

## Membrana eritocitară. O comoară pentru chimioterapia țintită

Rapoartele OMS poziționează cancerul pe locul doi în ceea ce privește cauza mortalității la nivel global. În 2018 se estimează că aproximativ 9.6 milioane de persoane au decedat din această cauză, reprezentând unul din șase decese înregistrate mondial (1). Aproximativ 90% din decese au fost cauzate de metastaze (2). Chimioterapia sistemică reprezintă metoda convențională prin care se pot trata eficient cancerurile diseminate în organism (metastazate) (3,7).

Chimioterapicele clasice pot fi injectate intravenos sau ingerate de către pacient sub forma unei pastile. Indiferent de modul de administrare, acestea ajung în circulație și pot acționa asupra majorității celulelor canceroase din organism. Acest proces este cunoscut sub numele de tratament sistemic. Celulele canceroase sunt caracterizate de diviziunea haotică, mult mai rapidă decât cea a celulelor normale ale organismului. Astfel, chimioterapicele recunosc această diviziune haotică și acționează asupra celulelor canceroase oprindu-le activitatea prin diferite mecanisme. Ele au la bază același principiu: atacă materialul genetic (cromozomii) sau celulele în diferite etape de diviziune mitotică ale acestora (3).

Desigur, celulele tumorale nu sunt singurele din organism care au proprietatea de diviziune rapidă. Celulele părului, cele ale pielii, sistemului digestiv, cele de la nivelul măduvei hematogene și nu numai se divid într-un ritm alert pentru a face față necesităților organismului. Astfel, o parte din chimioterapicele administrate sistemic pot să atace și aceste țesuturi sănătoase, determinând efecte secundare a căror gravitate depinde de mai mulți factori (3,4).

Printre efectele secundare imediate rezultate în urma administrării chimioterapicelor se numără: oboseală, stare generală alterată, pierderea părului, predispoziția la infecții, anemie și multe altele (4). În afara efectelor imediate, cercetătorii au descoperit și efecte de lungă durată. De exemplu, toxicitatea cardiacă reprezintă o potențială complicație a tratamentelor chimioterapice, atât pe termen scurt cât și lung. Această complicație se traduce prin efecte precum: disfuncția ventriculară stângă, ischemia cardiacă, hipertensiunea, dar și sindromul QT lung (5). O altă complicație este subțierea nervului optic, a retinei și scăderea câmpului vizual în zona periferică, sugerând o posibilă afectare neuronală (6).

Pentru a rezolva problema acestor efecte secundare, s-au dezvoltat sisteme de livrare a medicamentelor, "Drug Delivery Systems" (DDS). Acestea sunt sisteme care se încarcă cu chimioterapice pe care le ghidează de-a lungul traseului lor sangvin exact la țesutul tumoral. Ele facilitează eliberarea controlată a agentului medicamentos, creșterea circulației din vecinătate (care stimulează eliberarea prelungită a tratamentului) și scăderea eliberării și degradării premature a medicamentului.

Terapiile țintite sunt considerate mai puțin toxice și mai bine tolerate de către pacienți față de chimioterapicele clasice deoarece efectul de contracarare al tumorii e sporit, în timp ce toxicitatea tratamentului e scăzută semnificativ (5, 7, 8).

Un tip de DDS, care se prezintă mult mai sigur datorită biocompatibilității, sunt sistemele de livrare a medicamentelor bazate pe lipide, "Lipid-Based Drug Delivery Systems" (LBDDS). Acestea pot avea la bază lipozomi, micelii, nanoemulsii, celule sangvine, exozomi, dar și alte celule sau particule (7).

Utilizarea nano/microparticulelor precum lipozomii este cunoscută încă din anii 1990. Cu ajutorul acestor tehnologii, s-au dezvoltat de-a lungul timpului vaccinuri împotriva hepatitei A, a virusului gripal, a virusului Varicelo-Zosterian și nu numai (9). Structura unilamelară, forma sferică sau similară, diametrul mai mic de 200 nm, prezența unei polarizări pozitive la suprafața membranei particulelor, imbițiția lor în substanțe catalizatoare (în special imbițiția lipidelor în colesterol) sunt toate deziderate importante în vederea creării unui sistem de transport fiabil (8, 9).

