

Nanocząstki lipidowe jako innowacyjne narzędzie w terapii glejaka wielopostaciowego. Aktualny stan wiedzy

Lipid nanoparticles as an innovative tool in multiform glioblastoma therapy. Current state of knowledge

Ewelina Musielak, Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Glejak wielopostaciowy jest najczęściej diagnozowanym i najbardziej śmiertelnym guzem mózgu. Standardowe metody leczenia są nieskuteczne pomimo obiecujących wyników badań. Istnieje zatem potrzeba rozwoju innowacyjnych metod, których celem jest opracowanie nowych terapii lub zwiększenie efektywności terapii już istniejących. Nową strategią umożliwiającą leczenie glejaka wielopostaciowego jest wykorzystanie nanoosników zawierających chemioterapeutyki lub inne związki przeciwnowotworowe. Jedną z najbardziej obiecujących i szeroko badanych grup nanostrukturalnych środków terapeutycznych są nanocząstki na bazie lipidów. Charakteryzują się stosunkowo niską toksycznością, dlatego mogą znaleźć zastosowanie zarówno w diagnostyce jak i terapii. W niniejszej pracy podsumowano aktualny stan wiedzy na temat nanocząstek lipidowych stosowanych w leczeniu glejaka wielopostaciowego. (*Farm Współ* 2024; 17: 85-92) doi: 10.53139/FW.20241712

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, nanotechnologia, nośniki leków, nanocząstki lipidowe, terapia

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most frequently diagnosed and the most lethal brain tumor. Standard treatments are ineffective despite promising research results. Therefore, there is a need for new innovative methods aimed at developing novel treatments or increasing the effectiveness of existing therapies. A new strategy for treating glioblastoma utilizes nanocarriers containing chemotherapeutics or other anticancer compounds. Lipid-based nanoparticles are one of the most promising and widely studied groups of nanostructured therapeutic agents. They are characterized by relatively low toxicity, so they can be used in diagnostics and therapy. This paper summarizes the current knowledge about lipid nanoparticles used in treating glioblastoma multiforme. (*Farm Współ* 2024; 17: 85-92) doi: 10.53139/FW.20241712

Keywords: glioblastoma multiforme, nanotechnology, drug carriers, lipid nanoparticles, therapy

Wstęp

Pomimo lepszego zrozumienia biologii nowotworów, postępu w leczeniu, rozwiniętej diagnostyki obrazowej nadal glejaki wielopostaciowe (ang. *Glioblastoma multiforme*; GBM) są uznawane za choroby nieuleczalne [1-3]. Z pewnością poważnym problemem jest bariera krew-mózg (ang. *Barrier Blood Brain*; BBB), która chroni go przed patogenami przenoszonymi przez krew dzięki swoim właściwościom zaporowym, przez co utrudnione jest podawanie,

a tym samym opracowanie nowych skutecznych leków [4]. Do tej pory opracowano wiele różnych strategii dostarczania leków chemioterapeutycznych przez BBB w leczeniu guza mózgu, przy jednoczesnym zminimalizowaniu wystąpienia skutków ubocznych i następstw neurokognitywnych [5]. Ciągłe próby badawcze w tej dziedzinie potwierdzają fakt, że nośniki leków na bazie nanocząstek stosowane do przekroczenia BBB to niezwykle szybko rozwijający się obszar badań [6]. W zaprezentowanym przeglądzie skupiono się

przede wszystkim na omówieniu nośników leków przeciwnowotworowych na bazie lipidów, które mogą potencjalnie przekroczyć barierę krew-mózg, a tym samym mogą być stosowane w terapii glejaka wielopostaciowego.

Glejak wielopostaciowy

Glejak wielopostaciowy jest najczęstszą i najbardziej złośliwą postacią nowotworu, który rośnie szybko i rozprzestrzenia się na kolejne fragmenty mózgu. Najbardziej charakterystycznymi objawami glejaka są nasilające się bóle głowy, nudności i wymioty, niewyraźne lub podwójne widzenie oraz drgawki. GBM charakteryzuje się naciekaniem na otaczające tkanki, co utrudnia jednoznaczne określenie zasięgu guza, czyniąc go trudnym do usunięcia. Obecnie podstawowym sposobem leczenia glejaka wielopostaciowego jest operacja neurochirurgiczna, jednak resekcja guza nie jest skuteczną metodą ze względu na naciekanie guza na zdrowe tkanki. Z tego powodu do standardu postępowania zalicza się uzupełniającą radioterapię, którą początkowo stosuje się na obszar całego mózgu. Dobrym rozwiązaniem okazało się połączenie kilku metod leczenia: chirurgii, radioterapii i chemioterapii [7]. Jednak w celu zwiększenia pozytywnych wyników leczenia glejaka bada się alternatywne możliwości, takie jak terapie oparte na koniugatach leków, immunoterapie, a także leczenie w oparciu o nanotechnologie [8].

