

Antti Rahikkala ja Hélder A. Santos

Kohdennetut nanolääkkeet voivat muokata tulevaisuuden terveydenhoitoa

Kohdennettu nanolääke on nanokokoisen kantajahiukkasen ja lääkeainemolekyylin yhdistelmä. Tällaisten lääkkeiden etu tavanomaisiin lääkkeisiin nähden on se, että ne voivat kuljettaa lääkkeitä oikeaan kudokseen tai soluun ja vapauttaa ne vasta siellä. Ideaaliset nanolääkkeet ovat yhteensopivia kudosten kanssa (bioyhteensopivia) ja biohajoavia. Ne voivat tunkeutua syvälle syöpäkudokseen ja niitä voidaan muokata siten, että ne kiinnittyvät vain tiettyihin kohdesoluihin. Ensimmäinen nanolääkesukupolvi on jo markkinoilla, ja seuraavia tutkitaan kliinisissä kokeissa.

Tavanomaiset lääkkeet jakautuvat antamisen jälkeen verenkierron mukana eri puolille kehoa. Niitä puuttuvat kohdennusominaisuudet, mistä voi seurata vähäinen teho ja jopa vakavia haittavaikutuksia, sillä ne voivat päätyä vaikuttamaan elintoimintoihin väärissä paikoissa. Yksi tapa parantaa lääkkeiden kohdentamista on kehittää nanolääkkeitä nanoteknologian avulla (1).

Nanolääkkeistä puhuttaessa tarkoitetaan nanokokoluokan rakenteita, joilla on lääketieteellistä käyttöä (2). Useimmiten nanolääkkeillä viitataan nanokokoisiin (1 nm = 0,000000001 m) kantajahiukkasiin, joihin on kuormattu lääkeaineita tietyn sairauden hoitoon. Näiden kohdennettujen nanolääkkeiden suurin ero tavanomaisiin lääkkeisiin verrattuna on niiden kyky kuljettaa lääkkeitä tarkasti kohteisiinsa (1–3). Markkinoilla on jo useita nanolääkkeitä, mutta kehittyneimmät ja tehokkaimmat nanolääkkeet ovat vielä prekliinisissä tutkimuksissa (solu- ja eläinkokeet).

Nanolääkkeitä kehitetään syöpien ja muiden tautien hoitoon joko täsmälääkkeinä tai immuunihoitona, lääkeaineiden kuljetuksen parantamiseen biologisten esteiden, esimerkiksi veri-aivoesteen, läpi sekä geenien kuljetamiseen kohdesoluihin (4–6). Nanolääkkeillä tavoitellut hyödyt on listattu **TAULUKKON 1** (1,6).

Nanomateriaalit ja nanolääkkeiden vaatimukset

Nanomateriaalit määritellään materiaaleiksi, joissa yhden yksikön (esimerkiksi hiukkanen) jokin mitta on suuruudeltaan 1–1 000 nm (2). Ennen kuin materiaalia voidaan käyttää biolääketieteellisiin tarkoituksiin, sen täytyy läpäistä laajat kliiniset tutkimukset ja saada hyväksynyt kansallisilta ja kansainvälisiltä sääntelyelimiltä. Nykyään on saatavilla useita erilaisia bioyhteensopivia materiaaleja, joten myös tietyn taudin vaatimukset materiaalien ominai-

TAULUKKO 1. Nanolääkkeillä on useita hyötyjä tavanomaisiin lääkkeisiin verrattuna (1,6).

1. Nanolääkkeet voidaan suunnitella tiettyyn tarkoitukseen (1). Lääkeaineen kantajahiukkaset voidaan kohdentaa erilaisiin kudoksiin valmistamalla ne oikean kokoisiksi tai kiinnittämällä niiden pintaan kohdentamismolekyylejä, jotka voivat tarttua vain tietynlaisiin soluihin (6).
2. Ne mahdollistavat pienemmät lääkeaineannokset parantamalla hyötyosuutta, sillä nanohiukkaset suojaavat lääkemolekyylejä immuunisoluilta ja ruoansulatuskanavan olosuhteilta sekä estävät lääkeaineen vaikutuksen niissä elimissä, joissa se ei ole tarpeellista.
3. Ne vähentävät lääkkeiden haittavaikutuksia, koska lääkeaineet vaikuttavat vain kohdekudoksessa.
4. Ne pidentävät lääkeaineiden kiertoaikaa elimistössä, mikä mahdollistaa niiden kertymisen kohteeseensa ajan mittaan.

suuksille voidaan ottaa huomioon. Nanolääkkeitä kehitettäessä pyritään usein siihen, että kantajamateriaalit ovat bioyhteensopivia ja biohajoavia. Tämä tarkoittaa sitä, että ne eivät aiheuta haittavaikutuksia ja katoavat kehosta joko luonnollista reittiä pitkin tai hajoavat vaarattomiksi sivutuotteiksi (3).

