

ЛЕЧЕНИЕ РАКА С ПОМОЩЬЮ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

Дудзинский Юрий Михайлович

доктор ф-м.н., профессор

Коваленко Кристина Анатольевна

студент

Одесский национальный политехнический университет

г. Одесса, Украина

Аннотация. Достижения современных нанотехнологий и созданные на их основе медицинские приборы, оборудование и препараты открывают новые возможности ранней диагностики рака, улучшенной визуализации, тераностики и иммунотерапии. В основе – применение наночастиц и наностержней золота, нанокремниевых платформ и чипов из углеродных нанотрубок.

Ключевые слова: рак, тераностика, нанотехнологии, циркулирующие опухолевые клетки.

Рак является одной из основных причин смерти в мире, и его трудно лечить. Современные проблемы, связанные с традиционной химиотерапией рака, включают в себя:

- нерастворимость лекарств в водной среде,
- доставку субтерапевтических доз в целевые клетки,
- отсутствие биодоступности,
- токсичность для нормальных тканей.

Недавние исследования в области нанотехнологий касаются возможных решений этих проблем. Тем не менее, остаются задачи доставки лекарственных средств в определенные места, отслеживания системы доставки в реальном времени и контроля над системой высвобождения после доставки лекарства.

Диагностика рака. Операционное лечение онкологических опухолей успешно только на ранних стадиях. Метастаз – процесс распространения рака от его первоначального участка к удаленным тканям – вызван раковыми клетками, которые отрываются от первичного участка опухоли и попадают в кровоток, чтобы создать колонии в других частях тела. Поэтому, предполагается, что раковые клетки, которые являются жизнеспособными, pochodят от метастатических заболеваний.

Эти отделившиеся клетки в периферической крови известны как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Их обнаружение и анализ может предоставить критически важную информацию для управления распространением рака и контроля эффективности лечения. Поэтому важно совершенствовать существующие и развивать новые методы диагностики. И прорывом в этой области могут быть достижения современных нанотехнологий.

Нанотехнологии могут быть использованы для разработки устройств:

- указывающих на момент появления первых признаков рака,
- доставка препаратов в пораженные ткани для обращения предраковых изменений,
- уничтожения потенциально опасных клеток.

Например, простой анализ крови для выявления рака на ранней стадии основан на обнаружении молекул рака из «белковой короны» (рис. 1), образованной на наночастицах золота при адсорбции кровяных белков в поверхность наночастиц [1].

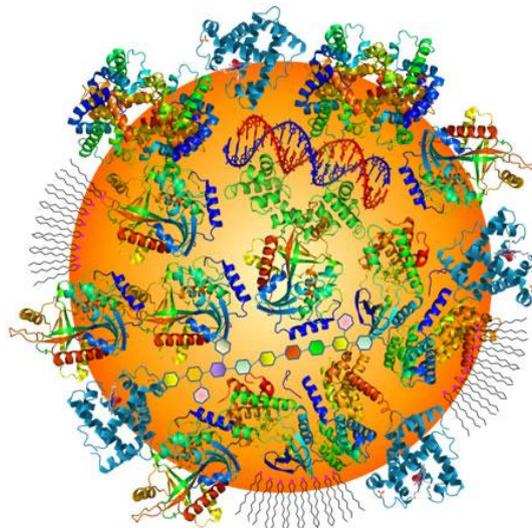


Рис.1. Белковая корона

С возрастающей точностью, жидкая биопсия, во время которой ЦОК изолированы от образцов крови, становится эффективным дополнением или даже альтернативой биопсии метастатических опухолей. ЦОК представляют большой интерес для оценки распространения рака, прогнозирования диагноза пациента, а также для оценки терапевтического лечения. Это дает потенциально надежную альтернативу инвазивной биопсии и последующего протеомного и функционально-генетического анализа.

Рассмотрим некоторые примеры нанотехнологий в этой области.

1. Захват и высвобождение ЦОК с помощью нанокремниевых платформ.

Исследователи создали уникальную платформу по типу липучки, которая способна не только захватывать ЦОК с очень высокой эффективностью, но и освобождать их для дальнейшего биохимического анализа уже с большей жизнеспособностью клеток. Это позволит использовать ЦОК для «жидкой биопсии» в области диагностики и лечения рака.

