

Хавдрын эд, эсэд эмийн бодис хүргэх өнөөгийн суурь ойлголтууд, судалгааны цаашдын хандлага

Ц.Алтансүх¹, Б.Чимэдлхам², Б.Цэрэндолгор²¹АШУУИС, Био-Анагаахын сургууль²Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их СургуульЦахим илүүдэл: altansukhs.ts@mnum.su.mn, Утас: 86891133

Түлхүүр үг:

Эм
Инженерчлэл
Хавдар
Идэвхтэй чиглэх
механизм

Товч утга:

Үндэслэл: Хавдрын шинэ тохиолдол, түүнээс шалтгаалсан нас баралт Монгол улсад өндөр тохиолддог. Иймд шинжлэх ухааны сүүлийн үеийн ололт, амжилтууд, онолын томоохон ойлголтуудад суурилан хавдрын эсрэг эмийн бэлдмэл гарган авах нь нэн тэргүүний шаардлага юм. Эмийн нанотехнологи, тэр дундаа эмийн инженерчлэлийн салбар хурдацтайгаар хөгжиж, эмийг хавдар үүссэн бай эрхтэн, эд, эсэд хүргэх асуудлыг олон түвшинд судалжээ. Эм хүргэх тогтолцоог физик-химийн шинж чанарт нь үндэслэн органик, органик бус, нийлмэл нано-зөөвөрлөгчид гэсэн төрлүүдэд хуваан судлаж байна. Хавдар үүссэн бай эрхтэн, эд, эсэд чиглэх онцлог нь эмийг идэвхгүй болон идэвхгүй чиглэх механизмуудаар тайлбарлагдана. Эд, эсэд эмийг идэвхгүй хүргэх механизм нь хавдрын бичил орчин болон судасжилттай холбоотой байдаг бол, идэвхтэй хүргэх механизм нь хавдарт хувирсан эсийн гадаргуугийн өвөрмөц рецепторт холбогдож, эмийг эсийн дотор чөлөөлөх зарчимтай холбоотой. **Дүгнэлт:** Монгол улсад энэ чиглэлийн судалгааг өргөн хүрээгээр хийх нь хавдрын эсрэг эмийн бэлдмэл гарган авахад олон талын ач холбогдолтой юм.

Удиртгал: Хавдрын шинэ тохиолдол, хавдраас шалтгаалсан нас баралт дэлхий дахинд төдийгүй Монгол улсад жил ирэх тусам өсөн нэмэгдэж байна^{1,2}. Хавдраас шалтгаалсан өвчлөл, нас баралт их хэдий ч Монгол улсын хэмжээнд хавдрын эмчилгээний бэлдмэл, эм гарган авах, туршин судлах асуудал хангалттай биш байдаг. Хавдрын эсрэг эм, бэлдмэл гарган авахад сүүлийн үеийн дэлхийн судлаачдын туршин бий болгож буй онолын ойлголт, ололтууд чухал юм. Энэхүү тойм өгүүллээр хавдрын эсрэг эм гарган авах эмийн инженерчлэлийн суурь ойлголтууд болох хавдрын эсрэг эмчилгээний нанотехнологи, эмийн нано-зөөвөрлөгчид тавигдах шаардлага, хавдрын бай эд, эс рүү нано-зөөвөрлөгч идэвхгүй болон идэвхтэй чиглэх механизм, энэ чиглэлээр хийгдэх цаашдын судалгааны төлөвийн хүрээнд тоймлолоо.

Хавдрын эсрэг эмчилгээний нанотехнологи: Хорт хавдрын эсрэг эмийн бэлдмэл гарган авахад тавигдаж буй сүүлийн үеийн гол шаардлага нь эрүүл эрхтэн, эд, эсэд нөлөөлөхгүйгээр зөвхөн өвчилсөн эсэд эмчилгээний үйлдэл үзүүлэх чадвартай эмийн бэлдмэл гарган авахад чиглэх явдал юм³. Энэ чиглэлээр эмийн

инженерчлэлийн салбарт судалгааны ажлууд эрчимтэй хийгдэж, шинээр инженерчилсэн хавдрын эсрэг эм, ген эмчилгээний бэлдмэлүүдийг зохион бүтээж туршиж байна^{4,5}.

