Selektivt drap av kreftceller med nanoteknologi

En nanopartikkelgenerator frigir cytotoxisk medisin i kreftceller og bedrer overlevelsen hos mus injisert med metastaseceller fra mennesker.

Ved kreftbehandling bør cytotoxiske legemidler helst anrikes i tumor. En ny studie med mus viser at det er mulig å få dette til med porøse silikonpartikler ($2,5 \times 0,7 \mu\text{m}$) lastet med legemidler (1). Partiklene ble injisert intravenøst til mus med lungemetastaser fra humane kreftceller. Porene inneholdt doksorubicin koblet til sidekjedene i en polymer av glutaminsyre. Partiklenes størrelse og form gjorde at de slo seg ned på endotelet i

lever og lunge, begge vanlige metastaseorganer. Der fungerte de som depot for frisettelse av mindre partikler, som ble visualisert som 30–80 nm store partikler, hver lastet med ca. 16 doksorubicinmolekyler, og som kunne tas opp i kreftcellene ved endocytose. I det sure miljøet nær cellekjernen ble den pH-sensitive bindingen mellom polymeren og doksorubicinet spaltet, slik at det unngikk å bli fjernet av membranpumper ved celleoverfla-

ten. Denne nanopartikkelgeneratoren drepte kreftceller bedre enn liposomalt doksorubicin, en tidligere godkjent nanoformulering, og den skadet ikke hjertemuskulaturen, slik fritt doksorubicin gjør. 40–50 % av musene ble helbredet.

– Bruken av nanoteknologi innen kreftbehandling har et stort potensial for å forbedre terapien og redusere systemisk toksisitet, sier postdoktor Sanko Nguyen ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, og forskergruppen Sitedel, som utvikler nye stedsspesifikke legemiddelsystemer ved bruk av nanoteknologi.

– Til tross for høy forskningsaktivitet på dette området har utilstrekkelig doseakkumulering i tumor vært et stort problem for videreutvikling til klinisk fase. Denne studien viser at en multifunksjonell formulering trinnvis kan overvinne spesifikke biologiske barrierer mot levering av nanomedisinen. Dette er en meget avansert, men spennende strategi og svært lovende i dyremodeller. Det gjenstår å se om lignende positive resultater kan reproduceres hos mennesker og om konseptet kan overføres til klinisk bruk, sier Nguyen.

Haakon B. Benestad
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Xu R, Zhang G, Mai J et al. An injectable nanoparticle generator enhances delivery of cancer therapeutics. *Nat Biotechnol* 2016; 34: 414–8.

Illustrasjonsfoto: Science Photo Library

Redigering av DNA ved genetisk sykdom?

Ved bruk av genredigeringsverktøyet CRISPER/Cas9 kan man endre DNA. Dette kan tenkes å gi terapeutiske muligheter ved genetiske sykdommer som skyldes en mutasjon, slik som Duchennes muskeldystrofi.

Duchennes muskeldystrofi er en alvorlig sykdom med debut i tidlig barnealder. Sykdommen skyldes mutasjoner i genet som koder for dystrofin, et protein som beskytter muskelfibrene. I to studier som nylig er publisert i tidsskriftet *Science*, benyttet man en musemodell for sykdommen, kalt mdx, og genredigeringsverktøyet CRISPER/Cas 9 (1, 2). Modellen har en kjent mutasjon i ekson 23 som fører til tap av dystrofin. Syntetiske guide-RNA-er ble designet for å styre Cas9, en nuklease som kan kutte i DNA, slik at

ekson 23 ble fjernet og en forkortet versjon av dystrofin ble produsert.

I de to studiene ble det i modellmus gjort en injeksjon med guide-RNA sammen med komponenter som trengs for å aktivere Cas9 henholdsvis intramuskulært og intraperitonealt. Modifisert dystrofin var uttrykt i hele den injiserte muskelen åtte uker etter den intramuskulære injeksjonen og i alle hjerte- og skjelettmuskler tre uker etter den intraperitoneale injeksjonen.

– Det har lenge vært arbeidet med generterapi ved Duchennes muskeldystrofi, sier Magnhild Rasmussen, som er overlege ved Barneavdeling for nevrofag og Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander, Oslo universitetssykehus. – Flere metoder for å modifisere effekten av mutasjonene er under klinisk utprøving. En av dem går ut på å få ribosomene til å ignorere premature stoppkodoner. Her er et preparat med betinget godkjenning allerede på markedet. Eksonoverhopping (exon skipping) er en

annen metode, der er det avlesingen av DNA som manipuleres. Slike metoder fungerer ved utvalgte mutasjoner der målet som her er å få et mer funksjonelt dystrofin i muskelcellene. CRISPER/Cas9 har likhetstrekk med eksonoverhopping, men kan trolig dekke flere mutasjoner. Metoden kan virke lovende, men etisk sett noe mer problematisk ved at det gjøres irreversible endringer i DNA – fordi man foreløpig vet lite om eventuelle bivirkninger hos mennesker.

Ruth Halsne
Tidsskriftet

Litteratur

1. Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2016; 351: 403–7.
2. Tabeibordbar M, Zhu K, Cheng JK et al. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science* 2016; 351: 407–11.