ePublishing

Open Schools Journal for Open Science

Vol 5, No 1 (2022)

Open Schools Journal for Open Science - Special Issue - Πρότυπο ΓΕΛ Ευαγγελικής Σχολής Σμύρνης

Νανοϊατρική και καρκίνος του πνεύμονα

Marina Despoina Nomikou, Dora Nikolopoulou

doi: 10.12681/osj.30364

Copyright © 2022, Marina Despoina Nomikou, Dora Nikolopoulou

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0.

To cite this article:

Nomikou, M. D., & Nikolopoulou, T. (2022). Νανοϊατρική και καρκίνος του πνεύμονα. *Open Schools Journal for Open Science*, *5*(1). https://doi.org/10.12681/osj.30364

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 17/07/2025 10:39:55

Νανοϊατρική και καρκίνος του πνεύμονα

Θ.Νικολοπούλου-Μ.Δ.Νομικού, Όμιλος Σύνδεσης Εκπαίδευσης & Εργασίας, Πρότυπο ΓΕΛ Ευαγγελικής Σχολής, Νέα Σμύρνη, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η εργασία επικεντρώνεται στις τεχνικές αντιμετώπισης του καρκίνου του πνεύμονα με τη χρήση της νανοτεχνολογίας και κατ' επέκταση των νανοσωματιδίων. Χωρίς να αποκλείεται η κλασική θεραπεία του καρκίνου μέσω χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επεμβάσεως, δίνεται έμφαση στις νέες, ακόμα και πειραματικές τεχνικές ίασης του καρκίνου που προσφέρει ο αναπτυσσόμενος κλάδος της νανοϊατρικής, οι οποίες, αυξάνουν την ταχύτητα, αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, προκαλούν σπανίως παρενέργειες και δρουν ανώδυνα.

Λέξεις κλειδιά: *καρκίνος, νανοϊατρική, θεραπειές.*

Εισαγωγή

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία της Eurostat, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μία από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου. Η Παγκόσμια στατιστική καρκίνου δημοσιοποίησε ότι για το 2020, το 11,4% των καρκινοπαθών έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα. Επομένως, κρίνεται σημαντική η στοχευμένη αντιμετώπισή του [1]. Το κεντρικό θέμα μελέτης της παρούσας εργασίας αποτελεί η αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα αξιοποιώντας την νανοϊατρική, με σκοπό την στοχευμένη θεραπεία και την ελαχιστοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών στον υπόλοιπο οργανισμό του ασθενούς.

Γενικά για τον καρκίνο

Εννοιολόγηση του καρκίνου.

Σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ, "με τον όρο «καρκίνος» ή «(κακοήθεις) νεοπλασίες» περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων, των οποίων η αιτία βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο." Πιο συγκεκριμένα, καρκίνος δημιουργείται όταν ορισμένα κύτταρα του οργανισμού «αποκλίνουν» από τους φυσιολογικούς ρυθμούς διαίρεσής τους και αρχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα και χωρίς προγραμματισμό, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μίας μάζας κυττάρων, του όγκου (εξαίρεση αποτελούν οι λευχαιμίες). Ο καρκίνος είναι μία χρόνια ασθένεια, αλλά θεραπεύσιμη όταν η

διάγνωση είναι έγκαιρη. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, “ένα ποσοστό άνω του 30% των καρκίνων μπορεί να προληφθεί, ενώ εάν διαγνωστούν έγκαιρα θεραπεύονται σε ποσοστό άνω του 40%.”[2]

Καρκίνος του πνεύμονα

Πρόκειται για άναρχη, επιθετική και γρήγορη ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό προσβεβλημένων κυττάρων στον πνεύμονα.[2] Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες:

Α. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (small cell carcinoma) το οποίο έχει 100% σχέση με το κάπνισμα, αφορά κεντρικούς συνήθως όγκους στον πνεύμονα και είναι ιδιαίτερα επιθετικός καρκίνος, ο οποίος πολύ γρήγορα δίνει τοπικές μεταστάσεις (λεμφαδένες) και απομακρυσμένες επίσης (ήπαρ, εγκέφαλος, οστά).

Η στατιστική έχει καταδείξει ότι ακόμα και στο πρώτο στάδιο η χειρουργική αφαίρεση δεν έχει καλύτερη πρόγνωση από χημειοθεραπεία και ακτινοβολίες. Έτσι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα δεν χειρουργείται . Όμως η επιβίωση από αυτό είναι πολύ μικρή σε επιδόσεις.

