



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου επισημασμένα με ^{177}Lu για νανοβραχυθεραπεία του καρκίνου του μαστού

Ευαγγελία-Αλεξάνδρα Σαλβάνου^{1,2}, Αργύρης Κολοκυθάς-Ντούκας², Χαράλαμπος Τσουκαλάς¹, Σταύρος
Ξανθόπουλος¹, Κωνσταντίνος Αυγουστάκης², Πηνελόπη Μπουζιώτη¹

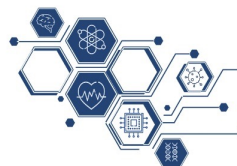
¹ Εργαστήριο Ραδιοχημικών Μελετών, Ινστιτούτο Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Έρευνας και Ασφάλειας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

² Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

Διοργανωτές

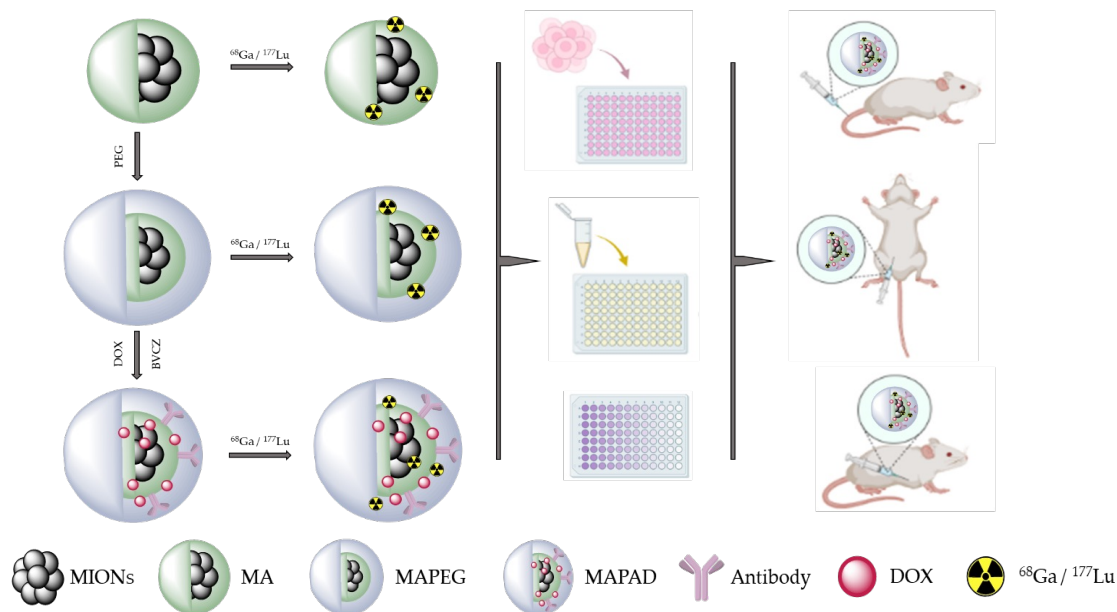


1. Εισαγωγή-Σκοπός



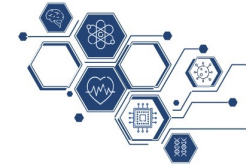
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Μαγνητικοί νανοφορείς κολλοειδών νανοπλειάδων πυκνής διάταξης (condensed CNCs) επικαλυμμένα με αλγινικό και ακολούθως επιφανειακά τροποποιημένα με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), υποβλήθηκαν σε περαιτέρω τροποποίηση με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο δοξορουβικίνη (DOX) και το μονοκλωνικό αντίσωμα μπερσιζουμάμπη (BVCZ). Ακολούθησε επισήμανση με το θεραπευτικό ισότοπο Λουτέσιο-177 (^{177}Lu) και αξιολόγηση *in vitro* και *in vivo*.



