

7^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΒΙΟΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ
ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ
30 Μαρτίου-1 Απριλίου 2017

Η Νανοϊατρική στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών παθήσεων

Ευστάθιος Π. Ευσταθόπουλος
Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής
Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

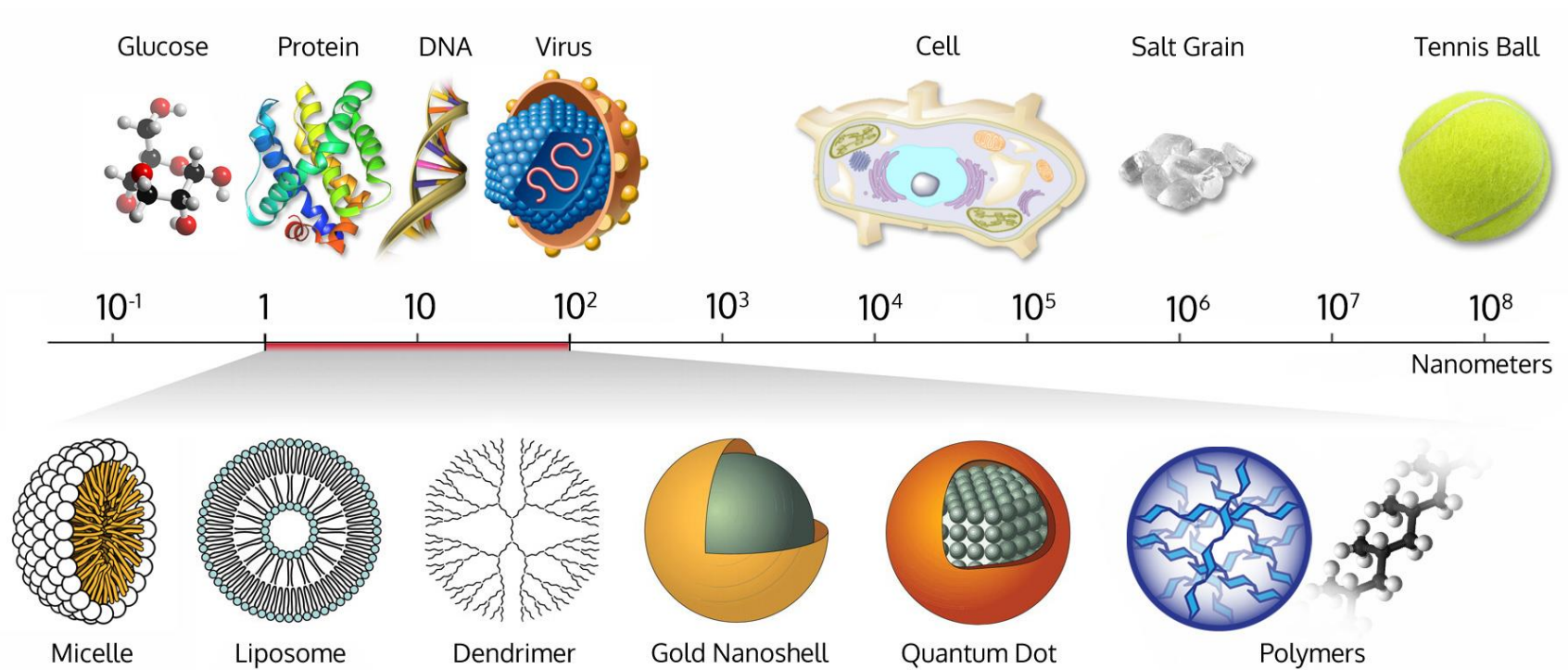


Εισαγωγή στη νανοϊατρική

Τι είναι η νανοϊατρική?

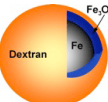
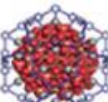
- Ο όρος «νανοϊατρική» περιγράφει τις εφαρμογές της νανονοτεχνολογίας στην ιατρική και ειδικότερα στη διάγνωση, τη θεραπεία, την παρακολούθηση και τον έλεγχο βιολογικών συστημάτων σε μοριακό επίπεδο με τη χρήση νανοδιατάξεων και νανοδομών.
- Η νανοϊατρική συνδυάζει ποικίλες βασικές επιστήμες όπως είναι η ιατρική, η φυσική, η χημεία, η βιολογία, η φαρμακευτική και η μηχανική.
- Στόχος της νανοϊατρικής είναι να επιτρέψει μια πιο έγκαιρη και ακριβή διάγνωση και να παρέχει μια πιο αποτελεσματική θεραπεία με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την “κλασσική” ιατρική.

Μέγεθος νανοσωματιδίων



$$10^9 \text{ nm} = 1.000.000.000 \text{ nm} = 1 \text{ m}$$

Κυριότερα είδη νανοσωματιδίων

?	Είδος?	Ιδιότητες?	Εφαρμογές?
?		Πολυμερή?	μακρές αλυσίδες πολύπλοκων δομών?
?		Δενδριμερή?	πολυμερικά μόρια με πολλούς κλάδους που εκκινούν από τον πυρήνα και σχηματίζουν τρισδιάστατες γεωμετρικές δομές?
?		Λιποσώματα?	μικροσκοπικές φυσαλίδες που ένας υδατικός πυρήνας περικλείεται σε μεμβράνη λιπιδίων?
?		Κβαντικές κηλίδες (Quantum Dots-QD)?	ημιαγωγοί με ειδικές οπτικές ιδιότητες?
?		Χρυσός?	μεταλλικά, πυρήνας χρυσού σε κέλυφος λιπιδίων?
?		Μαγνητικά?	πυρήνας οξειδίου του σιδήρου σε πολυμερικό κέλυφος?
?		Πυρίτιο?	πυρήνας πυριτίου (Si) σε μεταλλικό περίβλημα?

Διαγνωστική

- i) in vitro (Βιοαισθητήρες)
- ii) in vivo (CT, MRI, PET ως σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης)

Θεραπεία

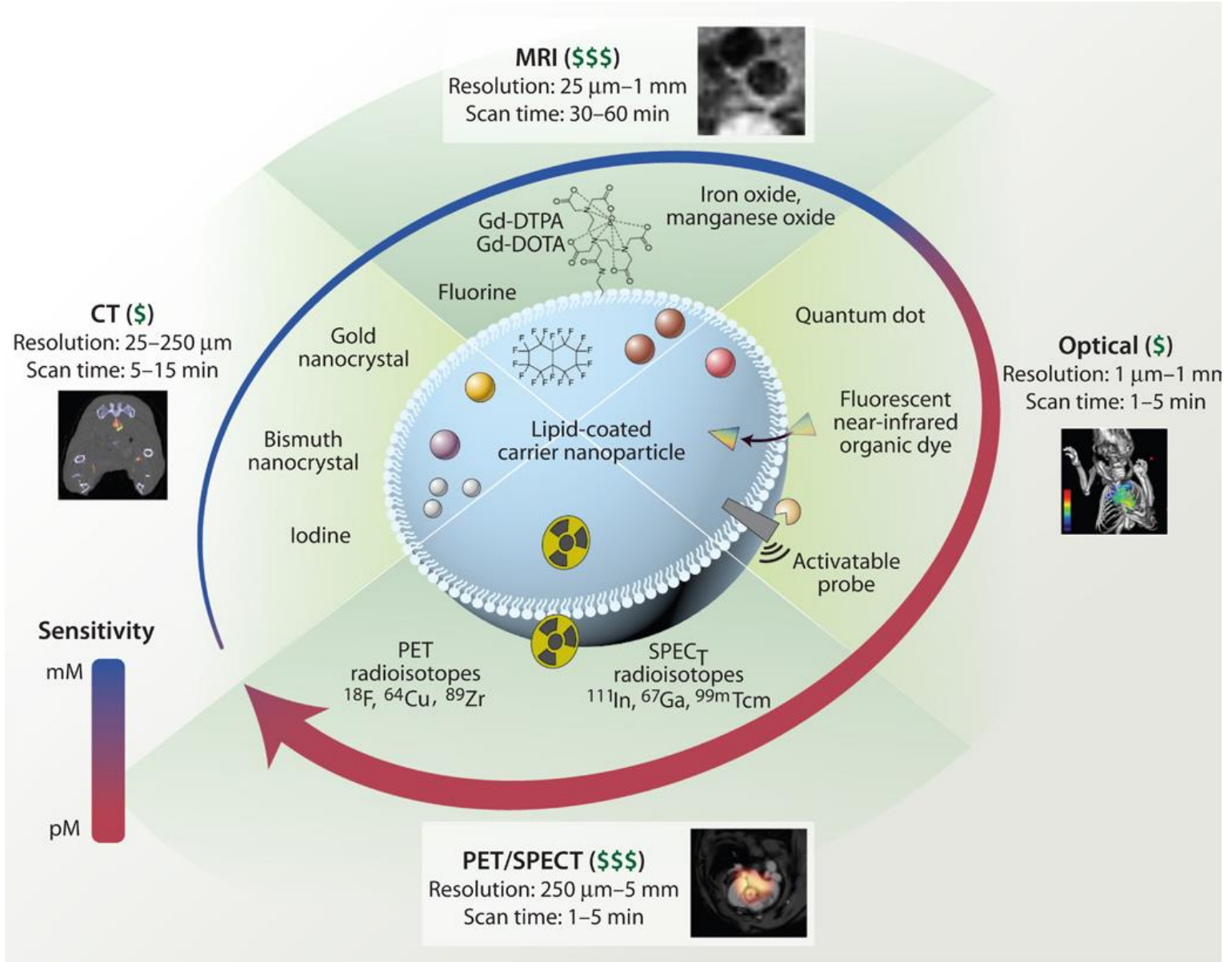
τα νανოსωματίδια χρησιμοποιούνται ως φορείς φαρμάκων για στοχευμένη χορήγηση- targeted drug delivery