Bioyhteensopivia materiaaleja on kehitetty muun muassa polymeereistä, epäorgaanisista aineista kuten piidioksidista ja huokoisesta piistä, metalleista ja metallioksidoista sekä biologisista rakenteista eristetyistä tai niitä muistuttavista materiaaleista (3,5,7,8). Jälkimmäiseen ryhmään kuuluvat liposomit, polymeerisomit sekä soluista eristetyt solukalvot, joista on tehty nanohiukkasia. Esimerkiksi paljon tutkittu huokoinen pii hajoaa kehosta vaarattomaksi ortopiihapoksi, kun pH-arvo on suurempi kuin 7 (7).

Useimmiten käytettyihin polymeereihin kuuluvat poly(laktidi-ko-glykolidi) (PLGA) ja polyetyleeniglykoli (PEG), joista voidaan valmistaa esimerkiksi misellejä tai kiinteitä polymeerihiukkasia. Nämä polymeerit hajoavat fysiologisissa olosuhteissa harmittomiksi laktidi- ja glykolihapoiksi, jotka puolestaan hajoavat ja poistuvat kehosta hiilidioksidina ja vetenä tai munuaisten suodattamana (9).

Nanolääkkeet voidaan päällystää hydrofiilillä eli vesihakuisilla polymeereillä ja siten piilottaa ne immuunijärjestelmältä. Pegylaatio on useimmin käytetty päällystysmenetelmä, ja sitä käytetäänkin jo monessa kaupallisessa nanolääkkeessä (9). Usein täydellinen bioyhteensopivuus ei kuitenkaan toteudu ja kliinisisä kokeissa havaitaan haittavaikutuksia. Tällöin nanolääkkeiden hyväksynnästä päättävissä elimissä arvioidaan nanolääkkeellä saavutettua hyötyä suhteessa sen aiheuttamiin haittavaikutuksiin.

Kohteeseen kerryttämisestä täsmälääkintään ja yksilöllistettyyn hoitoon

Nanolääkkeiden kehitys lähti tarpeesta vähentää toksisten syöpälääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia. Tulevaisuudessa nanolääkkeet voidaan ohjata vieläkin tarkemmin koh-

