

10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Εξόρυξη δεδομένων για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη λιποσωμιακών αντικαρκινικών φαρμάκων

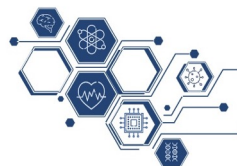
Νικολόπουλος Αναστάσιος ¹

¹Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Διοργανωτές



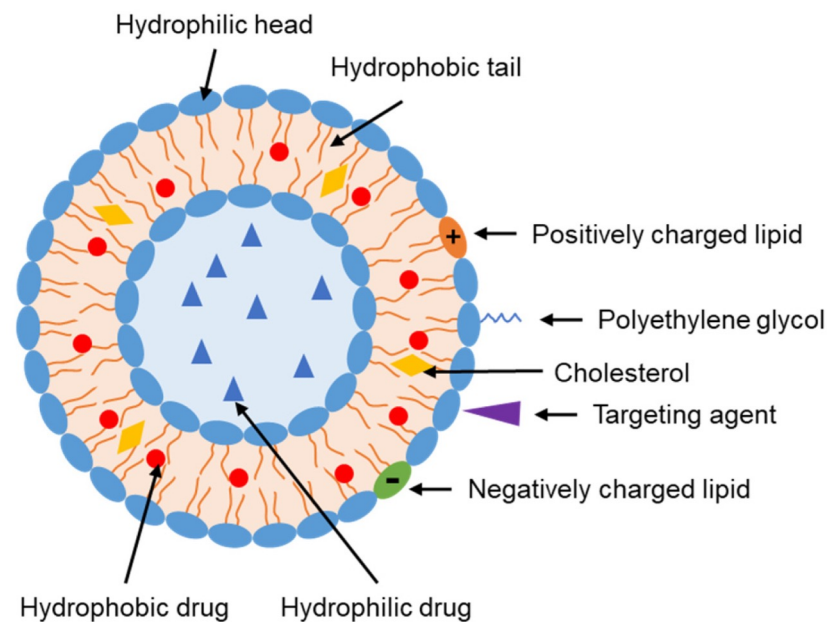
1. Εισαγωγή-Σκοπός



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

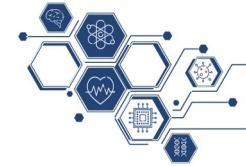
Λιποσώματα και Καρκίνος

Τα **λιποσώματα** έχουν συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών **αντικαρκινικών φαρμάκων**, γιατί μειώνουν την τοξικότητα και αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Τα **φυσικοχημικά χαρακτηριστικά** των λιποσωμάτων, όπως το μέγεθος, ο δείκτης πολυδιασποράς (ΔΠ), το ζ-δυναμικό, το ποσοστό ενσωμάτωσης (ΠΕ) αποτελούν τις παραμέτρους που θα καθορίσουν το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σκοπός της εργασίας είναι η συλλογή δεδομένων για το 2022-2023, η ανάλυσή τους και η εύρεση συσχετίσεων.



Εικόνα 1: Αναπαράσταση του λιποσώματος¹

2. Μέθοδοι και Υλικά



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

Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των άρθρων που μελετήθηκαν έγινε από το **PubMed** για το 2022 και το 2023 (μέχρι τις αρχές Απριλίου). Στο σύνολο ήταν **603**, και κάθε ένα μελετήθηκε με βάση την περίληψή του για να εξεταστεί αν είναι σχετικό για την παρούσα μελέτη.

Τελικά, από αυτά μόλις **130** ήταν σχετικά και η συλλογή δεδομένων από αυτά έγινε με βάση τα **ποιοτικά** και τα **ποσοτικά** τους δεδομένα. Για παράδειγμα, ένα ποιοτικό δεδομένο είναι ο τύπος καρκίνου που μελετήθηκε, ενώ ένα ποσοτικό δεδομένο είναι η μέση τιμή του μεγέθους του λιποσώματος. Τα παραπάνω δεδομένα καταγράφηκαν σε υπολογιστικό φύλλο εργασίας.

liposomes AND cancer

2022 - 2023

Free Full Text

Abstract

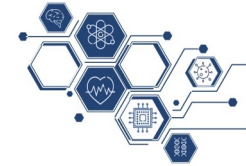
Αποκλεισμός Reviews

PubMed

603 συνολικά άρθρα

130 τελικά άρθρα
(μετά τα κριτήρια απόρριψης)

2. Μέθοδοι και Γλικά



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

Γλώσσα προγραμματισμού

Για την ανάλυση και εξόρυξη των δεδομένων, την οπτικοποίησή τους αλλά και για τη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, χρησιμοποιήθηκε η **Python** (v. 3.9.1). Η επιλογή της βασίστηκε στην ευκολία χρήσης και στην ευελιξία της. Ο κώδικας γράφτηκε στο **Jupyter Lab** του Anaconda.

