**Công thức bào chế liposome để vận chuyển thuốc nhắm mục tiêu vào khối u bằng liệu pháp xạ trị**

**Tóm tắt**

Việc phân phối có mục tiêu các loại thuốc hoặc tác nhân điều trị khác thông qua các tác nhân kích hoạt bên trong hoặc bên ngoài đã được sử dụng để kiểm soát và đẩy nhanh quá trình giải phóng từ các hệ mang liposome trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu sử dụng tia X điều trị làm tác nhân kích hoạt vẫn còn hạn chế. Chúng tôi đã tổng hợp các liposome có thể được kích hoạt bởi bức xạ ion hóa (RTLs) để giải phóng dược chất.

Các liposome này bao gồm phosphatidylethanolamine (PE) từ trứng tự nhiên, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC), cholesterol và 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[methoxy (polyethylene glycol)-2000] (DSPE-PEG-2000). Kích thước trung bình của RTL nằm trong khoảng 114 đến 133 nm, được đo bằng phương pháp phân tích theo dõi hạt nano (NTA).

Cơ chế kích hoạt dựa vào halogen hữu cơ, chloral hydrate, chất có khả năng giải phóng proton tự do khi tiếp xúc với bức xạ ion hóa. Khi proton được giải phóng, độ pH bên trong liposome giảm xuống, dẫn đến sự mất ổn định của lớp màng lipid kép và giải phóng nội dung liposome.

Trong các nghiên cứu chứng minh nguyên lý, chúng tôi đã đánh giá sự giải phóng chất đánh dấu huỳnh quang từ RTL khi tiếp xúc với môi trường ngoại bào có pH thấp hoặc khi bị chiếu xạ tia X. Hình ảnh phân bố sinh học trước và sau khi chiếu xạ cho thấy liposome và dược chất được hấp thu và giải phóng ưu tiên tại vị trí khối u được chiếu xạ cục bộ. Cuối cùng, một chất chuyển hóa mạnh của irinotecan – loại thuốc hóa trị phổ biến – là SN-38, đã được nạp vào RTL cùng với thuốc nhuộm huỳnh quang cận hồng ngoại (NIR) để phục vụ nghiên cứu hình ảnh và đo lường độc tính tế bào khối u khi kết hợp hoặc không kết hợp với bức xạ, trong cả thử nghiệm in vitro và in vivo. Kết quả cho thấy RTL có tải dược chất đầy đủ giúp tăng hiệu quả tiêu diệt tế bào khối u khi kết hợp với bức xạ trong thử nghiệm in vitro và làm chậm sự phát triển của khối u trong thử nghiệm in vivo, khi thực hiện ba lần tiêm tĩnh mạch kết hợp với ba lần chiếu xạ khối u cục bộ với liều 5 Gy, so với từng phương pháp điều trị riêng lẻ.

**Giới thiệu**

Từ đầu thế kỷ 20, liệu pháp hóa trị đã có những cải tiến đáng kể về hiệu quả, tuy nhiên phương pháp này vẫn chủ yếu là phương pháp điều trị toàn thân, có nghĩa là toàn bộ cơ thể bệnh nhân bị phơi nhiễm với các tác nhân độc hại. Việc phân phối thuốc không chọn lọc dẫn đến sự tích tụ thuốc trong khối u ở mức tối thiểu, trong khi các tác dụng phụ nghiêm trọng lại xuất hiện do liều lượng thuốc giới hạn, có thể gây bệnh lý cho bệnh nhân và làm giảm hiệu quả điều trị.

Việc bao bọc thuốc hóa trị trong hệ mang nano có thể giúp tăng nồng độ thuốc tại khối u, đồng thời giảm thiểu tác dụng phụ và hạn chế ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, một trong những hạn chế lớn của các hệ vận chuyển thuốc truyền thống là: Sự tích tụ thuốc trong khối u thấp, tốc độ giải phóng thuốc từ hệ mang chậm. Việc phân phối thuốc hóa trị có chọn lọc đến khối u để giảm tác dụng phụ trong khi vẫn duy trì hoặc nâng cao hiệu quả điều trị là một thách thức lớn. Tuy nhiên, phương pháp này có thể mang lại kết quả điều trị tốt hơn, cho phép sử dụng một số loại thuốc để điều trị khối u nguyên phát, trong khi sử dụng các tác nhân khác hoặc giảm liều toàn thân để kiểm soát di căn vi mô.