Β. Το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (non small cell carcinoma) το οποίο έχει τις κατωτέρω κατηγορίες:

Πλακώδες ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο συνήθως προσβάλλει έναν βρόγχο και το οποίο όταν αυξάνει πάνω από 5 εκ. σε διάμετρο συνήθως νεκρώνεται στο κέντρο, προκαλώντας σε αρκετές περιπτώσεις απόστημα μέσα στον όγκο, κάτι που οδηγεί σε σηψαιμία.

Το αδενοκαρκίνωμα, το οποίο είναι πιο επιθετικό από το πλακώδες και δίνει συχνότερα και συντομότερα μεταστάσεις.

Άλλοι σπανιότεροι τύποι (μικτοί όγκοι, μεγαλοκυτταρικό, σαρκωματώδης κλπ) [3],[4],[5],[6].

Αίτια- Παράγοντες για τον καρκίνο του πνεύμονα

Αρχικά, μεγάλες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα έχουν τα άτομα που έχουν ιστορικό καπνίσματος. Τεράστιο ρόλο διαδραματίζουν και οι συνθήκες εργασίας του ατόμου, δηλαδή, η έκθεσή του σε χημικά που επηρεάζουν το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα, όπως ο αμίαντος, το διοξείδιο του πυριτίου και το ντίζελ. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την

πιθανή εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση αλλά και η έκθεση του ατόμου σε αέρια ραδονίου. Τέλος, ο καρκίνος του πνεύμονα μπορεί να πυροδοτηθεί εάν ο ασθενής έχει εμφανίσει ξανά τέτοιου είδους καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του ή έχει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα [4].

Νανοϊατρική

Ετυμολογικά, η λέξη νανοϊατρική αποτελείται από το πρόθεμα "νανο-" (που σημαίνει το 1 δισεκατομμυριοστό, δηλαδή 10-9m.) και την λέξη "Ιατρική". Ως επιστήμη, η Νανοϊατρική αποτελεί της Νανοτεχνολογίας με την Ιατρική και άρα κλάδο και των δύο επιστημών και ασχολείται με τη χρήση νανοϋλικών (υλικών με μία, δύο, ή και τρεις διαστάσεις στην νανοκλίμακα) σε διαγνωστικές και θεραπευτικές ιατρικές διαδικασίες [7],[8].

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και τον νομικό ορισμό που διατυπώθηκε σχετικά, νανοϋλικό συνιστά: *"Ένα φυσικό, τυχαίο ή κατασκευασμένο υλικό που περιέχει σωματίδια, σε μια αδέσμευτη κατάσταση ή ως ένα συσσωμάτωμα ή ως ένα συσσωμάτωμα και όπου, για το 50% ή περισσότερο των σωματιδίων στον αριθμό της κατανομής του μεγέθους, μιας ή περισσότερων εξωτερικών διαστάσεων είναι στην περιοχή μεγέθους μεταξύ 1 nm – 100 nm. Σε ιδιαίτερες περιπτώσεις και όπου δικαιολογείται από ανησυχίες για το περιβάλλον, την υγεία, την ασφάλεια ή την ανταγωνιστικότητα ο αριθμός 50% για το όριο κατανομής μεγέθους μπορεί να αντικατασταθεί από ένα όριο μεταξύ 1 και 50%"* [9].

Ο όρος νανοϊατρική φαίνεται να χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στο βιβλίο "Unbounding the Future;The Nanotechnology Revolution" των Drexler, Peterson και Pergamit, που δημοσιεύθηκε το 1991 από τον Morrow [10]

Η Νανοϊατρική διακρίνεται σε 2 επιμέρους κατηγορίες:

- την θεραπευτική (Therapeutics), που περιλαμβάνει τα φάρμακα, εμβόλια και βιολογικά προϊόντα που προορίζονται για άμεση αντιμετώπιση κάποιου προβλήματος. Κύριες εφαρμογές αποτελούν η θεραπεία για τον καρκίνο, την ηπατίτιδα, καρδιαγγειακές/ανοσοποιητικές/εκφυλιστικές κ.ά. διαταραχές.
- τα Διαγνωστικά/Απεικονιστικά συστήματα(συσκευές in vivo/in vitro test και in vivo απεικόνισης), συσκευές Αναγεννητικής Ιατρικής (υποκατάστατα οστών, δοντιών), συστήματα απελευθέρωσης φαρμάκων, εφαρμογές για τον καρκίνο, τον διαβήτη, κ.ά. [7]