Хавдрын нано-зөөвөрлөгчийг гурван том ангилалд хуваадаг. Органик нанопартикл (липосом, дендример, полимер нанопартикл, мицелль, хатуу липидийн нанопартикл), органик бус нанопартикл (төмрийн ислийн нанопартикл, нүүрстөрөгчийн нано хоолой гэх мэт), нийлмэл нанопартикл (хоёр ба түүнээс дээш төрлийн нано материал ашигласан) гэсэн гурван том бүлэгт багтаан ойлгоно^{6,7}.

Хавдрын эсрэг хэрэглэгдэж буй нано-зөөвөрлөгчид нь дараах шинж чанартай байна^{8,9}.

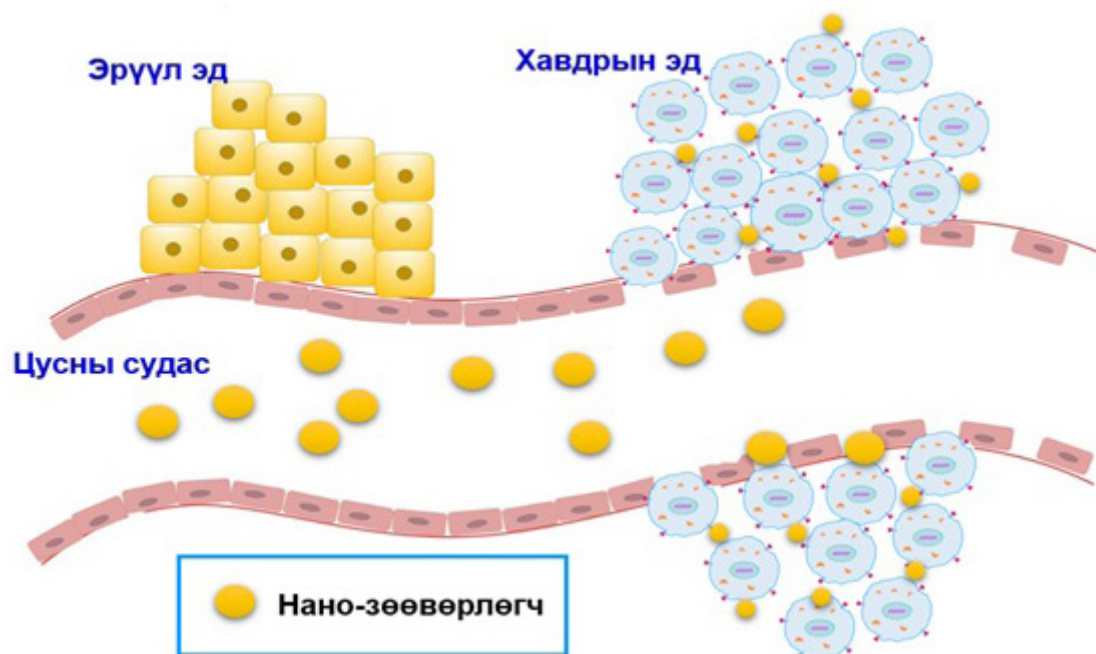
1. Хавдрын бичил орчинд хүрэх хүртлээ цусанд задрахгүй тогтвортой байх
2. Ретикулоэндотелийн тогтолцоо болон мононуклеар фагоцитын системээс зайлхийх чадвартай байх
3. Хавдрын үеийн судасжилтаар дамжуулан хавдрын бичил орчинд хуримтлагдах чадамжтай
4. Даралтын зөрүүгээр хавдрын бичил орчноос хавдрын хэсэг рүү шилжих чадамжтай байх