Nośniki substancji leczniczych a terapia glejaka wielopostaciowego

Wyzwaniem współczesnego leczenia chorób nowotworowych nie jest już poszukiwanie nowych substancji leczniczych, lecz głównie zwiększenie skuteczności działania tych, które są już dobrze znane i uznawane za efektywne. Obecnie stosowane metody podawania środków leczniczych zarówno doustnie, jak i iniekcyjne nie wykorzystują w pełni swoich możliwości terapeutycznych. Głównym problemem jest dystrybucja leku w obrębie całego organizmu, co zmniejsza szanse na dostarczenie odpowiedniej dawki leku do miejsca docelowego. Drugim problemem jest konieczność zastosowania dużych dawek początkowo przyjmowanych środków leczniczych ze względu na szybką degradację oraz brak działania miejscowego. Celem współczesnego leczenia glejaka wielopostaciowego, jest udoskonalenie sposobów dostarczania leków w taki sposób, aby bezpośrednio docierały do

miejsz zmienionych chorobowo. Takie działania mają na celu zmniejszenie stężenia początkowej dawki leku, dzięki czemu można zminimalizować toksyczne skutki działania substancji leczniczych na zdrowe tkanki [9]. Idealnym rozwiązaniem okazały się specjalne nośniki, które odpowiednio dobrane zwiększają prawdopodobieństwo dostarczenia leku w miejsce docelowe, tym samym eliminując dystrybucję leku w całym organizmie oraz umożliwiają jego kontrolowane i przedłużone uwalnianie [10]. Dodatkowo dzięki nośnikom stało się możliwe dostarczanie specyficznych przeciwciał, białek oraz oligonukleotydów, tym samym eliminując ich degradację przez czynniki środowiskowe i enzymy [11]. Najbardziej znaną, a zarazem skuteczną grupą systemów dostarczania leków są nanocząstki na bazie lipidów. Takie systemy projektuje się w celu zwiększenia efektywności dostarczania, wybiórczości działania i poprawy właściwości farmakologicznych zarówno konwencjonalnych, jak i nowoczesnych leków [12]. Formulacje na bazie lipidów są obecnie bardzo popularne ze względu na swoje właściwości oraz możliwości dostarczania środków leczniczych. Ich budowa może pomóc przezwyciężyć ograniczenia biodystrybucji oraz biodostępności niektórych konwencjonalnych metod dostarczania leków, umożliwiając jednocześnie ukierunkowanie na specyficzne komórki oraz transport do określonych miejsc, a także przedłużenie stabilności leku. Nanocząstki stosowane jako nośniki leków mają zdolność do przekraczania bariery krew-mózg, bez zakłócania jej prawidłowego funkcjonowania [13]. Ponadto, nanocząstki powodują powolne i kontrolowane uwalnianie leku bezpośrednio do mózgu, jednocześnie zmniejszając jego toksyczność. Spośród licznej grupy nośników opartych na lipidach, na szczególną uwagę zasługują liposomy, niosomy oraz nanocząstki macierzy lipidowej, w tym stałe nanocząstki lipidowe (ang. *solid lipid nanoparticles*; SLN) i nanostrukturalne nośniki lipidowe (ang. *nanostructured lipid carriers*; NLC) [14,15].

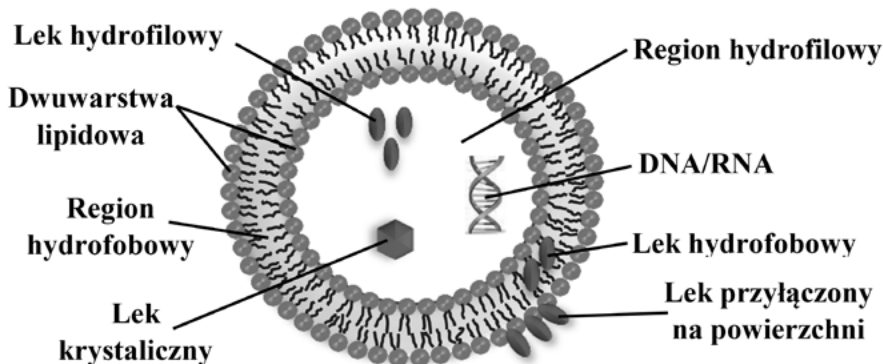
Liposomy

Liposomy definiowane są jako kuliste pęcherzyki wypełnione roztworem i otoczone pojedynczą lub podwójną warstwą lipidową. Wielkość liposomów mieści się w granicach 10-1000 nm. Otoczka liposomów posiada skład oraz strukturę podobną do naturalnych błon biologicznych. Właśnie to podobieństwo pozwala liposomom na łatwe przenikanie do wnętrza komórek, co pozwala na wykorzystanie ich jako