Ο Paul Ehrlich,ο οποίος τιμήθηκε με το Βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής το 1908 (από κοινού με τον Ilya Mechnikov) για τη συνεισφορά του στην κατανόηση του ανοσοποιητικού συστήματος, εισήγαγε την έννοια της "μαγικής σφαίρας" (magische Kugel), αναφερόμενος σε έναν θεραπευτικό παράγοντα ικανό να στοχεύει επιλεκτικά κάποιο παθογόνο μικροοργανισμό, καρκινικό κύτταρο ή τοξίνη σε επαρκώς χαμηλές συγκεντρώσεις που αποτρέπουν οποιαδήποτε βλάβη στα υγιή κύτταρα του ασθενούς [10], [11].

Χημειοθεραπεία- Πολυφαρμακευτική αντοχή

Η χημειοθεραπεία αποτελεί μία εκ των πιο διαδεδομένων μεθόδων αντιμετώπισης του καρκίνου, μαζί με την ακτινοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και την γονιδιακή θεραπεία. Όλες οι παραπάνω μέθοδοι έχουν συνδεθεί σε ένα βαθμό με παρενέργειες, υποτροπή και ανθεκτικότητα των κυττάρων μετά την αρχική θεραπεία.

Ειδικότερα για τη συμβατική χημειοθεραπεία, τα καρκινικά κύτταρα φαίνεται πως αναπτύσσουν τη λεγόμενη πολυφαρμακευτική αντοχή (multidrug resistance, συντομογραφικά MDR). Πρόκειται για ένα σύνολο μηχανισμών που αναπτύσσει το καρκινικό κύτταρο ως “άμυνα” έναντι στο χορηγούμενο φάρμακο, με αποτέλεσμα η δράση του να μην είναι πλέον αποτελεσματική στην καταπολέμηση του καρκίνου. Σύμφωνα με δεδομένα, η αντοχή αυτή είναι αποτέλεσμα της ικανότητας των κυττάρων να περιορίζουν την συγκέντρωση του φαρμάκου ενδοκυτταρικά. Ένας από τους πιο συνήθεις και “επίμονους” μηχανισμούς των MDR κυττάρων είναι η υπερέκφραση ή τροποποίηση της Π-γλυκοπρωτεΐνης (P-glycoprotein, συντ. P-gp),που βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και εμποδίζει την είσοδο συγκεκριμένων ουσιών μέσα στο κύτταρο. Οι μηχανισμοί της MDR περιλαμβάνουν επίσης: την ενίσχυση αποτοξίνωσης του κυττάρου και μεταβολισμού των φαρμάκων, την αλλοίωση στόχευσης των φαρμάκων με ενίσχυση του μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA, την αναστολή της απόπτωσης (κυτταρικού θανάτου), καθώς και την αλλαγή ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου [12],[13].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η διείσδυση της χημειοθεραπείας σε έναν όγκο είναι δύσκολη εξαιτίας και των παθολογικών χαρακτηριστικών που αυτός εμφανίζει, όπως η μη ομαλή αρχιτεκτονική και λειτουργία των αγγείων, η απουσία λεμφικού συστήματος και η αυξημένη αγγειογένεση. Το μικροπεριβάλλον αυτό, λοιπόν, λειτουργεί ως ένα βαθμό επικουρικά στην πολυφαρμακευτική αντοχή, μειώνοντας την απορρόφηση του φαρμάκου και κατ’ επέκταση την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας [12].

Όπως γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό, υπάρχει η ανάγκη για την δημιουργία και εξέλιξη θεραπειών που να παραμένουν αποτελεσματικές παρά την MDR, υπερβαίνοντας τους μηχανισμούς της. [12].

Πιθανές θεραπείες καρκίνου του πνεύμονα-Νανοσωματίδια

Νανοκελύφη

Ένα νανοκέλυφος αποτελείται από μερικά εκατομμύρια άτομα. Είναι λοιπόν μεγαλύτερο από τις τυπικές πρωτεΐνες ή το DNA. Πως φτιάχνονται τα νανοκελύφη; Ξεκινώντας με σωματίδια πυριτίου, προστίθεται μια χημική ουσία στο εξωτερικό αυτών των σωματιδίων που τα κάνει κολλώδη. Σε αυτά τα κολλώδη σωματίδια, προστίθεται στη συνέχεια μια άλλη χημική ουσία που επιτρέπει να συνδεθούν μικρές νησίδες χρυσού στην επιφάνεια αυτών των σωματιδίων γυαλιού.