Θεραγνωστική

συνδυασμός διάγνωσης και θεραπείας μέσω των πολλαπλών μορίων-συνδετών που φέρουν τα νανოსωματίδια στην επιφάνειά τους

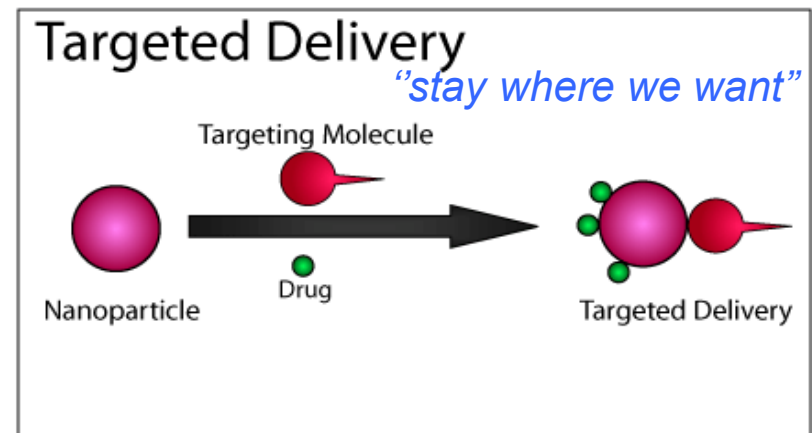
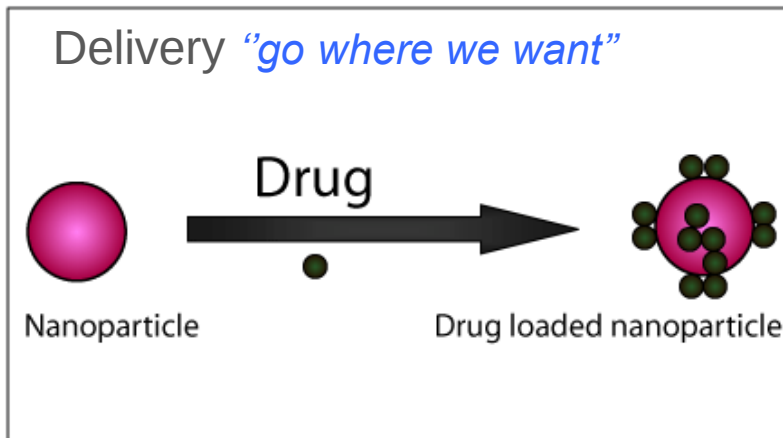
Άλλες εφαρμογές

Αναγεννητική Ιατρική, Ορθοπαιδική, Οφθαλμολογία, Ογκολογία, Χειρουργική, Καρδιολογία



| Θεραπεία: targeted drug delivery

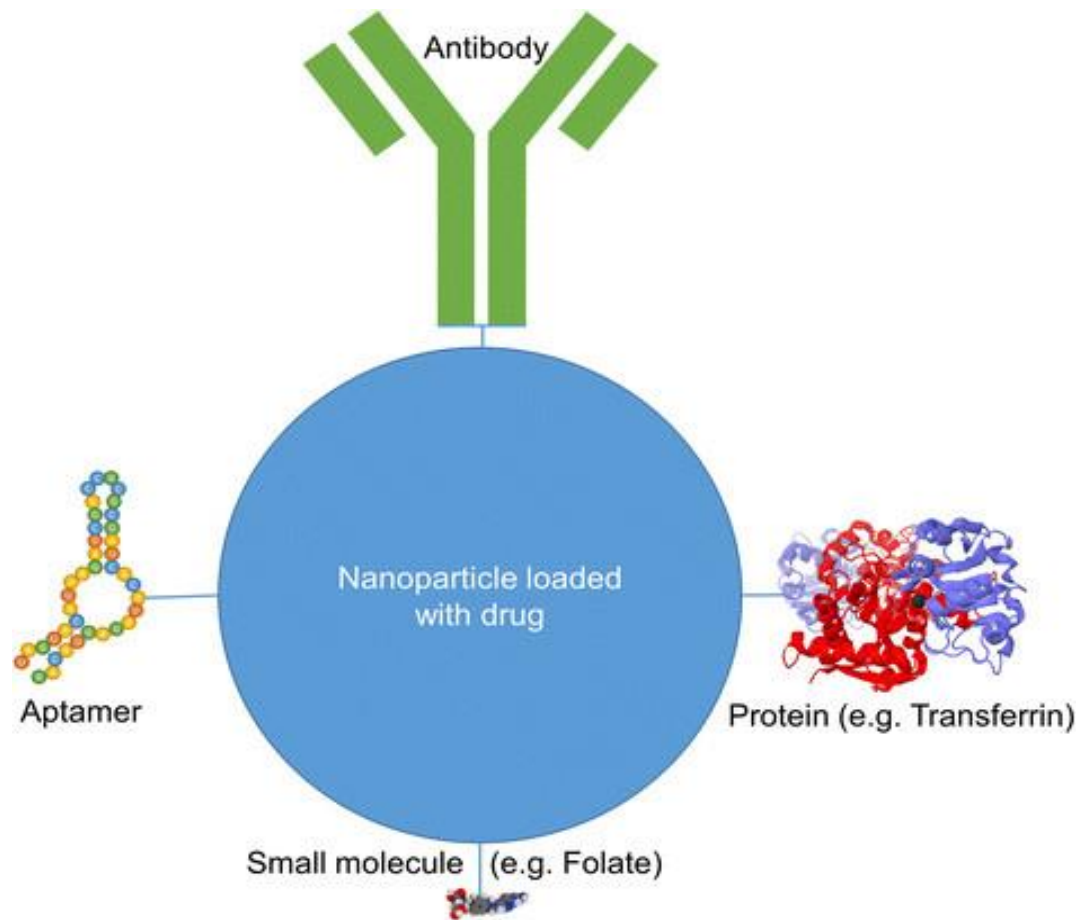
- Στα νανοσωματίδια μπορούν να συνδεθούν, να απορροφηθούν ή να ενκαμψακιωθούν μόρια φαρμάκου, δημιουργώντας έτσι ένα σύστημα προστατευμένο από χημική ή ενζυμική αποδόμηση.
- Τα νανοσωματίδια έχουν τη δυνατότητα σύνδεσης στην επιφάνειά τους λειτουργικών ομάδων (αντισώματα, πρωτεΐνες κλπ)

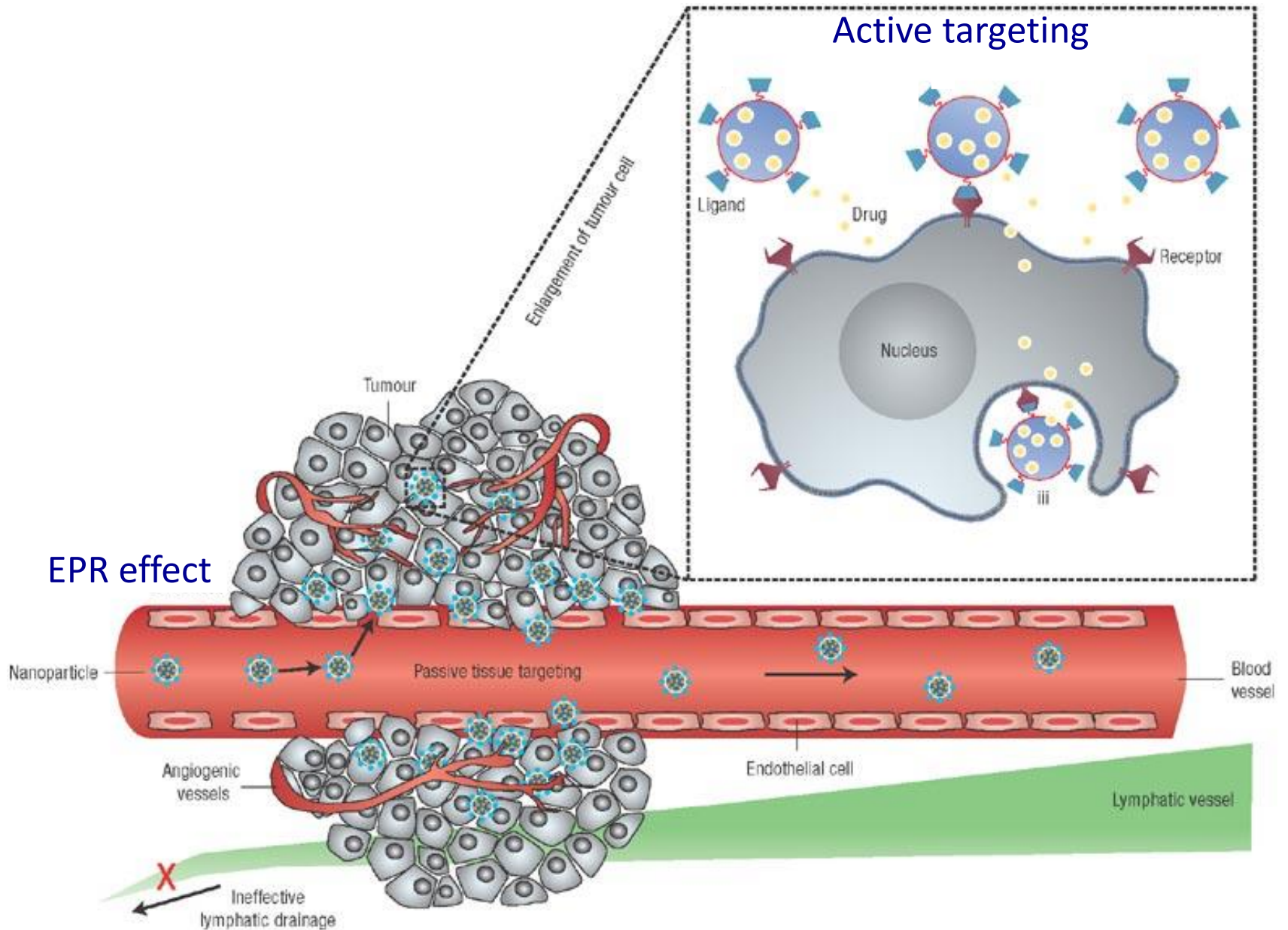


| Θεραπεία: targeted drug delivery

- Η πρόσβαση των νανοσωματιδίων στους ιστούς-στόχους μπορεί να είναι **παθητική (passive targeting)** ή **ενεργητική (active targeting)**.
- Η **παθητική** στόχευση βασίζεται στο φαινόμενο της αυξημένης διαπερατότητας και συγκράτησης (Enhanced Permeability and Retention effect-**EPR**) που παρατηρείται σε μη φυσιολογικούς ιστούς.
- Στην **ενεργητική** στόχευση, τα νανοσωματίδια προσδένονται με μόρια τα οποία συνδέονται επιλεκτικά με υποδοχείς που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη του στόχου.