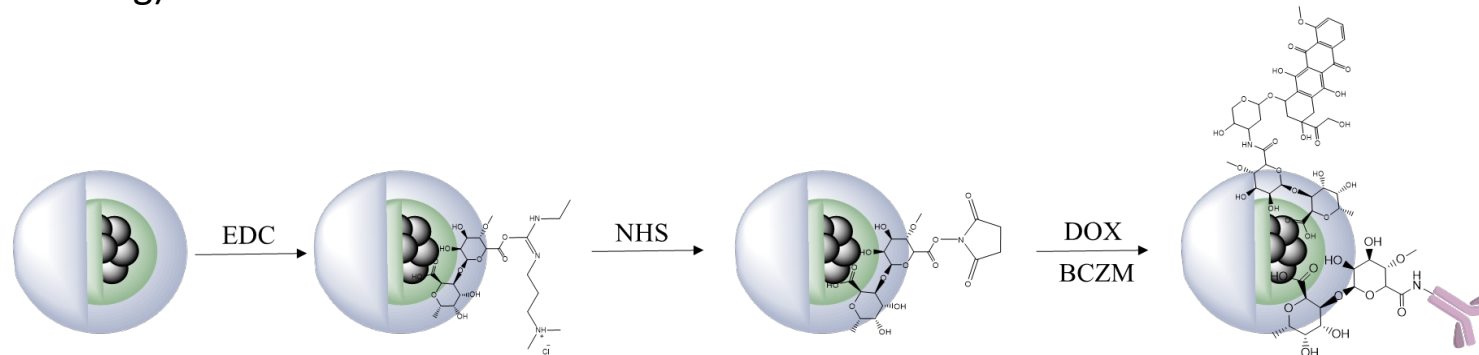
Σκοπός: Η διερεύνηση της ικανότητας των ραδιοεπισημασμένων μαγνητικών νανοσωματιδίων οξειδίων του σιδήρου να παρέχουν στοχευμένη θεραπεία σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου του μαστού.

2. Μέθοδοι και Υλικά



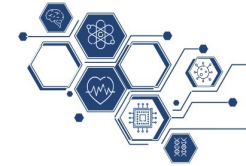
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Τροποποίηση των πεγκυλιωμένων νανοσωματιδίων με DOX και BVCZ μέσω ομοιοπολικού δεσμού (EDC & NHS crosslinking)

