ТӨМӨР НАНОПАРТИКЛ БОЛОН ДОКСОРУБИЦИН ЗӨӨВӨРЛӨСӨН ЭСРЭГ БИЕЭР БҮРХЭГДСЭН ДУЛААНД МЭДРЭГ НАНО ЛИПОСОМ ЭМИЙН ХЭЛБЭРИЙН СУДАЛГАА

Д.Буянхишиг[1], Д.Жамбанинж[2],Д.Отгонсүрэн[2], Ц. Ариунтуяа[2], Г.Дөлгөөн[2],Шэнь Яань[1], Д.Даваадагва[2]

[1]Хятадын Эм зүйн их сургууль
[2]АШУҮИС- ийн Эм зүйн сургууль

Түлхүүр үг:
Цэтүксимаб, Доксорубицин, Төмөр нанопартикл, Эпидермаль өсөлтийн хүчин зүйлийн рецептор

Товч утга: Хорт хавдрын химийн эмчилгээний нэг том хязгаарлалт бол эмийн бодис нь хавдрын эсэд тусгайлан онилж хүрч чадаагүйгээс болж системийн цитотоксик гаж нөлөөнд хүргэж болзошгүй юм. Бид хорт хавдрын эсүүдэд байт шинж чанартай эм зөөвөрлөх нано липосом эмийн хэлбэрийг боловсруулсан бөгөөд үүнийг хэт улаан туяаны лазераар үйлчилэхэд туяа эмчилгээг идэвхижүүлэх төдийгүй эмийн хэлбэрээс эмийн бодис чөлөөлөгдөлтийг бий болгодог. Ингэснээр эрүүл эсийг гэмтээхээс сэргийлж чадах төдийгүй туяа болон химийн эмчилгээнд хавсруулан хэрэглэх боломжтой юм.

Үндэслэл: Дэлхий дахинд хөхний хорт хавдрын өвчлөл нэмэгдэж байгаа төдийгүй энэ нь үхлийн аюултай хорт хавдрын нэг байсаар байна.[1] Орчин үед эпидермал өсөлтийн рецепторийг нано эмийн хэлбэрт ашиглах нь хавдрын эсрэг эмчилгээний хөгжилд их хувь нэмэр болж байна. Эпидермал өсөлтийн хүчин зүйлийн рецепторийг эмчилгээнд ашигласнаар хорт хавдрын эсийн тархалт нэмэгдэхийг болон апоптозыг дарангуйлах үйлдэлтэй байдаг. Уушиг болон хөхний хучуур эдийн хорт хавдарын 1/3 орчимд эпидермаль өсөлтийн рецептор бүртгэгдсэн. Cetuximab /Цэтүксимаб/ (ЦЭТ) нь моноклональ эсрэг бие бөгөөд хорт хавдрын эсүүд дээрх эпидермаль өсөлтийн рецептортэй холбогдоход ашигладаг байна. Доксорубицин (ДОК) нь эсийн апоптозыг идэвхжүүлдэг клиникт батлагдсан хорт хавдрын эсрэг эм юм.

Сүүлийн хорин жилийн хугацаанд хорт хавдрын эсрэг эмчилгээний байт шинж чанарыг сайжруулахын тулд хорт хавдрын эмчилгээний шинэ аргуудыг дэвшүүлсэн. Үүнд: төмөр нано партикл (ТНП) нь био нийцэл сайтай, хэмжээг хянахад хялбар байдгаас шалтгаалан химийн эмчилгээ, генийн эмчилгээ, туяа-дулааны эмчилгээнд зөөвөрлөгч систем болгон ашиглаж ирсэн. Нано эмийн хэлбэр болох дулаанд мэдрэмтгий липосом (ДМЛ)-ийн био нийцэл, биологийн задрал, эм зөөвөрлөх хүчин чадал зэрэгт нь тулгуурлан эм зөөвөрлөгчөөр ашиглаж ирсэн.

Дээр дурдсан зарчимд үндэслэн хөхний хорт хавдарын эсэд сонгомлоор холбогдон химийн болон туяа эмчилгээнд хавсруулан хэрэглэх боломжтой аюулгүй, хорон чанар багатай доксорубицин болон төмөр нанопартикл зөөвөрлөсөн эсрэг биеэр бүрхэгдсэн дулаанд мэдрэг липосом нано эмийн хэлбэр (ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ)-ийг гарган авах боломжтой эсэх асуудал нь энэхүү судалгааг явуулах үндэслэл боллоо.