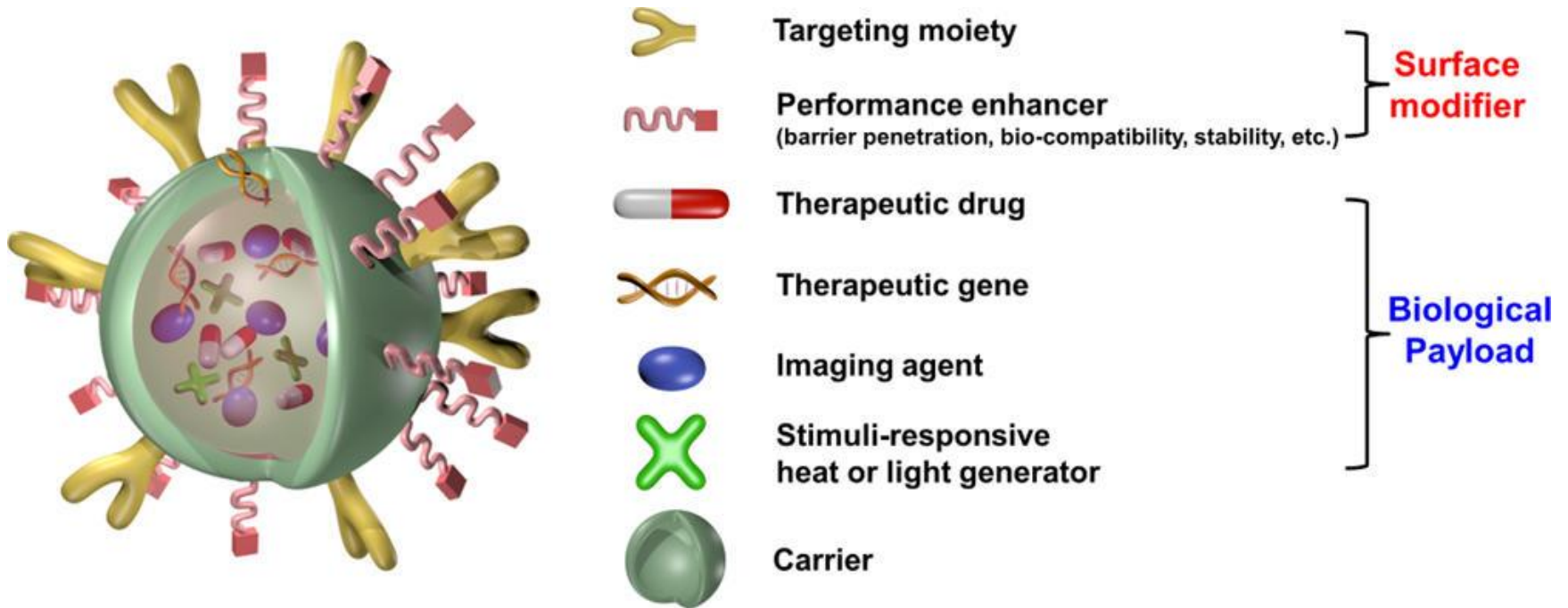
| Θεραπεία: targeted drug delivery



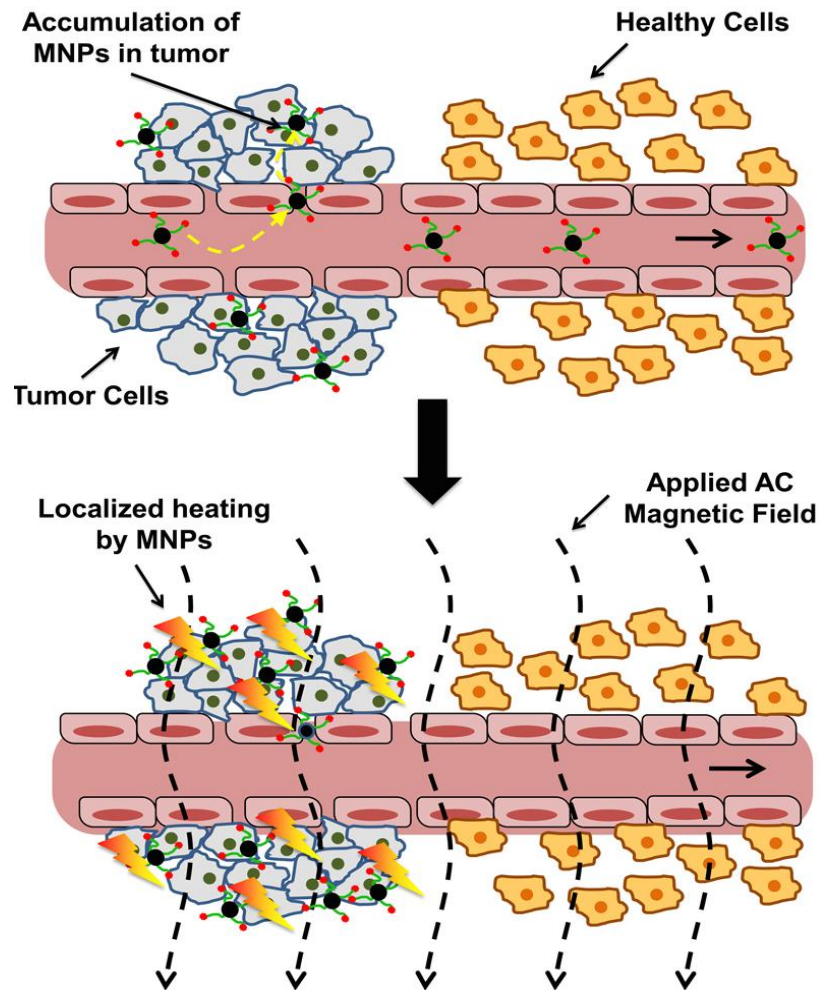


Θεραγνωστική

Πολυλειτουργικά νανοσωματίδια



Θεραγνωστική



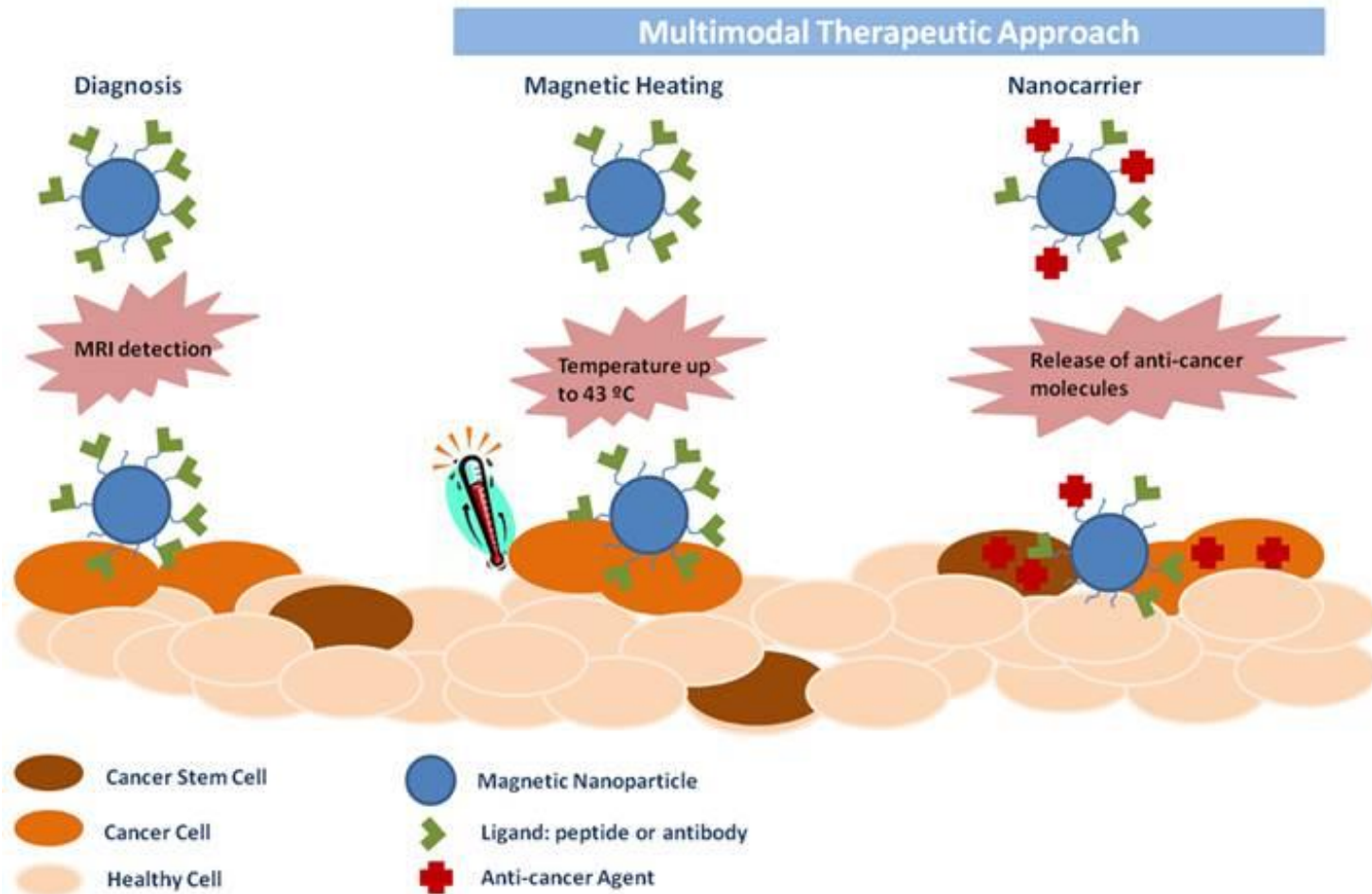
Απεικόνιση μέσω MRI:

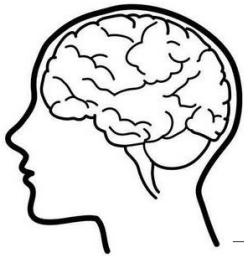
μαγνητικά νανοσωματίδια ως σκιαγραφικά μέσα απεικόνισης προσλαμβάνονται από τα καρκινικά κύτταρα

Μαγνητικής υπερθερμίας:

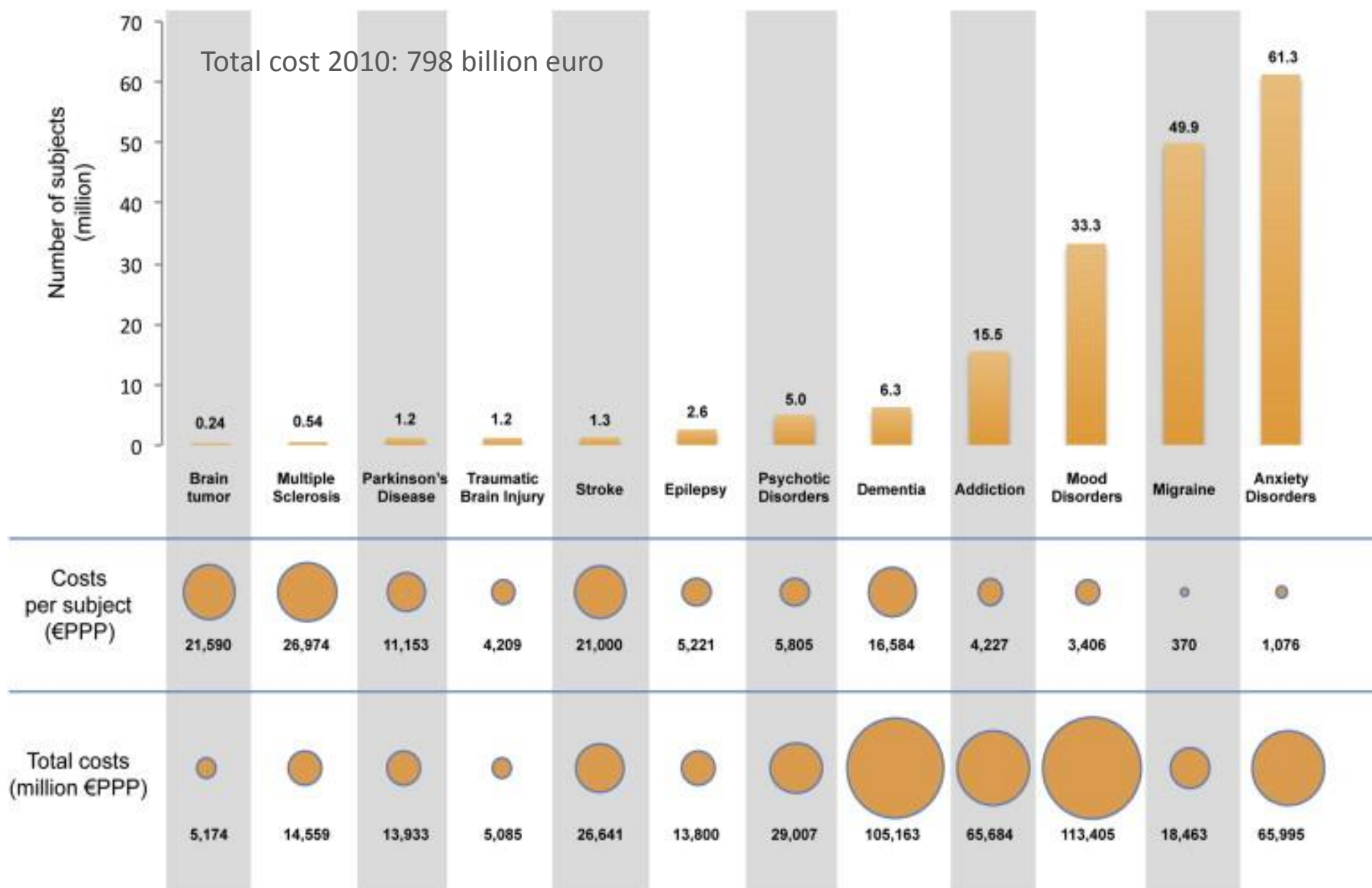
Με την εφαρμογή του μαγνητικού πεδίου, η ενέργεια που απορροφάται από τα νανοσωματιδιακά σκιαγραφικά μέσα στην περιοχή του όγκου μετατρέπεται σε θερμότητα που καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.

THERAGNOSIS: MRI detection + Multimodal Therapeutic Approach





Εφαρμογές της νανοϊατρικής στη νευρολογία



Διάγνωση

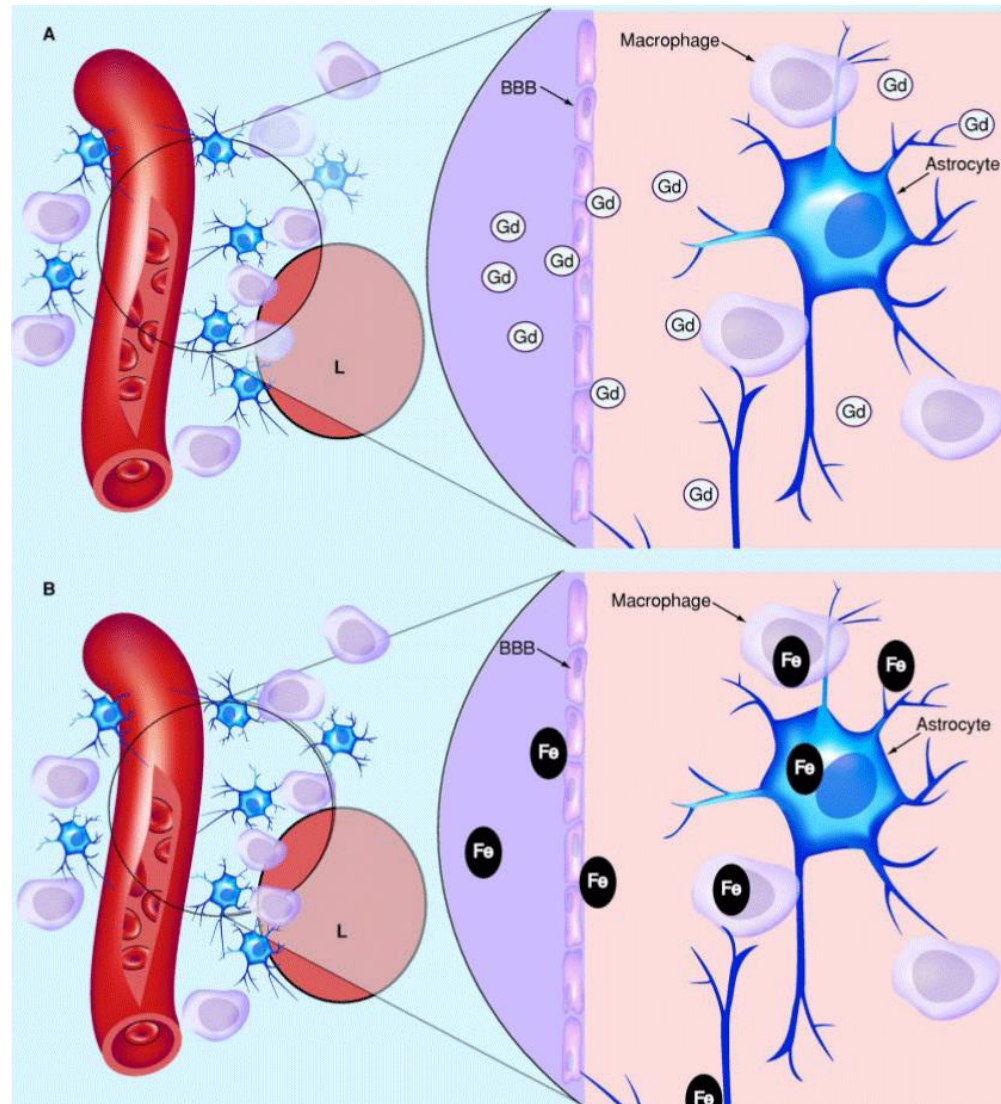
- Στη διάγνωση τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης.
- Η χρήση των νανοσωματιδίων ως σκιαγραφικά μέσα στηρίζεται στην εκμετάλλευση ορισμένων ιδιοτήτων τους, όπως είναι: το μέγεθός τους, η ποικιλία των σχημάτων τους, το μεγάλο φορτίο σκιαγραφικού μέσου, και η δυνατότητα για εκλεκτική συνδεση με πληθώρα βιολογικών μορίων-στόχων.

