

Георгий Андреевич Михайлов¹, Ольга Сергеевна Васильева²

ТЕХНОЛОГИЯ БУДУЩЕГО: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В ОНКОЛОГИИ

¹ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Росздрава,
634050, Томск, Московский тракт, 2

²Институт И. Стефана,
1000, Словения, Любляна, Ямова, 39

Быстроразвивающаяся отрасль нанотехнологий предоставляет уникальные возможности для создания перспективных методов диагностики и лечения ряда заболеваний. В данном обзоре изложены современные представления о применении нового вида наноматериалов, магнитных наночастиц в онкологии. Отражены текущие проблемы медикаментозного лечения раковых больных и возможности преодоления побочных эффектов химиотерапии. Детально рассматриваются перспективы и методы использования магнитных наночастиц в диагностике и лечении онкологических заболеваний. В частности, анализируются концепции применения наночастиц как средств доставки химиотерапевтических агентов, контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии или как самостоятельных терапевтических агентов с помощью управляемой гипертермии. Кратко рассмотрены способы оптимизации данных методов за счет иммобилизации на магнитных наночастицах опухолеспецифических антител, флюоресцентных маркеров или инкапсуляции наночастиц в комплексе с лекарственным средством в липосому.

Ключевые слова: онкология, магнитные наночастицы, целевая доставка, диагностика, гипертермия

Развитие широкого спектра технологий, основанных на применении наноразмерных материалов в медицине и биологии, открыло новые возможности в диагностике и лечении ряда заболеваний. В последние годы отмечается быстрый рост научного, промышленного и коммерческого интереса к новому классу материалов – наноматериалам. К этому классу относят материалы с размером элементов менее 100 нм. Наноматериалы производятся в различных формах: нанопорошки, нановолокна, нанопленки, нанотрубки и т. д. [1, 2].

Интерес к наноматериалам обусловлен изменением ряда основных и появлением новых свойств традиционных материалов при их переходе в ультрадисперсное состояние. По мере выполнения фундаментальных и прикладных исследований расширяется область применимости наноматериалов.

Многие проекты уже реализованы, другие находятся в стадии разработки, но в большей части областей науки (в том числе в медицине, биологии) наноматериалы пока не находят применения.

Актуальность использования ультрадисперсных материалов определяется их физико-химическими свойствами, позволяющими создавать материалы с качественно новыми свойствами. Таким образом, применение нанопорошков в медицине открывает широкие возможности для создания новейших материалов,

имплантатов, методов диагностики и лекарственных средств [2, 3].

Уникальные свойства наночастиц, такие как высокая поверхностная энергия, устойчивая сорбция биомолекул, изменение физико-химических свойств под действием физических полей, малые размеры, сопоставимые с биомолекулами, наличие магнитных свойств, биосовместимость, открывают новые перспективы применения нанопрепаратов в терапии различных заболеваний, в том числе онкологических [4]. Значительная часть исследований в области наномедицины посвящена разработке принципиально новых лекарственных средств с использованием магнитных наночастиц в качестве носителя в системах доставки лекарственных препаратов в ткани- и клетки-мишени, а также в качестве самостоятельных терапевтических агентов для создания резонансной гипертермии [5–7].

Целевая доставка лекарственных средств.

Одной из основных проблем лечения онкологических больных являются побочные эффекты химиотерапии, вызываемые противоопухолевыми препаратами (цитостатиками). В результате их системного введения лишь менее 1 % препаратов достигает цели (раковых клеток), тогда как основная часть поражает здоровые ткани организма. Таким образом, разработка новых методов целевой доставки лекарственных

Михайлов Г.А. студент, georgy.mikhaylov@gmail.com
Васильева О.С. к.м.н., olga.vasiljeva@ijs.si

средств с помощью магнитного нацеливания представляет собой наиболее перспективное направление использования магнитных наночастиц в онкологии (рис.). Этот метод подразумевает направленную доставку терапевтических агентов к мишени, например к клеткам опухоли, на основе применения магнитных наночастиц и внешнего магнитного поля, сфокусированного на опухоли. Многие исследования подтвердили принципиальную возможность адресной доставки наночастиц с магнитными свойствами к оп-

ределенным тканям и органам организма [5–8]. В частности, значительное накопление наночастиц оксида железа в VX-2 опухоли почек и внутренних органах кролика зафиксировано через 60 мин после внутриартериального введения раствора наночастиц и приложения источника внешнего магнитного поля [7]. Подобные результаты получены в экспериментальной модели остеосаркомы морских свинок, продемонстрировавшей максимальное накопление наночастиц в ткани опухоли под действием магнитного поля через



Рисунок. Концепция использования магнитных наночастиц в онкологии

60 мин после введения раствора магнитных наночастиц в яремную вену [9].