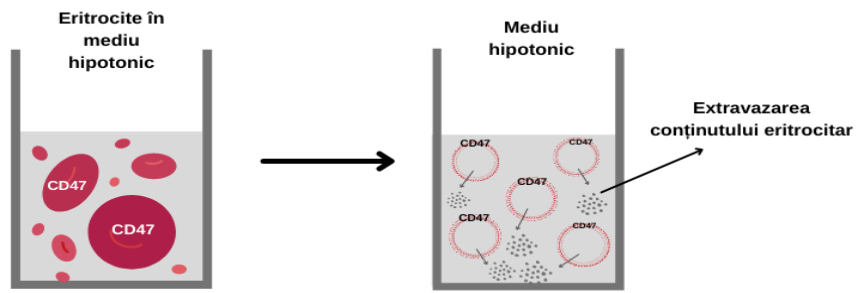
Ideea sistemelor speciale de transport bazate pe lipide a pornit de la proprietățile celulelor și particulelor organismului uman, astfel numindu-se sisteme biomimetice (inspirate din natură).

Cercetătorii au dezvoltat acest sistem mimând natura umană. Mai exact, mecanismul lor e inspirat din proprietățile eritrocitelor, care sunt cele mai importante vehicule de transport din organism, având rol bine cunoscut de transport al gazelor respiratorii către toate țesuturile (10).

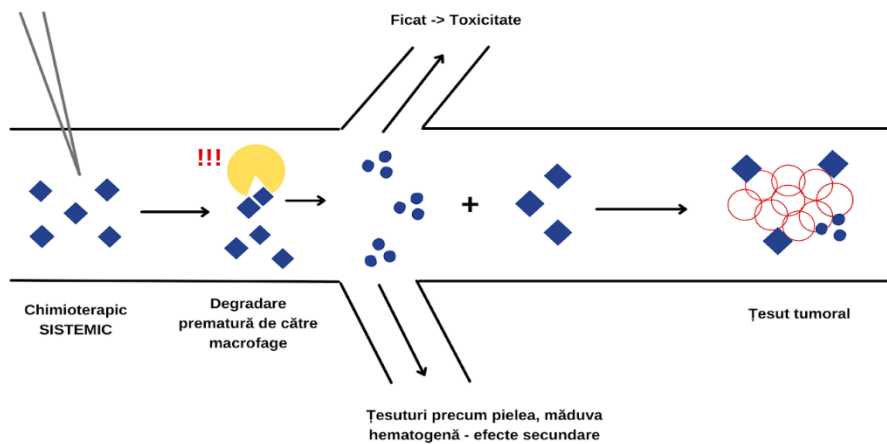
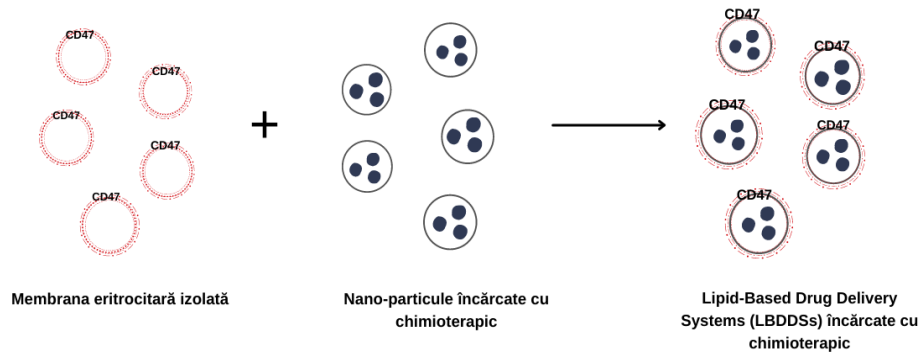
Pentru ca un chimioterapic să se acumuleze în zona tumorală e nevoie ca acesta să circule pentru un timp mai îndelungat în sânge. În acest scop, acesta trebuie să fie capabil de a evita răspunsul imun, care va încerca să degradeze învelișul lipidic al LBDDS. Odată degradat prematur, chimioterapicul va acționa și asupra unor țesuturi sănătoase, cauzând efecte secundare (7).