nośników substancji aktywnych [12]. Liposomy powstają w środowisku wodnym podczas spontanicznego formułowania się dwuwarstwowej struktury posiadającej fragment hydrofilowy jak i hydrofobowy. Dzięki takiej budowie, liposomy posiadają charakter amfifilowy, który sprawia, że są one idealnymi nośnikami substancji biologicznie czynnych (rycina 1). Bardzo istotnym parametrem przy szacowaniu okresu półtrwania liposomów w krwiobiegu jest rozmiar pęcherzyka oraz liczba zawartych w nim dwuwarstw [16]. Ze względu na wielkość, liczbę dwuwarstw oraz sposób otrzymywania liposomów można je podzielić na: pęcherzyki wielowarstwowe (ang. *multilamellar vesicles*; MLV), pęcherzyki jednowarstwowe (ang. *unilamellar vesicles*; UV), małe jednowarstwowe pęcherzyki (ang. *small unilamellar vesicles*; SUV), duże jednowarstwowe pęcherzyki (ang. *large unilamellar vesicles*; LUV) oraz wielopęcherzykowe (ang. *multivesicular vesicles*; MVV). Dobierając odpowiednie składniki dwuwarstwy można regulować jej sztywność, płynność i ładunek powierzchniowy. Głównymi zaletami liposomów są biokompatybilność, biodegradowalność i brak immunogenności. Ponadto są elastyczne, nietoksyczne i zwiększają skuteczność oraz indeks terapeutyczny leku. Dzięki wprowadzeniu liposomów możliwe jest zmniejszenie działań niepożądanych terapii poprzez zapobieganie agregacji i gromadzenia się leków w zdrowych tkankach. Wadami liposomów są niska rozpuszczalność, niska stabilność, krótki okres półtrwania i wysokie koszty produkcji [17]. W ciągu ostatnich kilku lat liposomy znalazły szerokie zastosowanie jako nośniki w leczeniu różnych nowotworów, w tym glejaka wielopostaciowego. Należy wspomnieć, że temozolomid (TMZ)

jest powszechnie stosowanym lekiem w terapii glejaka wielopostaciowego, który wykazuje działanie alkilujące i powoduje chemiczną modyfikację makrocząsteczek biologicznych, w szczególności DNA. Alkilacja uszkadza strukturę DNA, powodując zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych oraz białek, co prowadzi do śmierci komórki. Działanie cytotoksyczne preparatu dotyczy szczególnie komórek szybko dzielących się jakimi są komórki nowotworowe [18]. TMZ powoduje zahamowanie czynności szpiku oraz zaburzenia hematologiczne takie jak leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, a także związane z nimi zakażenia (w tym zapalenie gardła, zakażenie ran, kandydoza jamy ustnej) [19]. Dlatego wykorzystanie nośników takich jak liposomy daje szansę na zmniejszenie niekorzystnego działania TMZ.

Potwierdzeniem są badania przeprowadzone przez zespół Lam i wsp. [20], w których do liposomów funkcjonalizowanych transferyną (Tf) wprowadzono temozolomid oraz inhibitor bromodomeny JQ1 w celu ułatwienia transportu TMZ przez BBB i zwiększenia akumulacji leku w komórkach nowotworowych. Zaobserwowali, że liposomy modyfikowane Tf gromadzą się w ścianach śródbłonna naczyń krwionośnych, ułatwiając dostarczenie TMZ do guza przez BBB poprzez transcytozę. Co więcej, stosowanie liposomów z Tf i obciążonych TMZ, powodowało podwyższenie wskaźników uszkodzenia DNA i apoptozy, co doprowadziło do zmniejszenia masy nowotworu. Z kolei Muthu i wsp. [21] otrzymali liposomy modyfikowane powierzchniowo bursztynianem glikolu polietylenowego D- α -tokoferolu (ang. *α -tocopherol polyethylene glycol succinate*; TPGS) z docetaksemem w celu zapewnienia



Rycina 1. Schemat budowy strukturalnej liposomu
Figure 1. Diagram of liposome structure

nia lepszej wydajności w dostarczaniu tego leku do komórek glejowych. Do przygotowania liposomów obciążonych docetaksemem zastosowano technikę wstrzykiwania rozpuszczalnika, a następnie scharakteryzowano je i oceniono ich wychwyty komórkowy oraz cytotoksyczność w odniesieniu do linii komórkowej glejaka C6. Badania wykazały, że liposomy pokryte TPGS posiadają maksymalną skuteczność kapsułkowania docetakselu oraz lepsze kontrolowane uwalnianie leku. Dodatkowo liposomy powlekanie TPGS wykazywały wyższy wychwyty komórkowy i cytotoksyczność względem liposomów niepowlakanych. Natomiast Jhaveri i wsp. [22] zamknęli w liposomach resweratrol (RES), co skutecznie poprawiło jego stabilność oraz przedłużyło czas jego działania. Wykorzystując cytometrię przepływową oraz mikroskopię konfokalną wykazali, że liposomy funkcjonalizowane Tf i obciążone RES wykazały wyższą cytotoksyczność oraz indukowanie apoptozy w odniesieniu do linii komórkowej U-87MG. Dodatkowo takiego efektu nie odnotowano dla liposomów wolnych od RES.