Кровь проходит через устройство, подобное фильтру, который содержит молекулу, способную прилипать к опухолевым клеткам, и отделять их с эффективностью в диапазоне от **40%** до **70%**.

ЦОК удерживаются крошечными чувствительными к температуре полимерными щетками внутри устройства. Новизна этого устройства – его метод высвобождения клеток. При температуре тела **37°C** эти полимерные щетки прилипают к опухолевым клеткам, а при охлаждении до **4°C** они высвобождают их, что позволяет ученым исследовать клетки биохимическими методами.

Чтобы придать термическую чувствительность «нано-липучке», на подложку из кремниевых нанопроволок были ковалентно привиты биотин-функционализованные полимерные щетки (БФПЩ) При **37°C** на поверхностях присутствуют биотиновые группы и гидрофобные домены БФПЩ (рис. 2).

Посредством взаимодействия биотин-стрептавидина вводится биотинилированный анти-CD326, обеспечивая высокоэффективный захват ЦОК. При снижении температуры до **4°C**, основные поверхностно привитые БФПЩ расширяются, что приводит к интернализации анти-CD326 и высвобождению ЦОК из субстратов. После, приблизительно **90%** высвобожденных клеток остаются жизнеспособными и могут продолжать размножаться [2, 3].

Антиген-CD326 – мембранный белок, молекула клеточной адгезии. Опосредует Ca²⁺-независимую межклеточную адгезию в эпителии.

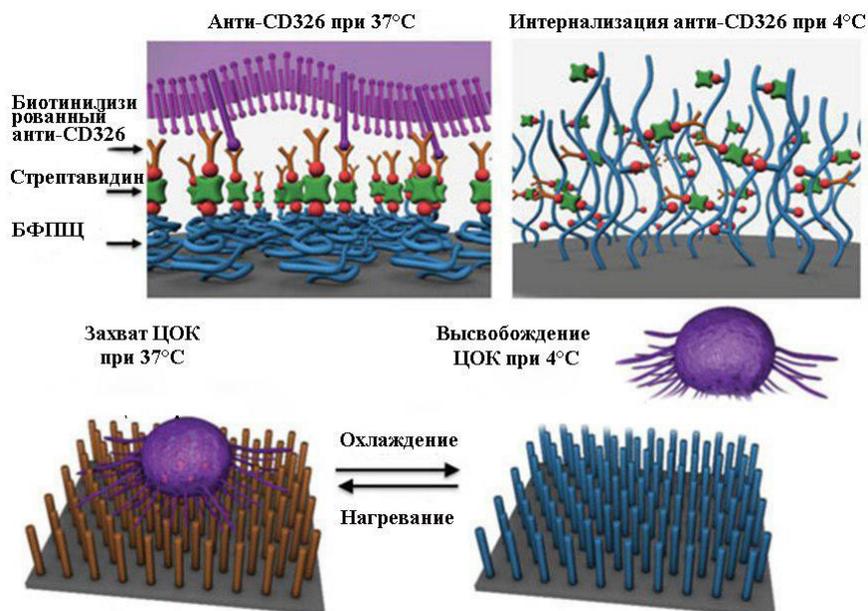


Рис.2. Платформа на основе наноматериалов для анализа аффинности клеток

2. Использование чипов из углеродных нанотрубок (УНТ) вместо магнитных и микрогидродинамических методов захвата и анализа ЦОК. Человеческая кровь представляет собой сложную жидкость, которая содержит множество клеток и метаболитов, быстрое обнаружение ЦОК является довольно сложной задачей. Большинство методов выделения ЦОК основаны на анти-CD326.

Изоляция ЦОК на основе анти-CD326 ограничена, так как он часто подавляется во время метастаза, кроме того, большая часть методов изолирования ЦОК основана на той или иной форме микрогидродинамики.

С помощью микроматрицы была продемонстрирована совершенно новая методика захвата ЦОК, которая не основана на иммуномагнитном и микрогидродинамичном обогащении.

