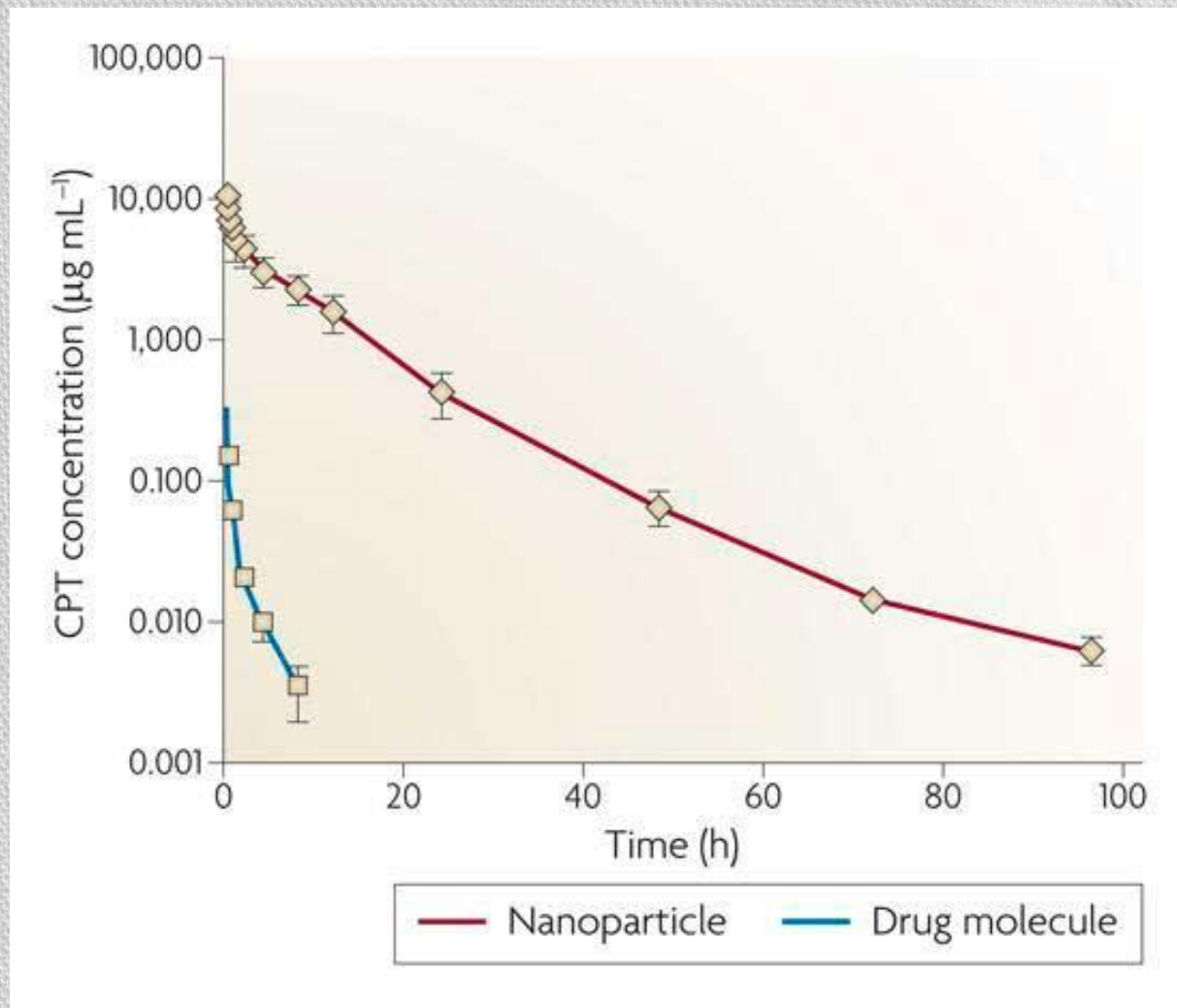