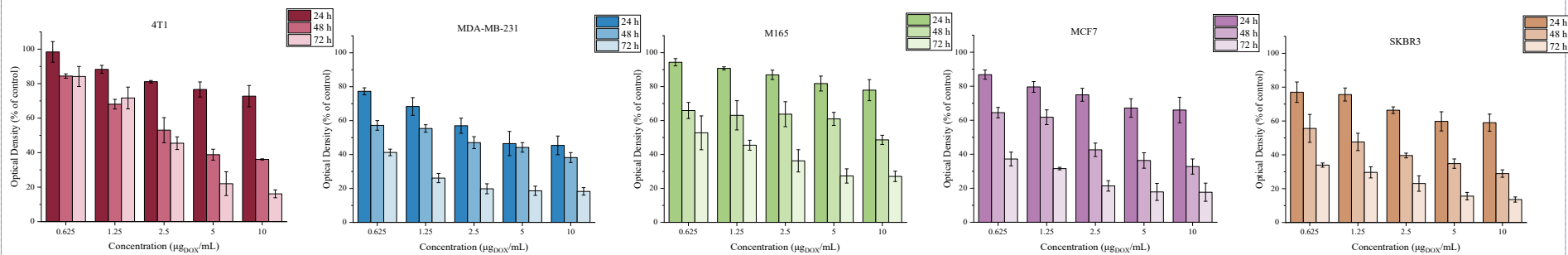


- In vitro μελέτες για την αξιολόγηση της κυτταροτοξικότητας (MTT) των νανοσωματιδίων σε πέντε διαφορετικές κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού (4T1, MDA-MB-231, M165, MCF7, SKBR3)
- Απευθείας επισήμανση με Λουτέσιο-177 (^{177}Lu)
- In vitro αξιολόγηση των ^{177}Lu -επισημασμένων MAPAD στις 4T1, MDA-MB-231, M165, MCF7, SKBR3
- Ex vivo βιοκατανομή των ^{177}Lu -επισημασμένων νανοσωματιδίων διερευνήθηκε με τρεις διαφορετικούς τρόπους χορήγησης → ενδοφλέβια (intravenous), ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal), ενδοογκική (intratumoral)
- Θεραπευτική αποτελεσματικότητα (therapeutic efficacy) αξιολογήθηκε σε ποντίκια που φέρουν καρκίνο του μαστού (4T1)

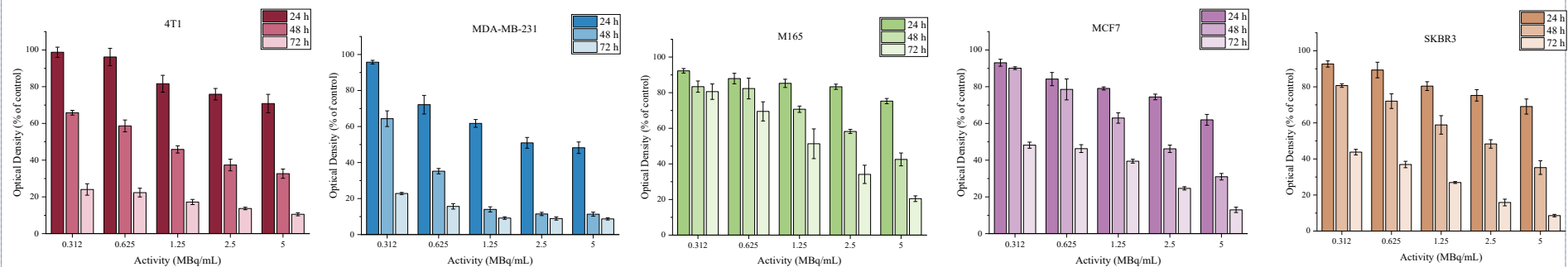
3. Αποτελέσματα



Αποτελέσματα MTT των MAPAD NPs έναντι των 5 κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού:

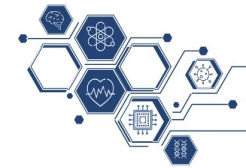


Αποτελέσματα MTT των ¹⁷⁷Lu-MAPAD NPs :