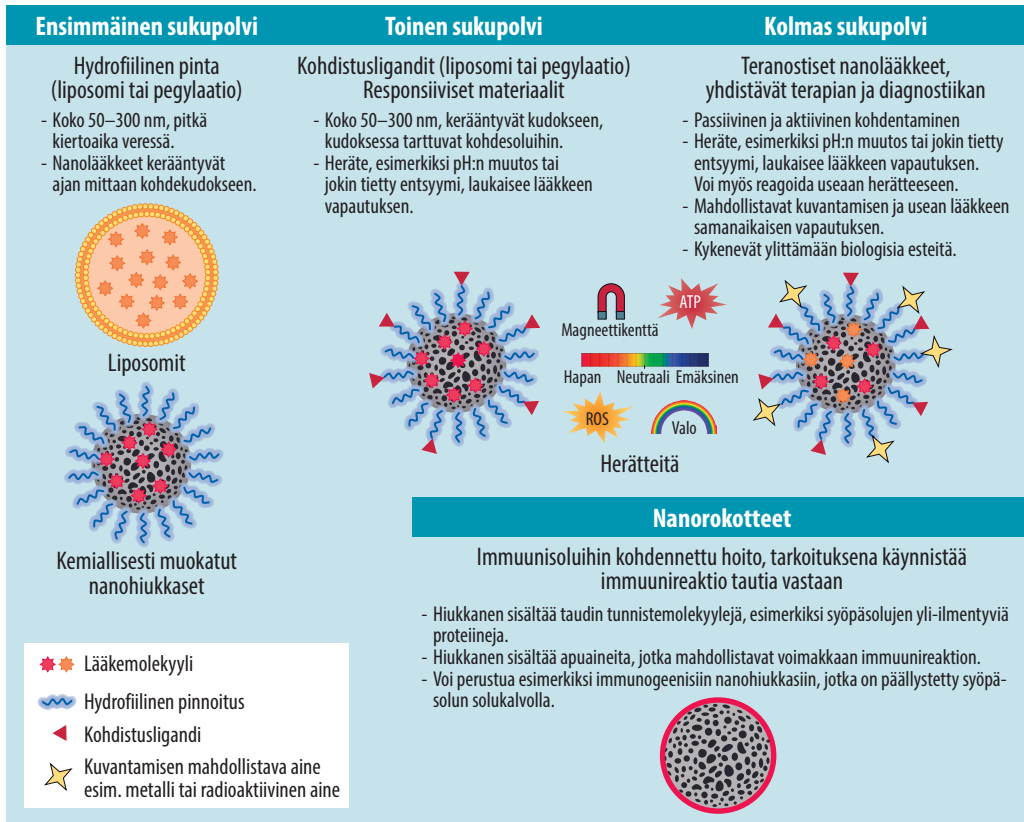
Ydinasiat

- ▶ Nanolääkkeet ovat täsmälääkkeitä, jotka koostuvat lääkeainemolekyylejä sisältävistä nanohiukkasista.
- ▶ Nanolääkkeiden tarkoitus on viedä lääkkeet kohdekudokseen tai -soluun taikka aiheuttaa immuunireaktio tautia vastaan.
- ▶ Nanolääkkeet koostuvat biohajoavista ja bioyhteensopivista materiaaleista, jotka eivät aiheuta haittavaikutuksia kehosta.

teisiinsa. Lisäksi ne voivat jo sisältää lääketieteellisen kuvantamisen mahdollistavia aineita. Nanolääkkeiden kehityskaari voidaan kuvailla kolmena sukupolvena (3).

Ensimmäisen sukupolven nanolääkkeiden tärkeimmät ominaisuudet ovat niiden koko sekä pitkä kiertoaika verenkierrossa, mikä mahdollistaa niiden kertymisen syöpäkudokseen. Tätä kutsutaan passiiviseksi kohdentamiseksi. Syöpäsolut kasvavat nopeasti ja hallitsemattomasti. Syöpätyypin mukaan tästä seuraa noin 200–800 nm:n kokoisia aukkoja syöpäkudokseen ja verisuonten seinämiin (10). Hoidon tehokkuutta lisää myös kasvaimiin kehittyvä heikko imusuonisto, mikä vaikeuttaa nanohiukkasten poistumista syöpäkasvaimista. Kooltaan 50–300 nm:n mitaisten nanohiukkasten onkin osoitettu kerääntyvän syöpäkudokseen, mutta sitä pienemmät hiukkaset voivat päätyä myös terveeseen kudokseen (11,12). Nanolääkkeissä on myös tärkeää olla hydrofiilinen pinta, joka auttaa niitä välttämään immuunisoluja ja näin pidentää niiden kiertoaikaa (**KUVA 1**).

Toisen sukupolven nanolääkkeiden pinta voidaan päällystää kohdennusmolekyyleillä kuten peptideillä tai vasta-aineilla. Näiden molekyylien tehtävänä on tarttua avain-lukkoperiaatteella syöpä- tai muihin kohdesoluihin, jotka esittelevät pinnallaan kohdennusmolekyylien reseptoreita. Tätä kutsutaan aktiiviseksi kohdentamiseksi. Yksittäiseen lääkeainemolekyyliin voidaan myös kemiallisesti kiinnittää aktiivisesti kohdentava vasta-ainemolekyyli. Näitä kutsutaan lääke-vasta-ainekonjugaateiksi (13).