Зорилго: Эпидермал өсөлтийн хүчин зүйлийн рецепторт тулгуурласан шинэ төрлийн хавдрын эсрэг эм зөөвөрлөсөн нано эмийн хэлбэрийг гарган авах

Зорилт:

1. Нано эмийн хэмжээ болон хэлбэрт Dynamic light scattering (DLS) болон Transmission electron microscopy (TEM)-оор чанарыг үнэлэх
2. ДОК болон ТНП-ын ДМЛ доторх капсулагдалтыг спектрофотометрийн аргаар үнэлэх
3. ДМЛ дээрх ЦЭТ-ийн холбогдолтыг Бицинхониник хүчил (БАХ) уургийн шинжилгээгээр үнэлэх

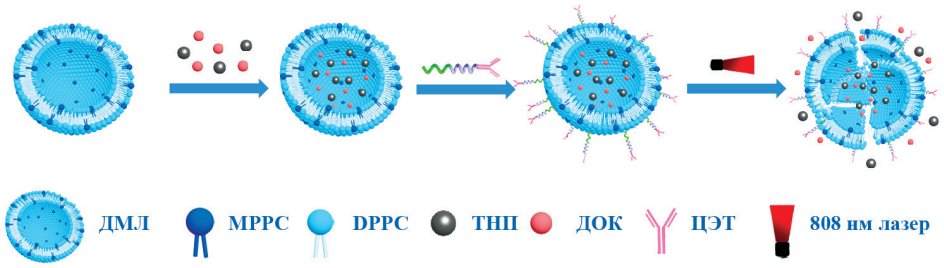
Судалгааны ажлын арга аргачлал:

- Нимбэгийн хүчилээр бүрхэгдсэн төмөр нанопартиклийг синтезлэн гарган авч ашигласан (ТНП)
- Төмөр нанопартикл зөөвөрлөсөн дулаанд мэдрэг липосомыг бэлтгэсэн (ТНП-ДМЛ)
- Доксорубицин болон төмөр нанопартикл зөөвөрлөсөн дулаанд мэдрэг липосомыг бэлтгэн, гарган авч хэрэглэсэн.(ДОК-ТНП-ДМЛ)
- Доксорубицин болон төмөр нанопартикл зөөвөрлөсөн цэтүксимабаар бүрхэгдсэн дулаанд мэдрэг липосомыг бэлтгэсэн (ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ)
- Доксорубицин болон төмөр нанопартиклийн дулаанд мэдрэмтгий липосомд капсулагдсан

