

Ο λιποσωμιακός εγκλιωβισμός της σισπλατίνης

Μια νέα ελπίδα

Μία πρωτοεμφανιζόμενη τεχνολογία λιποσωμιακού εγκλιωβισμού άρχισε να εφαρμόζεται σε φάρμακα, μικρά μόρια, πεπτίδια, πρωτεΐνες και σε ιούς.

Η τεχνολογία αυτή εφαρμόζεται στην κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου Liporlatin™, της λιποσωμιακά εγκλιωβισμένης μορφής της σισπλατίνης. Η σισπλατίνη είναι από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα και αποτελεσματικότερα κυτταροστατικά φάρμακα για τη θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής νεοπλασιών όπως του καρκίνου του πνεύμονα, του οισοφάγου, του στομάχου και του λοιπού γαστρεντερικού συστήματος, του μαστού, του μελανώματος, της κεφαλής και του τραχήλου, των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστεως και των όρχεων (πάνω από το 50% των περιστατικών νεοπλασίας στον άνθρωπο). Τα πρώτα αποτελέσματα από τις φάσεις I έως και III των κλινικών μελετών, δείχνουν ότι η Liporlatin™ στη συνιστώμενη δόση, προκαλεί ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, μακρά κυκλοφορία στο αίμα και έχει την ικανότητα να διαφεύγει τόσο από την κάθαρση στους νεφρούς, καθώς επίσης και από την καταστροφή από το μηχανισμό άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος. Κατά συνέπεια, η Liporlatin™ (λιποπλάτινη) έχει σχεδόν εξαλείψει τη νεφροτοξικότητα, τη νευροτοξικότητα και την ωτοτοξικότητα της σισπλατίνης. Επιπλέον, η Liporlatin™ έχει επιδείξει εκλεκτική στόχευση στους πρωτοπαθείς όγκους και στις μεταστάσεις τους, μετά από ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς. Αυτή είναι μια σημαντική ικανότητα του φαρμάκου, ιδιότητα-«όνειρο» κάθε φαρμάκου στη φαρμακευτική βιομηχανία, με δεδομένο ότι πάνω από το 95% των ασθενών με καρκίνο υποκύπτουν από τις επιπλοκές των μεταστάσεων.

Προσφάτως, το φάρμακο μελετήθηκε έναντι της σισπλατίνης σε τουλάχιστον τέσσερις διαφορετικές μελέτες φάσης III ως προς την κλινική του αποτελεσματικότητα. Ο στόχος των μελετών αυτών είναι η χρήση της λιποπλάτινης ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για το ΜΜΚΠ (μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα), που αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως.

Μηχανισμός δράσης της Liporlatin™: νέα προσέγγιση στη χημειοθεραπεία του καρκίνου

Η μέθοδος εγκλιωβισμού φαίνεται να υπερέχει των άλλων παραδοσιακών μεθόδων λιποσωμιακού εγκλιωβισμού, επιτυγχάνοντας αφενός μεγαλύτερες αποδόσεις στον εγκλιωβισμό (πάνω από 95%) και αφετέρου υψηλότερη αποτελεσματικότητα στη στόχευση του όγκου.

Τα πλεονεκτήματα της τεχνολογίας εγκλιωβισμού της σισπλατίνης σε λιποσωμάτια δίνουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά στο ναοσωματιδιακό φάρμακο:

- Ογκοειδίκευση: Τα ναοσωματίδια συσσωρεύονται στους νεοπλασματικούς ιστούς και στις μεταστατικές εστίες, λόγω ατελούς αγγειοποίησης αυτών. Στο ενδοθήλιο των αγγείων των όγκων, δημιουργούνται ατέλειες όσο αυτοί αναπτύσσονται με ταχύ ρυθμό, σε αντίθεση με το ενδοθήλιο των αγγείων των υγιών ιστών που έχουν ήδη διαμορφωθεί. Έτσι, τα ναοσωματίδια της λιποπλάτινης εξαγγειώνονται επιλεκτικά στον πρωτοπαθή όγκο και στις μεταστατικές εστίες, ελπίζοντας έτσι τις εν δυνάμει τοξικές επιπτώσεις στους φυσιολογικούς ιστούς.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεγάλη πλειονότητα των καρκινοπαθών καταλήγει λόγω επιπλοκών από μεταστάσεις. Μια μικρομετάσταση μεγέθους κεφαλής καρφίτσας ήδη έχει αρχίσει τη διεργασία της νεο-αγγειογένεσης και επομένως, παρότι τέτοιες μικρομεταστάσεις είναι αόρατες στις απεικονιστικές μεθόδους, η λιποπλάτινη έχει τη δυνατότητα να τις στοχεύει και να τις καταστρέφει.