Z kolei badania *in vivo* z wykorzystaniem liposomów modyfikowanych różnymi lekami również potwierdziły ich potencjał w leczeniu GBM. Madhankumar i wsp. [23] wykazali, że liposomy skoniugowane z interleukiną-13 (ang. *interleukin-13*; IL-13) dostarczały dokсорubicynę do modelu nowotworu glejaka podskórnego u myszy znacznie skuteczniej niż konwencjonalne nieskoniugowane liposomy. Potwierdzeniem było 5-krotne zmniejszenie objętości guza zaobserwowane u myszy otrzymujących *i.p.* 15 mg/kg dokсорubicyny zamkniętej w liposomach skoniugowanych z IL-13 w porównaniu z grupą zwierząt otrzymujących nieskoniugowane

liposomy. Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Lakkadwala i wsp. [24] liposomy modyfikowane Tf i peptydem penetrującym komórki zwanym penetratyną (Pen) funkcjonalizowano dwoma lekami: dokсорubicyną i erlotynibem w celu leczenia GBM. Wyniki wykazały, że liposomy modyfikowane Tf-Pen wykazywały odpowiednio 12-krotny i 3-krotny wzrost akumulacji dokсорubicyny i erlotynibu u myszy, w porównaniu z grupą zwierząt otrzymujących czyste leki.

Pozytywne efekty odnotowane dla liposomów w ramach badań *in vitro* i *in vivo* pozwoliły na przejście do etapu badań klinicznych z wykorzystaniem formułacji liposomalnej co prezentuje tabela I [25,26].

Niosomy

Niosomy są nanonośnikami o rozmiarach 10-1000 nm, które powstają na skutek samoorganizacji niejonowych środków powierzchniowo czynnych w środowisku wodnym, w wyniku czego powstają zamknięte struktury dwuwarstwowe. Składają się one z niejonowego środka powierzchniowo czynnego, cholesterolu lub jego pochodnych oraz naładowanej cząsteczki otoczonej przestrzeniami wodnymi (rycina 2). Niosomy są biodegradowalne, nieimmunogenne oraz charakteryzują się wysoką biokompatybilnością [27]. Chronią one cząsteczki leku lepiej niż liposomy przed środowiskiem biologicznym, co można wykorzystać do poprawy działania terapeutycznego leków. Ponadto można je stosować w systemie ciągłego dostarczania leku, aby bezpośrednio działać na komórki docelowe i opóźnić usuwanie leku z organizmu [28].

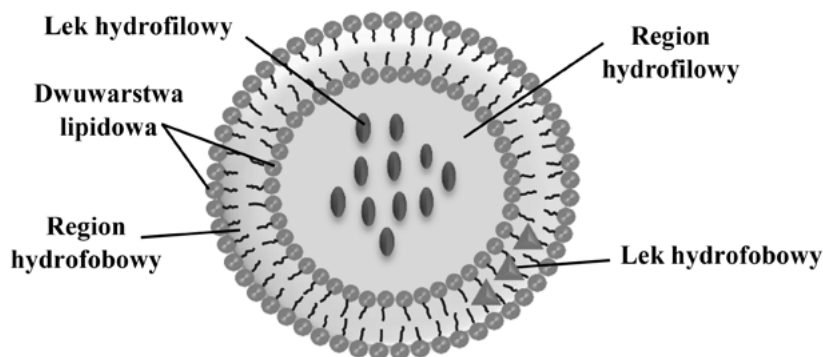
Przykładem wykorzystania niosomów do transportu TMZ są badania przeprowadzone przez zespół

Tabela I. Przykłady wybranych systemów dostarczania leków w leczeniu GBM na etapie badań klinicznych

Table I. Examples of selected drug delivery systems in the treatment of GBM at the stage of clinical trials

| Typ NP | Lek/receptor | Wskazanie | Faza/Status | Identyfikator krajowego badania klinicznego/referencje |
|----------|------------------|--------------------|-------------|--|
| Liposomy | Rennium | Nawracający glejak | I/II | NCT01906385 |
| | SGT-53 i TMZ | Nawracający glejak | II | NCT02340156 |
| | Irynotekan i TMZ | Nawracający glejak | I/II | NCT03119064 |
| SLN | Docetaksel | GBM | I | [40] |
| | Etopozyd | GBM | I | |
| NLC | Temozolomid | GBM | I | [40] |

GBM- glejak wielopostaciowy, TMZ – temozolomid, SGT -53 – kompleks kationowego liposomu modyfikowanego sekwencją ludzkiego DNA p53 typu „dzikiego”.