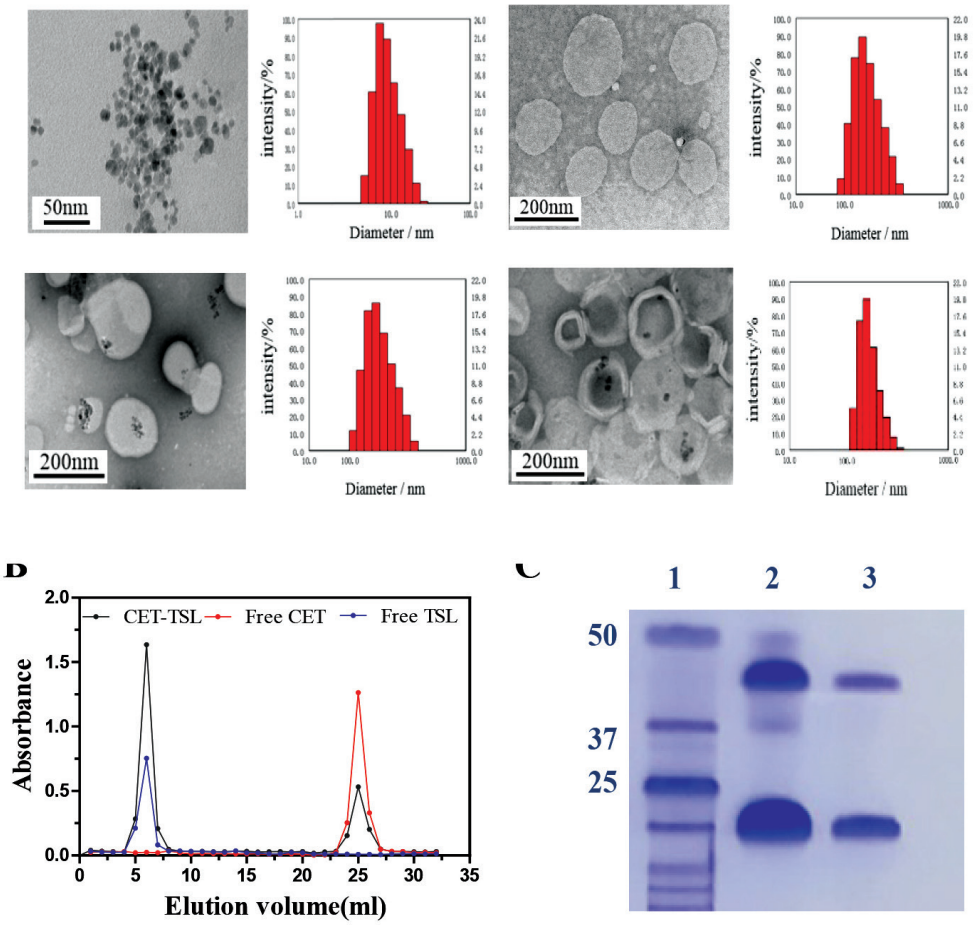
үр дүнг тооцсон
- ДМЛ дэх ТНП ба ДОК -ийн хэмжээг спектрофотометрийн аргаар тодорхойлсон.

Судалгааны үр дүн

ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн бүдүүвч дүрслэлийг зураг 1 дээр үзүүлэв. ТНП, ДМЛ, ТНП-ДМЛ ба ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн гидродинамик диаметрийн тархалтыг гэрлийн динамик тархалт (DLS)-ээр хэмжсэн (Зураг 2А). ТНП, ДМЛ, ТНП-ДМЛ ба ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн хувьд бүртгэгдсэн дундаж диаметрүүд тус бүр 8.11 ± 1.12 нм, 98.54 ± 2.71 нм, 101.25 ± 3.38 нм ба 117.45 ± 3.52 нм; зета потенциалууд тус бүр -26.65, -32.05, -29.33, -18.21 mV байна.Дараа нь нано хэсгүүдийн хэлбэр ба морфологийг Дамжуулах электрон микроскоп (ТЕМ) -ээр тогтоов. ТНП, ДМЛ, ТНП-ДМЛ ба ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ нь бөмбөрцөг хэлбэртэй, ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн хэмжээ нь 120нм орчим боловч дараа ДОК-ТНП хэмжээ нь бага зэрэг нэмэгдсэн липосомын морфологид нөлөөлөөгүй. Энэхүү үр дүн нь үндсэндээ гэрлийн динамик тархалтын багажаар хэмжсэн үр дүнтэй нийцэж байлаа. Энэ нь бэлтгэсэн ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ нь тохиромжтой хэмжээ болон зөв хэлбэртэй болохыг харуулж байв. ДМЛ-д капсулагдсан ДОК болон ТНП-ын хэмжээ тус бүр 91.12 ± 2.54 %,37 ± 2.1% байв. ДМЛ дээр холбогдсон ЦЭТ-ийн хэмжээ 50.8% байсан.



Зураг 1. Хэт улаан туяаны нөлөөгөөр ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-оос ДОК чөлөөлөгдөж буй бүдүүвч



Зураг 2. ТНП, ДМЛ, ТНП-ДМЛ болон ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн шинж чанар:

(А) ТЕМ зураг болон нано хэмжээ, тархалтыг DLS-ээр хэмжсэн.(В) ЦЭТ-ДМЛ, чөлөөт ЦЭТ ба чөлөөт ДМЛ-ын хроматограмм; ба (С) SDS-Page электрофорезын профиль (1) Харьцуулах ууураг, (2) ЦЭТ ба (3) ЦЭТ-ДМЛ.