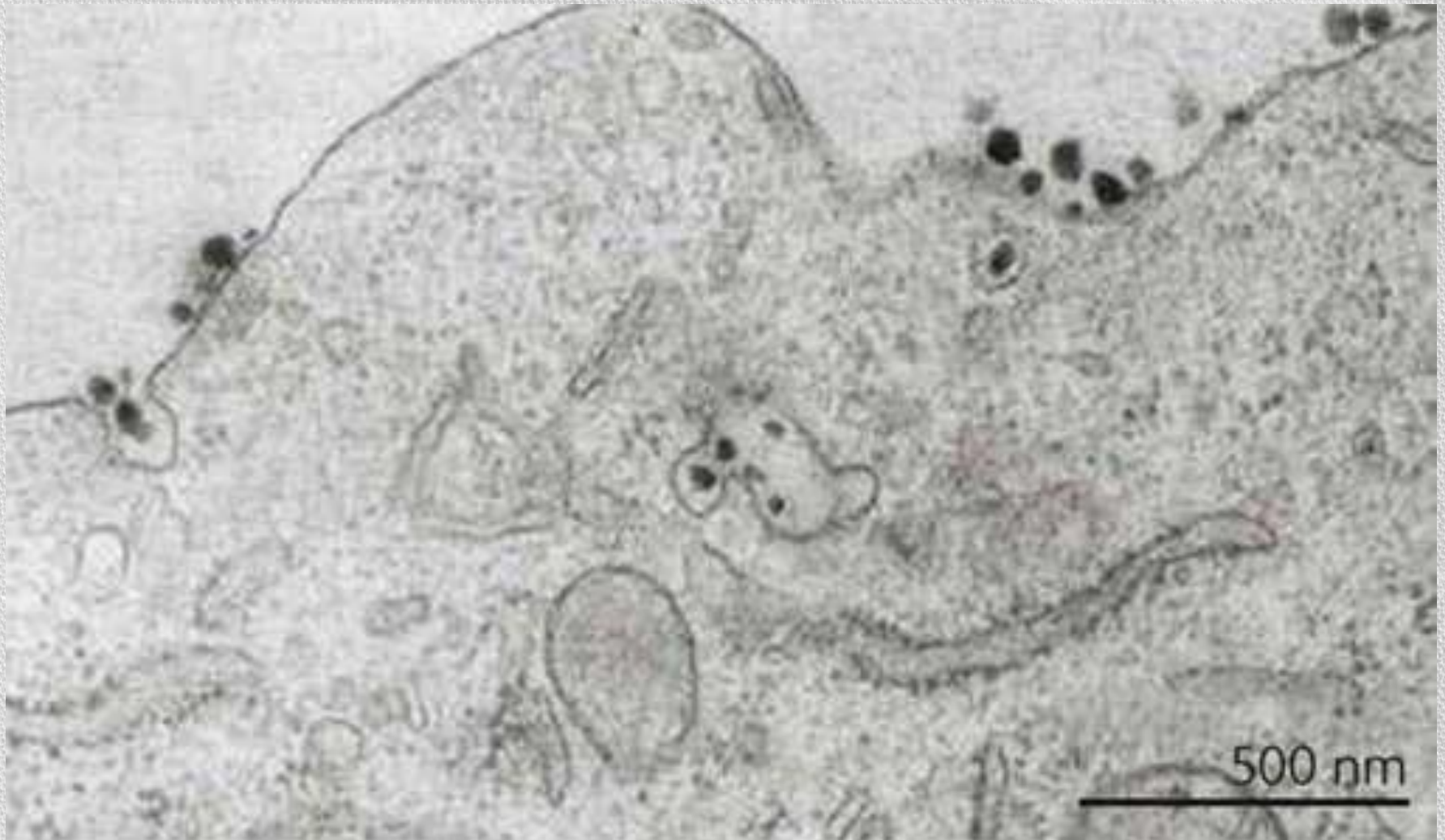