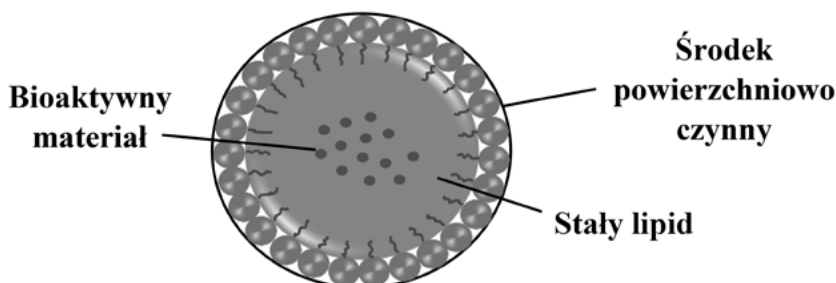


Rycina 2. Schemat budowy strukturalnej niosomu
Figure 2. Diagram of the structure of the niosome

De i wsp. [29], w których otrzymali niosomy obciążone TMZ i zmodyfikowane powierzchniowo peptydem, mianowicie chlorotoksyną (CTX). Peptyd ten jest pozyskiwany z jadu skorpiona *Leiurus quinquestriatus* i ma duże powinowactwo do komórek glejowych U-373MG. Dlatego tak przygotowane niosomy zwiększały rozpuszczalność TMZ, a ich niewielkie rozmiary i charakter lipidowy, pozwalały na pokonanie BBB. Przeprowadzone badanie wykazało, że niosomalne formułacje zawierające TMZ o zmodyfikowanej powierzchni zwiększają akumulację leku w mózgu bez jakiegokolwiek zmiany właściwości terapeutycznych substancji leczniczej. Preparat niosomalny TMZ-CTX daje nową nadzieję pacjentom dotkniętym glejakiem wielopostaciowym na dostarczanie skutecznych dawek TMZ do komórek GBM, minimalizując jednocześnie toksyczność w odniesieniu do zdrowych tkanek. Pomimo tych pozytywnych aspektów odnotowanych dla nośników niosomalnych nie ma doniesień na temat wykorzystania ich w badaniach klinicznych dedykowanych leczeniu glejaka wielopostaciowego.

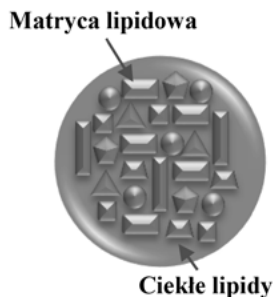
Stale nanocząstki lipidowe (SLN) i nanostrukturalne nośniki leków (NLC)

Stale nanocząsteczki lipidowe są nośnikami koloidalnymi, które zsyntetyzowano jako alternatywę dla systemów opartych na liposomach, emulsjach i polimerowych mikro- i nanocząsteczkach [30]. SLN są stabilne w temperaturze pokojowej oraz w temperaturze ludzkiego ciała [31]. Mają one zwykle kształt kulisty i średnicę w zakresie 50-1000 nm. Składają się one z rdzenia zbudowanego ze stałych lipidów, w którym osadzone jest składnik bioaktywny, a struktura ta jest stabilizowana powłoką środka powierzchniowo czynnego (rycina 3). Podczas syntezy SLN głównie stosowanymi lipidami są kwasy tłuszczowe, estry tłuszczowe, alkohole tłuszczowe oraz triacyloglicerole. Jako emulgatory stosuje się polimery jonowe i niejonowe, środki powierzchniowo czynne i sole organiczne [32]. Największymi zaletami SLN są między innymi: wysoka stabilność fizyczna, możliwość syntezy na dużą skalę, biokompatybilność, zwiększona stabilność substancji czynnej oraz brak konieczności stosowania

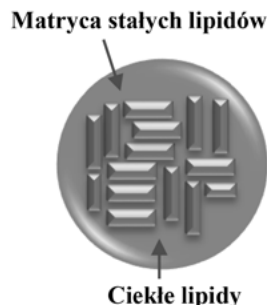


Rycina 3. Struktura stałej nanocząstki lipidowej (SLN)
Figure 3. Structure of a solid lipid nanoparticle (SLN)

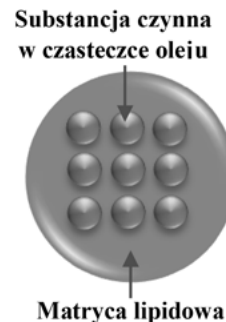
A. Niedoślona struktura krystaliczna



B. Struktura amorficzna



C. Wielokrotna struktura



Rycina 4. Schematy budowy nanostrukturalnych nośników lipidowych
Figure 4. Diagrams of the structure of nanostructured lipid carriers

rozpuszczalników organicznych podczas syntezy. Dodatkowo posiadają zdolność do blokowania promieniowania UV, a także do ochrony niestabilnych związków przed degradacją chemiczną. Pomimo licznych zalet, SLN posiadają pewne wady, takie jak tendencja do żelowania, niska wydajność kapsułkowania i nieprzewidywalne wydalanie zawartego środka leczniczego z powodu rekryształizacji lipidów w postaci stałej. Ograniczenia te były główną przyczyną pomysłu wprowadzenia do preparatu SLN płynnego lipidu (np. oleju sojowego, kwasu oleinowego) i stworzenia tzw. nanostrukturalnych nośników lipidowych (NLC), będących drugą generacją stałych nanocząstek lipidowych.

