

Vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học - Giải pháp tiềm năng trong điều trị ung thư

Mai Ngọc Xuân Đạt^{1,2}, Nguyễn Trần Hạnh Vy^{1,2}, Đoàn Lê Hoàng Tân^{1,2,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học (B-PMO) gần đây được phát triển và trở thành ứng viên tiềm năng cho phân phối thuốc trúng đích. Trong bài báo này, nhóm nghiên cứu trình bày các nghiên cứu của chúng tôi trong thiết kế, tổng hợp và phát triển vật liệu B-PMO với khung hữu cơ phân hủy sinh học làm chất mang ứng dụng trong dẫn truyền thuốc ung thư. Điểm nổi bật của vật liệu là khả năng phân hủy sinh học do các liên kết hữu cơ có khả năng phân hủy đáp ứng các điều kiện đặc trưng tại các vị trí mô ung thư, giúp vật liệu được thải loại ra khỏi cơ thể, tránh tích tụ gây độc. Khả năng hấp thụ của vật liệu B-PMO vào mô hình ung thư spheroid và ức chế sự phát triển của khối u khi mang thuốc được chứng minh. Đặc biệt, vật liệu B-PMO mang thuốc ức chế sự phát triển của khối u trên mô hình trứng gà và giảm đáng kể tác dụng phụ của thuốc đối với các cơ quan của phôi gà. Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng mô hình trứng gà chứa khối u để đánh giá khả năng hấp phụ tế bào và ức chế sự phát triển khối u của vật liệu tải dược chất. Kết quả nghiên cứu và phát triển các vật liệu nano silica hữu cơ phân hủy sinh học (B-PMO) cho thấy tiềm năng ứng dụng của vật liệu trong điều trị ung thư.

Từ khóa: Vật liệu nano xốp, dẫn truyền thuốc, nano silica, phân hủy sinh học, điều trị ung thư trúng đích

GIỚI THIỆU

Theo báo cáo trên trang tin điện tử của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization, WHO), ung thư hiện là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, với gần 10 triệu ca tử vong được ghi nhận năm 2018¹. Số ca mắc mới được dự đoán sẽ tăng lên 25 triệu ca trong hai thập kỷ tới. Tại Việt Nam, thống kê có 182.563 ca mắc mới và 122.690 ca tử vong do ung thư (Theo Globocan 2020). Trong số các phương pháp điều trị ung thư hiện nay, phương pháp hóa trị thiếu tính chọn lọc đối các mô khối u dẫn đến phân phối thuốc không đặc hiệu và gây độc cho bệnh nhân.

Một trong những chiến lược hàng đầu là phát triển phương pháp phân phối thuốc với mục tiêu có khả năng vận chuyển hiệu quả các phân tử thuốc với liều lượng thích hợp đến đúng tế bào và mô cần điều trị. Ngoài ra, vật liệu mang phải có khả năng tương thích sinh học và giải phóng thuốc với vận tốc phù hợp². Những tiến bộ của công nghệ nano gần đây đã có tác động đáng kể đến phương pháp điều trị ung thư, dựa trên chiến lược trên^{3,4}. Nhiều loại hạt nano với đường kính từ 50-400 nm có khả năng phân phối thuốc kháng ung thư chính xác tới tế bào bệnh (Hình 1)⁵ như liposome, polymers, dendrimer, hạt nano silica xốp meso (mesoporous silica nanoparticles, MSN)⁶.

Trong số các loại hạt nano trên, MSN với các đặc tính tiên tiến đã được nghiên cứu và phát triển nhiều và được xem là một vật liệu thế hệ mới trong ứng dụng dẫn truyền và phân phối thuốc. Đây là một trong những vật liệu được nhiều nhóm nghiên cứu phát triển do diện tích bề mặt lớn, khả năng điều chỉnh kích thước và các thông số của lỗ xốp, chức năng hóa đơn giản⁷⁻¹⁰. Vật liệu này đã khắc phục được hạn chế lớn nhất của chất mang truyền thống là giải phóng thuốc không mong muốn trong suốt thời gian lưu thông. Nhờ khả năng chức năng hóa bề mặt, MSN có khả năng giữ thuốc hiệu quả trước khi đến vị trí khối u¹¹. MSN được tổng hợp bằng phương pháp sol-gel để tạo ra các hạt nano có kích thước đồng nhất. Sự bổ sung chất hoạt động bề mặt trong quá trình tổng hợp dẫn đến sự hình thành cấu trúc với nhiều lỗ xốp meso⁶. Quy trình thiết kế MSN có khả năng giải phóng thuốc có kiểm soát theo hai cách chính: i) Phương pháp “capping” hoặc “gating”: các phân tử hữu cơ hoặc polymer sẽ được gắn vào lỗ rỗng để ngăn sự giải phóng của các phân tử thuốc; ii) Phương pháp gắn các phân tử thuốc lên bề mặt của MSN thông qua kích thích-đáp ứng (stimuli-responsive), với hai loại kích thích-đáp ứng (pH thấp¹², điều kiện khử, enzyme và các phân tử sinh học) hoặc ngoại bào (ánh sáng¹³, từ trường, siêu âm⁶). Các MSN tương tác với các điều

¹Trung tâm Nghiên cứu Vật liệu Cấu trúc Nano và Phân tử (INOMAR), Đại học Quốc gia Tp. HCM, Việt Nam

²Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Đoàn Lê Hoàng Tân, Trung tâm Nghiên cứu Vật liệu Cấu trúc Nano và Phân tử (INOMAR), Đại học Quốc gia Tp. HCM, Việt Nam

Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: dlhtan@inomar.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 29-4-2022
- Ngày chấp nhận: 9-9-2022
- Ngày đăng: 14-10-2022

DOI: 10.32508/stdjhs.v3i2.509

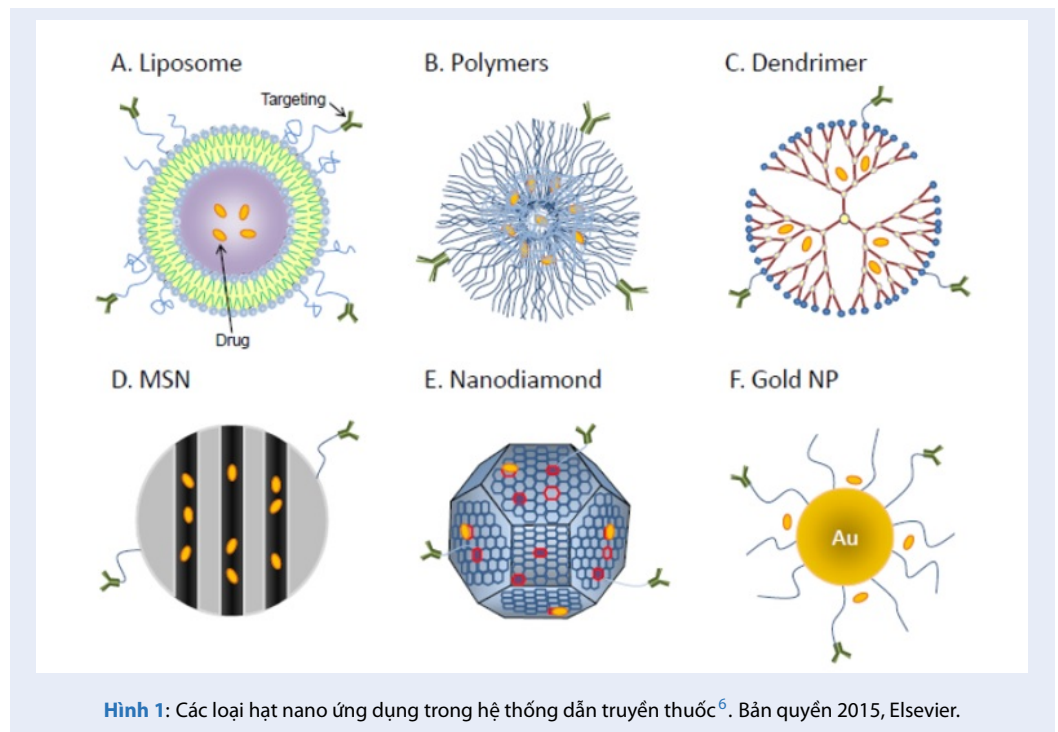


Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Đạt M N X, Vy N T H, Tân D L H. **Vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học - Giải pháp tiềm năng trong điều trị ung thư.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 3(2):415-426.