5. Хавдрын эсийн рецептор зэрэг өвөрмөц идэвхтэй хэсэгт үйлчлэн, бай эстэй харилцан үйлчлэх чадамжтай байх
6. Эрүүл эсийг эс хордуулах шинж чанартай нэгдлээс хамгаалах
7. Эмийн тунг зохицуулж, эмээс шалтгаалсан гаж нөлөөг бууруулах боломжийг бий болгох
8. Эмэнд тэсвэржих механизмуудыг дарангуйлах, эсвэл үүнээс зайлсхийх чадвартай байх

Хавдар үүссэн бай эд, эсрүү идэвхгүй чиглэх механизм (Passive targeting): Хавдар, үрэвсэл, гипоксийн үед цусны судасны эндотель нь эрүүл үеийнхээс илүү нэвчимхий болдог. Хурдацтай өсөж буй хавдрын үед шинэ судаснууд бий болж хуучин судаснууд хавдарт дарагддаг^{2,10,11}. Шинээр үүссэн эдгээр сийрэг судаснууд нь 40 кДа-аас дээш макромолекулууд ба наносистемийг хавдрын орчны эд рүү сонгон нэвтрүүлэх боломжийг олгодог. Хавдрын эдэд лимфийн эдийн хэвийн хөгжил алдагддаг учраас

нанопартикуль хавдрын эдэд нөөцлөгдөх боломжтой байдаг. Харин эмийн жижиг молекулууд нь хавдрын эдэд эргэлдэх хугацаа бага, хялбархан урсан гардаг. Иймд жижиг эмийн молекулуудыг нано-хэмжээт зөөвөрлөгчөөр бүрхүүлдэж өгөх нь системийн эргэлтийг уртасгах зэргээр фармакокинетикийг нэмэгдүүлэх, зарим хавдарт чиглэх сонгомол чанарыг нэмэгдүүлэх, эмээс шалтгаалсан гаж нөлөөг бууруулах зэрэг олон давуу талыг олгодог¹².

1980-аад оноос enhanced permeability and retention effect (EPR effect) буюу “нэвчилт ба үйлчлэлийн хугацааг нэмэгдүүлэх” гэсэн ойлголтын ач холбогдлыг хавдрын эмчилгээний технологийг боловсруулахад ашиглаж эхэлсэн, энэ нь цаашлаад эм зөөвөрлөх бүрдлийг загварчлахад их нөлөө үзүүлсэн гэж үздэг^{12,13}. Эндээс авч үзэхэд хавдрын бай эд, эс рүү идэвхгүй чиглэх гэдэг нь хавдар үүссэн бичил орчинд нэвчимхий болсон судасны ханаар, хавдрын эдийн сийрэг орчин руу эмийн бодис, эм зөөвөрлөсөн нано зөөвөрлөгч өөрөө аяндаа чиглэх механизмыг ойлгох юм (Зураг 1).