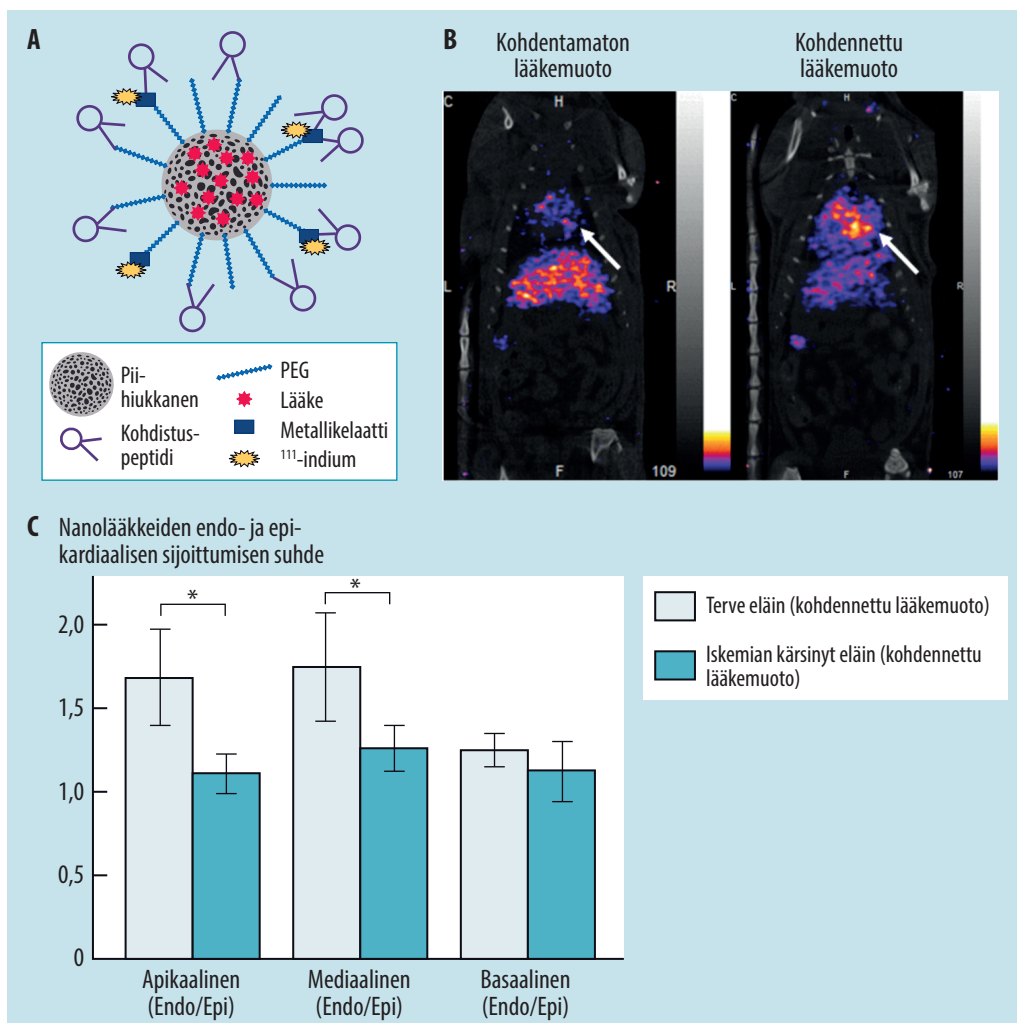
KUVA 1. Nanolääkkeiden ensimmäinen, toinen ja kolmas sukupolvi sekä nanorokotteet. ATP = adenosiniitri-fosfaatti; ROS = reaktiiviset happiradikaalit

Toisen sukupolven nanolääke voidaan valmistaa sisäisiin tai ulkoisiin herätteisiin reagoivista materiaaleista. Esimerkkejä sisäisistä herätteistä ovat mikroympäristön lämpötilaan, happamuuteen ja entsyymipitoisuuksiin liittyvät muutokset nanolääkkeen siirtyessä verenkierrosta syöpäkasvaimen (3). Ulkoisena herätteenä voidaan käyttää esimerkiksi kehon ulkopuolella tuotettua magneetti- tai sähkökenttää (3). Usein herätteeseen reagoivien nanolääkkeiden tarkoituksena on äkillisesti muuttaa nanohiukkasen tai jonkin sen osan liukoisuutta, mistä seuraa lääkeaineen vapautuminen kantajahiukkasesta ympäröivälle alueelle (KUVA 1) (3).

Kolmannen sukupolven nanolääkkeet yhdistävät useita eri toiminnallisuuksia. Ne voidaan kohdistaa kudoksiin ja soluihin, ne voivat olla useisiin herätteisiin reagoivia eli kantaa ja

vapauttaa useita eri lääkeaineita yhdistelmähoitossa, ja ne mahdollistavat lääketieteellisen kuvantamisen sekä voivat ylittää biologisia esteitä (esimerkiksi veri-aivoesteen) tai ohutsuolen seinämän (14,15). Näitä kutsutaan myös teranostisiksi nanolääkkeiksi, sillä niissä yhdistyvät terapia ja diagnostiikka (KUVA 1).

KUVASSA 2 esitetään sydämeen kohdennettu kolmannen sukupolven nanolääke (16). Huokoiset piinanohiukkaset on kuormattu lääkkeellä, joka edistää sydänlihaksen solujen parantumista sydänkohtauksen jälkeen, ja ne on pinnoitettu sydämeen kohdistuvilla peptideillä sekä radioaktiivisilla ¹¹¹indium-hiukkasilla kuvantamista varten. Prekliiniset rottakokeet osoittivat, että peptideillä varustetut hiukkaset päätyivät suurina pitoisuuksina koe-eläinten sydämen alueelle. Autoradiografia myös osoitti, että rottien, joille oli kemiallisesti aiheutettu