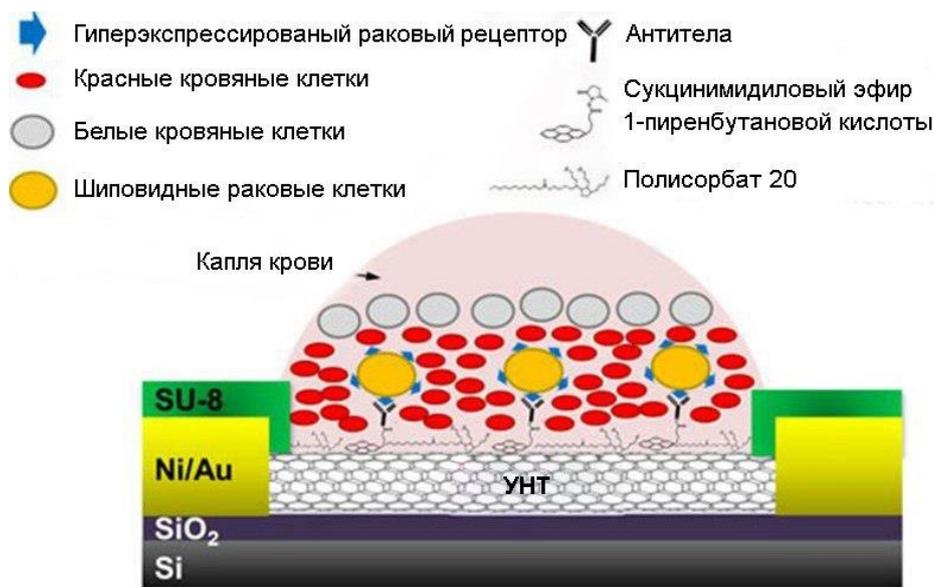


Рис.3. Схема устройства для захвата раковых клеток в крови

Статистическая изоляция была создана с помощью микрочипов одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ). С помощью фотолитографии, методом осаждения и протравления металлов, были изготовлены чипы, содержащие **76-элементный** массив устройств ОУНТ (рис. 3, 4), функционализированных анти-CD326, рецепторы 2 эпителиального фактора роста человека и антитела неспецифического иммуноглобина. Чип включает в себя технологии обнаружения и захвата. Это также процесс самообогащения и истощения лейкоцитов, при котором кровь оседает на устройстве. Это связано с гидрофобной природой нанотрубок, приводящей к локализации, оседанию и распределению раковых клеток, эритроцитов и лейкоцитов на поверхности.

Эта технология захватывает большое количество жизнеспособных клеток рака молочной железы с шипами в цельной крови без предварительной маркировки, фиксации или каких-либо других этапов обработки. Кровь может быть просто адсорбирована, а электрическое зондирование и классификация по динамическому временному искажению могут обеспечить обнаружение и стратификацию. Затем классифицированные устройства можно анализировать с помощью оптической или конфокальной микроскопии на чипе. Чип может быть адаптирован к различным видам рака, проводить комбинаторные исследования раковых клеток, потенциально сэкономить время и предоставить больше информации о заболевании.