Διάγνωση: MRI

- Χρησιμοποιούνται μαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (Fe_3O_4)
- Διακρίνονται σε:
 - ✧ **SPIO** (Supermagnetic Iron Oxide) > 50 nm
 - ✧ **USPIO** (Ultrasmall-SPIO) < 50 nm
- Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην ενδοκυττάρωση και την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα
- Συμπεριφέρονται κυρίως ως T2 σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης
- Χρόνος ημιζωής στο πλάσμα: 1-36 hr

Διάγνωση: MRI

Μηχανισμός δράσης



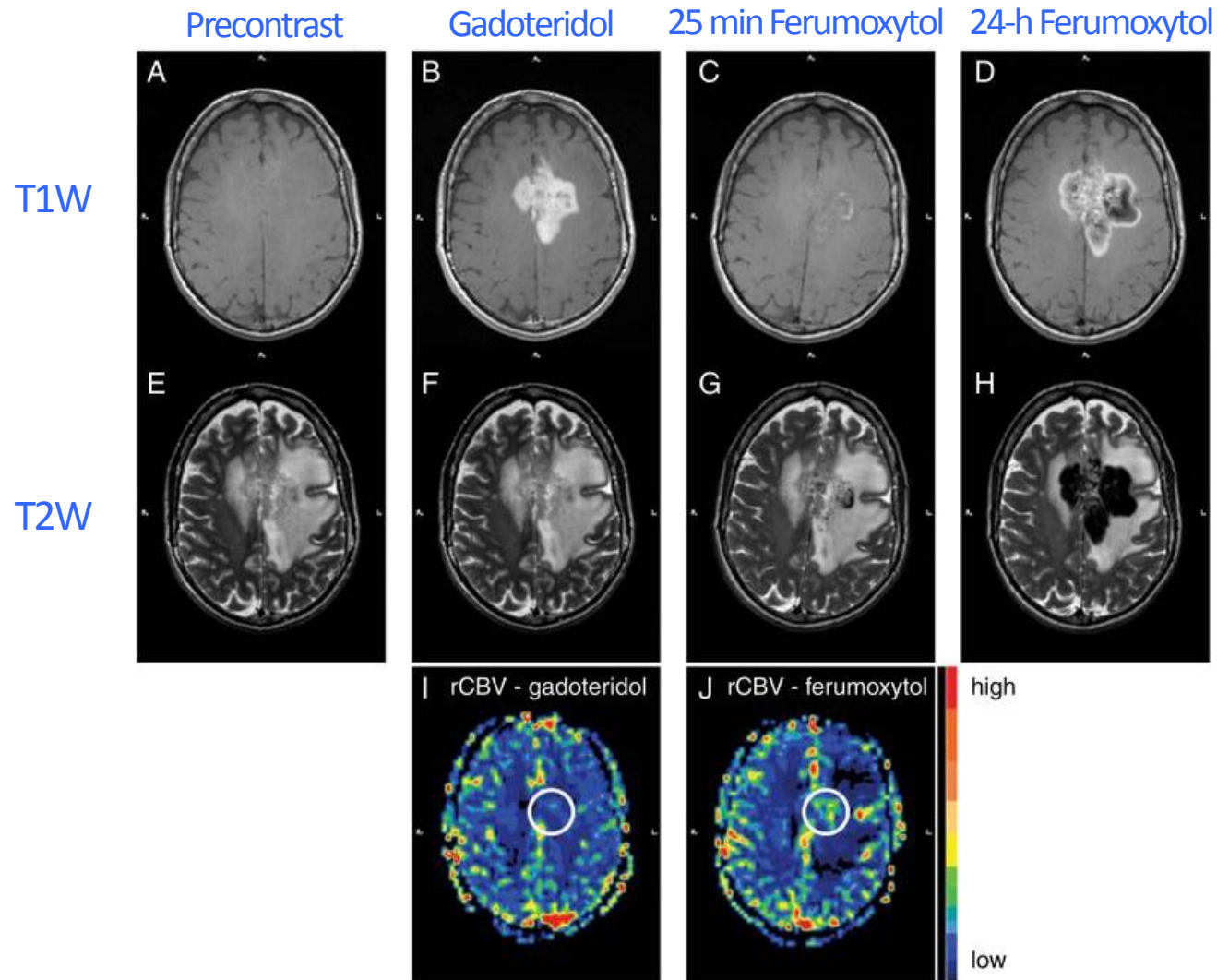
Διάγνωση: MRI

Μαγνητικά νανοσωματίδια με έγκριση από τον FDA

Generic Name	Trade Name	Hydrodynamic Size (nm)	Surface Coating	Plasma Half-Time* (hr)	Relaxivities (r1/r2)**	Developer
Ferumoxtran-10	Sinerem/ Combix	15-40	Dextran	24-36	9.9/65	Guerbet/AMAG Pharmaceuticals
Ferucarbotran or Ferrixan	Resovist/ Cliavist	60	Carboxydextran	2.4-3.6	10.1/120	Bayer Schering Pharma AG/Medicadoc
Ferumoxide	Feridex/ Endorem	80-180	Dextran	2	9.7/189	AMAG Pharmaceuticals /Guerbet
Ferucarbotran	Supravist	21	Carboxydextran	6	10.7/38	Bayer Schering Pharma AG
Ferumoxytol	Feraheme/ Rienso	30	Carboxymethyl Dextran	10-14	15/89	AMAG Pharmaceuticals /Takeda Pharmaceutical Company Limited
Feruglose	Clariscan	20	Pegylated starch	6	3-4	GE-Healthcare

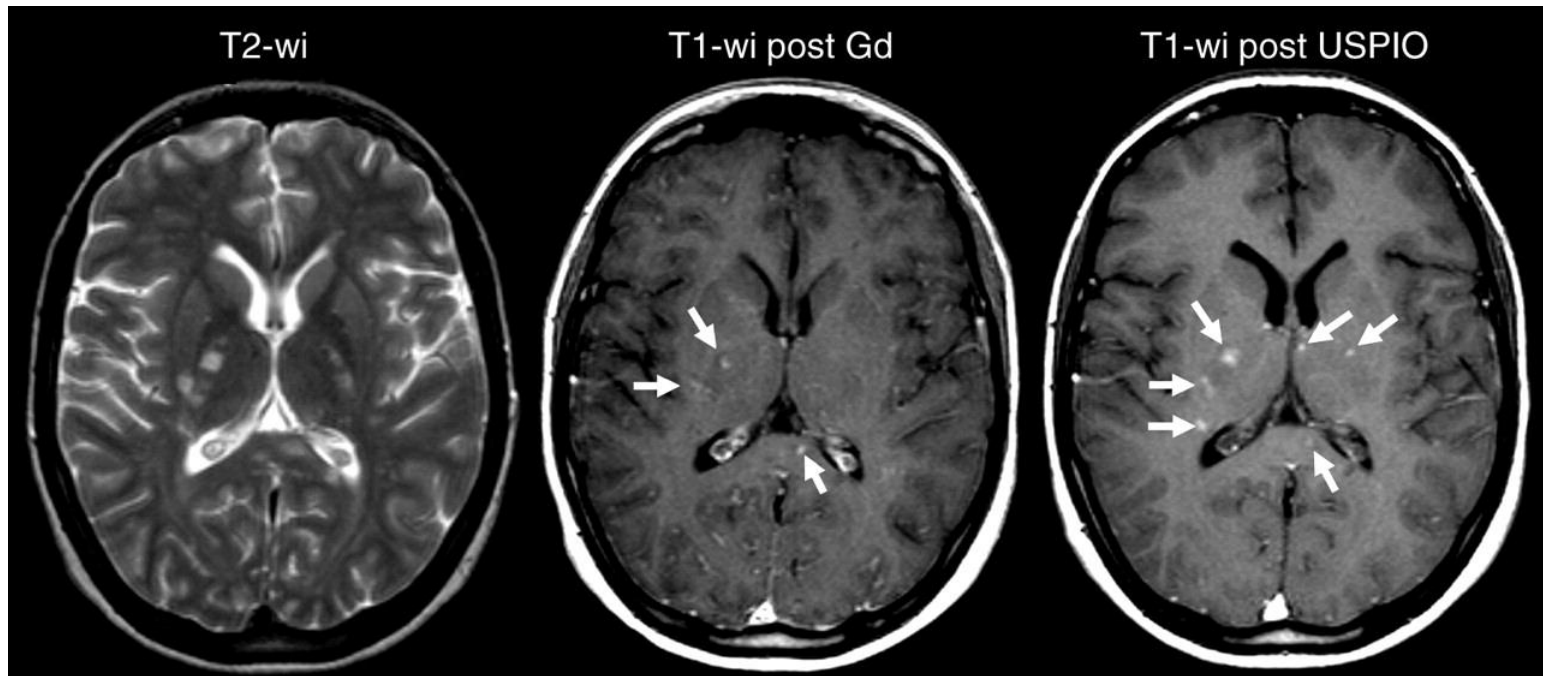
Διάγνωση: MRI

Ενδο-κρανιακοί όγκοι (γλοιοβλάστωμα)