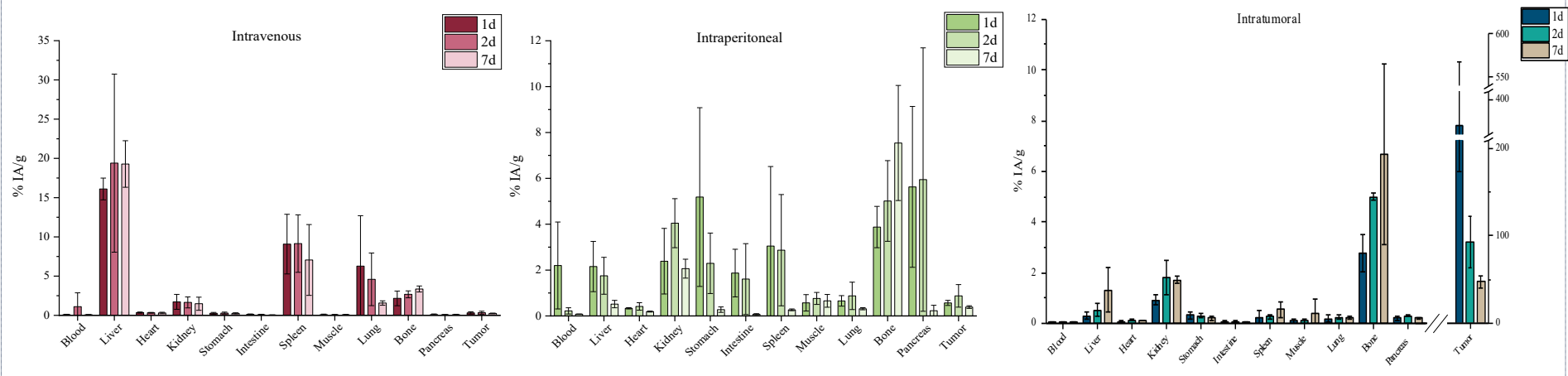


Η αξιολόγηση έδειξε μια αυξανόμενη τοξικότητα με την αύξηση των νανοσωματιδίων και της ενεργότητας.

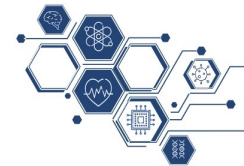
3. Αποτελέσματα



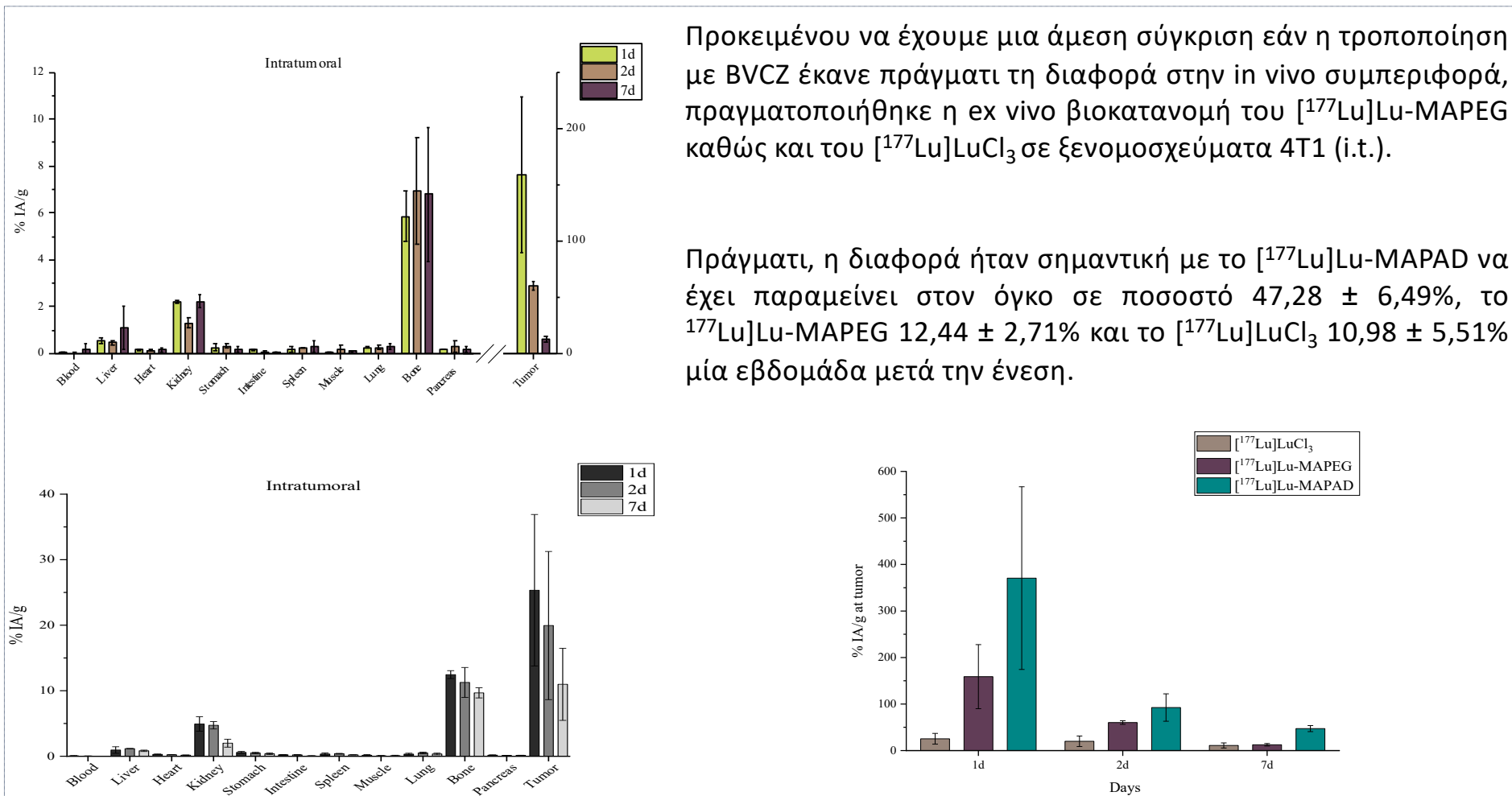
- Η ενδοφλέβια χορήγηση των ^{177}Lu -MAPAD έδειξε αυξημένη πρόσληψη κυρίως στο ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες καθώς και στα οστά
- Η ενδοπεριτοναϊκή έδειξε μια έδειξε μια μη ειδική πρόσληψη στα περισσότερα όργανα με συσσώρευση < 5% IA/g, καταδεικνύοντας μια ανοδική τάση για πρόσληψη στα οστά με το υψηλότερο ποσοστό να σημειώνεται στις 7d p.i..
- Η τοπική χορήγηση στον όγκο, έδειξε αυξημένη συσσώρευση στον όγκο 1d μετά τη χορήγηση, η οποία παρέμεινε αυξημένη μέχρι και 7d μετά. Η πρόσληψη στο ήπαρ και στα νεφρά ήταν <2% 7d p.i. και στα οστά <10% IA/g.