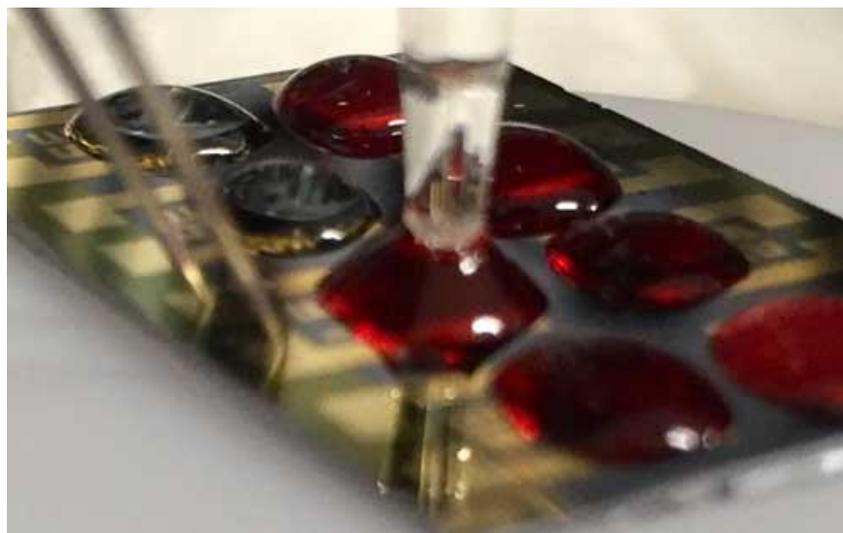


Рис.4. Экспериментальная установка

Предполагается, что формат микроматрицы может привести к таким же результатам, что и микрогидродинамическое обогащение. Потери ЦОК избегают, поскольку в отличие от микрогидравлики, нет сдвиговых сил, захват ЦОК зависит от скорости потока. Чем выше скорость потока, тем меньше веществ, заставляющих микрогидродинамику замедлять обогащение ЦОК.

Кроме того, поскольку это статическая изоляция микроматрицы, становится возможным захватить меньшие, **30-нанометровые** структуры, которые секретируются раковыми клетками(экзосомы). Микрогидродинамика не может их захватить, так как те будут уничтожены из-за сдвигающих сил.

Чип также может изолировать клетки на основе профилей их биомаркеров. Множественные биомаркеры, такие как эпителиальный фактор роста человека, указывают на метастатическое заболевание, и поэтому этот метод может быть использован для многократного захвата на основе биомаркеров [4].

Раковая терапия. В процессе уничтожения раковых клеток нанотехнологии доминируют как в доставке лекарств в определенные места, так и в методах внутреннего лечения. Например, наночастицы могут быть использованы в качестве разрушающих опухоль веществ гипертермии, которые вводятся в опухоль и затем активируются с помощью магнитных полей, рентгеновских лучей или света, производя тепло и уничтожая раковые клетки на определенных участках.

Проникновение существующих химических препаратов или генов в опухолевые клетки с помощью наноматериалов позволяет локализовать доставку. Это значительно уменьшает побочные эффекты на здоровые ткани организма и количество лекарства, поглощаемого пациентом, не уменьшая его эффективность.

Соединение обоих способов терапии также использует золотые наностержни, несущие химиотерапевтические препараты и локально возбуждаемые в опухоли с помощью инфракрасного излучения. Индуцированное тепло одновременно высвобождает лекарственное средство из капсулы и помогает разрушать раковые клетки, что приводит к комбинированному эффекту улучшенной доставки и внутренней терапии.

Тераностика рака. Тераностика – комбинация методик «терапии» и «диагностики» – описывает процесс, который сочетает в себе диагностику рака с помощью нанотехнологий и целевую терапию, основанную на результатах диагностики, что является шагом к персонализированной медицине. Используя нанотехнические материалы и приложения, тераностическая наномедицина может быть понята как объединенная система, которая может диагностировать, проводить целевую терапию и контролировать реакцию на нее. Она обладает потенциалом для мониторинга доставки лекарств, оборота лекарств и терапевтических реакций одновременно и в реальном времени.

Иммунотерапия рака. Иммунотерапия стала важной частью в лечении некоторых видов рака. Она использует определенные части иммунной системы человека для борьбы с раком. Обычно это делается путем введения компонентов иммунной системы, таких как искусственные белки иммунной системы.

Опухоли избегают иммунной системы, подавляя ее способность распознавать и убивать раковые клетки. Целью иммунотерапии является нормализация работы иммунной системы организма для более эффективной борьбы с опухолями.

Например, проверочное исследование показало, что управляемые наночастицами иммунные клетки, известные как Т-клетки, могут быстро очистить или замедлить прогрессирование лейкемии в мышечном организме [5].

В другом исследовании ученые впервые добились успеха на мышцах, используя нанодиски для доставки индивидуальной вакцины для лечения опухолей толстой кишки и меланомы [6].

Еще одно исследование показало, что магнитные наночастицы могут быть ключом к эффективной иммунотерапии [7].

Выводы. Благодаря усовершенствованию микрогидродинамической терапии и других нанотехнологий, ученые все лучше и лучше выделяют ЦОК.

В частности, квантовые точки наконец сделали шаг от чисто демонстрационных экспериментов к реальным применениям в визуализации. В последние годы было обнаружено, что эти нанокристаллы позволяют изучать процессы в клетках на уровне одной молекулы. Это может значительно улучшить диагностику и лечение рака. Флуоресцентные полупроводниковые квантовые точки оказались чрезвычайно полезными для применения в медицине, например, для получения изображений клеток с высоким разрешением.

Вероятно, полученные из ЦОК молекулярные сигнатуры и функциональные показания обеспечат ценную информацию о биологии опухолей, что в будущем позволит увеличить шансы излечения рака при терапевтическом вмешательстве в критический период развития опухоли и метастаза.

ИСТОЧНИКИ

1. Tianyu Zheng, Nickisha Pierre-Pierre, Xin Yan, Qun Huo, Alvin J.O. Almodovar, Felipe Valerio, Inoel Rivera-Ramirez, Elizabeth Griffith, David D. Decker, Sixue Chen, Ning Zhu // ACS Applied Materials & Interfaces – 2015 – Vol.7 Issue 12, p.6819-6827
2. Shuang Hou, Haichao Zhao, Libo Zhao, Qinglin Shen, Kevin S. Wei, Daniel Y. Suh, Aiko Nakao, Mitch A. Garcia, Min Song, Tom Lee, Bin Xiong // Advanced Materials – 2013 – Vol.25 Issue 11, p.1547–1551
3. Weiqiang Chen, Shinuo Weng, Feng Zhang, Steven Allen, Xiang Li, Liwei Bao, Raymond H. W. Lam, Jill A. Macoska, Sofia D. Merajver, Jianping Fu // ACS Nano – 2013 – Vol.7 Issue 1, p.566-575
4. Farhad Khosravi, Patrick J. Trainor, Christopher Lambert, Goetz Kloecker, Eric Wickstrom, Shesh N. Rai, Balaji Panchapakesan // Nanotechnology – 2016 – Vol.27 Issue 44
5. Tyrel T. Smith, Sirkka B. Stephan, Howell F. Moffett, Laura E. McKnight, Weihang Ji, Diana Reiman, Emmy Bonagofski, Martin E. Wohlfahrt, Smitha P. S. Pillai, Matthias T. Stephan // Nature Nanotechnology – 2017 – Vol.12, p.813-820
6. Rui Kuai, Lukasz J. Ochyl, Keith S. Bahjat, Anna Schwendeman, James J. Moon // Nature Materials – 2017 – Vol.16, p.489-496
7. Karlo Perica, Joan Glick Bieler, Christian Schütz, Juan Carlos Varela, Jacqueline Douglass, Andrew Skora, Yen Ling Chiu, Mathias Oelke, Kenneth Kinzler, Shibin Zhou, Bert Vogelstein, Jonathan P. Schneck // ACS Na

ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ НОЛЬ-ВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

Дудзинский Юрий Михайлович

доктор ф-м.н., профессор

Нечитайло Валерия Александровна

студент

Одесский национальный политехнический университет

г.Одесса, Украина

Аннотация: Наночастицы, размерами менее 100 нм, становятся все более важными продуктами нанотехнологии. Это новое направление технологий и наук, быстро развивается. Недостаточное количество научных работ, исследующих влияние Fe^0 на здоровье и экологические риски использования в настоящее время является препятствием его коммерциализации. Большую роль для биологических объектов имеют наночастицы железа: обычные FeO или суперпарамагнитные FeO , наночастицы (Fe^0), композитные наноматериалы на их основе.

Приведены сведения о взаимодействии наночастиц железа с клетками и субклеточными структурами, об их влиянии на генетический материал клетки. При этом вопрос влияния наножелеза на организм является актуальным и требует тщательных исследований.

При этом биологическое воздействие наночастиц Fe^0 в условиях *in vivo* и *in vitro*, недостаточно изучен и требует большей частью изучения механизма взаимодействия наночастиц с клеткой. Это поможет обеспечить разработку новых препаратов на основе (Fe^0), для лечения функционального состояния органов женской репродуктивной системы с использованием животных материалов.

Ключевые слова: наночастицы, ноль–валентное железо, нанотехнологии.

Биологические функции наножелеза. Железо, как химический элемент, необходимо для нормального транспорта кислорода эритроцитами к тканям организма. Содержится в