Hình 1: Các loại hạt nano ứng dụng trong hệ thống dẫn truyền thuốc⁶. Bản quyền 2015, Elsevier.

kiện trên và chủ động giải phóng thuốc kháng ung thư.

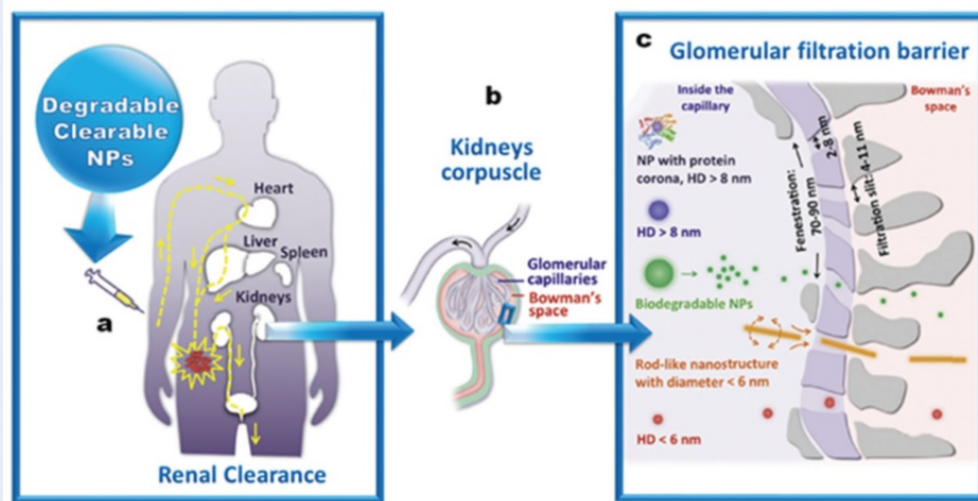
Ý tưởng sử dụng chất hoạt động bề mặt để tổng hợp MSN lần đầu tiên được sử dụng bởi Tiến sĩ Kazuyuki Kuroda vào năm 1988¹⁴. Năm 1992, phương pháp tương tự được công bố bởi công ty Mobile Corporation¹⁵. Từ đó, nhiều loại MSN được tổng hợp như silica hữu cơ (organosilica) và silica hữu cơ xếp tuần hoàn (periodic mesoporous organosilica, PMO) chứa thành phần hữu cơ¹⁶. So với các loại MSN khác, PMO có khả năng tải thuốc không cần khóa lỗ xốp, đồng thời hiệu quả hấp thu và giải phóng vẫn cao do tương tác với các thành phần nhóm chức trong cấu trúc.

Một trong những đặc tính quan trọng cần được xem xét khi ứng dụng vào điều trị lâm sàng là khả năng phân hủy sinh học của vật liệu mang¹⁷. Một số loại hạt nano có khả năng thải loại qua đường nước tiểu bởi thận mặc dù không phân hủy sinh học. Tuy nhiên, kích thước hạt phải nhỏ hơn 6 nm để có thể hấp thụ tự nhiên thông qua thận (Hình 2)¹⁸. Ngược lại, các hạt nano có kích thước lớn hơn 10 nm dễ bị hấp thụ bởi gan và lá lách, tăng khả năng gây độc cho cơ thể¹⁹. Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ yêu cầu các tác nhân được tiêm vào phải được thải loại hoàn toàn trong khoảng thời gian nhất định²⁰. So với vật liệu không phân hủy, các vật liệu nano phân hủy sinh học được ưu tiên sử dụng do tính tương thích sinh học cao và ít tích tụ sinh học hơn²¹. Do đó, bên

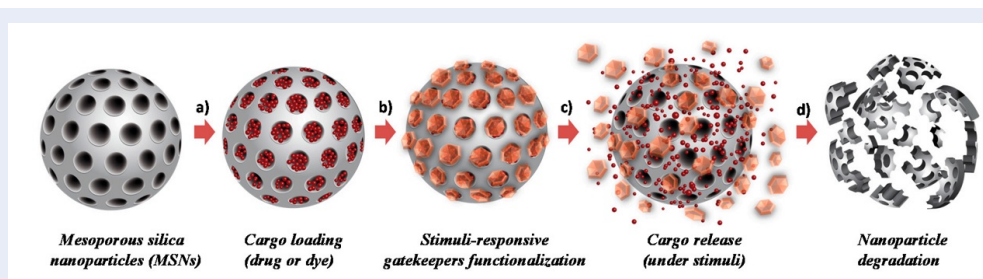
cạnh hiệu quả tải và phân phối thuốc đến đúng tế bào mục tiêu, khả năng phân hủy sinh học của hạt nano mang thuốc trong điều kiện sinh lý là yếu tố tiên quyết quan trọng cần nghiên cứu để đưa vào ứng dụng trong điều trị lâm sàng.

Vật liệu nano mang đáp ứng sinh học mới nhằm giải phóng thuốc đáp ứng với các tín hiệu nội bào, đặc biệt là pH axit và khả năng oxy hóa khử nhận được nhiều sự quan tâm (Hình 3)²²⁻²⁴. Các chất mang nano nhạy pH thường được thiết kế để phá vỡ các chất mang và giải phóng thuốc trong các khoang nội sinh và/hoặc lysosomal với các giá trị pH tương ứng 5,5 và 4,5. Các chất mang đáp ứng oxy hóa khử chủ yếu nhằm giải phóng thuốc trong cytosol chứa glutathione (GSH) tripeptide cao gấp 2-3 lần (khoảng 2-10 mM) dịch ngoại bào (khoảng 2-20 M).

Trên Thế giới, rất nhiều loại MSN và PMO đã được tiến hành nghiên cứu. Tuy nhiên, số lượng công trình nghiên cứu về khả năng phân hủy sinh học của chúng (vật liệu B-PMO) còn hạn chế với chỉ một số nghiên cứu được công bố trong những năm gần đây (Bảng 1). Ở Việt Nam, các nghiên cứu về vật liệu nano silica ứng dụng trong y sinh đã bắt đầu phát triển trong những năm gần đây, tuy nhiên chưa có công trình nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano silica phân hủy sinh học dựa trên cấu nối peptide hay disulfide. Một trong những công trình tiêu biểu về nano silica là công trình nghiên cứu của Tạ Thị Kiều Hạnh



Hình 2: Hạt nano phân hủy sinh học và thải loại qua thận – vật liệu lý tưởng cho liệu pháp trúng đích ứng dụng trong lâm sàng. Các hạt nano đặc trưng sẽ đến đúng các tế bào bệnh trong khi các phân tử không mục tiêu sẽ nhanh chóng thoát khỏi cơ thể thông qua hệ tiết niệu, sự lọc của cầu thận ở kích thước nano tạo thuận lợi cho việc loại bỏ các sản phẩm phân hủy sinh học của hạt nano nhỏ hơn 6 nm¹⁸. Bản quyền 2013, Elsevier.