Рис.6. Наночастицы могут обладать расширенной фармакокинетикой в отличие от лекарственных веществ. В опытах на крысах использовались синтетические вещества и наночастицы с содержанием таких веществ



Раздел 3.

Примеры наночастиц. Особенности применения данных молекулярных систем в медицинской практике

Наиболее исследованные типы наночастиц

NK911, наночастицы полимерной мицеллы, были созданы для более эффективной доставки доксорубина. NK911 вводят внутривенно пациентам с тяжелыми видами рака каждые три недели во время испытаний первой фазы. Начальная доза составляет 6 мг на кв. м. (эквивалент доксорубина) и постепенно повышается. Всего в испытаниях участвовали 23 пациента, и были отмечены случаи максимально допустимой дозировки в 67 мг на кв.м. и дозолимитирующий токсический эффект в виде нейтропении. Среди этих двадцати трех больных частичная реакция отмечалась у пациента с раком поджелудочной железы. Рекомендуемая доза второй фазы составляла 50 мг на кв. м. каждые три недели.

SP1049C, новейший противораковый агент, содержащий доксорубин и два неионных плюрониловых блок-сополимера, был создан для повышения эффективности лечения по сравнению с доксорубином. Во время клинических испытаний первой фазы среди фармакокинетических свойств этого вещества отмечался более низкий уровень вывода, нежели у свободного доксорубина. После этого проводились клинические испытания второй фазы.

Генексол-PM, полимерная мицелла на основе паклитаксела недавно получила одобрение в Южной Корее и представляет собой первое подобное лекарственное вещество, подходящее для лечения рака. Генексол-PM сейчас проходит клинические испытания второй фазы в США. В завершённых испытаниях первой фазы из двадцати одного пациента частичная реакция отмечалась у трех (14%), а двое из них не реагировали на предыдущую терапию таксаном. Подобно абраксану, генексол-PM не требует использования премедикации, как в случае с таксолом.

Наночастицы с направленными лигандами отличаются пассивным попаданием в ткани опухоли. Считается, что неплотная сосудистая сеть опухолей позволяет наночастицам проникать из сосудов в ткани, в то время как при нормальной сосудистой сети этого не происходит (это свойство используется при изменённом биораспределении наночастиц по сравнению с молекулами лекарственных веществ). В конечном итоге активное попадание посредством внесения направленного лиганда в наночастицы представляется наиболее эффективным способом терапии. Кроме того, направленные наночастицы могут обладать активным механизмом внутриклеточного высвобождения лекарственных веществ.

Особенности применения данных препаратов

Гематологическая токсичность.

- Сюда входит супрессия красных кровяных клеток, белых кровяных клеток или количества тромбоцитов. Обычно вызывается веществами, используемыми в химиотерапии. Токсичность 4-й степени, включающая сильную анемию, лейкопению или тромбоцитопению, требует немедленного лечения, поскольку представляет угрозу для жизни.

Кардиотоксичность.

- Оказывает влияние на функции сердца, включая аритмию, кардиальную дисфункцию и конечную остановку сердца по мере прогрессирования симптомов. Тяжелая кардиотоксичность 4-й степени представляет угрозу для жизни из-за развития риска аритмии и остановки сердца.

Резистентность к опосредованному направленному оттоку.

- Основным клиническим испытанием, ограничивающим эффективность лекарственных препаратов от рака, является устойчивость раковых клеток ко множеству биологических и химиотерапевтических агентов, известная как множественная лекарственная устойчивость. Она может вызываться физиологическими барьерами (неклеточными механизмами) или изменениями биологических и биохимических характеристик раковых клеток (клеточные механизмы).

Основные преимущества применения наночастиц в медицинской практике

Наночастицы могут быть запрограммированы на длительное или короткое время кругооборота в крови в зависимости от размера и поверхностных свойств. Также они могут быть направлены в определенные типы клеток в тех или иных органах (например, гепатоциты по отношению к клеткам Купфера в печени). В то время как другие типы лекарственных средств от рака, такие как молекулярные конъюгаты (конъюгаты антител) также могут удовлетворять этим минимальным требованиям, направленные наночастицы обладают по меньшей мере пятью свойствами, отличающими их от других противораковых лекарств.

Во-первых, наночастицы способны переносить большую нагрузку в виде лекарственного средства и защищать его от распада. Вся нагрузка наночастицы сконцентрирована в ней самой, и ее разновидность и количество не оказывают влияния на фармакокинетические свойства и биораспределение наночастиц. В отличие от них, в молекулярных конъюгатах разновидность и количество терапевтического вещества, прикрепленного к направленному лиганду (такому, как антитело), значительно изменяет общие свойства конъюгата.

Во-вторых, наночастицы обладают довольно большим размером, чтобы в них могли содержаться множественные направленные лиганды, что способствует мультисвязи с рецепторами на поверхности клеток. Наночастицы обладают двумя параметрами связи с клеткой-целью: схожестью направленных агентов и их плотностью. Мультисвязность может привести к появлению более эффективных свойств при использовании низкоафинных лигандов. Таким образом, состав молекул, используемых в качестве направленных агентов, расширяется.