Τα νανοκελύφη εγχέονται στην κυκλοφορία του αίματος και καθώς κυκλοφορούν μέσω του αίματος, μπορούν να προσληφθούν φυσικά σε ένα σημείο του όγκου. Αυτό συμβαίνει επειδή οι όγκοι δημιουργούν πολλά αιμοφόρα αγγεία πολύ γρήγορα για να τροφοδοτήσουν την ανάπτυξή τους. Αυτά τα αιμοφόρα αγγεία έχουν πολλές διόδους και σωματίδια τόσο μικρά όσο τα νανοκελύφη μπορούν να εισέλθουν στα αιμοφόρα αγγεία και να απορροφηθούν φυσικά στον όγκο. Έτσι, μετά το πέρας αρκετών ωρών, τα νανοκελύφη θα συσσωρεύονται σταδιακά στην περιοχή του όγκου από την κυκλοφορία του αίματος.

Μόλις τοποθετηθούν, εκπέμπεται υπέρυθρο φως μέσω του δέρματος και προς την περιοχή του όγκου. Τα νανοκελύφη απορροφούν το φως και το μετατρέπουν σε θερμότητα εξαιρετικά αποτελεσματικά και τρία λεπτά είναι αρκετά για να σκοτώσουν τα κύτταρα στον όγκο.

«Σε μελέτες σε ποντίκια, μπορέσαμε να παρατηρήσουμε πλήρη ύφεση όλων των όγκων εντός 10 ημερών», αναφέρει η Naomi Halas, η οποία συμμετείχε σε ερευνητική ομάδα σχετικά με την χρήση των νανοκελύφων για την ύφεση καρκινικών όγκων [14].

Λιποσώματα

Τα λιποσώματα είναι νανοκατασκευές διαμέτρου περίπου 100 nm, τα οποία αποτελούνται από μεμβρανώδεις δομές οι οποίες περιέχουν φωσφολιπίδια με υδρόφιλες κεφαλές και υδρόφοβες ουρές, οι οποίες αποτρέπουν την διαρροή υδρόφιλων φαρμακευτικών ουσιών από το εσωτερικό τους. Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ως υδατικές δεξαμενές, επιφορτισμένες με την αποθήκευση των κατάλληλων φαρμακευτικών ουσιών ή RNA που είναι απαραίτητα για την καταπολέμηση του όγκου. Μέσω ερευνών σχετικά με την αποτελεσματικότητα την

λιποσωμικής αντιμετώπισης του καρκίνου διαπιστώθηκε ότι τα σκευάσματα Doxil και LErafAON έδρασαν επαρκώς σε ικανοποιητικό ποσοστό ασθενών [15].

Στα λιποσώματα ενσωματώνονται τόσο υδρόφοβα όσο και υδρόφιλα φάρμακα. Τα υδρόφοβα διαλύονται στις στρώσεις λιπιδίων, ενώ τα υδρόφιλα παραμένουν στον υδατικό πυρήνα. Τα λιποσώματα αποτελούν τα πιο διαδεδομένα νανοσωματίδια εγκεκριμένα για τη θεραπεία του καρκίνου. Χρησιμοποιούνται συνήθως ως εργαλείο χορήγησης της χημειοθεραπείας, αφού περιορίζουν την αποτοξίνωση, αυξάνουν τη "στόχευση" της φαρμακευτικής ουσίας και μειώνουν τις παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, με αποτέλεσμα τα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες. Από τα λιποσωμικά νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου, τα Tecemotide και Lipoplatin ενδείκνυνται για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Ειδικότερα το Tecemotide, που έχει φτάσει μέχρι το στάδιο 3 των κλινικών μελετών, συνδυάζει την γονιδιακή θεραπεία και τα νανοσωματίδια, καθώς αποτελείται από αντιγόνο μίας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης (transmembrane glycoprotein Mucin 1) συζευγμένο με ένα λιπόσωμα και προξενεί ανοσοαπόκριση κατά των καρκινικών κυττάρων [12].

Πολυμερή/μικκύλια

Σφαιρικές νανοδομές οι οποίες έχουν μέγεθος που κυμαίνεται από 5 έως 100 nm και συντίθενται σε υδατικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα να αποτελούνται από μία υδρόφιλη στεφάνη και έναν υδρόφοβο πυρήνα. Μερικά είδη πολυμερών καθιστούν δυνατή τη χρήση συνδετών στόχευσης, το οποίο σημαίνει ευκολότερη αντιμετώπιση καρκινικών όγκων, ακόμα και σε σημεία με υψηλή συσσώρευση. Ο υδρόφιλος εξωτερικός "σκελετός" των πολυμερών αντικαθιστά τις τοξικές ουσίες όπως η αιθανόλη, που θα έπρεπε να προστεθούν σε αυτό υπό άλλες συνθήκες, κάνοντας τη μέθοδο αύτη πολύ ασφαλέστερη.