Hình 3: Mô hình hạt vật liệu nano silica xốp meso lý tưởng²⁵. Bản quyền 2020, Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

Bảng 1: Một số nghiên cứu về khả năng phân hủy của vật liệu chứa cầu nối hữu cơ có khả năng phân hủy sinh học.

Vật liệu	Cầu nối hữu cơ	Dược chất	Đáp ứng/ Kích thích	Thử nghiệm	Nguồn
Nanorods nanosphere	- Ethylene-bis(propyl)disulfide	Doxorubicin	pH	In vitro	26
Nano silica hình xuyên	Đoạn peptide ngắn	Doxorubicin	enzyme peptidase	In vitro	27
CuS@PMOs	1,4-Bis(trimethoxysilyl)propane tetrasulfide	Doxorubicin	GSH	In vivo	28
Cys PMO	Disulfide	Doxorubicin	pH, GSH	In vitro	29
PMO-NH2	1,2-bis(trimethoxysilyl)ethane	Doxorubicin	PH	In vitro	30
CuS@PMOs-PEG/Nanosheets	Thioether	Doxorubicin	pH/Laser	In vitro	31

và cộng sự, Khoa Khoa học Vật liệu, ĐH Khoa học Tự nhiên TP.HCM. Silica được phủ lên cấu trúc hạt nano sắt từ (Fe_3O_4) và chức năng hóa bề mặt với 3-glycisoxypropyltrimethoxysilane (GPS) và 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI). Các hạt nano được khảo sát khả năng liên kết với protein BSA, pA/G và kháng thể $\alpha\text{T IgG}$ ³².

Do sở hữu những đặc tính ưu việt, nhóm nghiên cứu lựa chọn phát triển các vật liệu B-PMO sử dụng làm chất mang các phân tử thuốc kháng ung thư. Từ những ưu và nhược điểm của vật liệu PMO so với các vật liệu nano khác (Bảng 2), đây sẽ là hướng tiếp cận mới và triển vọng giúp tối ưu hóa hiệu quả của thuốc và giảm tác dụng phụ của thuốc.

TỔNG HỢP VẬT LIỆU NANO SILICA XỐP CHỨA LIÊN KẾT TETRASULFIDE PHÂN HỦY SINH HỌC

Vật liệu B-PMO có thể phân hủy trong các hệ thống sinh học nhờ vào các cấu trúc nối hữu cơ phân hủy sinh học giữa hai nguyên tử silicon. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu và phát triển vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học theo phương pháp sol-gel. Vật liệu được tổng hợp từ hai tiền chất silica hữu cơ trong đó có tiền chất chứa cấu trúc nối tetrasulfide. Cấu trúc tetrasulfide được kết hợp với các silane chứa cấu trúc nối ethan (C-C) tạo vật liệu E4S và nhóm chức phenylen tạo vật liệu P4S. Thí nghiệm được tiến hành trong dung dịch kiềm với tác nhân tạo lỗ xốp (cetrimonium bromide, CTAB). Các vật liệu có thể được tổng hợp lượng lớn, phù hợp với quy mô công nghiệp. Ngoài ra, vật liệu nano silica vô cơ cũng được sử dụng để so sánh các tính chất với các vật liệu B-PMO³³.

Các vật liệu tổng hợp được có hình dạng cầu, kích thước đồng đều. Sự thay đổi nồng độ xúc tác kiềm trong phản ứng giúp thay đổi kích thước của vật liệu tạo thành. Kích thước của vật liệu dao động từ 250 – 50 nm³⁴. Các kích thước này phù hợp làm các chất mang, giúp cho vật liệu được vận chuyển và hấp thụ hiệu quả vào khối u^{35,36}. Các vật liệu B-PMO cũng cho thấy khả năng gây độc tính cho tế bào ung thư nhưng không gây hại tế bào thường^{33,37} (Bảng 3).

KHẢ NĂNG PHÂN HỦY SINH HỌC IN VITRO – TÍNH CHẤT NỔ BẬT GIÚP ĐẢM BẢO TÍNH AN TOÀN TRONG ỨNG DỤNG CỦA VẬT LIỆU

Sự phân hủy của vật liệu giúp tối ưu và tăng tiềm năng ứng dụng của vật liệu: sau khi giải phóng các phân tử thuốc, vật liệu được phân hủy và thải loại ra khỏi cơ thể theo đường tiết niệu, tránh sự tích tụ gây độc cho cơ thể.

Chúng tôi tiến hành khảo sát khả năng phân hủy sinh học *in vitro* của các vật liệu trong dung dịch đệm phosphat (PBS) có bổ sung glutathione với nồng độ 10 mM, mô phỏng nồng độ GSH tại vùng mô ung thư. Kết quả phân tích kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) cho thấy, hình dạng cầu của vật liệu phân rã dần theo thời gian. Đối với vật liệu E4S, hạt vật liệu bắt đầu phân hủy ở ngày đầu tiên. Vật liệu cầu ban đầu được ghi nhận ở dạng cấu trúc san hô. Sau 3 ngày, vật liệu phân rã thành các mảnh nhỏ có kích thước từ 10-20 nm. Sau 7 ngày, các hạt vật liệu bị phân hủy hoàn toàn, không ghi nhận được các mảnh phân rã (Hình 4).

Tương tự như E4S, vật liệu P4S cũng có khả năng phân hủy và loại bỏ khỏi cơ thể do sự hiện diện của các cấu trúc nối hữu cơ tetrasulfide. Các hạt P4S hình cầu phân hủy dần (Hình 5). Sau năm ngày xử lý với GSH, các hạt vật liệu với kích thước 100 nm đã phân hủy thành các mảnh 20-25 nm. Những mảnh này được quan sát rõ ràng và liên tục phân hủy theo thời gian giữa các ngày 7-10. Các vật liệu phân hủy hoàn toàn sau 14 ngày. So với vật liệu E4S, P4S cần nhiều thời gian hơn để phân hủy hoàn toàn³³.

Ngược lại, vật liệu silica vô cơ MSN được tổng hợp từ tiền chất TEOS được chứng minh bền và không phân hủy trong cùng điều kiện do các liên kết Si-O-Si bền trong cấu trúc xốp (Hình 6). Như vậy, hai vật liệu B-PMO chứa cấu trúc nối hữu cơ tetrasulfide với các khoảng thời gian phân hủy khác nhau sẽ thích hợp với các mục đích điều trị khác nhau cho các loại ung thư³³.