NLC są nanonośnikami o rozmiarach w zakresie 40-1000 nm i charakteryzują się większą zdolnością ładowania leku oraz wyższą stabilnością fizykochemiczną w porównaniu z systemami typu SLN. Ponadto NLC posiadają częściowo skryształizowaną matrycę lipidową o słabo uporządkowanej strukturze, co znacząco zmniejsza ryzyko niekontrolowanego uwolnienia leku podczas przechowywania. W zależności od składu mieszaniny lipidowo-olejowej można wyróżnić trzy typy struktur NLC, co przedstawia rycina 4. Dodatkowo, w celu stabilizacji całej struktury NLC, wprowadza się środki powierzchniowo czynne, które poprawiają ich wytrzymałość. Najpopularniejszymi środkami powierzchniowo czynnymi stosowanymi podczas syntezy NLC są Tween® 20, Tween® 40, polioksyloowy czy olej rycynowy [17].

SLN i NLC mają zdolność przenikania przez BBB ze względu na ich lipidowy charakter. Bazujące na nośnikach lipidowych strategie dostarczania leków

do mózgu opierają się na endogennych systemach transportujących. Endogenne systemy przenikania przez BBB można ogólnie podzielić na transport za pośrednictwem nośnika (ang. *carrier-mediated transport*; CMT), transport za pośrednictwem receptora (ang. *receptor-mediated transcytosis*; RMT) i transport aktywnego wypływu (ang. *absorptive-mediated transcytosis*; AMT) [33]. Wykorzystanie systemu AMT umożliwia zwiększenie przepuszczalności przez BBB, dzięki czemu można zsyntezować nowe dodatkowo naładowane nanocząstki lipidowe (ang. *Lipid Nanoparticles*; LNP). Obejmuje to stosowanie białek kationowych, takich jak albumina oraz lipidów kationowych, takich jak stearyloamina, i peptydów penetrujących błony komórkowe, takie jak protamina [34]. W badaniu związanym z syntezą kationowych LNP, zespół Liu i wsp. [35] przygotowali dodatkowo naładowane SLN przy użyciu DC-Chol (3 β -[N-(N',N'-dimetyloaminoetano)karbamoilo] – cholesterol) i skoniugowali je z przeciwciałem monoklonalnym (OX26) w celu poprawy dostarczania bajkaliny do mózgu. Dodatni ładunek powierzchniowy SLN oraz wprowadzenie OX26 zapewniło wyższą biodostępność bajkaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Z kolei Kadari i wsp. [36] badali SLN połączone z oligopeptydem, angiopep-2 w celu dostarczania docetakselu do komórek glejaka GL261 i U-87MG. Wykazali zwiększoną przepuszczalność przez BBB oraz zwiększone działanie cytotoksyczne lipidowego układu w porównaniu z czystym lekiem. W innym badaniu Kuo i wsp. [37] zastosowali SLN obciążone etopozydem (ETP) i sprzężone z przeciwciałem melanotransferyny (MA).

Wykazali mniejszą toksyczność względem komórek śródbłonka mózgu i poprawę transportu ETP do linii komórkowej U-87MG. To potwierdziło, że SLN-ETP sprzężone z MA mogą być obiecującym systemem dostarczania w farmakoterapii glejaka wielopostaciowego. Natomiast zespół pod kierunkiem Ak i wsp. [38] otrzymali SLN obciążone karmustyną (BCNU) i TMZ, które wykazywały się niezwykle wysoką aktywnością przeciwnowotworową w porównaniu z wolnymi lekami w odniesieniu do komórek U-87MG.

Badania *in vivo* wskazały na ogromny potencjał SLN i NLC w terapii glejaka wielopostaciowego. Przykładem są badania przeprowadzone przez zespół Song i wsp. [39], które doprowadziły do opracowania NLC modyfikowanych arginina, glicyną i kwasem asparaginowym (RGD) w celu dostarczania temozolomidu (TMZ) do łitego guza GBM u myszy. Analiza wskazała, że RGD-TMZ/NLC hamowały wzrost nowotworu czterokrotnie silniej niż w przypadku leczenia wolnym roztworem TMZ, a w przypadku zastosowania TMZ/NLC trzykrotnie silniej.