Помимо магнитного нацеливания существует подход, при котором наночастицы конъюгируют с опухолеспецифичными антителами, что способствует селективному накоплению наночастиц даже при внутривенном введении в место, отделенное от опухолевого очага. Такой подход получил название *биологического нацеливания*. Проведено исследование накопления наночастиц с иммобилизованными на них Fab-фрагментами антител к изоферменту карбоангидразы IX (MN/CA IX), являющемуся маркерным трансмембранным белком почечной карциномы и не определяющемуся в ткани почек в физиологических условиях [10, 11]. Проведенные *in vivo* и *in vitro* эксперименты продемонстрировали селективное накопление наночастиц в клетках почечной карциномы, подтвердив тем самым эффективность данного подхода [10, 11].

Другим опухолеспецифическим агентом может являться герцептин, представляющий собой антите-

ло к белку HER2/neu, повышенная экспрессия которого в опухоли молочной железы индуцирует пролиферацию, способствуя тем самым росту опухоли. Наночастицы, конъюгированные с герцептином, аккумулировались исключительно на поверхности тех клеток, которые продуцировали HER2/neu [12].

Одним из перспективных вспомогательных методов целевой доставки лекарственных средств является использование в качестве «транспортёров» липосом, липидных везикул, состоящих из природных фосфолипидов.

Потенциальными преимуществами использования липосом в системах целевой доставки являются предотвращение локального разведения лекарств и ограничение их взаимодействий с биологической средой, в которую они введены. Кроме того, липосомы сходны по строению с биологическими мембранами, что определяет их биосовместимость и эффективность в системах целевой доставки. Таким образом, липосомы, нагруженные наночастицами (так называемые магнитоллипосомы), позволяют комбинировать

диагностику и лечение, инкапсулируя контрастные агенты для магнитно-резонансной томографии (МРТ) вместе с лекарствами [13, 14]. В данном случае наночастицы используются в качестве якоря для притягивания нагруженных липосом к мишени, например к опухоли [9, 15–17]. Более того, применение липосом решает также проблему растворимости и коллоидной стабильности наночастиц, которые в противном случае коагулируют и формируют агрегаты в кровяном русле, что может привести к эмболии [18, 19].

Использование магнитолипосом имеет также ряд других преимуществ: возможность покрытия их поверхности специфическими лигандами, например антителами или рецепторами (для биологического нацеливания); защита инкапсулированного лекарственного средства. Кроме того, возможна разработка ряда стратегий контролируемого высвобождения инкапсулированных лекарств с помощью биологических или физических триггеров (например, pH-чувствительность, тепловая чувствительность) [16, 20, 21].

Визуализация наночастиц при диагностике и лечении раковых заболеваний

Неоспоримым достоинством магнитных наночастиц является возможность их визуализации *in vivo*, что позволяет контролировать эффективность нацеливания и аккумуляции наночастиц в органах-мишенях. Успех визуализации магнитных наночастиц с помощью магнитного резонанса *in vivo* зависит от контрастных свойств используемых материалов и чувствительности регистрирующей аппаратуры. Было показано, что модификация наиболее часто используемых в МРТ наночастиц оксида железа за счет введения в их состав различных металлов, в частности Mn, приводила к увеличению магнитного сигнала полученных композитов в 6 раз по сравнению с немодифицированным оксидом железа [12]. Таким образом, сконструированные наночастицы (MnFe_2O_4) обладали более выраженными контрастными свойствами и при магнитно-резонансном исследовании позволяли визуализировать даже мелкие опухолевые узлы [12]. Для оптимизации детекции магнитных наночастиц был предложен высокочувствительный метод, основанный на измерении магнитного импеданса. Сконструированный прибор (сенсор магнитного импеданса) обладает высокой эффективностью обнаружения мелких опухолей и уже используется в клинической практике [22].