KHẢ NĂNG TẢI CÁC DƯỢC CHẤT CORDYCEPIN CỦA VẬT LIỆU

Cordycepin có nhiều tác dụng dược lý, nhưng có độ hòa tan thấp trong nước ở nhiệt độ phòng và chuyển hóa nhanh chóng trong huyết tương. Ngoài ra, cordycepin tích điện âm không thể đi qua màng tế bào và dẫn đến việc tế bào hấp thụ không hiệu quả^{40,41}. Do đó, cần phải sử dụng chất mang để bảo vệ cấu trúc và nâng cao tác dụng dược lý của cordycepin. Chúng tôi tiến hành khảo sát tải cordycepin trên các loại vật liệu. Kết quả phân tích cho thấy khả năng tải khác nhau với các loại hạt nano khác nhau³³. Các vật liệu B-PMO có khả năng tải cao đạt 755,02 mg/g (vật liệu E4S) và 731,52 mg/g (vật liệu P4S). Vật liệu silica vô cơ MSN có khả năng tải thấp hơn, đạt 617,52 mg/g (Bảng 4). Các khả năng tải khác nhau là do sự tương tác mạnh mẽ giữa các phân tử cordycepin với các phân tử hữu cơ trong cấu trúc xốp của các hạt nano chứa cấu trúc tetrasulfide và các thành phần hữu cơ khác như nhóm phenylen, cấu trúc ethan. Hơn nữa, vật liệu E4S có diện tích bề mặt riêng cao hơn và thể tích lỗ rỗng lớn hơn cho phép khả năng chịu tải cao hơn so với P4S.

Bảng 2: Ưu điểm và nhược điểm của vật liệu B-PMO so với các vật liệu nano khác

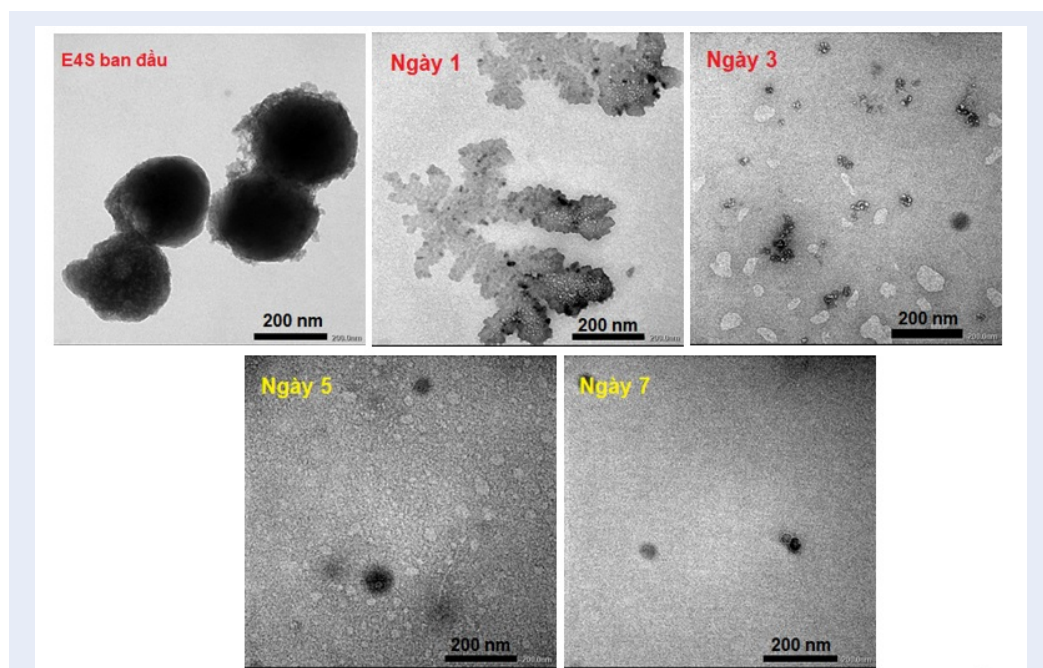
Ưu điểm	Nhược điểm
<ul style="list-style-type: none"> - Có khả năng phân hủy được - Diện tích bề mặt lớn - Dễ dàng chức năng hóa bề mặt để phù hợp nhu cầu - Có thể kiểm soát giải phóng thuốc 	<ul style="list-style-type: none"> - Cần lựa chọn cấu nối hữu cơ hợp lý để có thể phân hủy và phân bố đồng nhất trong cấu trúc.

Bảng 3: Các công trình nghiên cứu của nhóm về vật liệu B-PMO

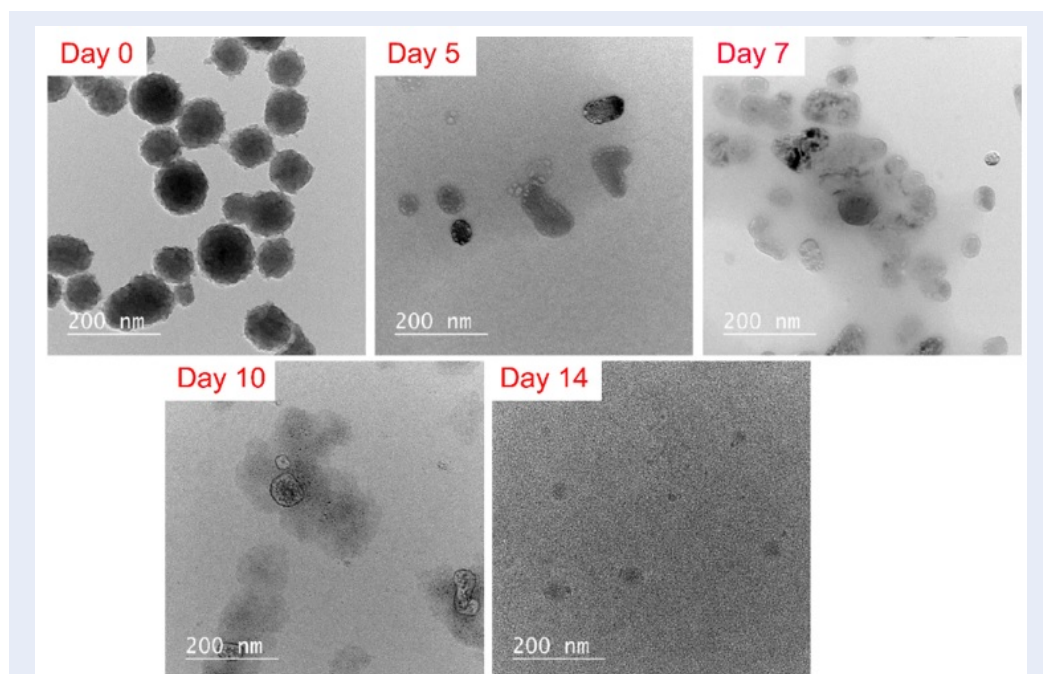
STT	Nội dung nghiên cứu	Kết quả	Nguồn
1	<ul style="list-style-type: none"> - E4S có/không có gắn RBITC tải daunorubicin (DNR). - Thử nghiệm trên mô hình spheroid 3D của tế bào ung thư buồng trứng người và mô hình trứng gà chứa tế bào ung thư hình thành trên màng CAM. 	<ul style="list-style-type: none"> - E4S đi vào các khối u hình cầu một cách hiệu quả và ức chế sự phát triển của khối u. - Tiêm tĩnh mạch E4S@ DNR giúp loại bỏ khối u buồng trứng trên mô hình trứng gà. 	38
2	<ul style="list-style-type: none"> - Ảnh hưởng của các điều kiện tổng hợp đến kích thước hạt và độ xốp của vật liệu. - Khảo sát khả năng tải curcumin của E4S với các kích thước khác nhau. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lượng chất xúc tác kiềm có ảnh hưởng đến kích thước hạt của vật liệu. - Hạt nhỏ nhất cho thấy khả năng tải curcumin cao nhất. 	34
3	<ul style="list-style-type: none"> - Khảo sát khả năng tự phân hủy của E4S trong PBS chứa glutathione. - Khảo sát khả năng tải cordycepin (Cor) của E4S với các nồng độ và dung môi khác nhau. - Khảo sát khả năng giải phóng cordycepin ở nồng độ pH khác nhau. - Khảo sát độc tính tế bào với dòng tế bào ung thư dạ dày (AGS) và ung thư phổi (A549). 	<ul style="list-style-type: none"> - E4S phân hủy hoàn toàn sau 7 ngày. - Giải phóng cordycepin nhiều ở pH 5,5 trong 1 giờ đầu tiên và chậm dần sau đó. - E4S@Cor gây độc cả 2 dòng tế bào ung thư. 	37
4	<ul style="list-style-type: none"> - Khảo sát khả năng tự phân hủy của P4S, E4S và MSN. - Khảo sát khả năng tải và giải phóng cordycepin của vật liệu P4S, E4S và MSN. - Khảo sát độc tính tế bào với dòng tế bào nội mô (BAEC) và tế bào ung thư gan (HepG2) của vật liệu P4S@Cor. 	<ul style="list-style-type: none"> - P4S phân hủy sau 2 tuần, E4S nhanh hơn và MSN không phân hủy. - P4S@Cor không gây độc cho tế bào thường BAEC nhưng vẫn gây độc cho tế bào ung thư gan HepG2. 	33