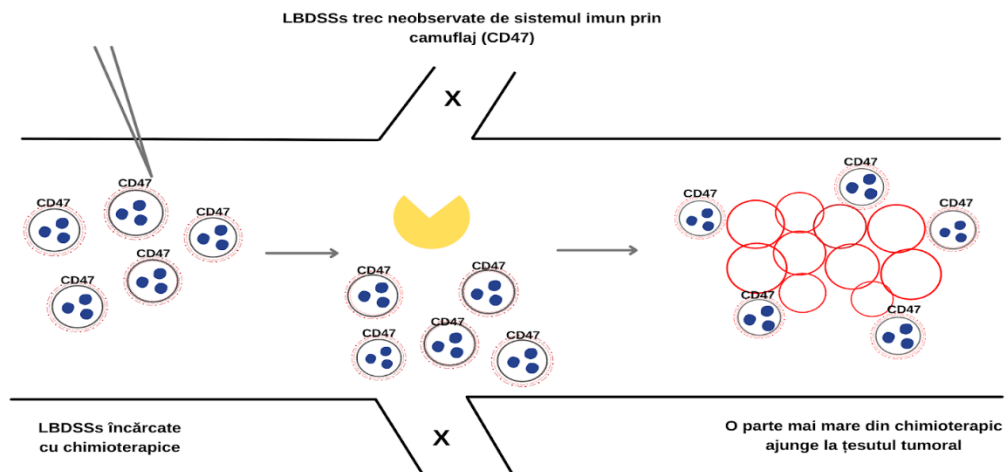
Menținerea DDS în circulație pentru mai mult de 10 ore în momentul în care sunt atașate eritrocitelor (11), eliberarea chimioterapicelor într-un ritm lent, biocompatibilitatea, dar și evadarea răspunsului imunitar a inspirat decizia cercetătorilor de a folosi eritrocitele ca substrat biologic în realizarea LBDDS. (12)

E folosită în special membrana eritrocitelor deoarece posedă proteina CD47, exprimată puternic, proteină care transmite receptorilor macrofagelor un semnal chimic de "do not eat me". Astfel, LBDDS sunt ferite de fagocitoză în traiectul lor sangvin, ele concentrându-se la nivelul situsului tumoral (7, 10).



Izolarea membranei eritrocitare, împreună cu proteina CD47





Această abordare bio-mimetică, de camuflaj a funcției de transport a chimioterapicelor prin intermediul nanoparticulelor, furnizează un control fără precedent la scară nanometrică. Membrana eritocitară conferă biocompatibilitate incomparabilă acestor sisteme, făcându-le practic invizibile pentru celulele sistemului imun (10, 13).

În concluzie, bio-mimetismul și capacitatea de camuflaj a sistemului de transport al chimioterapicelor descrise mai sus reprezintă o inovație în oncologie, cu rezultate favorabile atât în vitro cât și în vivo. Biocompatibilitatea acestora, cat și semnalul “do not eat me” transmis macrofagelor prin proteina CD47, favorizează creșterea vieții de circulație a chimioterapicelor și acumularea acestora strict la nivelul țesutului tumoral. Aceste proprietăți determină eficiență superioară dar și scăderea toxicității și a efectelor secundare nedorite comparativ cu chimioterapicele sistemice (5, 7, 10, 12).

## REFERINȚE

1. <https://www.who.int/health-topics/cancer> (accesat la 07.02.2022)
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57–70.
3. <https://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/canceringeneral/treatment/chemotherapy/how-chemotherapy-works> (accesat la 07.02.2022)
4. <https://www.nhs.uk/conditions/chemotherapy/side-effects/> (accesat la 07.02.2022)
5. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: A comprehensive review. Progress in Cardiovascular Diseases. 2010;53(2):94–104.

6. Bakbak B, Gedik S, Koktekir BE, Yavuzer K, Tulek B, Kanat F, et al. Assessment of ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2013;33(1):7–10.
7. Kim M, Kwon S-H, Choi J, Lee A. A promising biocompatible platform: Lipid-based and Bio-Inspired Smart Drug Delivery Systems for Cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):3859.
8. L. Arias J, Clares B, E. Morales M, Gallardo V, A. Ruiz M. Lipid-based drug delivery systems for cancer treatment. *Current Drug Targets*. 2011;12(8):1151–65.
9. Fan Y, Marioli M, Zhang K. Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021;192:113642.
10. Luk BT, Zhang L. Cell membrane-camouflaged nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2015;220:600–7.
11. Chambers E, Mitragotri S. Prolonged circulation of large polymeric nanoparticles by non-covalent adsorption on erythrocytes. *Journal of Controlled Release*. 2004;100(1):111–9.
12. Yoo J-W, Irvine DJ, Discher DE, Mitragotri S. Bio-inspired, bioengineered and Biomimetic Drug Delivery Carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(7):521–35.
13. Yu X, Sha L, Liu Q, Zhao Y, Fang H, Cao Y, et al. Recent advances in cell membrane camouflage-based biosensing application. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;194:113623.