Альтернативным методом визуализации *in vivo* является конъюгация наночастиц с различными флуорофорами. Например, в [23] показана возможность применения маггемита с иммобилизованными на нем посредством димеркаптосукцината флюоресцентными метками (родамин В, флуоресцин). Полученные

композиты имели большое сходство с поверхностью плазматической мембраны за счет карбоксильных и тиольных групп димеркаптосукцината, что позволяло избирательно концентрировать флюоресцентные метки на клеточной поверхности [23].

Магнитные наночастицы, в частности маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), можно применять в качестве контрастных агентов для МРТ в составе липосом [16]. Липосомы, полученные методом экструзии фосфатидилхолина, нагружались маггемитом и вводились в каудальную вену мышам-самцам. Исследование подтвердило наличие в системном кровотоке частиц маггемита, введенных за 24 ч до исследования методом МРТ [16].

Наряду с представленными способами визуализации наночастиц в органах-мишенях применяются также методы радиоактивной метки, в качестве которой используются, например, оксидные наночастицы Fe_3O_4 , содержащие ^{59}Fe [7]. После внутриартериального введения кроликам радиоактивных наночастиц и последующего нацеливания внешним магнитным полем в область опухолевого узла отмечалась повышенная (в 114 раз) радиоактивность опухолевого региона по сравнению с аналогичной группой без нацеливания. Нанопузырьки из перфлюоропентана также проявили себя как эффективные контрастные агенты, которые после внутривенного введения мышам при ультразвуковом исследовании опухоли молочной железы формировали эхопозитивные скопления размером 100–300 мкм. Кроме того, в [24] помимо использования нанопузырьков перфлюоропентана в качестве контрастного агента отработана стратегия управляемого высвобождения заключенного в нанопузырьки лекарственного средства под воздействием ультразвука.

Управляемая гипертермия

Одним из перспективных направлений использования наноматериалов для терапии в онкологии является метод управляемой гипертермии металлических магнитных наночастиц, введенных в опухоль. Гипертермия – многообещающее направление в онкологии, получившее «второе дыхание» благодаря развитию нанотехнологий. Различные методы высокотемпературного лечения используются еще с 60-х гг. XX в., однако их существенным недостатком является отсутствие избирательного действия [25–27]. В [28] показана возможность ингибирования роста лимфосаркомы Плисса и саркомы 45 за счет повышения температуры внутри опухоли до 38,5–39,5 °С с использованием лишь внешнего источника электромагнитного поля [28]. В 1979 г. впервые была применена концепция внутриклеточной гипертермии, основанная на использовании субмикронных магнитных частиц [29].

В настоящее время применение наноразмерных магнитных частиц, способных генерировать тепло под воздействием переменного магнитного поля, значительно расширяет возможности данного метода лечения рака. Использование наночастиц магнетита, введенных в опухоль молочной железы мышей для создания регулируемой гипертермии, приводило к регрессии опухоли, а также к усилению противоопухолевого иммунитета [5]. Наночастицы Fe_3O_4 и Au эффективно применялись для гипертермии опухолевых клеток, более того, наночастицы Au продемонстрировали хорошие контрастные свойства, визуализируясь при сканировании опухоли молочной железы мышей в инфракрасном свете [30]. Другой способ применения наночастиц Au основан на использовании их в качестве светопоглощающих агентов для активированного лазером нанотермолизиса [31]. Например, была продемонстрирована полная элиминация лимфобластов, содержащих на поверхности мембран наночастицы Au, после облучения культуры лазером [31].

В заключение необходимо отметить, что использование магнитных наночастиц является одним из перспективных направлений в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Помимо применения наночастиц как средств доставки химиотерапевтических агентов, несомненно, заслуживает внимания концепция использования их в качестве самостоятельных терапевтических агентов посредством управляемой гипертермии. Однако, по нашему мнению, в настоящее время недостаточно внимания уделено вопросам их кинетики и элиминации в живом организме, а также возможным токсическим эффектам, связанным с введением наночастиц металлов в системный кровоток. В связи с этим в будущем особое внимание следует уделить изучению более отдаленных последствий введения наночастиц в системный кровоток, поскольку при отсутствии надлежащих механизмов элиминации и выведения наночастицы, вероятно, способны накапливаться, повреждая ткани организма.