Tabela I zawiera przykłady badań klinicznych, w których testowano zmodyfikowane SLN/NLC w celu uzyskania skutecznego dostarczania leku w leczeniu GBM.

Podsumowanie

Na podstawie dostępnej literatury jednoznacznie stwierdzić można, że dotychczasowe multidyscyplinarne podejście terapeutyczne w leczeniu glejaka wielopostaciowego nie przyniosło oczekiwanych efektów, lecz jedynie niewielką poprawę rokowań. Jednak w ciągu ostatnich kilkunastu lat nanotechnologia zanotowała istotny postęp, zwłaszcza w kontekście terapii glejaka wielopostaciowego. Dzięki wielu zaletom nośniki substancji leczniczych znalazły się w centrum uwagi jako nowatorskie

i bardziej skuteczne metody tworzenia środków terapeutycznych w odniesieniu do szybko rosnących, inwazyjnych, opornych na leczenie glejaków wielopostaciowych. Obecnie najbardziej popularnymi i skutecznymi nośnikami leków ukierunkowanych na leczenie glejaka wielopostaciowego są m.in. nośniki lipidowe, takie jak liposomy, czy SLN i NLC. Formulacje na bazie lipidów posiadają szereg unikatowych właściwości. Ich budowa pozwala przezwyciężyć ograniczenia związane z biodostępnością oraz biodystrybucją, umożliwiając jednocześnie ukierunkowanie na specyficzne komórki oraz transport leku do ściśle określonych miejsc. Pomimo obiecujących wyników badań *in vivo* i *in vitro* nadal potrzebne są dalsze prace w celu wyjaśnienia kwestii bezpieczeństwa stosowania nanocząstek związanych z ich nanorozmiarem oraz faktem, że mogą one przechodzić przez błony komórkowe organizmu. Z kolei doniesienia na temat badań klinicznych z wykorzystaniem nanocząstek wskazują na znaczący postęp w możliwości wykorzystania ich jako inteligentnych systemów dostarczania leków w leczeniu GBM. Z drugiej strony dane epidemiologiczne wskazują na potrzebę kontynuowania badań z wykorzystaniem nośników nowej generacji celem osiągnięcia lepszych efektów w terapii GBM.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 84 70

✉ vkrajka@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

- Rodríguez-Camacho A, Flores-Vázquez JG, Moscardini-Martelli J, et al. Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7207.
- Silva CO, Pinho JO, Lopes JM, et al. Current trends in cancer nanotheranostics: Metallic, polymeric, and lipid-based systems. *Pharma.* 2019;11(1):22.
- Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA.* 2023;329(7):574-58.
- Ho JS, Zhang Y. Wireless nanomedicine for brain tumors. *Nat Nanotechnol.* 2022;17(9):907-8.
- Vanner RJ, Dobson SM, Gan OI, et al. Multiomic profiling of central nervous system leukemia identifies mRNA translation as a therapeutic target. *Blood Cancer Discov.* 2022;3(1):16-31.
- Wang T, Zhang H, Qiu W, et al. Biomimetic nanoparticles directly remodel immunosuppressive microenvironment for boosting glioblastoma immunotherapy. *Bioact Mater.* 2022;16:418-32.