KUVA 2. A) Sydämeen kohdennettu nanolääke komponentteineen. B) Rotasta otettu tomografiakuva näyttää nanolääkkeiden biojakauman kymmenen minuuttia infuusion jälkeen (sininen, punainen ja keltainen tarkoittavat järjestyksessä pientä, keskisuurta ja suurta kertymää). Nuolet osoittavat sydämen sijainnin. C) Kokeessa rottien sydämistä tehtiin apikaaliset (sydämen yläosa), mediaaliset (keskiosa) ja basaaliset (alaosa) poikkileikkaukset. Autoradiografialla määritettiin nanohiukkasten endo- ja epikardiaalisen sijoittumisen suhteellinen jakauma (endokardiaalinen = vasenta kammiota reunustavat solut, epikardiaalinen = sydämen ulkopinnan solut) sydämen poikkileikkauksissa, ja tuloksia verrattiin terveissä ja kemiallisesti aiheutetun iskemian kokeneissa rotissa. PEG = polyetyleeniglykoli; * = tilastollisesti merkitsevä ero

iskemia, sydämen alueelle oli kerääntynyt huomattavasti suurempi määrä nanolääkkeitä verrattuna terveisiin rottiiin.

Immunoterapeuttisten nanolääkkeiden tarkoitus on saada potilaan oma immuunijärjestelmä hyökkäämään syöpää vastaan. Näissä nanorokotteissa voidaan hyödyntää potilaasta leikattuja kasvaimia. Esimerkiksi syöpäsoluja voidaan käyttää siten, että niistä eristetyillä so-

lulvalvoilla päällystetään immunogeeniset yksilöllistetyt kantajananohiukkaset. Näin nanorokotteet sisältävät sekä rokotteen tehoa vahvistavan apuaineen että syöpäsolujen pinoillaan esittelemät proteiinit. Nanorokotteet voivat parantaa syövän potilaan oman immuunivasteen avulla sekä johtaa pysyvään suojaan kyseistä syöpää vastaan (17).

TAULUKKO 2. Esimerkkejä EU-markkinoille hyväksytyistä nanolääkkeistä (18). Suluissa hyväksymisvuosi.

Nanolääkkeen luokka	Aktiivinen aine (kauppanimi)	Käyttöaihe
Nanohiukkaset	Paklitakseli (albumiiniin sidottu) (Abraxane)	Metastaattinen rintasyöpä Ei-pienisolainen keuhkasyöpä Metastaattinen haimasyöpä (2008)
	90yttrium-isotooppileimattu ibritumomabitiuksetaani (Zevalin)	Folikulaarinen lymfooma (2004)
	Rurioktokogi alfa pegoli (Adynovi)	A-hemofilia (2018)
	Glatirameeriasetaatti (Copaxone)	MS-tauti (2001)
Liposomit	Doksorubisiinihydrokloridi (Caelyx)	Metastaattinen rintasyöpä MS-tauti Munasarjakasvain Kaposin sarkooma (1996)
	Doksorubisiinihydrokloridi (Myocet)	Metastaattinen rintasyöpä (2000)
	Daunorubisiini (DaunoXome)	Kaposin sarkooma (1996)
	Sytarabiini ja daunorubisiini (Vyxeos)	Akuutti myeloinen leukemia (2018)
	Irinotekaani (Onivyde)	Metastaattinen haimasyöpä (2016)
Nanokompleksi	Verteporfiini (Visudyne)	Degeneratiivinen liikittaisuus Silmänpohjan ikärappeuma (2000)
Lääke-vasta-aine konjugaatti	Trastutumabiemtansiini (Kadcyla)	HER2-positiivinen rintasyöpä (2013)

Kliinisessä käytössä olevat nanolääkkeet

Kliinisessä käytössä nykyisin olevat kohdenne-
tut kantajahiukkasiin perustuvat nanolääkkeet
kuuluvat ensimmäiseen sukupolveen ja edusta-
vat yksinkertaista mallia, jossa passiivinen koh-
dentaminen ohjaa niitä kohteeseensa. Lisäksi
Euroopassa on hyväksytty kolme lääke-vasta-
ainekonjugaattia (13). Yhdysvaltain elintar-
vike- ja lääkevirasto (FDA) on antanut luvan
noin sadan nanolääkkeen kaupallistamiseen ja
varannut yli 1,4 miljardia dollaria kansallisen
nanoteknologia-aloitteen käyttöön (18).