Bảng 4: Đặc tính xốp và khả năng tải cordycepin của các vật liệu nano silica xốp

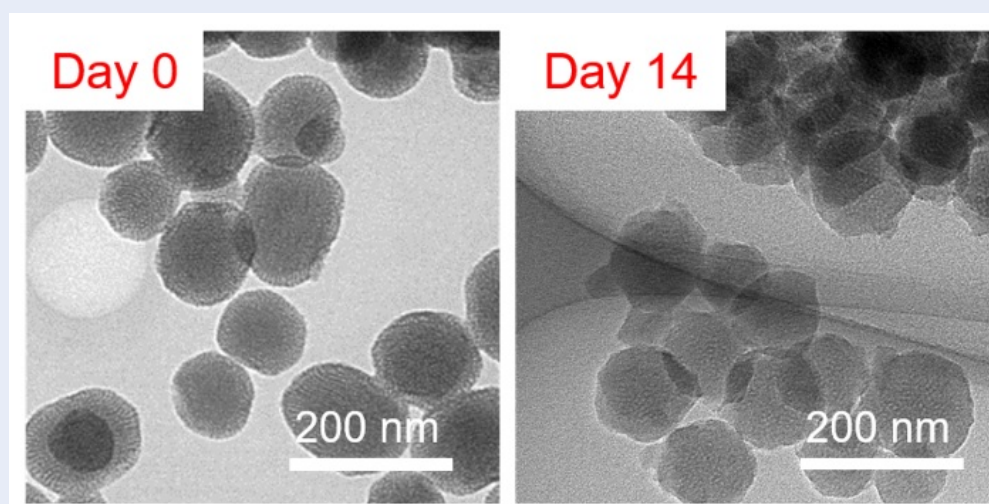
Vật liệu	Đường kính lỗ xốp (nm)	Thể tích lỗ xốp (cc.g ⁻¹)	Diện tích bề mặt (m ² .g ⁻¹)	Khả năng tải cordycepin (mg.g ⁻¹)
E4S	3.56	1.343	786.312	755.02
MSN	3.17	0.988	845.608	617.52
P4S	3.34	1.127	732.379	731.52



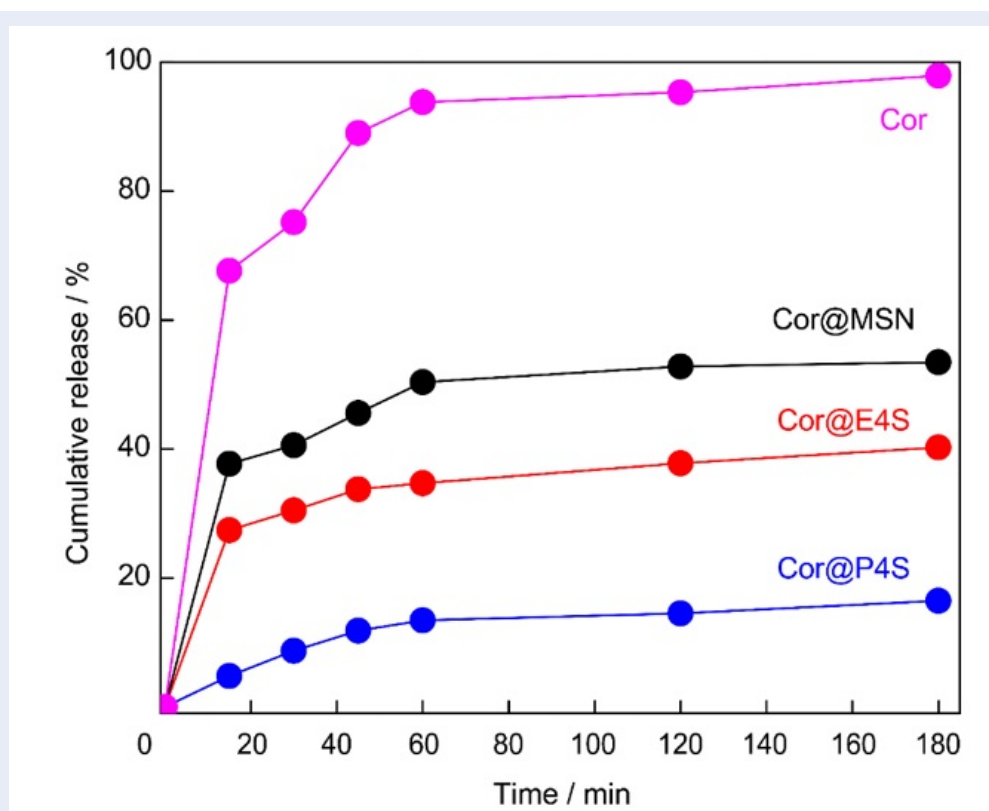
Hình 4: Ảnh TEM vật liệu E4S sau thí nghiệm phân hủy *in vitro* trong dung dịch đệm phosphat PBS chứa glutathione (Nồng độ: 10 mM)³⁹. Bản quyền 2020, European Chemical Societies.



Hình 5: Phân hủy sinh học *in vitro* của vật liệu P4S trong môi trường khử (PBS có bổ sung GSH (10 mM))³³. Bản quyền 2021, Elsevier.



Hình 6: Phân hủy sinh học *in vitro* của vật liệu MSNs trong môi trường khử (PBS có bổ sung GSH (10 mM))³³. Bản quyền 2021, Elsevier.



Hình 7: Khả năng giải phóng cordycepin *in vitro* của các hệ vật liệu tải cordycepin trong dung dịch pH 5,5³³. Bản quyền 2021, Elsevier.

Trong các dung dịch pH 5,5, khả năng giải phóng cordycepin *in vitro* của các vật liệu khác nhau³³. Trong 30 phút đầu tiên, lượng lớn cordycepin được giải phóng từ E4S và MSN trong khi một lượng nhỏ được giải phóng từ các hạt vật liệu P4S. Lượng được chất được giải phóng từ E4S và MSN cao hơn đáng kể so với P4S sau ba giờ (Hình 7). Đặc biệt hơn, tốc độ giải phóng cordycepin từ P4S chậm hơn và ổn định hơn so với E4S và MSN và có thể liên quan đến sự tương tác mạnh giữa các vòng thơm trong cấu trúc P4S với vòng thơm của cordycepin. Ngoài ra, cordycepin tương tác yếu với các hạt E4S hữu cơ và MSN vô cơ, dẫn đến tốc độ giải phóng cao hơn. Kết quả là P4S có tốc độ giải phóng được chất bền vững hơn so với E4S và MSN. Với các đặc tính trên, các vật liệu có thể được lựa chọn và sử dụng tùy thuộc vào các yêu cầu khác nhau trong điều trị.