Οι βιβλιοθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για την διαδικασία της ανάλυσης, φαίνονται στα δεξιά:

Βιβλιοθήκες και χρήση

numpy

διαχείριση αριθμητικών δεδομένων

pandas

ανάλυση δεδομένων

matplotlib

οπτικοποίηση δεδομένων

seaborn

στατιστικά γραφήματα

re

εύρεση μοτίβων σε δεδομένα τύπου string

scipy

επιστημονικοί υπολογισμοί

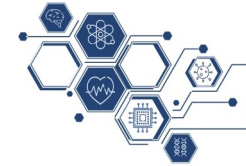
sklearn

αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης

pca

μέθοδος PCA

2. Μέθοδοι και Υλικά



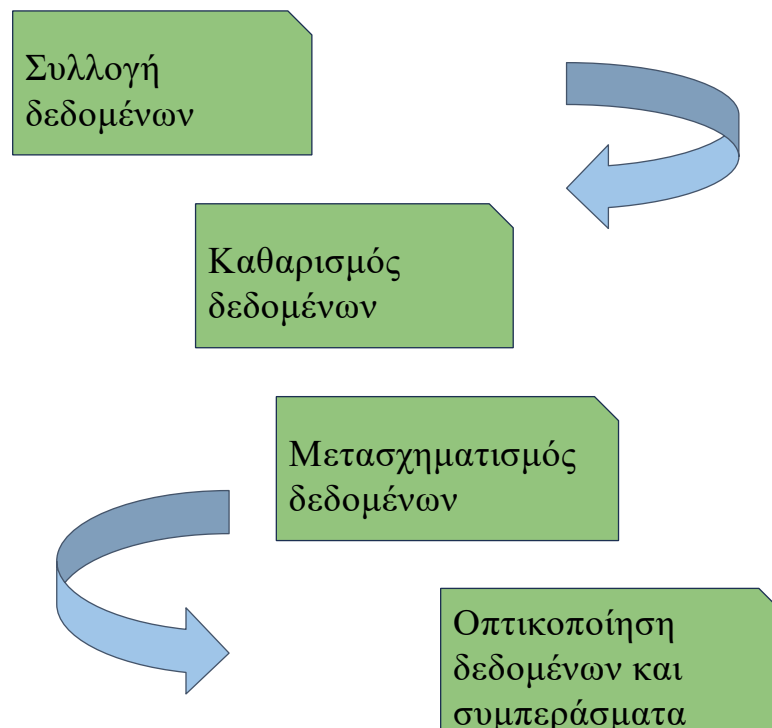
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Ανάλυση δεδομένων

Οι καρτέλες από τα υπολογιστικά φύλλα μετατράπηκαν σε **dataframes** μέσω αρχείων .csv. Τα ποιοτικά και τα ποσοτικά δεδομένα μελετήθηκαν ξεχωριστά στην αρχή.

Και για τους δύο τύπους δεδομένων έγινε καθαρισμός και μετασχηματισμός, πριν την ανάλυσή τους. Για τα ποσοτικά δεδομένα έγινε **μονομεταβλητή, διμεταβλητή** ανάλυση, **ανάλυση συσχέτισης** και έγινε χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης: **k-means/agglomerative clustering** και **PCA method**.

Έπειτα, έγινε ανάλυση μεταξύ των ποσοτικών και ποιοτικών δεδομένων για την εύρεση πιθανών συσχετίσεων και συμπερασμάτων, μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων.