- Ελάττωση του ρυθμού αποδέσμευσης και αλληλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου. Για παράδειγμα, ο χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό του αίματος του ασθενή είναι 120 ώρες, σε σύγκριση με τις 6 ώρες για τη σισπλατίνη.

- Προστασία του φαρμάκου από την ταχεία εξάλειψή του από το ανοσοποιητικό σύστημα και αποφυγή της καταστροφής των ναοσωματιδίων της λιποπλάτινης στο ήπαρ, λόγω της επικάλυψης που έχουν με το πολυμερές πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG).

- Είσοδος στο εσωτερικό του κυττάρου με συγχώνευση διαμέσου του φραγμού της κυτταρικής μεμβράνης, αφότου το φάρμακο προσεγγίσει τον όγκο. Αυτό εξηγείται αφενός από την παρουσία του αρνητικά φορτισμένου λιπιδίου DPPG στην επιφάνεια των ναοσωματιδίων της Liporlatin™, που έχει την ικανότητα να συγχωνεύεται με τα

λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και έτσι να ανοίγει την είσοδο για την εισχώρηση του φορτισμένου με το κυτταροστατικό φάρμακο λιποσωμιακού ναοσωματιδίου στα ενδότερα του καρκινικού κυττάρου. Αφετέρου, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την τάση να φαγοκυτταρώνουν λιπιδικά ναοσωματίδια. Ως εκ τούτου, η λιποπλάτινη δρα ως «Δούρειος Ίππος» για το νεοπλασματικό ιστό και επιτρέπει επιλεκτικά την καταστροφή του, με μειωμένες τις απώλειες σε φυσιολογικά κύτταρα.

Ανάπτυξη της Liporlatin™: πλεονεκτήματα, κλινικές μελέτες και προοπτικές

Το πρόδρομο φάρμακο σισπλατίνη ίσως είναι το καλύτερο αντικαρκινικό φάρμακο που είναι διαθέσιμο κατά τα τελευταία 25 χρόνια. Παρόλα αυτά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζει εμποδίζουν την εκτεταμένη χρήση της, αφού (i) προκαλεί μόνιμες νευρολογικές διαταραχές στους ασθενείς (ii) προκαλεί νεφροτοξικότητα που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και (iii) προκαλεί κώφωση. Επίσης, είναι το φάρμακο που προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές (συχνότερα ναυτία και έμετο) σε μεγαλύτερο ποσοστό από κάθε άλλο. Υποστηρίζεται ότι η λιποσωμιακή σισπλατίνη έχει σχεδόν εξαλείψει και τις τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και έχει μειώσει τα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου. Κατά την αρχική κλινική εφαρμογή της σε δόσεις των 100mg/m² κάθε 14 ημέρες, η νευρο-, νεφρο- και ωτο- τοξικότητα της θεραπείας ήταν μηδενική¹ (Stathopoulos et al, Oncology Reports 2005; 13:589-595). Στο πρόγραμμα αγωγής που ακολουθείται στις κλινικές μελέτες φάσης III, των 100mg/m² κάθε εβδομάδα (μελέτη Βερολίνου) ή των 120 mg/m² κάθε εβδομάδα (ελληνική μελέτη), η νεφροτοξικότητα της λιποπλάτινης είναι επίσης χαμηλότερη από αυτή της σισπλατίνης στην καθιερωμένη δόση των 80-100mg/m² κάθε 21 ημέρες. Το φάρμακο δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά μόνο ήπια μυελοτοξικότητα.

Ο λιποσωμιακός εγκλιωβισμός στοχεύει τους όγκους

Η Liporlatin™ συσσωρεύεται επιλεκτικά στους συμπαγείς όγκους και τις μεταστάσεις τους, μειώνοντας στο ελάχιστο τις βλάβες που προκαλούνται στους υγιείς ιστούς. Η στόχευση των όγκων γίνεται σε

⇒ δύο επίπεδα: (i) κατόπιν της ενδοφλέβιας έγχυσης, το φάρμακο συγκεντρώνεται επιλεκτικά (40 φορές περισσότερο) στους όγκους, μέσω εξαγγείωσης από το διαφοροποιημένο και έκθετο αγγειακό σύστημα του όγκου, και (ii) από τη στιγμή που βρίσκεται εντός του όγκου, απορροφάται

ευκολότερα από την κυτταρική μεμβράνη του καρκινικού κυττάρου σε σύγκριση με ό,τι συμβαίνει στο φυσιολογικό κύτταρο (5 φορές περισσότερο). Η συνέργεια των δύο αυτών μηχανισμών έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση πολλαπλάσιων βλαβών στους νεοπλασματικούς ιστούς (200

φορές περισσότερο), με αποτέλεσμα τη βέλτιστη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, καθώς επίσης την εμφάνιση μόνο ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών (Boulikas et al, Anticancer Research 2005; 25:3031-40).