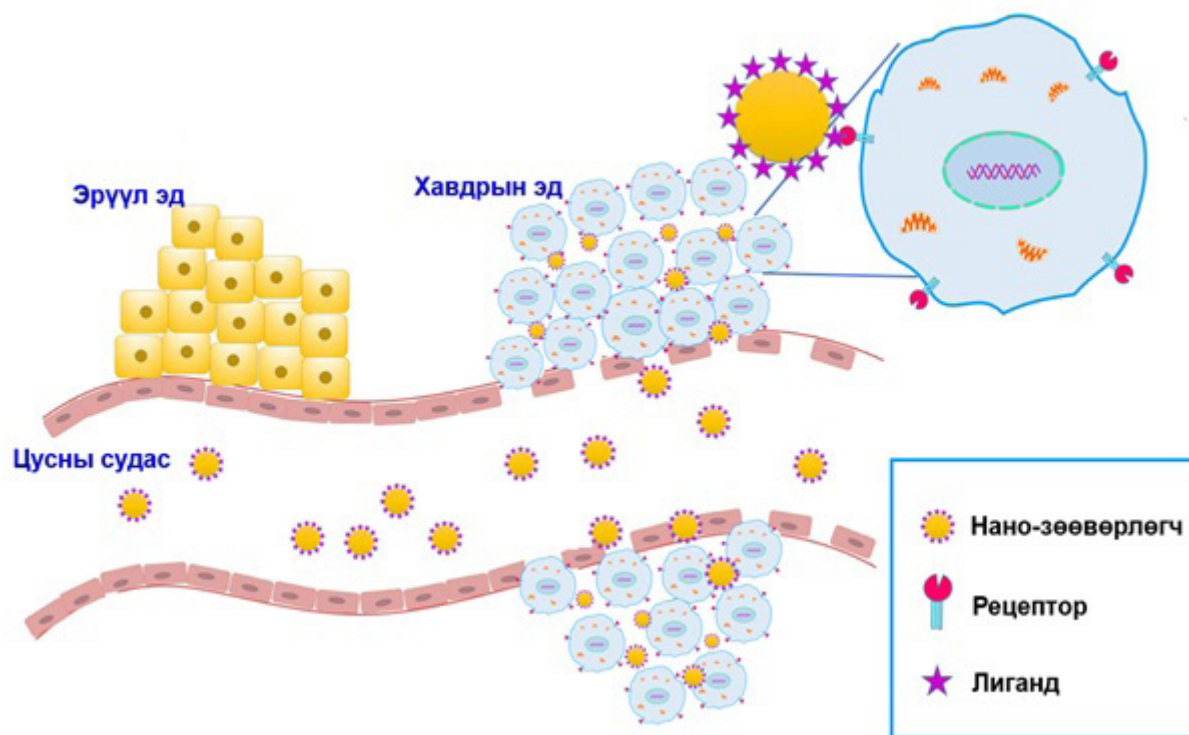


Зураг 1. Хавдрын бай эд, эс рүү эм идэвхгүй хүргэх механизмын дүрслэл

Одоогоор зах зээлд эрхтэн, эд, эсэд идэвхгүй чиглэх механизмаар үйлчилдэг полиэтиленгликолжсон липосомууд (DOXIL, CAELYX) ашиглагдаж байна^{14,15}. Эдгээр эмийн “EPR effect” нь хавдарт чиглэсэн эмийн бэлдмэл гарган авахад алтан стандарт болдог. EPR эффектээр загварчилсан эмийн бэлдмэлүүд эрүүл эд, эстэй харьцуулахад хавдрын эд, эсэд чиглэх боломжийг 20-30%-иар нэмэгдүүлдэг.

Хавдар үүссэн бай эд, эсрүү идэвхтэй чиглэх механизм (Active targeting): Бай эд, эс рүү идэвхтэй чиглэх механизмын гол үндэс нь хэвийн эд, эсийг

гэмтээхгүйн тулд эмийн бодис, ген, эмчилгээний бэлдмэлийг тодорхой чиглэсэн бай газарт хүргэх явдал юм^{2,10,11}. Тиймээс энэ төрлийн нано зөөвөрлөгчдийн давуу тал нь эмчилгээний идэвхийг нэмэгдүүлэх болон эмээс шалтгаалсан гаж нөлөөг бууруулахад оршдог. Идэвхтэй чиглэх механизм нь чөлөөт эм болон идэвхгүй чиглэх үйлдэлтэй нано зөөвөрлөгчтэй харьцуулахад эмийн бодисыг бай эсэд хүргэх чадамж өндөр байдаг. Бай эсэд хангалттай хуримтлагдсанаар эмийн эмчилгээний идэвх төдий хэмжээгээр нэмэгдэх давуу талтай юм (Зураг 2).