KHẢ NĂNG HẤP THỤ VÀO KHỐI U VÀ ỨC CHẾ SỰ PHÁT TRIỂN CỦA KHỐI U CỦA VẬT LIỆU TRÊN CÁC MÔ HÌNH SPHEROID 3D VÀ PHÂN BỐ SINH HỌC CỦA VẬT LIỆU CỦA HẠT NANO TRÊN MÔ HÌNH TRỨNG GÀ

Để đánh giá khả năng tương tác của vật liệu và vật liệu tải thuốc trong hệ thống sinh học. Nhóm nghiên cứu sử dụng mô hình spheroid 3D của tế bào ung thư buồng trứng người (human ovarian carcinoma, OVCAR8) và tiến hành thí nghiệm sử dụng vật liệu E4S (Hình 8). Protein huỳnh quang xanh thể hiện cho tế bào ung thư RBITC được gắn vào vật liệu E4S thông qua liên kết cộng hóa trị của các phân tử RBITC với nhóm amino của (3-aminopropyl)triethoxysilane (APTES)³² để theo dõi phân bố của vật liệu sử dụng kính hiển vi đồng tiêu. Kết quả cho thấy, vật liệu hấp thụ hiệu quả vào bên trong cấu trúc của spheroid³⁹. Mô hình trứng gà chứa tế bào ung thư hình thành trên màng CAM (chick chorioallantoic membrane) được sử dụng để khảo sát sự phân bố *in vivo* của vật liệu (Hình 9). Đây là mô hình *in vivo* mới đạt hiệu quả về thời gian và chi phí. Vật liệu E4S mang chứa huỳnh quang RBITC được tiêm vào mô hình trứng gà, các bộ phận của phôi và khối u được thu nhận và quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang và kính hiển vi đồng tiêu. Kích thước và diện tích âm của vật liệu giúp cho vật liệu hấp thụ hiệu quả tại khối u và không phân bố tại các cơ quan khác của phôi gà. Sự dẫn truyền hiệu quả trên tuân theo hiệu ứng tăng tính thấm và duy trì (enhanced permeability and retention, EPR). Sự ưu việt của vật liệu được chứng minh khi so sánh với các phân tử thuốc tự do (doxorubicin và daunorubicin) khi được tiêm vào mô hình trứng gà³⁹. Các phân tử

thuốc tự do, các phân tử thuốc được ghi nhận ở khối u và đặc biệt ở các cơ quan khác của phôi gà như gan, thận, phổi, dạ dày. Tương tự như các hạt nano, các vật liệu mang các phân tử thuốc chỉ ghi nhận tại vị trí khối u chứng minh khả năng phân phối trúng đích của vật liệu.

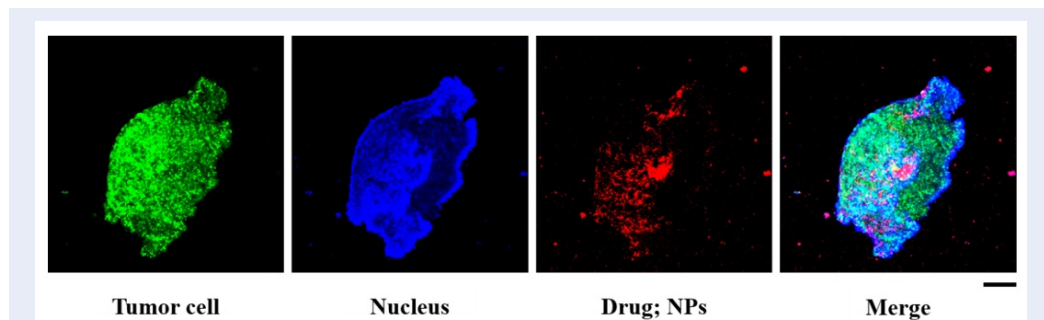
Sau khi tải các phân tử thuốc, chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng tiêu diệt tế bào ung thư của vật liệu E4S mang thuốc. Các vật liệu E4S mang thuốc được tiêm vào mô hình spheroid và trứng gà. Sau một tuần, thể tích của spheroid giảm 51,1% so với kích thước ban đầu. Trong khi đó, thuốc daunorubicin tự do chỉ làm giảm thể tích khối u 10,6%. Ngược lại, vật liệu nano silica E4S không ức chế sự phát triển của khối u. Kết quả tương tự cũng ghi nhận được đối với khối u trên mô hình trứng gà. Khi tiêm vật liệu tải thuốc, thể tích của khối u giảm đến 95%, chứng tỏ hiệu quả dẫn truyền trúng đích và giải phóng các phân tử thuốc tại vị trí khối u. Đồng thời, các cơ quan của phôi gà như phổi, tim không bị ảnh hưởng khi các phân tử thuốc được vận chuyển bằng vật liệu mang (Hình 10).

KẾT LUẬN

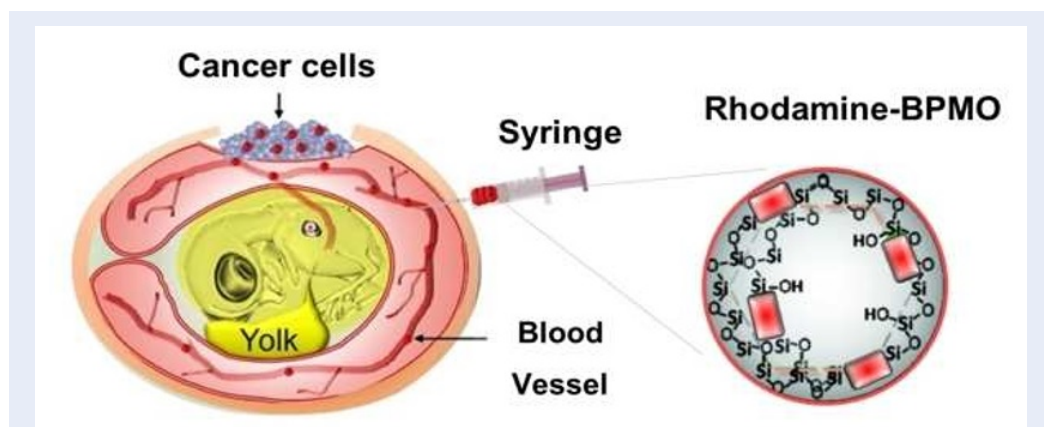
Sự ra đời và phát triển của vật liệu nano silica xốp trong dẫn truyền thuốc đã mở ra hướng tiếp cận mới trong điều trị ung thư. Vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học (B-PMO) được tổng hợp từ các nguồn silane hữu cơ có khả năng phân hủy sinh học khi đáp ứng với các điều kiện đặc trưng tại vị trí mô ung thư. Kết quả khảo sát khả năng phân hủy chứng minh vật liệu B-PMO có khả năng phân hủy trong môi trường có chứa glutathione với nồng độ đặc trưng tại vùng mô ung thư. Đặc tính nổi bật này giúp vật liệu B-PMO có thể giảm độc tính khi tiêm vào cơ thể. Diện tích bề mặt và kích thước phù hợp giúp cho vật liệu hấp thụ hiệu quả và đúng mục tiêu tại vị trí khối u. Các phân tử thuốc có thể sẽ được giải phóng đặc hiệu và tối ưu được tính, tránh lãng phí và không gây tác dụng phụ cho cơ thể. Với các đặc điểm nổi bật trên, chúng tôi tin rằng, vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học là vật liệu tiềm năng trong điều trị ung thư trong tương lai. Trong tương lai, chúng tôi sẽ tiếp tục phát triển vật liệu nano silica xốp phân hủy sinh học dựa trên các tiền chất hữu cơ khác. Hơn nữa, các vật liệu B-PMO có thể được chức năng hóa bề mặt với các thành phần đặc biệt để đạt hiệu quả tối ưu trong tải được chất và giải phóng được chất. Đặc biệt, các vật liệu B-PMO sẽ được thử nghiệm trên các mô hình sinh học *in vivo* như mô hình cá ngựa vằn hoặc mô hình chuột.