Διάγνωση: MRI

Πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας

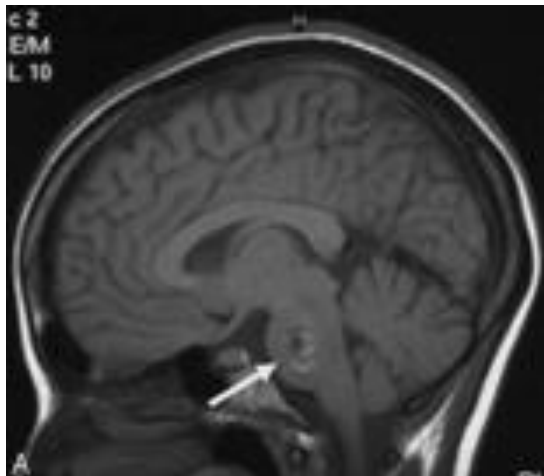


Διάγνωση: MRI

Σηραγγώδες αιμαγγείωμα

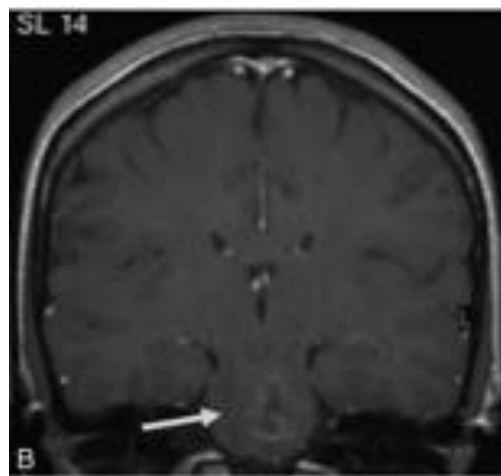
Gd

Sagittal plane, T1-weighted



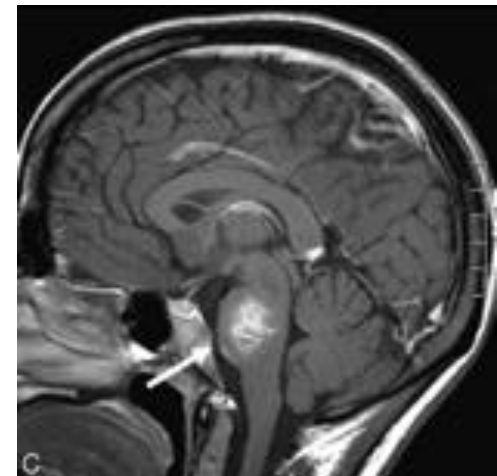
Gd

Coronal plane, T1-weighted



USPIO

Sagittal plane, T1-weighted

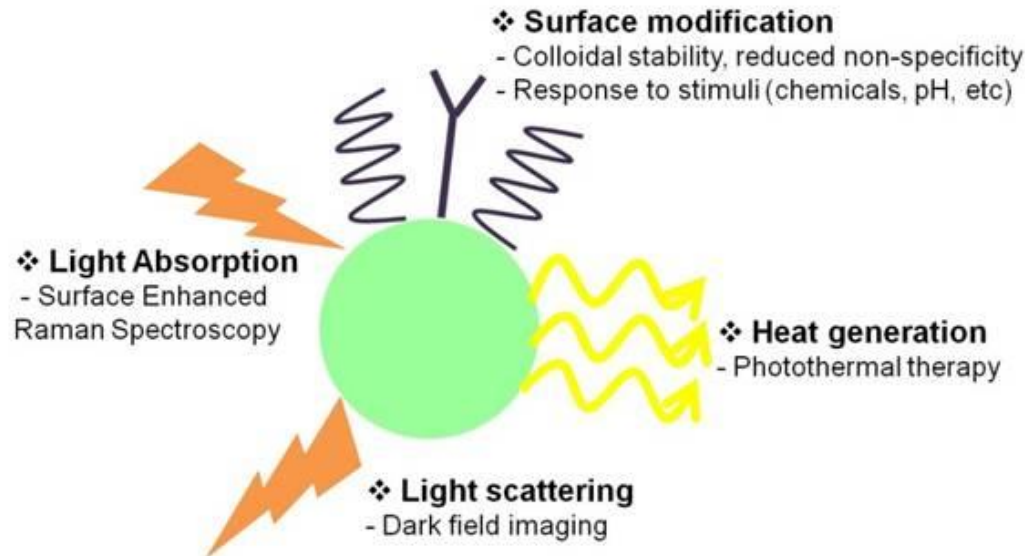


Διάγνωση: MRI

Πλεονεκτήματα USPIOs vs GdBCA

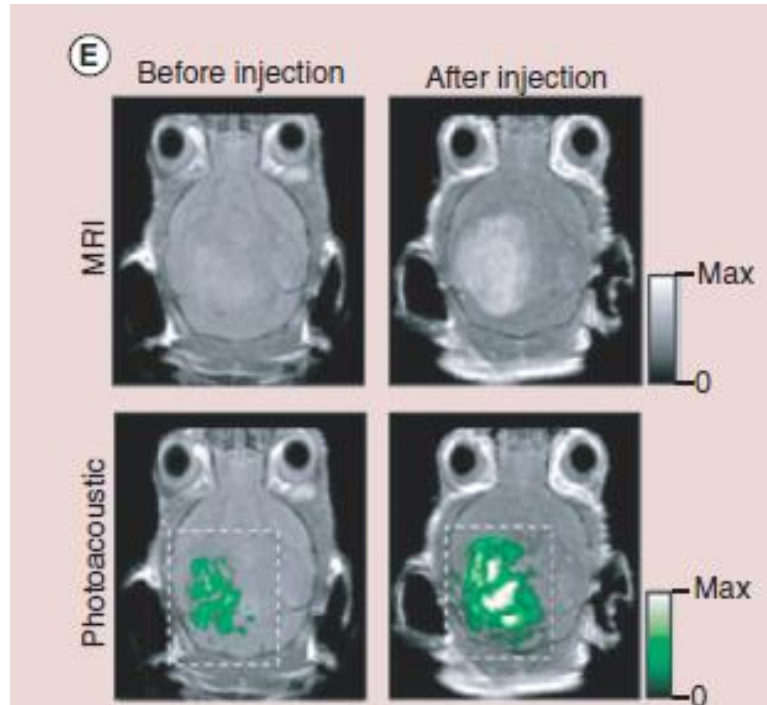
- Μεγαλύτερος χρόνος παραμονής στην κυκλοφορία του αίματος
- Καλύτερη βιοσυμβατότητα
- Χαμηλή τοξικότητα
- Χρήση ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Εκλεκτική σύνδεση με πληθώρα βιολογικών μορίων-στόχων
- Μεγάλο φορτίο σκιαγραφικού μέσου

Διάγνωση: Οπτική απεικόνιση

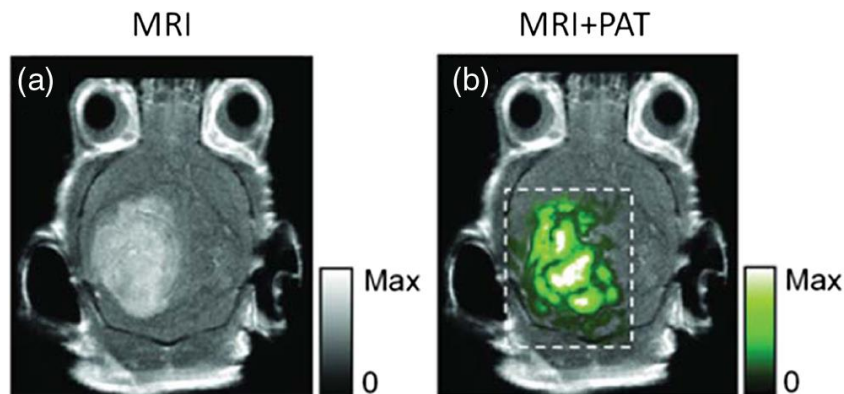


- Υψηλή οπτική ευαισθησία των νανοσωματιδίων στο κοντινό υπέρυθρο (NIR) και στο ορατό (VIS) μέσω της απορρόφησης ή σκέδασης
- Ιδανικά σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης (contrast agents)

Διάγνωση: Φωτοακουστική απεικόνιση



Απεικόνιση του εγκεφάλου πριν (αριστερή στήλη) και μετά (δεξιά στήλη) την έγχυση νανοσωματιδίων με τη χρήση των μεθόδων MRI και Photoacoustic.



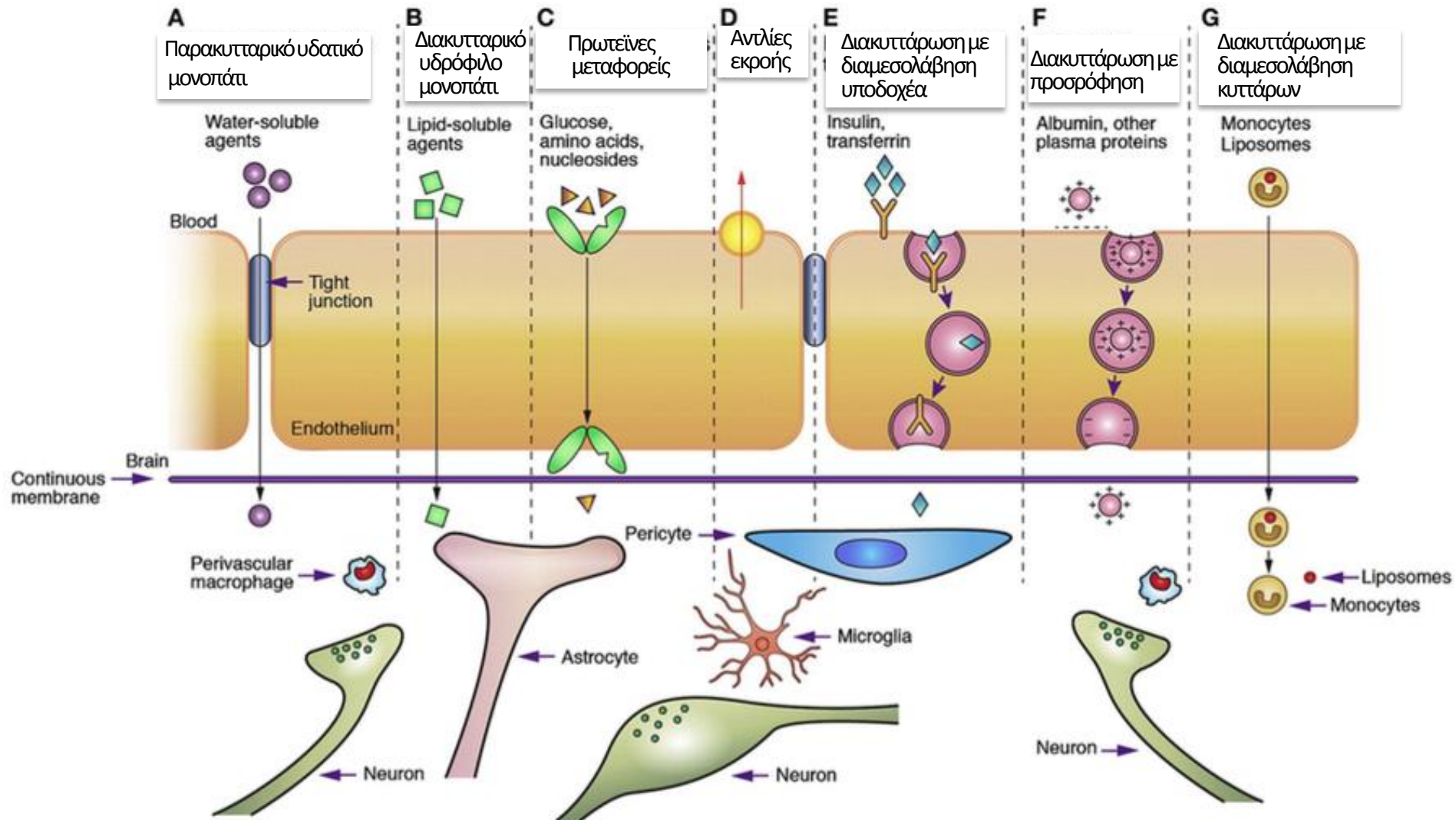
Υπέρθεση των εικόνων MR και PA imaging. Υψηλή ανάλυση και ακριβής απεικόνιση των ορίων του όγκου χωρίς επεμβατικές διαδικασίες