TAULUKKON 2 on listattu esimerkkejä EU:n
markkinoille hyväksytyistä nanolääkkeistä
(18). Toistaiseksi ehkäpä tunnetuin käytössä
oleva nanolääke on syöpälääke Caelyx (kaup-
panimi Yhdysvalloissa Doxil), joka koostuu
halkaisijaltaan noin 50–100 nm:n kokoisista
liposomeista, joihin on pakattu doksorubisiini-
a. Yksi liposomi sisältää noin 20 000 dokso-
rubisiinimolekyyliä. Doksorubisiini on erit-
täin myrkyllistä soluille, etenkin sydänsoluille.
Caelyx vähentää doksorubisiinin sydäntok-
sisuutta huomattavasti, ja liposomien koko
vähentää lääkeaineen päätymistä terveisiin

soluihin. Useita muitakin nanolääkkeitä on pre-
kliinisissä ja kliinisissä kokeissa, ja moni niistä
edustaa jo paljon kehittyneempää teknologiaa
verrattuna nykyisin kliinisessä käytössä oleviin
nanolääkkeisiin (**TAULUKKO 3**) (19).

Ongelmat ja tulevaisuudennäkymät

Nanomateriaalien mahdollisia haittavaikutuk-
sia ihmiskehossa ei ole täysin selvitetty. Näi-
den haittavaikutusten tutkimiseen on syntynyt
omaksi tieteenalaksi nanotoksikologia. Koh-
dennus ei koskaan toimi täydellisesti, ja vaikut-
tavia lääkkeitä päättyy myös väriin kehonosiin.
Lisäksi muun muassa kantajahiukkasten koolla,
muodolla, varauksella ja stabiiliudella (hiuk-
kasten kyky olla vuorovaikuttamatta muiden
aineiden kanssa) voi olla haitallisia vaikutuksia
kehossa.

Hiukkasten koko saattaa esimerkiksi aiheut-
taa nanolääkkeiden kertymisen kohteen lisäk-
si johonkin muuhun elimeen, ja positiivinen
pintavarauus voi johtaa nanokantajan kiinnitty-
miseen yleensä negatiivisesti varautuneisiin so-
luihin. Jos nanolääkkeet eivät ole stabiileja, ne
voivat kerääntyä yhteen ja muodostaa suurem-
pia hiukkasia, mikä muuttaa niiden kohdennus-

TAULUKKO 3. Esimerkkejä kliinisten kokeiden eri vaiheita läpäisseistä syövän hoitoon tarkoitetuista nanolääkkeistä. Lisätietoa löytää kliinisten kokeiden rekisteritunnuksesta (NCT-numero) internet-osoitteesta www.clinicaltrials.gov (19).

Nimi	Rakenne	Kehittäjä	Käyttöaihe	NCT-numero
Kliinisten kokeiden ensimmäisen vaiheen läpäisseet nanolääkkeet				
MBP-426 ¹	Transferriniiniligandilla kohdennettu liposomaalinen oksaliplatiini	Mebiopharm	Kiinteät kasvaimet	NCT00355888
MM-302	HER2-reseptoriin vasta-aineella kohdennettu liposomaalinen doksorubiini	Merrimack Pharmaceuticals	Rintasyöpä	NCT01304797
NK012	Misellaarinen SN-38	Nippon Kayaku	Kiinteät kasvaimet	NCT00542958
Kliinisten kokeiden toisen vaiheen läpäisseet nanolääkkeet				
NC-6004	Misellaarinen sisplatiini	NanoCarrier	Haimasyöpä	NCT00910741
Atu027	Liposomaalinen proteiinikinaasi N3 -siRNA	Silence Therapeutics	Haimasyöpä	NCT01808638
BIND-014	Eturauhasspesifinen solukalvoon kohdennettu dosetakselia sisältävä nanohiukkanen	Bind Therapeutics (Pfizerin hankkima)	Eturauhassyöpä Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä	NCT01812746 NCT02283320 NCT01792479
Kliinisten kokeiden kolmannen vaiheen läpäisseet nanolääkkeet				
Lipoplatin	Pegyloitu liposomaalinen sisplatiini	Regulon	Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä	NCT02702700
ThermoDox	Lämpövasteellinen liposomaalinen doksorubiini	Celsion	Hepatosellulaarinen karsinooma	NCT00617981
NBTRX3	Hafniumoksidinanohiukkanen	Nanobiotix	Sarkooma	NCT02379845

¹Tämän muodon osalta käynnissä on myös ensimmäisen vaiheen kliiniset kokeet gastrisen, gastroesofageaalisen ja esophageaaliseen adenokarsinooman hoidon osalta

siRNA = small interfering RNA

ominaisuuksia ja voi aiheuttaa jopa tukkeumia. Euroopassa nanomateriaalien turvallisuutta valvovat Euroopan tutkimusneuvosto ERC ja nanotoksikologiakeskus EURO-Nanotox, Yhdysvalloissa FDA (20).