Зураг 2. Хавдрын бай эд, эс рүү эм идэвхтэй хүргэх механизмын дүрслэл

Иймэрхүү төрлийн идэвхтэй чиглэх механизмтай нано-зөөвөрлөгчийг гарган авахдаа хавдрын эсийн гадаргууд их хэмжээгээр экспресслэгддэг рецепторт сонгомлоор холбогдох шинж чанартай лигандыг нано-зөөвөрлөгчийн гадаргууд физик, химийн аргаар холбож өгдөг^{16,17}. Энэ стратеги нь хавдрын эсэд чиглэсэн нано-зөөвөрлөгчийн авцаал (сонгомлоор холбогдох чадвар) чанарыг нэмэгдүүлж, улмаар эмийн бодисын эсэд нэвтрэх чадварыг ихэсгэдэг. Энэхүү зарчмыг анх 1980 онд эсрэгбисийг липосомын гадаргуу дээр залгаж туршсан бөгөөд дараа нь пептид, нуклеин хүчил, аптамер зэрэг бусад олон төрлийн лигандуудыг холбох байдлаар туршсан байдаг. Өөр нэг сонгодог жишээ бол тархины хавдрын орчинд хүрэх боломжийг олгодог трансферрин рецептор /transferrin receptor/ (TfR) эсвэл никотин ацетилхолин рецепторуудыг дурьдаж болно¹⁸. Энэ нь судасны эндотель эсийг идэвхтэй чиглэх механизмаар тайлбарлагдана.

Бөөмрүү идэвхтэй чиглэх механизм (Nucleus targeting): Хавдрын эс рүү эм зөөвөрлөх нано зөөвөрлөгчийн идэвхтэй чиглэх механизмаас цаашлаад эсийн эрхтэнцэрийн түвшинд буюу бөөмөнд, лизосомд, митохондрит, эндоплазмын тор руу эмийг зөөвөрлөж хүргэх асуудал бүр нарийн яригдаж эхлээд байна^{19,20}. Ингэснээр эмийн бодисын эмчилгээний идэвх илүү нэмэгдэх, эмээс шалтгаалсан гаж нөлөө буурах боломжтой. Бөөм рүү эм зөөвөрлөх идэвхтэй чиглэсэн механизмыг ген эмичлгээний бэлдмэл гарган авах, бөөмийн байнд үйлчлэх хавдрын эмүүдийг хүргэх нано зөөвөрлөгчийг гарган авахад ашиглаж байна. Энэ төлийн хавдрын эмийн гол төлөөлөл бол доксорубин бөгөөд бөөмөнд хүрч ДНХ-ийг гэмтээх, топоизомераза II эсгэгийг дарангуйлах үйлдэл үзүүлдэг. Бөөм рүү

чиглэсэн нано зөөвөрлөгч нь хэд хэдэн хоригийг давах шаардлагатай болдог.

1. Эсийн мембран
2. Эндосом үүсгэж, лизосомд задрахаас зайлхийх
3. Цитоплазмын түвшний шилжилт
4. Бөөм рүү нэвтрэх

Одоогоор бөөм рүү чиглэсэн идэвхтэй нано зөөвөрлөгчийн төлөө нь алтны нанопартикл болоод байна. Алтны нанопартикл нь 9 нм-ээс бага хэмжээтэй, бөөмийн дотор хамгийн сайн нэвтэрдэг нь тодорхойлогдсон²¹.

Хавдрын эсрэг эмийн инженерчлэлийн цаашдын судалгааны төлөв: Хавдрын эсрэг эм нь эрүүл эд, эсэд нөлөөхгүй байх, ингэснээр хүний биед эмээс шалтгаалсан хордлого, хүндрэл үүсгэхгүй байх шаардлагуудын хүрээнд судлагдан, зохион бүтээх боломжийг эрэлхийлсээр байна³.

Энэ чиглэлийн судалгаа нь хавдрын эд, эс рүү шууд идэвхгүй болон идэвхтэй хүргэх механизмаар чиглэх чадвартай нано-зөөвөрлөгчийг зохион бүтээхэд чиглэгддэг. Тухайлбал, зөвхөн элэгний хавдрын гепатоцит эс рүү чиглэх боломжтой нано-зөөвөрлөгчийн судалгаагаар эдгээр эсийн гадаргууд нийлэгждэг рецепторт холбогдох боломжтой лактобионы хүчил холбоотой болон глицирритиний хүчил холбоот мицелль, нанопартиклиуд судлагдсаар байна^{22,23}.