Drug delivery

- Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για πολλές από αυτές τις παθήσεις όπως είναι οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Alzheimer, Parkinson), οι λυσοσωμικές παθήσεις, καθώς και διάφοροι τύποι καρκίνων του εγκεφάλου.
- Το κυριότερο πρόβλημα που παρουσιάζεται στη διάγνωση και θεραπεία των νευρολογικών παθήσεων είναι ο σημαντικός περιορισμός της μεταφοράς φαρμάκων από το αίμα στον εγκέφαλο λόγω της παρουσίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ).
- Σχεδόν όλα τα μακρομοριακά φάρμακα (πολυπεπτίδια, ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, μονοκλωνικά αντισώματα) καθώς και το 98% των μικρομοριακών φαρμάκων δεν καταφέρνουν να διαπεράσουν τον ΑΕΦ.
- Τα νανοσωματίδια έχουν την ικανότητα μεταφοράς φαρμάκων διαμέσου του ΑΕΦ κυρίως μετά από τροποποίηση της επιφάνειάς τους.

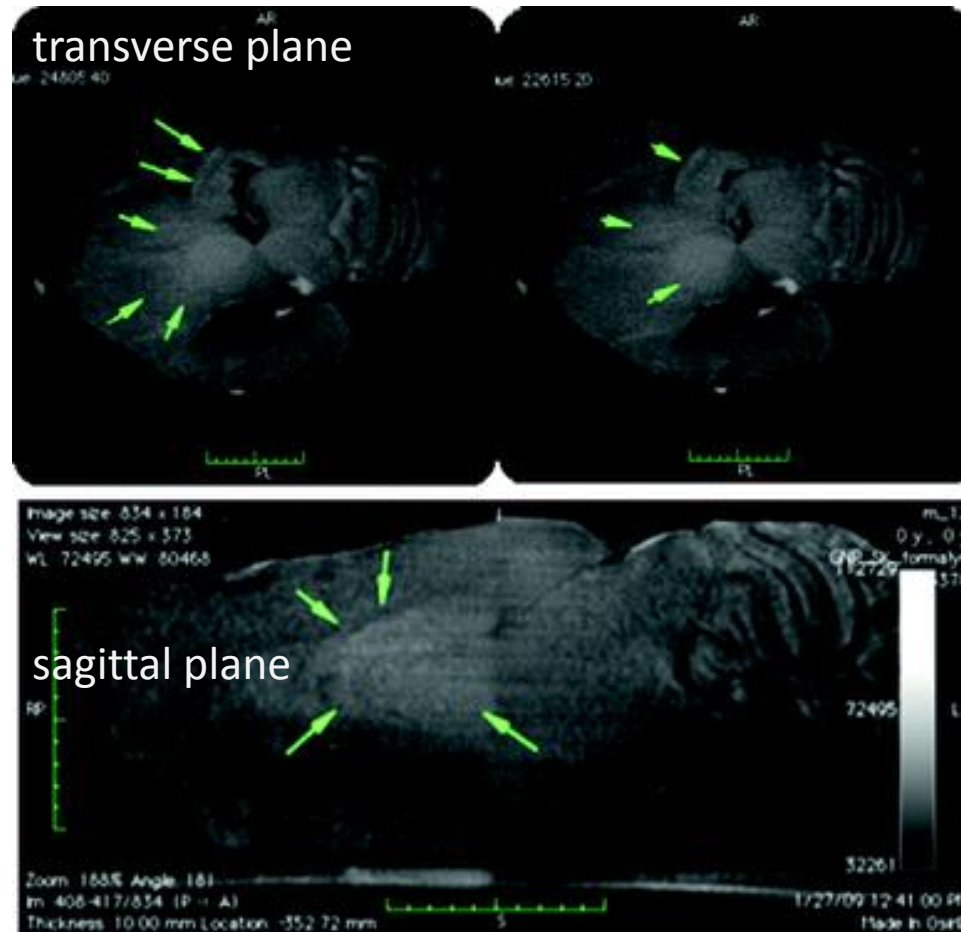
Drug delivery

Οδοί διαφυγής κατά μήκος του ΑΕΦ



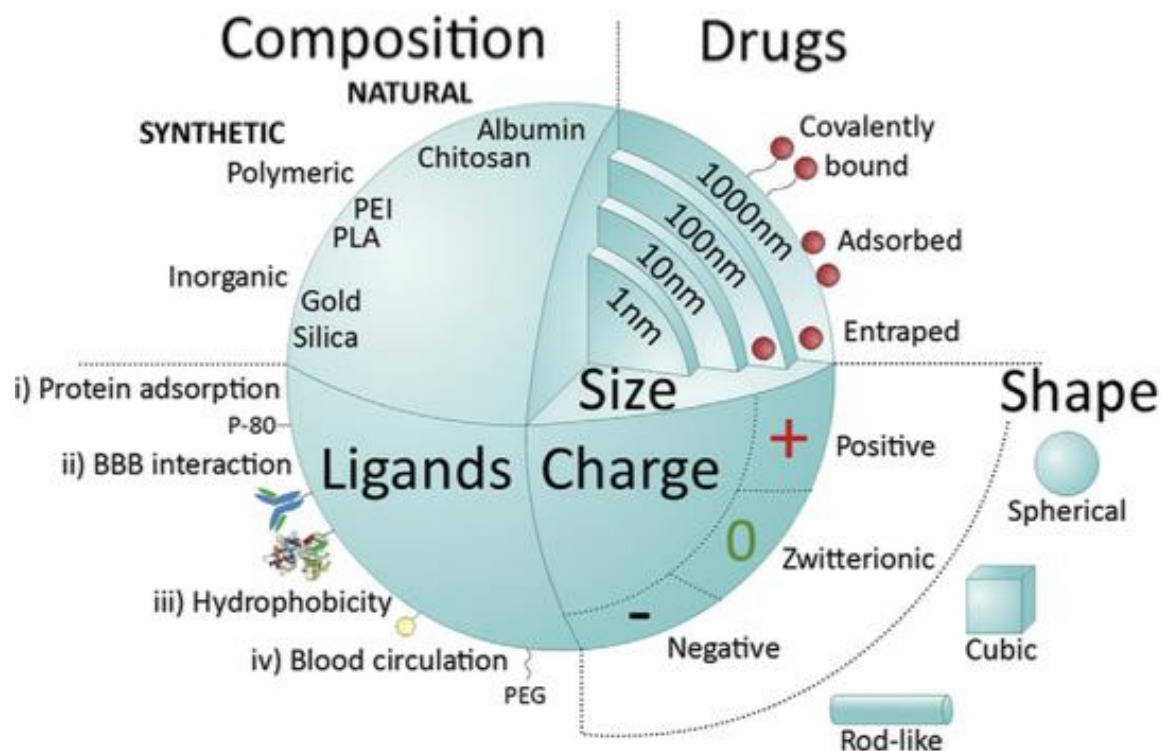
Drug delivery

Διαφυγή νανοσωματιδίων χρυσού (AuNPs) κατά μήκος του ΑΕΦ χωρίς τροποποίηση της επιφάνειας.



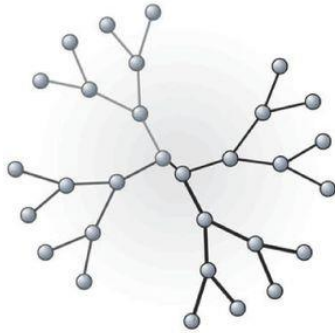
Drug delivery

Χαρακτηριστικά νανοσωματιδίων που επηρεάζουν τη μεταφορά φαρμάκων

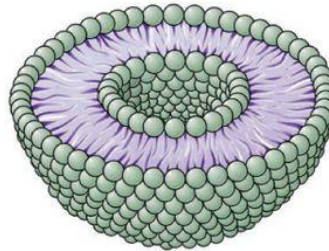


Drug delivery

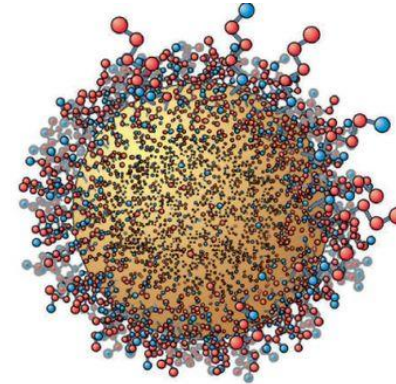
Κυριότερα είδη νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται για drug delivery