В-третьих, наночастицы обладают достаточно большим размером, чтобы переносить различные типы молекул. В то же время с наночастицей могут производиться многочисленные регулируемые терапевтические манипуляции. Как упоминалось в первом пункте, тот факт, что фармакокинетические свойства наночастицы не изменяются в зависимости от количества терапевтического вещества, остается в силе при использовании множества разновидностей лекарственных веществ, сочетающихся внутри наночастицы.

В-четвертых, динамика освобождения молекул лекарственного вещества из наночастицы может быть отрегулирована таким образом, чтобы соответствовать механизму того или иного действия. Например, ингибиторы топоизомеразы типа I, такие как лекарства для химиотерапии на основе камптотецина, являются реверсивными связывающими веществами фермента. Итак, механизм действия лекарств на основе камптотецина на ферменты топоизомеразы типа I предполагает повышение эффективности при длительном воздействии лекарства, обеспечивая медленный выход из наночастицы.

В-пятых, наночастицы обладают способностью преодолевать механизмы устойчивости к лекарствам, включающие поверхностноклеточные протеины, например, гликопротеин Р, поскольку они проникают в клетки посредством эндоцитоза (схема 1 и нижеизложенные исследования).

Негативные побочные эффекты, потенциально связанные с применением данного метода

Во-первых, в то время как размер частиц может способствовать увеличению нагрузки и повышению накопления многочисленных направленных лигандов, он также может оказаться и недостатком. В настоящее время пока неизвестно, как наночастицы перемещаются в тканях опухоли, как только попадают туда. Проникновение в опухоль очень важно, особенно когда наночастицы должны доставить молекулы лекарственного вещества к раковым клеткам до его распада.

Во-вторых, существуют значительные опасения относительно токсичности наночастиц, поскольку очень мало известно о том, как они ведут себя в организме человека. Свойства наночастиц, связанные с их размером и типом поверхности, дают возможность проникнуть туда, куда закрыт доступ более крупным частицам. Поверхностные качества также оказывают влияние на биораспределение посредством таких механизмов, как неспецифическое связывание с протеинами в крови, уничтожение макрофагами и местные нарушения деятельности барьеров, которые в противном случае закрывали бы доступ этим частицам.

В-третьих, существуют значительные коммерческие и нормативные сложности, возникающие при работе с новым поколением более сложных наночастиц частично из-за их многокомпонентного состава. Такие наночастицы, скорее всего, требуют трудоемкого и затратного производства, если начинать производить их в больших количествах и надлежащего качества. Однако некоторые особо сложные наночастицы успешно применяются в клинической практике.

Раздел 4.

Таблицы и справочные материалы

Таблица 1.

Системы наночастиц для лечения рака

Основание	Последняя стадия исследований	Примеры
Липосомы	Одобрено	дауноксом, доксил
Частицы на основе альбумина	Одобрено	абраксан
Протеины на основе полиэтиленгликоля	Одобрено	«Онкоспар», ПЕГ-Инtron, «Пегасус», «Ньюласта»
Разлагаемые микроорганизмами полимерные соединения	Клинические испытания	доксорубин
Полимерные мицеллы	Клинические испытания	Генексол-PM, SP1049C, NK911, NK012, NK105, NC-6004
Частицы на основе полимерных конъюгатов	Клинические испытания	XYOTAX (CT-2103), CT-2106, IT-101, AP5280, AP5346, FCE28068 (PK1), FCE28069 (PK2), PNU166148, PNU166945, MAG-CPT, DE-310, пегамотекан, NKTR-102, EZN-2208
Дендримеры	Доклинические испытания	полиамидоамин (PAMAM)
Неорганические или другие твердые частицы	Доклинические испытания (кроме золотой наночастицы, проходящей клинические испытания)	Углеродные нанотрубки, частицы двуокиси кремния, частицы золота (CYT-6091)

Таблица

2.