LỜI CẢM ƠN

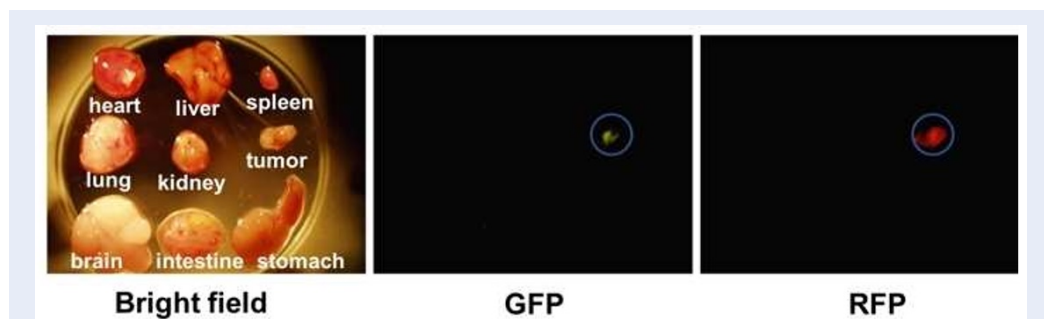
Chúng tôi chân thành cảm ơn Đại học Quốc gia Tp.HCM đã tài trợ nghiên cứu trong dự án mã số VNU-B 562-2021-50-01



Hình 8: Ảnh hiển vi đồng tiêu của khối spheroid của tế bào ung thư được hình thành trong mô hình trứng gà sau khi tiêm mạch máu với DNR/E4S có/không có chứa RBITC³⁹. Bản quyền 2020, European Chemical Societies.



Hình 9: Vật liệu E4S chứa huỳnh quang RBITC được tiêm vào mô hình trứng gà³⁹. Bản quyền 2020, European Chemical Societies.



Hình 10: Ảnh khối u và các cơ quan gà được chụp bằng kính hiển vi huỳnh quang³⁹. Bản quyền 2020, European Chemical Societies.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có mâu thuẫn quyền lợi, không xung đột lợi ích liên quan đến bài tổng quan này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Tác giả Mai Ngọc Xuân Đạt, Nguyễn Trần Hạnh Vy: soạn thảo bài tổng quan. Tác giả Đoàn Lê Hoàng Tân: cố vấn chuyên môn và chịu trách nhiệm về nội dung. Tác giả Mai Ngọc Xuân Đạt, Nguyễn Trần Hạnh Vy có đóng góp như nhau trong bài báo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53;PMID: 30350310. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
2. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu C-W, Lin VS-Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(11):1278-88;PMID: 18514969. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>.
3. Estanqueiro M, Amaral MH, Conceição J, Lobo JMS. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. 2015;126:631-48;PMID: 25591851. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.12.041>.
4. Poon W, Zhang X, Nadeau J. Nanoparticle drug formulations for cancer diagnosis and treatment. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 2014;19(3-4);PMID: 25271432. Available from: <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2014011563>.
5. Raju GSR, Benton L, Pavitra E, Yu JS. Multifunctional nanoparticles: recent progress in cancer therapeutics. *Chemical communications*. 2015;51(68):13248-59;PMID: 26234539. Available from: <https://doi.org/10.1039/C5CC04643B>.
6. Mekar H, Lu J, Tamanoi F. Development of mesoporous silica-based nanoparticles with controlled release capability for cancer therapy. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;95:40-9.
7. Rühle B, Saint-Cricq P, Zink JI. Externally controlled nanomachines on mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications. *ChemPhysChem*. 2016;17(12):1769-79.
8. Argyo C, Weiss V, Bräuchle C, Bein T. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as a universal platform for drug delivery. *Chemistry of materials*. 2014;26(1):435-51; Available from: <https://doi.org/10.1021/cm402592t>.
9. Mai WX, Meng H. Mesoporous silica nanoparticles: a multifunctional nano therapeutic system. *Integrative Biology*. 2013;5(1):19-28;PMID: 23042147. Available from: <https://doi.org/10.1039/c2ib20137b>.
10. Zhang Q, Wang X, Li PZ, Nguyen KT, Wang XJ, Luo Z, et al. Biocompatible, uniform, and redispersible mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted drug delivery in vivo. *Advanced Functional Materials*. 2014;24(17):2450-61; Available from: <https://doi.org/10.1002/adfm.201302988>.
11. Simovic S, Ghouchi-Eskandar N, Moom Sinn A, Losic D, A Prestidge C. Silica materials in drug delivery applications. *Current drug discovery technologies*. 2011;8(3):250-68;PMID: 21291408. Available from: <https://doi.org/10.2174/157016311796799026>.
12. Park C, Oh K, Lee SC, Kim C. Controlled release of guest molecules from mesoporous silica particles based on a pH-responsive polypseudorotaxane motif. *Angewandte Chemie International Edition*. 2007;46(9):1455-7;PMID: 17221893. Available from: <https://doi.org/10.1002/anie.200603404>.
13. Aznar E, Marcos MD, Martinez-Manez R, Sancenón F, Soto J, Amorós P, et al. pH-and photo-switched release of guest molecules from mesoporous silica supports. *Journal of the American Chemical Society*. 2009;131(19):6833-43;PMID: 19402643. Available from: <https://doi.org/10.1021/ja810011p>.
14. Inagaki S, Fukushima Y, Kuroda K. Synthesis of highly ordered mesoporous materials from a layered polysilicate. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1993(8):680-2; Available from: <https://doi.org/10.1039/c39930000680>.
15. Kresge aC, Leonowicz M, Roth WJ, Vartuli J, Beck J. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *nature*. 1992;359(6397):710-2; Available from: <https://doi.org/10.1038/359710a0>.
16. Haffer S, Tiemann M, Fröba M. Periodic mesoporous organosilica (PMO) materials with uniform spherical core-shell structure. *Chemistry-A European Journal*. 2010;16(34):10447-52;PMID: 20648490. Available from: <https://doi.org/10.1002/chem.201000643>.
17. Yu M, Zheng J. Clearance pathways and tumor targeting of imaging nanoparticles. *ACS nano*. 2015;9(7):6655-74;PMID: 26149184. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b01320>.
18. Liu J, Yu M, Zhou C, Zheng J. Renal clearable inorganic nanoparticles: a new frontier of bionanotechnology. *Materials Today*. 2013;16(12):477-86; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2013.11.003>.
19. Eherding EB, Chen F, Cai W. Biodegradable and renal clearable inorganic nanoparticles. *Advanced Science*. 2016;3(2):1500223;PMID: 27429897. Available from: <https://doi.org/10.1002/advs.201500223>.
20. Soo Choi H, Liu W, Misra P, Tanaka E, Zimmer JP, Itty Ipe B, et al. Renal clearance of quantum dots. *Nature biotechnology*. 2007;25(10):1165-70;PMID: 17891134. Available from: <https://doi.org/10.1038/nbt1340>.
21. Croissant JG, Fatieiev Y, Khashab NM. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles. *Advanced materials*. 2017;29(9):1604634;PMID: 28084658. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201604634>.
22. Rijcken C, Soga O, Hennink W, Van Nostrum C. Triggered destabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: an attractive tool for drug delivery. *Journal of controlled release*. 2007;120(3):131-48;PMID: 17582642. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.03.023>.
23. Meng F, Zhong Z, Feijen J. Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery. *Biomacromolecules*. 2009;10(2):197-209;PMID: 19123775. Available from: <https://doi.org/10.1021/bm801127d>.
24. Torchilin V. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;71(3):431-44;PMID: 18977297. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.026>.
25. Poscher V, Salinas Y. Trends in Degradable Mesoporous Organosilica-Based Nanomaterials for Controlling Drug Delivery: A Mini Review. *Materials*. 2020;13(17);PMID: 32825140. Available from: <https://doi.org/10.3390/ma13173668>.
26. Croissant J, Cattoën X, Man MWC, Gallud A, Raehm L, Trens P, et al. Biodegradable ethylene-bis (Propyl) disulfide-based periodic mesoporous organosilica nanorods and nanospheres for efficient in-vitro drug delivery. *Advanced Materials*. 2014;26(35):6174-80;PMID: 25042639. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201401931>.
27. Maggini L, Travaglini L, Cabrera I, Castro-Hartmann P, De Cola L. Biodegradable peptide-silica nanodons. *Chemistry-A European Journal*. 2016;22(11):3697-703;PMID: 26880470. Available from: <https://doi.org/10.1002/chem.201504605>.
28. Lu N, Huang P, Fan W, Wang Z, Liu Y, Wang S, et al. Tri-stimuli-responsive biodegradable theranostics for mild hyperthermia enhanced chemotherapy. *Biomaterials*. 2017;126:39-48;PMID: 28254692. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.02.025>.
29. Rao KM, Parambadath S, Kumar A, Ha C-S, Han SS. Tunable Intracellular Degradable Periodic Mesoporous Organosilica Hy-