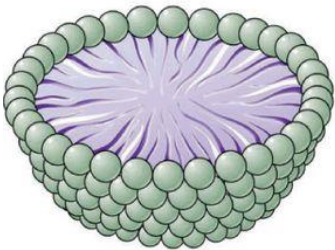
Dendrimer



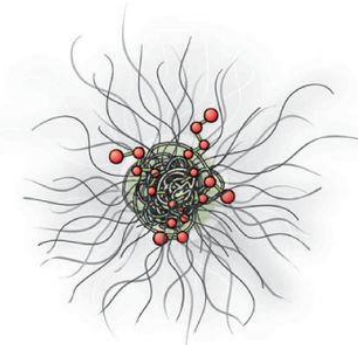
Liposome



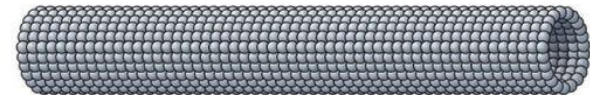
Functionalised gold nanoparticle



Micelle



Polymeric nanoparticle



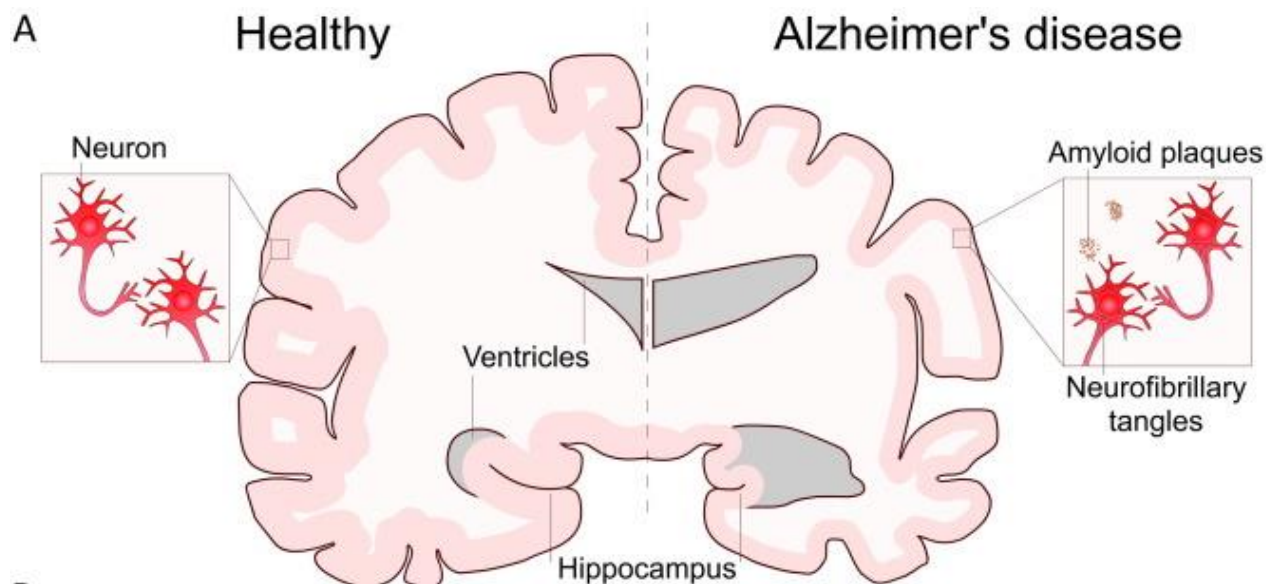
Carbon nanotube

Drug delivery

Πλεονεκτήματα νανοσωματιδίων ως μεταφορείς φαρμάκων

- Προστατεύουν τα φάρμακα από χημική ή ενζυμική αποδόμηση
- Βιοσυμβατά
- Σταθερά, χωρίς να δημιουργούν συσσωματώματα
- Παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας στο αίμα
- Φέρουν ειδικά μόρια για στόχευση στον ΑΕΦ
- Ικανότητα ελεγχόμενης απελευθέρωσης φαρμάκου

Drug delivery

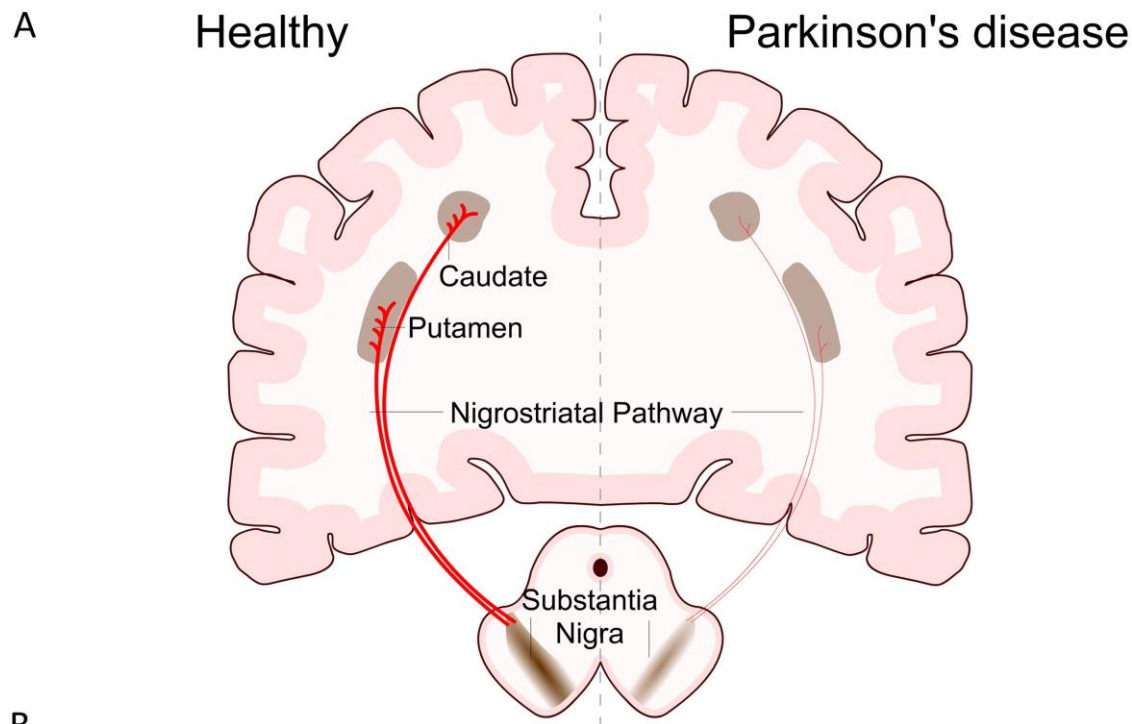


B

Nanoparticle material	Target ligand	Therapeutic agent	Particle size (nm)	Zeta potential (mV)	Model	Remarks	Reference
PLA	B6 peptide (transferrin substitute); PEG	NAPVSIQ (NAP) (neuroprotective peptide)	118.3 ± 7.8	-22.65 ± 0.85	Mice injected with aggregated A β ₁₋₄₀ peptide	Enhanced drug uptake/accumulation in the brain; Ameliorated learning impairments, cholinergic disruption and loss of hippocampal neurons.	[122]
PBCA	Polysorbate 80	NGF	250 ± 30	-	Rats with an acute scopolamine-induced amnesia	Reversed scopolamine-induced amnesia and improved recognition and memory.	[123]
PLGA	Trimethylated chitosan	Coenzyme-Q10	150	20	APP/PS1 transgenic mice	Improved uptake to brain regions, namely to cortex, paracoele, third ventricle and choroid plexus epithelium; Reversed behavior performance.	[124]
BCA	Polysorbate 80	Amyloid affinity drug ¹²⁵ I-cloquinol	50 ± 5	-	APP/PS1 transgenic mice model; Mice injected with aggregated A β ₄₂ peptide	High specificity for A β plaques both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ; Higher brain retention and uptake of nanoparticles in AD mouse models; Promising delivery vehicle <i>in vivo</i> for SPECT (¹²⁵ I) or PET (¹²⁴ I) amyloid imaging agent.	[126]

BCA, n-butyl-2-cyanoacrylate; NGF, Nerve growth factor; PBCA, Poly(n-butyl cyanoacrylate); PEG, Poly(ethylene glycol); PET, photon emission tomography; PLA, Poly(lactic acid); PLGA, poly(lactic-co-glycolic acid); SPECT, single photon emission computerized tomography.

Drug delivery



B

Nanoparticle material	Target ligand	Therapeutic agent	Particle size (nm)	Zeta potential (mV)	Model	Remarks	Reference
PLGA	-	Dopamine	119.70 ± 2.69	-2.660 ± 0.036	6-hydroxydopamine-injected rats	Increased dopamine levels and reduced dopamine-D2 receptor supersensitivity; Prevented dopamine-associated toxicity.	[151]
PAMAM	Lactoferrin; PEG	hGDNF gene	196 ± 10.1	29.35 ± 3.27	6-hydroxydopamine-injected rats	Improved locomotor activity, reduced dopaminergic neuronal loss and enhanced monoamine neurotransmitter .	[155]
			196 ± 10.1	29.35 ± 3.27	Rotenone-injected rats		[156]
PLGA	Lactoferrin; PEG	Urocortin	~90	~-24	6-hydroxydopamine-injected rats	Improved apomorphine-induced rotation test results; Higher tyrosine hydroxylase immunoreactivity and dopamine content in the lesioned striatum.	[157]
PBCA	Polysorbate 80	NGF	250 ± 30	-	MPTP injected mice	Reduced basic symptoms of Parkinsonism: oligokinesia, rigidity and tremor.	[123]

hGDNF, Human glial cell line-derived neurotrophic factor; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; NGF, Nerve growth factor; PAMAM, Poly(amidoamine); PBCA, Poly(n-butyl cyanoacrylate); PEG, Poly(ethylene glycol); PLGA- poly(lactic-co-glycolic acid).

Συμπερασματικά....

- Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις τόσο για την ακαδημαϊκή όσο και την φαρμακευτική κοινότητα.
- Τα νανοσωματίδια φαίνεται να ανοίγουν νέες προοπτικές στη διάγνωση και τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων.
- Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για θέματα όπως: ο τρόπος που διαπερνούν τα νανοσωματίδια τον ΑΕΦ, η επίδραση των νανοσωματιδίων στο ΚΝΣ όταν διαπεράσουν τον ΑΕΦ και η τοξικότητα .

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!