Сравнение фармакокинетических свойств синтетических молекул с лекарственными средствами на основе наночастиц (проводилось с участием пациентов)

Название	Состав	Диаметр (нанометры)	Толщина (плотность)	Вывод из организма (мл/мин/кг)	Комментарии	Ссылки
Доксорубин (DOX)	0,9% хлорида натрия	Неизвестен	0,8	14,4	Синтетическое лекарство	24
SP1049C	Плюрониловая мицелла+DOX	22–27	2,4	12,6	Наночастица мицеллы	24
NK911	PEG-ASP мицелла+DOX	40	2,8	6,7	Наночастица мицеллы	24
Доксил	PEG-липосома+DOX	80–90	84,0	0,02	Наночастица липосомы на основе полиэтиленгликоля с длинным периодом кругооборота в крови	24
Таксол (паклитаксел)	Кремофор EL	Неизвестен	21,8 (20,5)	3,9 (9,2)	Синтетическое лекарство	24 (28)
Генексол-PM	PEG-PL Амицелла+паклитаксел	20–50	11,0	4,8	Наночастица мицеллы	24
Абраксан	Альбумин+паклитаксел	120*	21,6	6,5	Наночастица альбумина перед инъекцией; статус в живом организме неизвестен	28
XYOTAX	PG+паклитаксел	Неизвестен	70–120	0,07–0,12	Наночастица полимера	23
Камптосар (пролекарство SN-38)	0,9% хлорида натрия	Неизвестен	11,7	5,8	Синтетическое пролекарство	95
LE-SN-38	Липосома+SN-38	Неизвестен	7–58	3,5–13,6	Наночастица липосомы	97
Топотекан (аналог камптотецина)	0,9% хлорида натрия	Неизвестен	3,0	13,5	Синтетическое лекарство	96
CT-2106	PG+ камптотецин	Неизвестен	65–99	0,44	Наночастица полимера	98
IT-101	Циклодекстрин-содержащий полимер+	Неизвестен	30–40	0,03	Наночастица полимера с длительным периодом кругооборота	66

Таблица 3. Примеры направленных на лиганды терапевтических агентов.

Название	Направленный агент	Терапевтический агент	Статус	Комментарии	Сноски
Гемтузумаб озогамицин («Милотарг»; UCSB/Wyeth)	Гуманизированное антитело анти-CD33	Калихеамицин	Одобен	Нагруженное лекарственным средством антитело	99
Денилейкин дифтитокс («Онтак»; «Лиганд Фармасьютикалз/Eisai)	Интерлейкин-2	Фрагмент дифтерийного токсина	Одобен	Гибридный белок направленного агента и лекарственного протеина	100
Ибритумомаб тиуксетан (Zevalin: Cell Therapeutics)	Мышиное антитело анти-CD20	Иттрий	Одобен	Конъюгат радиоактивного антитела	101
Тоситумомаб (Веххар, GlaxoSmithKline)	Мышиное антитело анти-CD20	Иод	Одобен	Конъюгат радиоактивного антитела	101
FCE28069 (PK2)	Галактоза	Доксорубицин	Фаза 1 (остановлена)	Синтетический агент, прикрепленный к полимерной наночастице	102
MCC-465	Фрагмент человеческого антитела GAN	Доксорубицин	Фаза 1	Липосомная наночастица, содержащая направленный фрагмент антитела	103
MBP-426	Трансферрин	Оксалиплатин	Фаза 1	Липосомная наночастица, содержащая направленный агент человеческого белка трансферрина	104, 105
SGT-53	Фрагмент антитела для рецептора трансферрина	Плаزمида ДНК с геном p53	Фаза 1	Липосомная наночастица, содержащая направленный фрагмент антитела	106
CALAA-01	Трансферрин	Малая интерферирующая РНК	Фаза 1	Наночастица на основе полимера с направленным агентом человеческого белка трансферрина	71, 107

Авторы статьи

Марк Э.Дэвис*, Чжо (Джорджия) Чэнь и Дун М.Шинь Химическая технология, Калифорнийский институт технологии, Пасадена, Калифорния, 91125, США

Уиншипский институт рака Медицинского университета Эмори, Атланта, Джорджия, 30322, США

Ссылка на статью Медикус.

ру: <http://www.medicus.ru/oncology/patient/terapiya-nanochasticami-novuj-sposob-lecheniya-raka-31864.phtml>

Спасибо за
внимание!