3. Αποτελέσματα



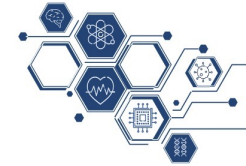
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023



Προκειμένου να έχουμε μια άμεση σύγκριση εάν η τροποποίηση με BVCZ έκανε πράγματι τη διαφορά στην in vivo συμπεριφορά, πραγματοποιήθηκε η ex vivo βιοκατανομή του [¹⁷⁷Lu]Lu-MAPEG καθώς και του [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ σε ξενομοσχεύματα 4T1 (i.t.).

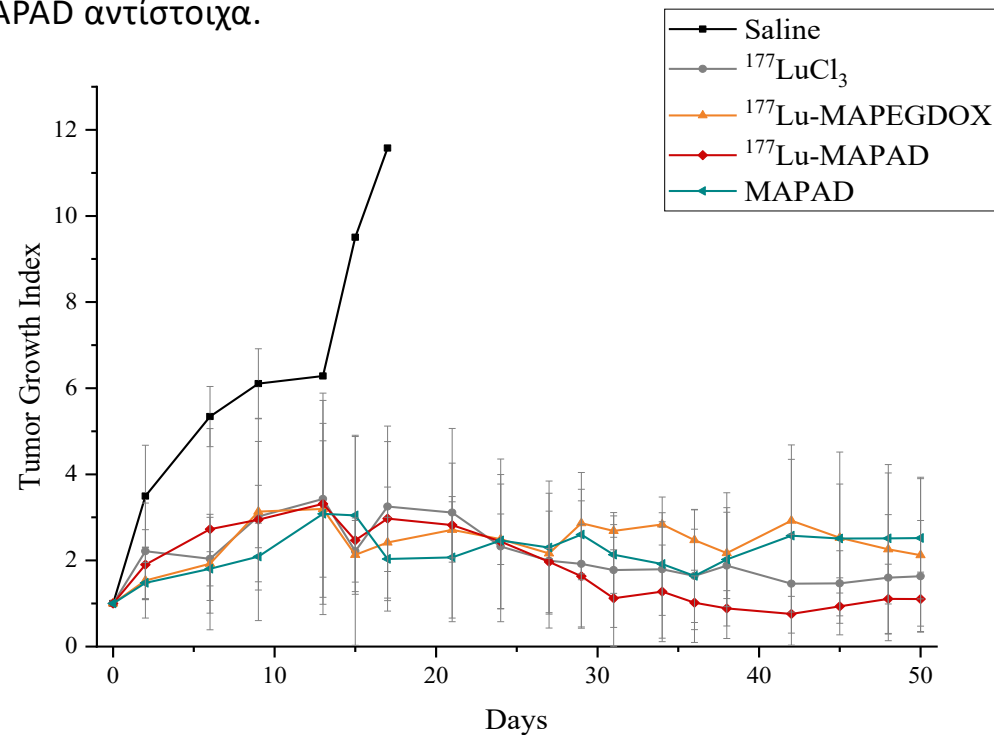
Πράγματι, η διαφορά ήταν σημαντική με το [¹⁷⁷Lu]Lu-MAPAD να έχει παραμείνει στον όγκο σε ποσοστό 47,28 ± 6,49%, το [¹⁷⁷Lu]Lu-MAPEG 12,44 ± 2,71% και το [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ 10,98 ± 5,51% μία εβδομάδα μετά την ένεση.