Хэлцэмж: Судалгаагаар бид ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ гэх эм зөөвөрлөх шинэ нано эмийн хэлбэрийг боловсруулсан ба туяа эмчилгээтэй хавсруулан хэрэглэхэд хавдрын эсрэг үр нөлөөг сайжруулдаг байна. Хорт хавдрын эсрэг эмчилгээний шинэ, үр дүнтэй эм зөөвөрлөх системийг боловсруулахад судалгаагаар жижиг нано хэмжээтэй (<200nm) эмийн хэлбэр нь хорт хавдрын эсүүдэд нэвтрэх нөлөө ихэссэнээр хавдрын эсүүдэд нано эмийн хэлбэрийн хуримтлалыг нэмэгдүүлдэг. Бидний судалгаагаар ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийн дундаж хэмжээ нь 117±3nm байсан. ТНП -ийг ДМЛ руу зөөвөрлөгдөхийг сайжруулахын тулд ТНП-г нимбэгний хүчилээр бүрхүүл хийж цахилгаан статик орчин бүрдүүлж өгсөн. Идэвхгүй зөөвөрлөлтөөс ялгаатай нь эсрэг биеээр бүрхэгдсэн нано эмийн хэлбэрүүд нь эсрэгтөрөгч ба эсрэгбиеийн харилцан үйлчлэлээр хавдрын эсийг сонгон таньж чаддаг бөгөөд ингэснээр цитотоксик чанарыг бууруулж хорт хавдрын эсүүдэд үр дүнтэй холбогддог.[2] Сүүлийн үед судлаачид моноклональ эсрэгбие холбогдсон нано эмийн хэлбэрүүдийг эсрэг бие холбогдоогүй нано эмийн хэлбэрүүдтэй харьцуулж харуулсан болно.[3]

Дүгнэлт: Бидний боловсруулсан шинэ төрлийн эм зөөвөрлөгч нано эмийн хэлбэр нь хорт хавдрын эс дээрх эпидермаль өсөлтийн рецептортэй сонгомлоор холбогдох чадвартай бөгөөд мөн туяа эмчилгээний үр нөлөөг сайжруулдаг. ЦЭТ-ДОК-ТНП-ДМЛ-ийг хэт улаан туяатай хавсруулан хэрэглэх үед хорт хавдрын эсийн амьдрах чадварыг бууруулах төдийгүй хавдрын орчины температурыг өсгөдөг. Иймээс хавдрын эсрэг эмчилгээг сайжруулах ирээдүйтэй шинэ эмчилгээний стратеги болох юм.

Ном зүй:

1. *Alves CG, de Melo-Diogo D, Lima-Sousa R, Costa EC, Correia IJ. Hyaluronic acid functionalized nanoparticles loaded with IR780 and DOX for cancer chemo-photothermal therapy. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2019;137:86-94.*
2. *Bi Y, Hao F, Yan G, Teng L, Lee RJ, Xie J. Actively targeted nanoparticles for drug delivery to tumor. Curr Drug Metab. 2016;17(8):763–782.*
3. *Jiang S, Wang X, Zhang Z, et al. CD20 monoclonal antibody targeted nanoscale drug delivery system for doxorubicin chemotherapy: an in vitro study of cell lysis of CD20-positive Raji cells. Int J Nanomedicine. 2016;11:5505–5518.*

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF CETUXIMAB-COATED THERMO-SENSITIVE LIPOSOMES LOADED WITH MAGNETIC NANOPARTICLES AND DOXORUBICIN

Buyankhishig.D[1], Jambaninj.D[2] ,Otgonsuren.D[2], , Ariuntuya.Ts [2], Dulguun.G[2] ,shen.Y[1] , Davaadagva.D[2]

[1]China Pharmaceutical University
[2]MNUMS shool of Pharmacy

One major limitation of cancer chemotherapy is a failure to specifically target a tumor, potentially leading to side effects such as systemic cytotoxicity. In this case, we have generated a cancer cell-targeting nanoparticle-liposome drug delivery system that can be activated by near infrared laser light to enable local photo-thermal therapy and the release of chemotherapeutic agents, which could achieve combined therapeutic efficiency.

Key words: Cetuximab, doxorubicin, iron oxide magnetic nanoparticles, epidermal growth factor receptors