

폐암의 효과적인 치료를 위한 생분해성 원반형 고분자 입자

박상호, 조혜연, 김가희, 최선민, 이재홍*

연세대학교 의공학과¹

Biodegradable Discoidal Polymeric Particles for Effective Treatment to Lung Cancer

Sanghyo Park, Hyeyoun Cho, Gahee Kim, Seonmin Choi, Jaehong Key*

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

*jkey@yonsei.ac.kr

Abstract

Lung cancer has the highest incidence and fatality rates in the world. The physicochemical characteristics of drug delivery carriers are critical for successful drug delivery into the body. 3µm discoidal polymeric particles (DPPs) were synthesized utilizing a top-down fabrication method that allows for precise control of physicochemical parameters in this study. Most nanoparticles are now delivered to the lungs at a rate of approximately 0.7 percent, whereas developed 3µm DPPs are delivered at a rate of over 70 percent. The therapeutic impact was measured in terms of survival rate, body weight, and histological staining after these particles were loaded with doxorubicin. These findings point to a promising outcome as a novel lung cancer delivery system that reduces the adverse effects of conventional chemotherapy while increasing therapeutic efficacy.

1. 연구 배경

2020 통계청 사망원인 통계자료에 따르면 암 사망률 1위로 보고되어 있다. 특히 폐암의 발생률 및 사망률이 가장 높게 나타난다. 폐암은 초기에 증상이 모호하여 조기 진단이 어려우며, 효과적인 치료방법이 없어 진단 및 치료에 많은 어려움이 있다 [1].

암을 치료하는 대표적인 방법은 항암화학요법, 외과적 수술, 면역요법이다. 외과적 수술 방법은 침습적이고 암 진행 정도에 따라 불가능할 수 있으며, 면역요법은 특정 환자에게만 치료효과를 나타낸다. 또한, 항암화학요법은 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 영향을 미쳐 많은 체내 부작용을 유발한다. 이에 약물전달체를 이용하여 암세포에 특이적으로 약물을 전달하는 약물전달시스템에 관한 연구들이 많이 진행되고 있다.

Top-down method의 경우 입자의 크기, 모양, 표면 전하를 균일하게 조정할 수 있으며, 원반 모양의 입자는 암 주변의 혈관벽 및 암세포와 접촉할 수 있는 면적이 넓어 암세포에 존재하는 수용체 표적에 효과적인 것으로 보고됐다 [2].

본 연구에서는 top-down method를 이용한 3µm의 poly(lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) 기반의 입자에 항암 물질 doxorubicin(DOX-DPPs) 적재하여 생산하였고, 전이성 폐암 동물 모델에 주입하여 치료효과를 생존율, 체중 및 조직학 염색을 통해 확인하였다.

2. 연구 방법

이 입자는 나노 임프린트 리소그래피(Nanoimprint Lithography) 방법으로 원반 모양의 입자를 생산하였다 [3-5]. 직경 3µm, 높이 1.49µm의 구멍을 가진 Silicon template는 Electron beam lithography 방식으로 제작되었다. Silicon template에 polydimethylsiloxane (PDMS) 용액을 사용해 PDMS template을 생산하였다. PDMS template에 polyvinyl alcohol (PVA) 용액을 사용해 Silicon template과

동일한 패턴이 새겨진 PVA template을 생산하였다. 생분해성 고분자인 PLGA를 dichloromethane (DCM)과 chloroform (CHCl₃)에 용해시키고, 항암제인 doxorubicin을 dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹여 첨가하였다. Polymer 용액을 PVA template에 로딩한 후, 5분간 건조시켜 DCM과 CHCl₃ co-solvent를 기화시켰다. PVA template을 DI water(RT, 600ml)에 용해하여 입자를 생산하였다. 입자를 생산하면서 발생된 부유물은 Nylon filter(pore size: 100µm)와 Membrane filter(pore size: 1.2µm)를 이용하여 제거한 후, Centrifugation을 통하여 입자를 획득하였다. 수득된 DOX-DPPs를 전이성 폐암 동물 모델의 꼬리정맥으로 주입한 후, 생존률, 몸무게 및 헤마톡실린 & 에오신 염색을 통해 치료 효과를 평가하였다.