Prekliinisissä tutkimuksissa nanolääkkeitä tutkitaan geneettisesti muunnelluilla jyrsijöillä, joihin on istutettu biologisesti kuolemattomien solulinjojen syöpäsoluja, jotka ovat aina samoja. Sitä vastoin ihmisessä syövät ovat heterogeenisiä potilaan ja syöpätyypin mukaan. Tästä seuraa epäohjonmukaisuutta nanolääkkeiden prekliinisten ja kliinisten kokeiden välillä (21). Sen lisäksi jyrsijämalleissa syöpäkasvaimet voivat kasvaa jopa 1 cm:n yhdessä viikossa, mikä ihmisen kehon kokoon suhteutettuna vastaisi 20 cm:n kasvua syöpäkasvaimessa. Tämän vuoksi jyrsijöiden syöpämalleissa kehittyvä erittäin huokoisia verisuonistoja, mikä ei aina vastaa tilannetta paljon hitaammin kasvavissa ihmisen syöpäkasvaimissa.

Ihmisille kehittyvissä syöpäkasvaimissa heterogeenisuus tarkoittaa sitä, että saman tyyppin syövät voivat olla eri ihmisillä erilaisia niin solujen rakenteen, pintareseptorien, aineenvai-

dunnan, liikkuvuuden, jakautumisnopeuden kuin etäpesäkkeiden muodostuskyvynkin osalta (22). Suurimmat passiivisesti kohdennettuihin nanolääkkeisiin liittyvät ongelmat ovatkin juuri eri ihmisten kasvainten heterogeenisuus ja se, etteivät ne kokonsa puolesta pääse tunkeutumaan tarpeeksi syvälle kasvaimen syöpäsolujen väleistä (23). Ratkaisuksi on ehdotettu noin 100 nm:n kokoisia nanohiukkasia, jotka kasvaimen tunkeuduttuaan hajoavat 10 nm:n kokoisiksi (23). Toisaalta eräässä tutkimuksessa todettiin, että paklitakselilla pakatuista passiivisesti kohdennetuista nanohiukkasista vain 0,6 % päätyi syöpäkudokseen. Tämä määrä voi kuulostaa pieneltä, mutta esimerkiksi suoneen annettavasta paklitakselista vain 0,2 % päätyi syöpäkudokseen (23). Nanohiukkaseen pakatun lääkeaineen todennäköisyys aiheuttaa haittavaikutuksia terveissä kudoksissa on myös huomattavasti pienempi kuin vapaan lääkemolekyylin.

Aktiivista kohdennusta voi haitata kohdennusligandien peittyminen proteiinikoronan alle, joka muodostuu nanohiukkasten ympärille muutamassa sekunnissa ruiskutuksen jäl-

keen (24). Lisäksi aktiivisesti kohdennettujen hiukkasten pinnan muokkaaminen ligandeilla heikentää niiden häiveominaisuuksia, mikä voi johtaa niiden ennenaikaiseen poistumiseen kehosta. Aktiivisesti kohdennettujen hiukkasten osalta suurin haaste liittyy kuitenkin mekanismeihin, joilla solut kuljettavat aineita sisällään. Usein nämä mekanismit, joita ei vielä tunneta tarpeeksi hyvin, aiheuttavat nanohiukkasen poistumisen kohdesolusta ennen kuin se on ehtinyt vapauttaa lääkkeensä (23).

Näiden ongelmien lisäksi nanolääkkeiden valmistuksessa voi olla useita työläitä ja monimutkaisia vaiheita, mikä suurentaa tuotantohintaa ja vaikeuttaa huomattavasti hoidon kaupallistamismahdollisuuksia. Jos ja kun nämä

ongelmat voidaan ratkaista, on kehittyneempien ja tehokkaampien uusien sukupolvien nanolääkkeiden saaminen sairaaloihin ja apteekkeihin mahdollista.

Lopuksi

Tavanomaisiin lääkkeisiin verrattuna nanolääkkeet edustavat erittäin lupaavaa uudenlaista hoitomuotoa, jolla voidaan kehittää syöpien ja muiden tautien seuraavan sukupolven hoitoja. Tulevina vuosina nanolääkkeet mahdollistavat paljon inhimillisempiä hoitoja ja ihmiskunnalle ehkäpä pidemmän ja terveellisemmän elämän. ■

ANTTI RAHIKKALA, TT, farmasian nanoteknologia, tutkijatohtori

Lääkettutkimusohjelma, farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto, farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto

HÉLDER A. SANTOS, TT, farmasian nanoteknologia, professori

Lääkettutkimusohjelma, farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto, farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto
Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE),
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Antti Rahikkala: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Capsamedix Oy, Slush Oy), muut sidonnaisuudet (Capsamedix Oy)
Santos Helder: Muut sidonnaisuudet (Capsamedix Oy)

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SUMMARY

Targeted nanomedicines for biomedical applications: how they can shape future healthcare?