Бай эд, эсэд сонгомлоор нөлөөлөх боломжтой нано-зөөвөрлөгч өргөн хүрээгээр судлагдаж байгаа хэдий ч тэдгээрийн физик-химийн шинж чанар, тогтвортой байдал, дархлаа өдөөх болон дархлааны механизмаас зайлхийх чадвар, зохицуулгатайгаар эм чөлөөлөх чадвар, эмэнд тэсвэржилтийг саармагжуулах чадвар, гаж нөлөө зэрэг олон талын судалгаанууд

үргэлжлэн хийгдсээр байгаа юм^{24,25}.

Дүгнэлт: Эмийн нанотехнологи, тэр дундаа эмийн инженерчлэлийн салбар дэлхий дахинд онолын суурь ойлголтууд төдийгүй технологийн олон боломжуудыг бий болгож байгаа нь Монгол улсад энэ чиглэлийн судалгааг өргөн хүрээгээр хийх, бий болсон мэдлэг, технологид үндэслэн хавдрын эсрэг эмийн бэлдмэл гарган авах шаардлагатайг харуулж байна.

Талархал: Энэхүү судалгааг (Төслийн дугаар: ШУТДС-АШУҮИС-200138) Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Шинжлэх ухаан технологийг дэмжих сангийн санхүүжилтээр хийж гүйцэтгэв.

Ном зүй:

1. Chimed-Ochir O, Delgermaa V, Takahashi K, et al. Mongolia health situation: based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12889-021-12070-3
2. Buskaran K, Bullo S, Hussein MZ, Masarudin MJ, Moklas MAM, Fakurazi S. Anticancer molecular mechanism of protocatechuic acid loaded on folate coated functionalized graphene oxide nanocomposite delivery system in human hepatocellular carcinoma. *Materials*. 2021;14(4). doi:10.3390/ma14040817
3. Kleinstreuer C. Drug-targeting methodologies with applications: A review. *World J Clin Cases*. 2014;2(12):742. doi:10.12998/wjcc.v2.i12.742
4. Salahpour Anarjan F. Active targeting drug delivery nanocarriers: Ligands. *Nano-Structures and Nano-Objects*. 2019;19. doi:10.1016/j.nanoso.2019.100370
5. Metkar SP, Fernandes G, Navti PD, et al. Nanoparticle drug delivery systems in hepatocellular carcinoma: A focus on targeting strategies and therapeutic applications. *OpenNano*. 2023;12. doi:10.1016/j.onano.2023.100159
6. Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. *J Nanomater*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/3702518
7. Zhang Q, Kuang G, Zhang L, Zhu Y. Nanocarriers for platinum drug delivery. *Biomedical Technology*. 2023;2. doi:10.1016/j.bmt.2022.11.011
8. Hamimed S, Jabberi M, Chatti A. Nanotechnology in drug and gene delivery. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2022;395(7). doi:10.1007/s00210-022-02245-z
9. Veselov V V, Nosyrev AE, Jicsinszky L, Alyautdin RN, Cravotto G. Targeted Delivery Methods for Anticancer Drugs. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3). doi:10.3390/cancers14030622
10. Sun X, Liu T, Ling Y, et al. Advances in research of hyaluronic acid modified nanomicelles for targeting tumor therapy and drug release behavior. *Journal of China Pharmaceutical University*. 2019;50(6).
11. Cao L, Zhu YQ, Wu ZX, Wang GX, Cheng HW. Engineering nanotheranostic strategies for liver cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(10). doi:10.4251/wjgo.v13.i10.1213
12. Nguyen LNM, Ngo W, Lin ZP, et al. The mechanisms of nanoparticle delivery to solid tumours. *Nature Reviews Bioengineering*. 2024;2(3). doi:10.1038/s44222-024-00154-9
13. Ejigah V, Owoseni O, Bataille-Backer P, Ogundipe OD, Fisusi FA, Adesina SK. Approaches to Improve Macromolecule and Nanoparticle Accumulation in the Tumor Microenvironment by the Enhanced Permeability and Retention Effect. *Polymers (Basel)*. 2022;14(13). doi:10.3390/polym14132601
14. Barenholz Y. Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release*. 2012;160(2). doi:10.1016/j.jconrel.2012.03.020
15. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL®/CAELYX®) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001;37(7). doi:10.1016/S0959-8049(01)00050-8
16. Kudarha RR, Sawant KK. Hyaluronic acid conjugated albumin nanoparticles for efficient receptor mediated brain targeted delivery of temozolomide. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;61. doi:10.1016/j.jddst.2020.102129
17. Zhang L, Fischer W, Pippel E, Hause G, Brandsch M, Knez M. Receptor-mediated cellular uptake of nanoparticles: A switchable delivery system. *Small*. 2011;7(11). doi:10.1002/smll.201100238
18. Soe ZC, Kwon JB, Thapa RK, et al. Transferrin-conjugated polymeric nanoparticle for receptor-mediated delivery of doxorubicin in doxorubicin-resistant breast cancer cells. *Pharmaceutics*. 2019;11(2). doi:10.3390/pharmaceutics11020063
19. Guo X, Wei X, Chen Z, Zhang X, Yang G, Zhou S. Multifunctional nanoplatforams for subcellular delivery of drugs in cancer therapy. *Prog Mater Sci*. 2020;107. doi:10.1016/j.pmatsci.2019.100599
20. Cho H, Cho YY, Shim MS, Lee JY, Lee HS, Kang HC. Mitochondria-targeted drug delivery in cancers. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(8). doi:10.1016/j.bbadis.2020.165808
21. Wang R, Liu H, Antal B, Wolterbeek HT, Denkova AG. Ultrasmall Gold Nanoparticles Radiolabeled with Iodine-125 as Potential New Radiopharmaceutical. *ACS Appl Bio Mater*. 2024;7(2). doi:10.1021/acsabm.3c01158
22. Tsend-Ayush A, Zhu X, Ding Y, et al. Lactobionic acid-conjugated TPGS nanoparticles for enhancing therapeutic efficacy of etoposide against hepatocellular carcinoma. *Nanotechnology*. 2017;28(19). doi:10.1088/1361-6528/aa66ba
23. Zhu X, Tsend-Ayush A, Yuan Z, et al. Glycyrrhetic acid-modified TPGS polymeric micelles for hepatocellular carcinoma-targeted therapy. *Int J Pharm*. 2017;529(1-2). doi:10.1016/j.ijpharm.2017.07.011
24. Peng P, Hu J. Erythrocytes-camouflaged nanoparticles: a promising delivery system for drugs and vaccines. *Shengwu Gongcheng Xuebao/Chinese Journal of Biotechnology*. 2023;39(1). doi:10.13345/j.cjb.220166
25. Chen Y, Cheng K. Advances of biological-camouflaged nanoparticles delivery system. *Nano Res*. 2020;13(10). doi:10.1007/s12274-020-2931-5