Ύστερα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές, διαπιστώθηκε ότι η συγκεκριμένη μέθοδος είχε ανταπόκριση από τους ασθενείς σε ποσοστό που ξεπερνά το 55% [15].

Δενδριμερή

Τα δενδριμερή είναι νανοσωματίδια μεγέθους περίπου 10nm, τα οποία αποτελούνται από πολλαπλές μονάδες, οι οποίες διακλαδίζονται με τη βοήθεια του πυρήνα του νανοσωματιδίου. Οι θεραπειογόνοι παράγοντες που συνοδεύουν τα δενδριμερή βρίσκονται είτε στα κανάλια των προαναφερθέντων διακλαδώσεων είτε μέσω σύζευξης, είτε μέσω ενθυλάκωσης των ουσιών στον πυρήνα του νανοσωματιδίου.

Η σύσταση των δενδριμερών, τα οποία συνήθως αποτελούνται από πολυαμιδοαμίνη μπορεί να τροποποιηθεί ώστε να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα και η βιοσυμβατότητα.

Όσον αφορά την εμπλοκή των δενδριμερών στην ίαση του καρκίνου του πνεύμονα, ο εξειδικευμένος στο θέμα επιστήμονας Yao, του πανεπιστημίου της Αριζόνα, σε συνεργασία με την ομάδα του διαπίστωσαν ότι με τη χρήση δενδριμερών που περιέχουν το σκεύασμα PHSCN (πενταμερές πεπτίδιο), η εξάπλωση ενός τύπου όγκου στα πνευμόνια ποντικών εμποδίστηκε από 700 έως 1100 φορές περισσότερο σε σχέση με τη χρήση διαφορετικών πεπτιδίων [15].

References

[1] Eurostat, Statistics Explained, Cancer Statistics- specific cancers (Data extracted August 2021, Planned article update September 2022) ISSN 2443-8219

[2] Ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας- πληροφορίες και ορισμός για τον καρκίνο

[3] Μαρκόπουλος Κωνσταντίνος Θωρακοχειρουργός-Αγγειοχειρουργός, Καρκίνος του πνεύμονα (Copyright © 2016 All Rights Reserved)

[4] European Lung Foundation- Καρκίνος του Πνεύμονα (τελ.ενημ. 12/11/2021)

[5]Καραγεωργόπουλος Χρήστος, Απομόνωση νέων γονιδίων που πιθανόν σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα με την μεθοδολογία της διαφορικής αποτύπωσης του RNA(DifferentialDisplay)- 01/2009, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

[6]Thoracic surgery, robotic & thoracoscopic, Emmanouil Georgianakis, Καρκίνος του πνεύμονα, Διάγνωση & αντιμετώπιση

[7]Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Φυσικών Επιστημών,Post Graduate Programm on Nanosciences and Nanotechnologies- “Τι είναι η Νανοιατρική”

[8]Αργυρούδης, Ι. (2021). Νανοσωματίδια Χρυσού στην Ιατρική Απεικόνιση.

[9] Nanomaterials, European Commission, Last Updated 18 October 2011

[10]Μουκατζή, Λ. (2019). Σύνθεση και χαρακτηρισμός νανοσωματιδίων Fe3O4 για εφαρμογές σε βιολογικά συστήματα.Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία, Αθήνα, Φεβρουάριος 2019

[11]Ιστοσελίδα healthview.gr,- Πάουλ Έρλιχ, 13/03/2021

[12]EL-READI, Mahmoud Zaki; ALTHUBITI, Mohammad Ahmad. Cancer nanomedicine: a new era of successful targeted therapy. Journal of Nanomaterials, 2019, 2019.

[13]LAVIE, Yaakov, et al. Accumulation of glucosylceramides in multidrug-resistant cancer cells. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271.32: 19530-19536.

[14]Συνεντευξη της Naomi Halas από τη NOVA sienceNOW στις 3 Φεβρουαρίου 2005.

[15]BLANCO, Elvin, et al. Nanomedicine in cancer therapy: innovative trends and prospects. Cancer science, 2011, 102.7: 1247-1252