Развитие методов использования наноматериалов, в частности магнитных наночастиц, в качестве носителя в системах доставки лекарственных препаратов в ткани- и клетки-мишени, контрастных агентов для диагностики, а также как самостоятельных терапевтических агентов для создания резонансной гипертермии должно являться приоритетным направлением биомедицины. Тем не менее наряду с созданием принципиально новых лекарственных средств, основанных на использовании наночастиц, необходимо более подробно исследовать токсичность, а также механизмы биораспределения и элиминации наночастиц *in vivo*.

Литература

1. Карабасов Ю.С. Новые материалы. Москва. 2002. 369 с.
Karabasov Yu.S. New material. Moscow. 2002. 369 p.
2. Мальцев П.П. Мир материалов и технологий. Наноматериалы. Нанотехнологии. Москва. 2006. 176 с.
Maltsev P.P. World of materials and technologies. Nanomaterials. Nanotechnologies. Moscow. 2006. 176 p.
3. Морохов И.Д., Трусов Л.И., Лаповок В.И. Физические явления в ультрадисперсных средах. М. 1984. 224 с.
Morokhov I.D., Trusov L.I., Lapovok V.I. Physical phenomenon in ultrafine medium. M. 1984. 224 p.
4. Rosi N.L., Mirkin C.A. Nanostructures in Biodiagnostics. *Chem. Rev.* 2005. 105:1547-1562.
5. Ito A., Tanaka K., Honda H. et al. Complete Regression of Mouse Mammary Carcinoma with a Size Greater than 15 mm by Frequent Repeated Hyperthermia Using Magnetite Nanoparticles. *J. Biosci. Bioeng.* 2003. 96(4): 364-369.
6. Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K., Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003. 36:R167-R181.
7. Jurgons R., Seliger C., Hilpert A. et al. Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy // *J. Phys.: Condens. Matter.* 2006. 18:S2893-S2902.
8. Ito A., Honda H., Kobayashi T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles // *J. Biosci. Bioeng.* 2005. 100(1):1-11.
9. Nobuto H., Sugita T., Kkubo T. et al. Evaluation of systemic chemotherapy with magnetic liposomal doxorubicin and a dipole external electromagnet. *Int. J. Cancer.* 2004. 109(4):627-635.
10. Le B., Shinkai M., Kitade T. et al. Preparation of tumor specific magnetoliposomes and their application for hyperthermia. *J. Chem Eng Jpn.* 2001. 34:66-72.
11. Shinkai M., Le B., Honda H. et al. Targeting hyperthermia for renal cell carcinoma using human MN antigenspecific magnetoliposomes. *Jap. J. Cancer. Res.* 2001. 92(10):1138-1145.
12. Lee J., Huh Y., Jun I. Y. et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nature Medicine.* 2007. 13(1):95-99.
13. Zielhuis S.W., Seppenwoolde J.H., Mateus V.A. et al. Lanthanide-loaded liposomes for multimodality imaging and therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2006. 5:520-527.
14. Zheng J. Precise pathological and molecular diagnosis is the premise of relevant anti-cancer targeted therapy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2007 36(7):433-434.
15. Saito R., Krauze M. T., Bringas J. R. et al. Gadolinium-loaded liposomes allow for real-time magnetic resonance imaging of convection-enhanced delivery in the primate brain. *Exp. Neurology.* 2005. 196:381-389.
16. Fortin-Ripoche J.P., Martina M.S., Gazeau F. et al. Magnetic Targeting of Magnetoliposomes to Solid Tumors with MR Imaging Monitoring in Mice: Feasibility. *Radiology.* 2006. 2(239):415-424.
17. Martina M.S., Fortin J.P., Menager C. et al. Generation of superparamagnetic liposomes revealed as highly efficient MRI contrast agents for *in vivo* imaging. *J. Am. Chem. Soc.*

2005. 127(30):10676–10685.