Current basic concepts and future research directions for drug delivery to tumor tissues and cells

Altansukh Ts¹, Chimedkham B², Tserendolgor B²

¹*School of Biomedicine, MNUMS*

²*Mongolian University of Pharmaceutical Sciences*

E-mail: altansukhs.ts@mnums.edu.mn, Tel: +976-86891133

Background: New cases of cancer and cancer-related deaths are high in Mongolia. Therefore, it is a priority to develop anticancer drugs based on recent scientific achievements, successes, and major theoretical concepts. Pharmaceutical nanotechnology, including pharmaceutical engineering, is developing rapidly, and the problem of drug delivery to tumor-triggered organs, tissues, and cells has been studied at many levels. Drug delivery systems are divided into organic, inorganic, and complex nanocarriers based on their physicochemical properties. The specificity of drug targeting to tumor-triggered organs, tissues, and cells can be explained by passive and active targeting mechanisms. The passive delivery mechanism of drugs to tissues and cells is related to the tumor microenvironment and vascularization, while the active delivery mechanism is related to the principle of binding to specific receptors on the surface of tumor-transformed cells and releasing the drugs into the cell.

Conclusion: Extensive research in this area in Mongolia has many benefits for the development of anti-cancer drugs.

Keywords: Pharmaceuticals, Engineering, Cancer, Active targeting mechanism