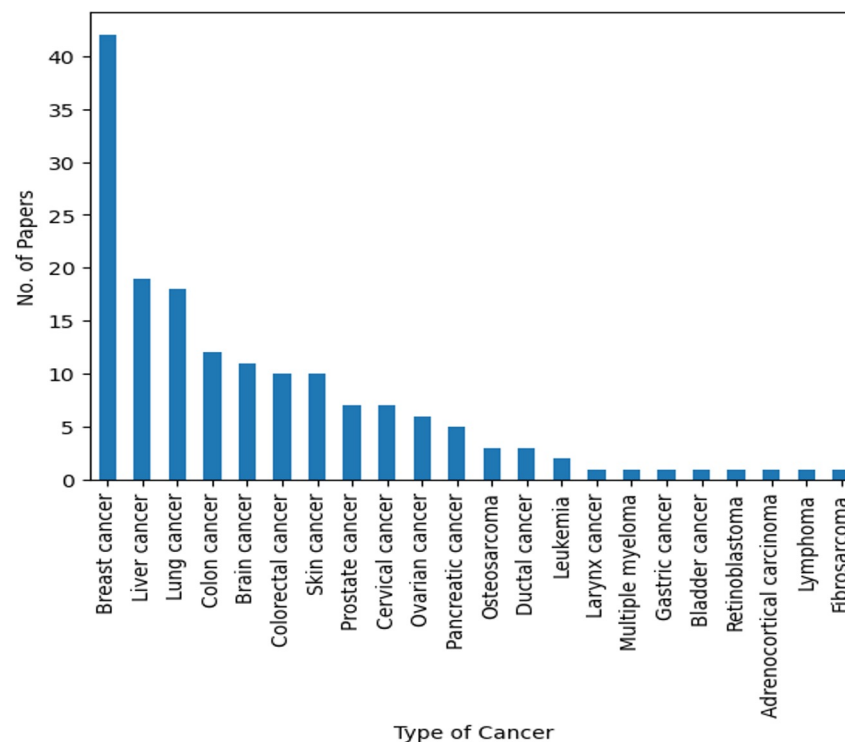


3. Αποτελέσματα



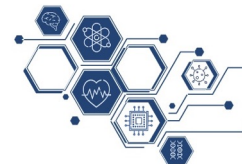
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Το μέγεθος με τον ΔΠ παρουσιάζουν **θετική**, ενώ με το ΠΕ **αρνητική γραμμική συσχέτιση** ($p\text{-value} < 0.01$). Το ζ-δυναμικό συσχετίζεται θετικά με το ΠΕ, σύμφωνα με την **PCA method**. Ο **καρκίνος του μαστού** αποτελεί το επίκεντρο προσοχής. Ως δραστική ουσία χρησιμοποιείται κυρίως η **δοξορουβικίνη** και μετά η **ντοσεταξέλη**. Το πρωτόκολλο παρασκευής λιποσωμάτων είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό η **ενυδάτωση λεπτού υμενίου** και ακολουθεί η **έγχυση αιθανόλης**. Η κυτταρική γραμμή **A549** για τον καρκίνο των πνευμόνων έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο και ακολουθεί η **4T1** για τον καρκίνο του μαστού.



Εικόνα 2: Τύπος καρκίνου - Αριθμός άρθρων

3. Αποτελέσματα



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

Μόνο το **ινοσάρκωμα** και το **καρκίνωμα των επινεφριδίων** δεν έχουν ερευνηθεί με τη μέθοδο ενυδάτωσης λεπτού υμενίου. Το πρώτο είναι το μόνο που έχει ερευνηθεί *in vivo*. Το καρκίνωμα των επινεφριδίων, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης και ο καρκίνος του λάρυγγα είναι τα μόνα που έχουν ερευνηθεί μόνο *in vitro*. Οι περισσότερες κυτταρικές σειρές έχουν ερευνηθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Δύο από αυτές έχουν ερευνηθεί μόνο *in vivo* (**BT474-R**², πορογενές καρκίνωμα, **WEHI-164**³, ινοσάρκωμα). Τα **περισσότερα σκευάσματα** από τις εργασίες ήταν για τον καρκίνο του μαστού. Τα λιγότερα αφορούσαν τον καρκίνο του λάρυγγα, το ρετινοβλάστωμα, το καρκίνωμα των επινεφριδίων και το λέμφωμα.

Σε ορισμένες εργασίες η μέθοδος έγχυσης αιθανόλης έδωσε μεγαλύτερα ΠΕ ενθυλάκωσης σε σύγκριση με τη μέθοδο ενυδάτωσης λεπτής μεμβράνης (καρκίνος μαστού, καρκίνος ήπατος, καρκίνος παχέος εντέρου, καρκίνος εγκεφάλου, καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος τραχήλου μήτρας⁴). Η **μέθοδος RPE** δεν είναι πολύ αποτελεσματική σε ορισμένους τύπους καρκίνου, δεδομένου του γεγονότος ότι η ενσωμάτωση που μπορούν να επιτύχουν είναι μικρότερη από τις άλλες τεχνικές ή η μικρότερη συνολικά (καρκίνος του μαστού⁵, καρκίνος ήπατος⁶).