18. Kobayashi H., Lin P.C. Nanotechnology for antiangiogenic cancer therapy. *Nanomed.* 2006. 1:17–22.

19. Petersson K., Ilver D., Johansson C., Krozer A. Brownian motion of aggregating nanoparticles studied by photon correlation spectroscopy and measurements of dynamic magnetic properties. *Anal. Chim. Acta.* 2006. 28:573–574.

20. Hossann M., Wiggenhorn M., Schwerdt A. et al. In vitro stability and content release properties of phosphatidylglycerol containing thermosensitive liposomes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. 1768(10):2491–9.

21. Kale A.A., Torchilin V.P. Enhanced transfection of tumor cells in vivo using “Smart” pH1 sensitive TAT-modified pegylated liposomes. *J. Drug. Target.* 2007. 15(7):538–545.

22. Uchiyama T., Mohri K., Shinkai M. et al. Basic study for brain tumour position sensing using amorphous wire MI micro magnetic sensor. *Trans. IEE Jap.* 1999. 119:545–553.

23. Bertorelle F., Wilhelm C., Roger J., et al. Fluorescence-modified superparamagnetic nanoparticles: intracellular uptake and use in cellular imaging. *Langmuir.* 2006. 22(12):5385–5381.

24. Rapoport N., Gao Z., Kennedy A. Multifunctional Nanoparticles for Combining Ultrasonic Tumor Imaging and Targeted Chemotherapy. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007. 99:1095–1106.

25. Cavalier R., Ciocatto E.C., Giovanella B.C. et al. Selective heat sensitivity of cancer cells // *Biochemical and clinical studies.* *Cancer.* 1967. 20:1351–1381.

26. Stauffer P.R., Cetas T.C., Fletcher A.M. et al. Observations on the use of ferromagnetic implants for inducing hyperthermia. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1984. 1:76–90.

27. Ikeda N., Hayashida O., Kameda H. et al. Experimental study on thermal damage to dog normal brain. *Int J Hyperthermia.* 1994. 10(4):553–561.

28. Orel V.E., Dzyatkovskaya N.N., Romanov A.V., Kozarenko T.M. The effect of electromagnetic field and local inductive hyperthermia on nonlinear dynamics of the growth of transplanted animal tumors. *Exp. Oncol.* 2007. 29(2):156–158.

29. Gordon R.T., Hines J.R., Gordon D. Intracellular hyperthermia. A biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. *Med. Hypotheses.* 1979. 5(1):83–102.

30. Jin H., Kang K.A. Application of novel metal nanoparticles as optical/thermal agents in optical mammography and hyperthermic treatment for breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. 599:45–52.

31. Lapotko D., Lukianova E., Potapnev M. et al. Method of laser activated nano-thermolysis for elimination of tumor cells. *Cancer. Lett.* 2006. 239(1):36–45.

TECHNOLOGY OF THE FUTURE: THE USE OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN ONCOLOGY

Grigorii Andreevich Mikhaylov¹, Olga Sergeevna Vasiljeva²

¹*Siberian State Medical University,
634050, Tomsk, Moskovsky trakt, 2*

²*Dept. of Biochemistry and Molecular Biology J. Stefan Institute
1000 Ljubljana, Slovenia, Jamova 39*

Fast developing field of nanotechnology introduces unique possibilities for development of perspective methods for diagnostics and treatment of several diseases. The purpose of this mini-review is therefore to provide an insight into the methods based on the new type of nanomaterials, magnetic nanoparticles, in oncology. We report here on the main current problems and side effects of cancer patients treatments and propose the ways to overcome them. We discuss the perspectives of the methods comprising magnetic nanoparticles in diagnostic and treatment of cancer. Particularly, magnetic nanoparticles might be used for anticancer drug targeting, for magnetic resonance imaging as contrast agents and for cancer treatment by induction of hyperthermia in tumour cells. We have also discussed the possibilities of those methods optimization by the use of tumour specific antibodies, fluorescent markers or liposomes.

Key words: oncology, magnetic nanoparticles, targeting delivery, diagnostics, hyperthermia

*Mikhailov G.A. student, georgy.mikhaylov@gmail.com
Vasiljeva O.S PhD, olga.vasiljeva@ijs.si*