3. 연구 결과

현미경을 통해 DPPs의 형태학적 특성을 확인한 결과, 균일한 크기와 형상을 가진 입자가 생성되었음을 확인할 수 있었다(그림 1(A)). 모든 치료법은 동일한 용량으로 정맥내 주사를 통해 9일까지 2일 간격으로 4회 주사하였다. 자유 독스 (2mg / kg), DOX-DPP (1mg / kg, DOX 0.2mg / kg), DPP (1mg / kg)를 주입했습니다. 그림 1B에 나타난 바와 같이, 폐암은 PBS 처리 및 DPP 처리 마우스에서 빠르게 진행되었다. 한편, DOX 처리 및 DOX-DPP 처리 마우스 폐에서 전이성 종양 결절 및 녹색 형광 단백질(GFP) 신호의 감소를 보였다 (그림 1B). 생존률의 결과, DOX-DPP 그룹의 60%가 9일째에 생존한 것을 확인할 수 있었다 (그림1C). 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색은 DOX 및 DOX-DPP 그룹에서 전이성 결절의 크기가 PBS 및 DPP 그룹보다 작아진 것을 확인할 수 있다. 또한, DOX 처리군에서 독소루비신의 농도는 DOX-DPP 처리군에 비해 10배 적었으며, 전이성 암 결절의 크기와 개수는 통계적으로 차이가 없는 것을 확인하였다 (그림 1E). 전체적으로, 이 연구를 통해 DOX-DPPs를 처리하면

마우스의 생존율을 높이고 독성을 최소화하는 것을 확인하였다. 이러한 발견을 통해 앞으로는 새로운 약물 조합의 전달을 통해 폐암을 제거하는 방법에 대해 연구할 계획이다.

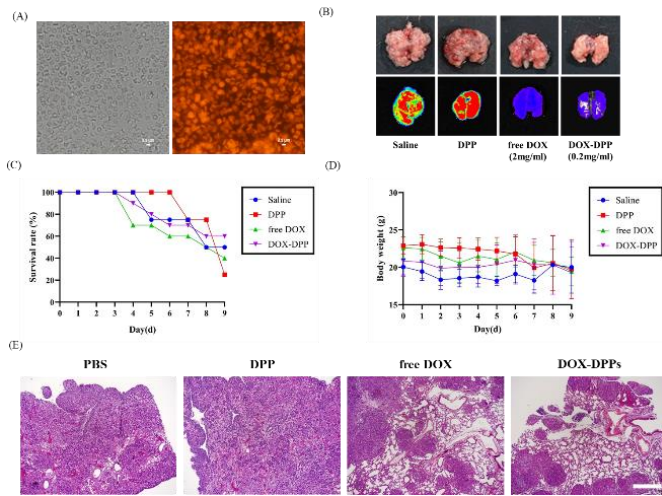


그림 1. DOX-DPPs의 생체내 항종양 효능. (A) 현미경으로 관찰된 DOX-DPP의 형태학. (B) C57BL/6 마우스의 전이성 폐암으로부터 얻은 폐의 사진. (c) 다양한 치료 후 생존률 평가. (d) 다양한 치료 후 마우스의 체중 곡선. (e) 폐 조직의 조직학적 절편.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2018-R1D1-A1-B070-42339 and NRF-2019-K2A9A2A08000123)

5.참고 문헌

1. Hirsch, F.R.; Franklin, W.A.; Gazdar, A.F.; Bunn, P.A. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clinical Cancer Research* 2001, 7, 5-22.
2. Blanco, E.; Shen, H.; Ferrari, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature biotechnology* 2015, 33, 941.
3. BAE, J.; OH, E.; LEE, H.; KEY, J. Improved Manufacturing Method of Discoidal Nanoparticles for Cancer Theranostics. *Journal of Biomedical Engineering Research* 2016, 37, 46-52.
4. Key, J.; Aryal, S.; Gentile, F.; Ananta, J.S.; Zhong, M.; Landis, M.D.; Decuzzi, P. Engineering discoidal polymeric nanoconstructs with enhanced magneto-optical properties for tumor imaging. *Biomaterials* 2013, 34, 5402-5410.
5. Key, J.; Palange, A.L.; Gentile, F.; Aryal, S.; Stigliano, C.; Di Mascolo, D.; De Rosa, E.; Cho, M.; Lee, Y.; Singh, J. Soft discoidal polymeric nanoconstructs resist macrophage uptake and enhance vascular targeting in tumors. *ACS nano* 2015, 9, 11628-11641.