3. Αποτελέσματα

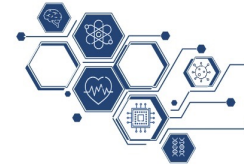


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του επισημασμένου με ^{177}Lu και του μη επισημασμένου MAPAD αξιολογήθηκε σε ποντίκια που φέρουν όγκους 4T1 έως και 50 ημέρες μετά τη χορήγηση. Παρατηρήθηκε ενισχυμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα για το ^{177}Lu -MAPAD. Την ημέρα 17, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης όγκου 74,35% των ποντικών που χορηγήθηκαν με ^{177}Lu MAPAD σε σύγκριση με το control group και 25d αργότερα (ημέρα 42) το γκρουπ ^{177}Lu MAPAD ήταν 1,92, 3,84 και 3,38 φορές μικρότερη όταν σε σύγκριση με τις ομάδες ^{177}Lu LuCl₃, ^{177}Lu Lu-MAPEGDOX και MAPAD αντίστοιχα.



4. Συμπεράσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Η πεγκυλίωση βελτίωσε την κολλοειδή σταθερότητα των νανοσωματιδίων.
- Η τροποποίηση με το αντίσωμα έφτασε στο 42% (%BE = 41.84 wt.%, %EE = 35.97 wt.%) και η φόρτωση φαρμάκου στο 45% (%DL = 45.27 wt.%, %EE = 82.70 wt.%).
- Τόσο το MAPEG όσο και το MAPAD επέδειξαν υψηλή αποτελεσματικότητα άμεσης ραδιοεπισήμανσης τόσο με ^{68}Ga όσο και με ^{177}Lu (>90%).
- Τα ραδιοεπισημασμένα νανοσωματίδια ήταν σταθερά σε RT έως και 2h για το ^{68}Ga και έως και 14d για το ^{177}Lu . Η σταθερότητα στον ορό ήταν μέτρια για τα ίδια χρονικά σημεία (>70%).
- Το ραδιοεπισημασμένο MAPAD επιδεικνύει ισχυρή κυτταροτοξική δράση έναντι όλων των καρκινικών κυτταρικών σειρών.
- I.v. και i.p. χορήγηση των MAPAD δεν έδωσαν τα βέλτιστα αποτελέσματα.
- Η ex vivo βιοκατανομή μετά από i.t. χορήγηση του ^{177}Lu -MAPAD απέδειξε ότι η τροποποίηση με το αντίσωμα συμβάλλει σημαντικά στην παρατεταμένη παραμονή στον όγκο και συνεπώς συντελεί σε ένα ενισχυμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα.