

Карнович Н.О.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ В ХИМИОТЕРАПИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, ассист. Хотько Е.А.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

К основным проблемам классической химиотерапии относятся: отсутствие специфичности и селективности к опухолевым клеткам, необходимость применения высоких доз лекарственных средств и низкая эффективность препаратов, проявляющаяся в побочных эффектах.

В последнее время новой технологией, используемой в терапии различных онкологических заболеваний, являются наночастицы. Наночастицы – уникальные капсулы с химиотерапевтическим препаратом, способные таргетными способами доставляться и уничтожать раковые клетки. Они не только снижают системную токсичность, но и повышают дозу препарата, который достигает опухоли. Кроме того, перспективами использования наночастиц являются повышение биодоступности химиотерапевтического соединения, увеличение продолжительности действия препарата и решение проблем, связанных с гидрофобностью и растворимостью лекарственных веществ.

В литературе имеются указания на то, что использование наночастиц для регуляции активности различных рецепторов, расположенных на мембране опухолевых клеток, является наиболее перспективным направлением. Одним из таких рецепторов является белок HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа). HER2 представляет собой трансмембранный белок, ген которого чрезмерно экспрессируется различными злокачественными клетками, в первую очередь, опухолевыми клетками молочной железы. HER2 является рецепторной тирозинкиназой и обычно участвует в путях передачи сигнала, ведущих к росту и дифференцировке клеток. Он кодируется в геноме известным протоонкогеном HER2/neu и расположен на длинном плече 17 хромосомы человека (17q21-q22).

В данном исследовании были продемонстрированы два способа таргетной доставки лекарств с помощью наночастиц на рецептор HER2: одностадийный и двухстадийный. В случае одностадийной доставки наночастицы из PLGA (полилактично-гликолиевой кислоты), нагруженные доксорубицином, ковалентно связывались с белковым модулем DARPIn9_29, который избирательно распознает рецептор HER2 на поверхности опухолевых клеток. В случае двухстадийного способа таргетной доставки было показано, что наночастицы ковалентно связывались с уже другим белковым модулем – Барназой. Затем белковый комплекс из белка, комплементарного Барназе, – Барстара, соединяли с DARPIn9_29. Комплекс Барстара-DARPIn9_29 связывался с рецепторами HER2. Добавление наночастиц с Барназой способствовало присоединению Барстара, который уже находился на мембране опухолевой клетки.

В ходе эксперимента было отмечено, что двухстадийная таргетная доставка наиболее эффективнее, чем одностадийная. Объясняется это, в первую очередь, небольшим размером и высокой константой аффинности белков ($K_a = 10^{14} \text{ M}^{-1}$), которые делают их отличным «молекулярным клеем». Было выявлено, что двухстадийная таргетная доставка лекарств повышает эффективность наночастиц, нагруженных химиотерапевтическим препаратом. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) доксорубицина, доставленного с помощью двухстадийного способа составила $IC_{50} = 43 \pm 3 \text{ нМ}$, что больше в 100 раз, чем для одностадийного ($IC_{50} = 4972 \pm 1965 \text{ нМ}$). Полученные результаты демонстрируют значительную эффективность двухстадийной доставки по сравнению с классической одностадийной. Таким образом, данный способ таргетной химиотерапии превосходит существующие на сегодняшний день технологии. Предполагается, что применение наночастиц в химиотерапии будет способствовать разработке способов доставки лекарств нового поколения для диагностики и лечения опухолей различного генеза.