Trong bối cảnh này, nhiều loại thuốc đã được tích hợp vào hệ liposome, và phương pháp phân phối thuốc bằng liposome đã cho thấy sự cải thiện hiệu quả điều trị ung thư trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, việc phân phối các loại thuốc nhạy cảm với pH vẫn bị hạn chế do sự không ổn định của phân tử thuốc trong môi trường sinh lý hoặc ở pH trung tính. Liposome thường bao gồm một hoặc nhiều lớp màng phospholipid đồng tâm và có một khoang bên trong chứa nước, cho phép chúng bao bọc nhiều loại dược chất tan trong nước. Liposome đã cho thấy tiềm năng lớn trong liệu pháp điều trị ung thư và vận chuyển tác nhân trị liệu. Gần đây, đa số các loại vắc-xin mRNA thành công trong đại dịch COVID-19 đều được bao bọc trong hệ liposome có kích thước nano. Mặc dù các phương pháp giải phóng thuốc không cần kích hoạt trong hệ liposome có thể giảm độc tính hệ thống trong môi trường vi mô của khối u ác tính, một số chế phẩm liposome vẫn gây ra độc tính toàn thân. Vì xạ trị là một trong những phương pháp điều trị chính xác và ít xâm lấn nhất hiện nay để điều trị khối u nguyên phát, di căn hoặc tái phát, liposome tích hợp hóa trị liệu có thể được kích hoạt bởi bức xạ để giải phóng thuốc một cách có kiểm soát theo không gian và thời gian. Điều này tạo ra một cơ hội lớn để khắc phục tác dụng phụ nghiêm trọng của hóa trị liệu toàn thân.

Việc giải phóng thuốc do bức xạ kiểm soát được kỳ vọng sẽ giảm tác dụng phụ của hóa trị, tăng hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư và tận dụng cơ chế gây chết tế bào do xạ trị. Những lợi ích này của liposome kích hoạt bằng bức xạ (RTLs – Radiation-Triggered Liposomes) có thể cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đồng thời tăng tỷ lệ điều trị thành công, đặc biệt trong các trường hợp khối u không thể phẫu thuật, chẳng hạn như ung thư phổi giai đoạn muộn.

SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) là một chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học cao của Irinotecan (CPT-11) và có nhiều tiềm năng ứng dụng trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, việc sử dụng SN-38 trong lâm sàng bị hạn chế do độ tan trong nước kém và sự không ổn định ở pH sinh lý. Ngoài ra, các phương pháp hiện tại để đưa SN-38 vào cơ thể có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng, từ buồn nôn đến các phản ứng nghiêm trọng hơn như tiêu chảy nặng và giảm bạch cầu trung tính.Do đó, SN-38 là ứng viên lý tưởng để đưa vào hệ liposome nhắm mục tiêu khối u, giúp tránh gây tổn thương mô bình thường và tăng khả năng tiêu diệt tế bào ung thư hiệu quả trước khi mất hoạt tính. Một số hệ vận chuyển thuốc đã được phát triển để cải thiện hiệu quả điều trị của SN-38, bao gồm:Hạt nano (nanoparticles)**,** Liposome**,** Vi cầu polymer (polymeric micelles).

Trong số đó, liposome là phương pháp phổ biến và được nghiên cứu rộng rãi nhất, với nhiều tiềm năng ứng dụng trong điều trị ung thư. Thực tế, một dạng liposome chứa Irinotecan đã được phê duyệt sử dụng lâm sàng, và liposome chứa SN-38 hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng pha II. Tuy nhiên, các công thức này chưa có cơ chế kích hoạt giải phóng thuốc, điều này có thể làm giảm hiệu quả điều trị.

Sau khi xác định các đặc tính của công thức điều kiện sinh lý, chúng tôi tiếp tục nghiên cứu để tích hợp SN-38 – một hợp chất có độc tính mạnh đối với tế bào ung thư vào liposome để:

1. Cải thiện tính ổn định hóa học của thuốc,
2. Tăng tốc độ giải phóng tại mô đích,
3. Kéo dài thời gian lưu thông trong máu,
4. Tối ưu hóa hiệu quả điều trị ung thư.

Các nghiên cứu ban đầu của chúng tôi về liposome kích hoạt bằng bức xạ (RTLs) gợi ý rằng SN-38 hoặc các loại thuốc khác có tác dụng mạnh đối với tế bào ung thư nhưng có sinh khả dụng hoặc độ ổn định kém có thể được tích hợp hiệu quả vào một phác đồ điều trị đa phương thức. Những ứng dụng tiềm năng và mục tiêu điều trị mà phương pháp RTLs có thể cải thiện sẽ tiếp tục thảo luận trong phần tiếp theo của bài báo.

Người viết bài: Ths. Trịnh Thị Loan

Người duyệt bài: Ths. Nguyễn Thị Thùy Trang

Nguồn báo: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11662>