- brid Nanoparticles for Doxorubicin Drug Delivery in Cancer Cells. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018;4(1):175-83;PMID: 33418687. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.7b00558>.
30. Motealleh A, De Marco R, Kehr NS. Stimuli-responsive local drug molecule delivery to adhered cells in a 3D nanocomposite scaffold. *Journal of Materials Chemistry B*. 2019;7(23):3716-23; Available from: <https://doi.org/10.1039/C9TB00591A>.
 31. Chen L, Meng X, Liu M, Lv R, Cai B, Wang Z. Biodegradable Mesoporous Organosilica Nanosheets for Chemotherapy/Mild Thermotherapy of Cancer: Fast Internalization, High Cellular Uptake, and High Drug Loading. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12(27):30234-46;PMID: 32525649. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.0c09735>.
 32. Ta TKH, Trinh M-T, Long NV, Nguyen TTM, Nguyen TLT, Thuoc TL, et al. Synthesis and surface functionalization of Fe₃O₄-SiO₂ core-shell nanoparticles with 3-glycidoxypropyltrimethoxysilane and 1, 1'-carbonyldiimidazole for bio-applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2016;504:376-83; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.05.008>.
 33. Mai NXD, Nguyen T-HT, Vong LB, Dang M-HD, Nguyen TTT, Nguyen LHT, et al. Tailoring chemical compositions of biodegradable mesoporous organosilica nanoparticles for controlled slow release of chemotherapeutic drug. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;127:112232.
 34. Mai NXD, Dang YT, Ta HKT, Bae J-S, Park S, Phan BT, et al. Reducing particle size of biodegradable nanomaterial for efficient curcumin loading. *Journal of Materials Science*. 2021;56(5):3713-22; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05504-7>.
 35. Kobayashi H, Watanabe R, Choyke PL. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; what is the appropriate target? *Theranostics*. 2013;4(1):81-9.
 36. Bommana MM, Raut S. Chapter 5 - Brain targeting of payload using mild magnetic field: Site specific delivery. In: Grumezescu AM, editor. *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*: William Andrew Publishing; 2018. p. 167-85; Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813665-2.00005-3>.
 37. Dat Mai NX, Nguyen Le U-C, Thuy Nguyen LH, Kieu Ta HT, Van Nguyen H, Le TM, et al. Facile synthesis of biodegradable mesoporous functionalized-organosilica nanoparticles for enhancing the anti-cancer efficiency of cordycepin. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2021;315:110913; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.110913>.
 38. Mai NXD, Birault A, Matsumoto K, Ta HKT, Intasard SG, Morrison K, et al. Biodegradable Periodic Mesoporous Organosilica (BPMO) Loaded with Daunorubicin: A Promising Nanoparticle-Based Anticancer Drug. *ChemMedChem*. 2020;15(7):593-9; PMID: 32020745. Available from: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900595>.
 39. Mai NXD, Birault A, Matsumoto K, Ta HKT, Intasard SG, Morrison K, et al. Biodegradable periodic mesoporous organosilica (BPMO) loaded with daunorubicin: a promising nanoparticle-based anticancer drug. *ChemMedChem*. 2020;15(7):593-9.
 40. Ji D-B, Ye J, Li C-L, Wang Y-H, Zhao J, Cai S-Q. Antiaging effect of Cordyceps sinensis extract. *Phytotherapy Research*. 2009;23(1):116-22; PMID: 18803231. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.2576>.
 41. Tsai Y-J, Lin L-C, Tsai T-H. Pharmacokinetics of Adenosine and Cordycepin, a Bioactive Constituent of Cordyceps sinensis in Rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010;58(8):4638-43; PMID: 20302371. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf100269g>.

Biodegradable porous silica nanoparticles – Potential solutions in cancer treatment

Mai Ngoc Xuan Dat^{1,2}, Nguyen Tran Hanh Vy^{1,2}, Doan Le Hoang Tan^{1,2,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Biodegradable porous silica nanoparticles (B-PMO) have been developed as a great promising in targeted drug delivery. In this review, we introduce our research for design, synthesis and development of B-PMO nanomaterials with biodegradable organic framework for anticancer drugs delivery applications. The biodegradable organic linker, incorporated into the structure, responds to the specific conditions in the tumor and then nanoparticles can be degraded and further eliminated from the body. The accumulation of NPs into tumor spheroid and inhibit of tumor growth were demonstrated. In particular, anticancer drug-loaded B-PMO inhibited the tumor growth in a chicken egg model and reduced significantly side effects toward the organs of the chicken embryo. The results of research and development of biodegradable-based silica nanomaterials show their potential in cancer treatment.

Key words: Porous nanomaterials, drug delivery, silica nanoparticles, biodegradable, targeted cancer treatment

¹Center for Innovative Materials and Architectures (INOMAR), Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Doan Le Hoang Tan, Center for Innovative Materials and Architectures (INOMAR), Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: dlhtan@inomar.edu.vn

History

- Received: 29-4-2022
- Accepted: 9-9-2022
- Published: 30-9-2022

DOI : 10.32508/stdjhs.v3i2.509



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Dat M N X, Vy N T H, Tan D L H. **Biodegradable porous silica nanoparticles – Potential solutions in cancer treatment.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2022, 3(2):415-426.