7. van Solinge TS, Nieland L, Chiocca EA, et al. Advances in local therapy for glioblastoma-taking the fight to the tumour. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:221-36.
8. Galardi A, De Bethlen A, Di Paolo V. Recent Advancements on the Use of Exosomes as Drug Carriers for the Treatment of Glioblastoma. *Life*. 2023;13(4):964.
9. Pathak K. Chapter 6-Effective formulation strategies for poorly water soluble drugs. In: Nayak AK, Pal K, Banerjee I, Maji S, Nanda U. (ed.) *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology*. Academic Press. 2021:181-228.
10. Jamrozý M, Kudlacik-Kramarczyk S, Drabczyk A, et al. Advanced Drug Carriers: A Review of Selected Protein, Polysaccharide, and Lipid Drug Delivery Platforms. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):786.
11. Kandula S, Singh PK, Kaur GA, et al. Trends in smart drug delivery systems for targeting cancer cells. *Mater Sci Eng B*. 2023;297:116816.
12. Leitgeb M, Knez Ž, Primožič M. Sustainable technologies for liposome preparation. *J Supercrit Fluids*. 2020;165:104984.
13. Srivastav AK, Karpathak S, Rai MK, et al. Lipid based drug delivery systems for oral, transdermal and parenteral delivery: Recent strategies for targeted delivery consistent with different clinical application. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;85:104526.
14. Ezike TC, Okpala US, Onoja UL, et al. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. *Heliyon*. 2023;9(6):17488.
15. Adepú S, Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Direct *Molecul*. 2021;26:5905.
16. Kawak P, Al Sawafth NM, Pitt WG, et al. Transferrin-Targeted Liposomes in Glioblastoma Therapy: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13262.
17. Musielak E, Feliczak-Guzik A, Nowak I. Synthesis and Potential Applications of Lipid Nanoparticles in Medicine. *Mat*. 2022;15(2):682.
18. Uram Ł, Pieńkowska N, Misiorek M, et al. Repurposed Drugs Celecoxib and Fmoc-L-Leucine Alone and in Combination as Temozolomide-Resistant Antiglioma Agents-Comparative Studies on Normal and Immortalized Cell Lines, and on *C. elegans*. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3226.
19. Raju R, Abuwatfa WH, Pitt WG, et al. Liposomes for the Treatment of Brain Cancer—A Review. *Pharmaceutics*. 2023;16(8):1056.
20. Lam FC, Morton SW, Wyckoff J, et al. Enhanced efficacy of combined temozolomide and bromodomain inhibitor therapy for gliomas using targeted nanoparticles. *Nat Commun*. 2018;9(1):1991.
21. Muthu MS, Kulkarni SA, Xiong J, et al. Vitamin E TPGS coated liposomes enhanced cellular uptake and cytotoxicity of docetaxel in brain cancer cells. *Int J Pharm*. 2011;421(2):332-40.
22. Jhaveri A, Deshpande P, Pattni B, et al. Transferrin-targeted, resveratrol-loaded liposomes for the treatment of glioblastoma. *J Control Release*. 2018;277:89-101.
23. Madhankumar AB, Slagle-Webb B, Wang X, et al. Connor, Efficacy of interleukin-13 receptor-targeted liposomal doxorubicin in the intracranial brain tumor model. *Mol Cancer Ther*. 2009;8:648-54.
24. Lakkadwala S, dos Santos Rodrigues B, Sun C, et al. Dual functionalized liposomes for efficient co-delivery of anti-cancer chemotherapeutics for the treatment of glioblastoma. *J Control Release*. 2019;307:247-60.
25. Kurawattimath V, Wilson B, Geetha KM. Nanoparticle-based drug delivery across the blood-brain barrier for treating malignant brain glioma. *OpenNano*. 2023;10:100128.
26. Roque D, Cruz N, Ferreira H.A, et al. Nanoparticle-Based Treatment in Glioblastoma. *J Pers Med*. 2023;13:1328.
27. Bashkeran T, Kamaruddin AH, Ngo TX, et al. Niosomes in cancer treatment: A focus on curcumin encapsulation. *Heliyon*. 2023;9(8):18710.
28. Liga S, Paul C, Moacă EA. Niosomes: Composition, Formulation Techniques, and Recent Progress as Delivery Systems in Cancer Therapy. *Pharma*. 2024;16(2):223.
29. De A, Venkatesh N, Senthil M, et al. Smart niosomes of temozolomide for enhancement of brain targeting. *Nanobiomed*. 2018;5.
30. Pandey S, Shaikh F, Gupta A, et al. A Recent Update: Solid Lipid Nanoparticles for Effective Drug Delivery. *Adv Pharm Bull*. 2022;12(1):17-33.
31. Viegas C, Patrício AB, Prata JM, et al. Solid Lipid Nanoparticles vs. Nanostructured Lipid Carriers: A Comparative Review. *Pharmaceutics*. 2023;15:1593.
32. Akanda M, Mithu SH, Douroumis D, Solid lipid nanoparticles: An effective lipid-based technology for cancer treatment. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;86:104709.
33. Zhang F, Xu CL, Liu CM. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood-brain barrier for treatment of glioma. *Drug Des Dev Ther*. 2015;9:2089-100.
34. Roque D, Cruz N, Ferreira HA, et al. Nanoparticle-Based Treatment in Glioblastoma. *J Pers Med*. 2023;13:1328.
35. Liu Z, Zhao H, Shu L, et al. Preparation and evaluation of Baicalin-loaded cationic solid lipid nanoparticles conjugated with OX26 for improved delivery across the BBB. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(3):353-61.
36. Kadari A, Pooja D, Gora RH, et al. Design of multifunctional peptide collaborated and docetaxel loaded lipid nanoparticles for anti glioma therapy. *Eur J Pharm Biopharm* 2018;132:168-79.
37. Kuo YC, Chao IW. Conjugation of melanotransferrin antibody on solid lipid nanoparticles for mediating brain cancer malignancy. *Biotechnol Prog*. 2016;32(2):480-90.
38. Ak G, Ünal A, Karakayali T, et al. Brain-targeted, drug-loaded solid lipid nanoparticles against glioblastoma cells in culture. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021;206:111946.
39. Song S, Mao G, Du J, et al. Novel RGD containing, temozolomide-loading nanostructured lipid carriers for glioblastoma multiforme chemotherapy. *Drug Deliv*. 2016;23:1404-8.
40. Jnaidi R, Almeida AJ, Gonçalves LM, et al. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Smart Drug Delivery Systems in the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):860.