

# Uus teadusdoktor Hedi Hunt

## INTRAPERITONEAALSETE KASVAJATE SIHTMÄRGISTATUD RAVI, KASUTADES PEPTIIDIDEGA SUUNATUD NANOOSAKESI

18. aprillil 2019 kaitses Hedi Hunt arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Intraperitoneaalsete kasvajate sihtmärgistatud ravi, kasutades peptiididega suunatud nanoosakesi“ (*Precision targeting of intraperitoneal tumors with peptide-guided nanocarriers*). Väitekirja juhendaja oli professor Tambet Teesalu Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris professor Pirjo Laakkonen Helsingi Ülikooli arstiteaduskonnast.

Seedetrakti ja günekoloogiliste pahaloomuliste kasvajate puhul on kasvajakude levik kõhuõõnes ehk peritoneaalne kartsinoma üks sagedasemaid ilminguid. Peritoneaalse kartsinoma ravi võimalused on piiratud, kuna süsteemne keemiaravi on vähese efektiivsusega ning patsiendile manustatavat ravimidoosi piiravad kõrvalnähud kõhuõõnevälistes kudedes. Võrreldes veenisest ravimitega saavutavad otse kõhuõõnde manustatud vähiravimid kasvajakoes suurema kontsentratsiooni ning on oluliselt efektiivsemad. Sellegipoolest põhjustavad intraperitoneaalselt manustatud tsütotoksilised ravimid kõrvaltoimeid kõhuõõne normaalses kudedes.

Üheks võimaluseks muuta ravimite ja kontrastainete toimet efektiivsemaks ja vähendada kõrvalnähtusid on nende laadimine nanoosakesesse. Nanoosakeste abil on võimalik parandada ravimite

lahustuvust, koeselektiivsust ja vabanemist sihtmärkkoes.

Kuigi mõned nanoravimid peritoneaalse kartsinoma ravimiseks on jõudnud kliiniliste uuringuteni, ei ole praegu ühtegi ravimiametit heaks kiidetud nanoravimit, mis oleks heaks kiidetud ka intraperitoneaalse manustamisviisi jaoks.

Vähiravimite ja nanoosakeste koeselektiivsuse ja efektiivsuse parandamiseks saab neid suunata keemiliselt konjugeeritud afiinsusligandidega (nt anti kehad, peptiidid, aptameerid). Uurimisrühm kasutas sellel eesmärgil vähiselektiivseid peptiide, näiteks iRGD vähki penetreerivat peptiidi. Pärast seondumist rakupinna integriinidega läbib iRGD proteolüütilise lõikamise, mis aktiveerib seondumise teise vähirakkudel üleekspresseeritud valgu NRP-1-ga, et käivitada rakuinternalisatsiooni rada. TT1 vähki penetreeriva peptiidi primaarne retseptor on vähirakkude pinnal ekspresseruv valk p32, mis normaalses rakkudes paikneb mitokondrites. TT1 peptiid kinnitub kasvajakude pinnal olevale p32-le ning käivitab seejärel NRP-1-st sõltuva rakku sisenemise protsessi.

Prekliiniline töö keskendus kõhuõõne vähikasvajate (maovähk, soolevähk ja munasarjavähk) uute kuvamis- ja ravimeetodite väljatöötamisele, kasutades erinevaid nanoosakesi ning suunavaid vähiselektiivseid peptiide. Töös uuriti



polümeeridel põhinevate ja raudoksiidi sisaldavate nanoosakeste selektiivsust kasvajakoe suhtes pärast kõhuõõnde süstimist erinevates kõhuõõne kasvajakudel põhinevates hiire loomudelites.

Töö tulemus näitas, et nanoosakeste suunamine vähiselektiivsete peptiidide abil aitab kaasa nende suurenenud akumulatsioonile kasvajakoes ja paremale vähirakkudesse sisenemisele. Intraperitoneaalselt süstitud peptiid-nanoosakesed osutusid võrreldes veenisisesi süstitud osakestega vähikoe suhtes selektiivsemaks. Intraperitoneaalsed suunatud nanoosakesed kuhjusid kasvajakoes nii otsese seondumise teel kasvajakudele kui ka kaudselt, vereringe kaudu ning katseravi hiiremudelil näitas, et nanoosakeste suunamine vähiselektiivsete peptiididega võimendab osakeste terapeutilist efektiivsust.