Targeted nanomedicines combine carrier nanoparticles with drug molecules. Their advantage over traditional drugs is that they can transport drugs into the right tissues or cells and release their payloads only therein. Ideal nanomedicines are biocompatible and biodegradable. They can penetrate deep in the cancer tissue and be modified to allow attachment to specific target cells. The first generation of nanomedicines is already in the market, and the next generations are now in clinical trials.

KIRJALLISUUTTA

1. Riehemann K, Schneider S, Luger T, ym. Nanomedicine – challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed* 2009;48:872–97.
2. Wagner V, Dullaart A, Bock A-K, ym. The emerging nanomedicine landscape. *Nat Biotechnol* 2006;24:1211–7.
3. Rahikkala A, Pereira S, Figueiredo P, ym. Mesoporous silica nanoparticles for targeted and stimuli-responsive delivery of chemotherapeutics: a review. *Adv Healthc Mater* 2018;2:1800020.
4. Fontana F, Liu D, Hirvonen J, ym. Delivery of therapeutics with nanoparticles: what's new in cancer immunotherapy? *Nanomed Nanobiotechnol* 2017;9:e1421.
5. Zhou Y, Peng Z, Seven ES, ym. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *J Control Release* 2018;270:290–303.
6. Ahmadzada T, Reid G, McKenzie DR. Fundamentals of siRNA and miRNA therapeutics and a review of targeted nanoparticle delivery systems in breast cancer. *Biophys Rev* 2018;10:69–86.
7. Santos H, Mäkilä E, Airaksinen A, ym. Porous silicon nanoparticles for nanomedicine: preparation and biomedical applications. *Nanomedicine (Lond)* 2014;9: 535–54.
8. Bobo D, Robinson K, Islam J, ym. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharm Res* 2016;33:2373–87.
9. Locatelli E, Franchini M. Biodegradable PLGA-b-PEG polymeric nanoparticles: synthesis, properties, and nanomedical applications as drug delivery system. *J Nanopart Res* 2012;14:1316–33.
10. Balasubramanian V, Herranz-Blanco B, Almeida P, ym. Multifaceted polymersome platforms: spanning from self-assembly to drug delivery and protocells. *Prog Polym Sci* 2016;60:51–85.
11. Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:131–5.
12. Masatoshi M, Kimura N, Sato Y, ym. Advances in microfluidics for lipid nanoparticles and extracellular vesicles and applications in drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;128:84–100.
13. Johnston M, Scott C. Antibody conjugated nanoparticles as a novel form of antibody drug conjugate chemotherapy. *Drug Discov Today Technol* 2018;30:63–9.
14. Figueiredo P, Balasubramanian V, Shahbazi M, ym. Angiopep2-functionalized polymersomes for targeted doxorubicin delivery to glioblastoma cells. *Int J Pharm* 2016;511:794–803.
15. Martins J, D'Auria R, Liu D, ym. Engineered multifunctional albumin-decorated porous silicon nanoparticles for FcRn translocation of insulin. *Small* 2018;14: 1800462.
16. Ferreira M, Ranjan S, Kinnunen S, ym. Drug-loaded multifunctional nanoparticles targeted to the endocardial layer of the injured heart modulate hypertrophic signaling. *Small* 2017;13:1701276.
17. Fontana F, Shahbazi M, Liu D, ym. Multistaged nanovaccines based on porous silicon@acetalated dextran@cancer cell membrane for cancer immunotherapy. *Adv Mater* 2017;29:1603239.
18. Hafner A, Lovrić J, Lakoš GP, ym. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. *Int J Nanomed* 2014;9:1005–23.
19. Choi Y, Han HK. Nanomedicines: current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *J Pharmaceut Invest* 2018;48:43–60.
20. Singh AV, Laux P, Luch A, ym. Review of emerging concepts in nanotoxicology: opportunities and challenges for safer nanomaterial design. *Toxicol Mech Methods* 2019;29:378–87.
21. Choi S, Lin D, Gout P, ym. Lessons from patient-derived xenografts for better in vitro modeling of human cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;79–80:222–37.
22. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochem Biophys Acta* 2010;1805:105–17.
23. Rosenblum D, Joshi N, Tao W, ym. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* 2018;9:1410.
24. Xiao W, Gao H. The impact of protein corona on the behavior and targeting capability of nanoparticle-based delivery system. *Int J Pharm* 2018;552:328–39.