4. Συμπεράσματα

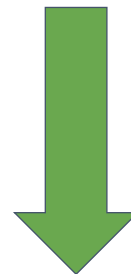


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Συμπεράσματα

Δεδομένων των προαναφερθέντων ευρημάτων και της σημασίας της έρευνας στη θεραπεία του καρκίνου, οι μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν **περισσότερο στις φυσικοχημικές ιδιότητες** των λιποσωμάτων, δεδομένου ότι είναι ζωτικής σημασίας για ολόκληρη τη διαδικασία χορήγησης φαρμάκου. Υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας περισσότερων λιποσωμακών σκευασμάτων που θα παράγουν καλύτερα αποτελέσματα καθώς αποκτούμε καλύτερη κατανόηση του πώς αυτές οι ιδιότητες επηρεάζουν τη θεραπεία. Επικεντρώνοντας στο μεγάλο αριθμό δραστικών ουσιών που μελετήθηκαν στις έρευνες, παρατηρείται μεγαλύτερη προσοχή στις θεραπευτικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας, παρά στην **βελτιστοποίηση της διαδικασίας για να φτάσουν τα λιποσώματα στον στόχο τους**.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη για τους μελλοντικούς ερευνητές όσον αφορά το **σχεδιασμό και την ανάπτυξη φαρμακευτικών λύσεων** που βασίζονται σε λιποσώματα για την καταπολέμηση διαφόρων τύπων καρκίνου, έτσι ώστε να **μειωθούν οι δαπανηρές και χρονοβόρες διαδικασίες**.



Μείωση κόστους

Μείωση χρόνου

5. Βιβλιογραφία



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

1. Duong, V.-A., Nguyen, T.-T.-L., & Maeng, H.-J. (2023). Recent Advances in Intranasal Liposomes for Drug, Gene, and Vaccine Delivery. *Pharmaceutics*, 15(1), 207. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010207>
2. Howe, A., Bhatavdekar, O., Salerno, D., Josefsson, A., Pacheco-Torres, J., Bhujwalla, Z. M., Gabrielson, K. L., Sgouros, G., & Sofou, S. (2022). Combination of Carriers with Complementary Intratumoral Microdistributions of Delivered α -Particles May Realize the Promise for ^{225}Ac in Large, Solid Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(8), 1223–1230. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262992>
3. Islam, Md. R., Patel, J., Back, P. I., Shmeeda, H., Adamsky, K., Yang, H., Alvarez, C., Gabizon, A. A., & La-Beck, N. M. (2022). Comparative effects of free doxorubicin, liposome encapsulated doxorubicin and liposome co-encapsulated alendronate and doxorubicin (PLAD) on the tumor immunologic milieu in a mouse fibrosarcoma model. *Nanotheranostics*, 6(4), 451–464. <https://doi.org/10.7150/ntno.75045>
4. Fu, J., Zhang, K., Lu, L., Li, M., Han, M., Guo, Y., & Wang, X. (2022). Improved Therapeutic Efficacy of CBD with Good Tolerance in the Treatment of Breast Cancer through Nanoencapsulation and in Combination with 20(S)-Protopanaxadiol (PPD). *Pharmaceutics*, 14(8), 1533. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081533>
5. Gomes, I. P., Silva, J. de O., Cassali, G. D., De Barros, A. L. B., & Leite, E. A. (2023). Cisplatin-Loaded Thermosensitive Liposomes Functionalized with Hyaluronic Acid: Cytotoxicity and In Vivo Acute Toxicity Evaluation. *Pharmaceutics*, 15(2), 583. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020583>
6. Ielciu, I., Niculae, M., Pall, E., Barbălată, C., Tomuța, I., Olah, N.-K., Burtescu, R. F., Benedec, D., Oniga, I., & Hanganu, D. (2022). Antiproliferative and Antimicrobial Effects of *Rosmarinus officinalis* L. Loaded Liposomes. *Molecules*, 27(13), 3988. <https://doi.org/10.3390/molecules27133988>