

Пресс-релиз

29 июля 2020 г.

Ультразвуковое «торнадо» в точной медицине Улучшение микроокружения опухоли с помощью акустического вихревого пинцета для захвата микропузырьков, насыщенных кислородом

Химиотерапия является одним из современных методов лечения больных раком с помощью введения химиопрепаратов в область опухоли через систему кровоснабжения. Но на самом деле, этот способ доставки лекарства неэффективен и небезопасен. Это связано с тем, что непрерывно циркулирующий кровоток не позволяет лекарству оставаться в области опухоли, а переносит лекарство в здоровые ткани. Эти недостатки метода доставки лекарственного средства могут быть устранены с помощью нового метода точной медицины, акустического вихревого пинцета - АВП (acoustic vortex tweezer (AVT)), разработанного Е Чжи Гуан (Yeh Chih-Kuang), профессором факультета биомедицинской инженерии и экологических наук Национального университета Цин Хуа (the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences of National Tsing Hua University). После введения специальных кислородных микропузырьков (O₂-microbubbles-(O₂-MBs)), микропузырьки, циркулирующие в кровотоке, могут быть собраны AVT и насыщать кислородом опухолевые клетки. Ожидается, что в будущем AVT будет использовать любое лекарство и он станет развиваться как клинический прикладной метод точной медицины.

Проф. Е отметил, что недостаток кислорода внутри опухоли значительно снижает результаты химического и радиотерапевтического лечения. Причиной гипоксии опухоли заключается в том, что опухоль в основном представляет собой функционально дефектные кровеносные сосуды, которые обладают плохой способностью транспортировать кислород и питательные

вещества. Следовательно, если кислород может быть точно доставлен внутрь опухоли, это улучшит морфологию и функцию кровеносных сосудов опухоли, повысит способность кровеносных сосудов опухоли транспортировать кислород и лекарственные средства, повысит чувствительность к радиотерапии и даже активирует противоопухолевые иммунные клетки.

Но как точно доставить кислород к опухоли? На самом деле, проф. Е долгое время занимался этим вопросом и разработал две ключевые технологии: (1) улавливание частиц с помощью AVT; (2) микропузырьки ультразвукового контрастного вещества, и намерен развивать их как прикладные методы в области точной медицины. В рамках исследовательского проекта, финансируемого Министерством науки и технологий Тайваня, в 2010 году был предложен новый метод «акустический вихревой пинцет». Позднее на международной конференции было представлено исследование «Комбинирование акустических вихревых пинцетов с ультразвуковыми контрастными микропузырьками», в котором использовались микропузырьки в качестве носителя лекарственного средства в сочетании с AVT для доставки лекарственного средства в целевую область. С другой стороны, команда разработала фосфолипидные микропузырьки в качестве кислородного носителя и доказала, что он может уменьшить гипоксию опухоли за счет улучшения оксигенации микроокружения опухоли. Эта технология была запатентована Тайванем. Для дальнейшего повышения концентрации кислородных микропузырьков в опухоли команда проф. Е предложила исследовательский проект под названием «Кислородные микропузырьки в сочетании с AVT для улучшения микроокружения опухоли» с использованием технологии AVT, для того чтобы собрать циркулирующие в крови кислородные микропузырьки, а затем контролировать выделение кислорода в области опухоли.

Исследовательская группа заявила, что этот метод предназначен для точного контроля распределения кислородных микропузырьков в организме с помощью неинвазивного метода, который компенсирует неэффективность транспортирования аномальных сосудов опухоли. Он сначала накапливает большое количество кислородных микропузырьков в области опухоли и затем заставляет

микропузырьки выделять кислород для облегчения гипоксии опухоли. В будущем, AVT можно даже использовать для контроля распределения лекарств, так что лекарства могут быть сконцентрированы в очаге поражения без контакта с нормальными здоровыми тканями, обеспечивая точную доставку лекарств. На следующем этапе исследовательская группа планирует разработать AVT с клинической системой двумерного ультразвукового матричного преобразователя и будет интегрирована со сверхбыстрой ультразвуковой плоско-волновой визуализацией для мониторинга в реальном времени локализации кислородных микропузырьков, накопления и высвобождения кислорода в опухолях. Следует надеяться, что в будущем он сможет пройти клинические испытания для лечения опухолей, создав новый метод лечения для применения в точной медицине.

Проф. Е специализируется на ультразвуковой биомолекулярной диагностике, лечении и исследованиях в области доставки лекарств. Его прорыв в исследованиях и инновациях заключается в разработке агентов для ультразвуковой визуализации и доставки лекарств: (1) разработка ультразвукового визуализирующего агента (носителя лекарственного препарата/гена), включая микропузырьки, капли с изменением акустической фазы и супергидрофобные акусточувствительные наночастицы; (2) создание системы ультразвуковой визуализации и разработка алгоритмов; (3) применение и интеграция экспериментальных моделей от клеток до животных. Последнее исследование команды - использование AVT для работы с частицами для неинвазивной манипуляции с лекарствами и их точного высвобождения. Акустическое поле, подобное структуре «торнадо», передаваемое матричным преобразователем, может улавливать частицы в потенциальной яме через градиенты давления, что может решить проблемы акустического затухания и сложной структуры в высокочастотных пинцетах. Примечательно, что патенты на технологии, связанные с AVT были опубликованы в США и Евросоюзе. Проф. Е надеется использовать AVT с кислородными микропузырьками для неинвазивного улучшения микроокружения опухоли и для инициирования серии подходов к лечению опухолей, таких как нормализация опухолевых сосудов, противоопухолевая иммунная активация и ингибирование метастазирования опухоли. В будущем

будет изучена возможность использования AVT для контроля распределения лекарств в организме, чтобы повысить безопасность и эффективность лекарств с точки зрения точной медицины.

Исследовательская группа проф. Е представила фактические результаты лабораторных исследований в области ультразвуковой визуализации в клинической медицине. В январе 2013 года несколько выпускников учредили компанию TRUST Bio-sonics с капиталом 6 млн. и завершили процесс четвертого увеличения капитала в Научном парке Синьжун. Проф. Е работал консультантом компании для оказания помощи при массовом производстве и оформлении патентов на продукцию компании. На стадии разработки продукта были проведены вспомогательный ангиографический тест в соответствии с действующей процедурой прижигания опухоли в больнице, полная визуализация перфузии миокарда, токсикология, безопасные тесты на животных на стабильность формулы, проверка процесса и т. д. С 2015 года компания сотрудничает с фармацевтическими компаниями по производству и проведению доклинических испытаний безопасности GLP, а также официально получила лицензию FDA США на проведение клинических испытаний в 2018 году. Исследовательская группа проф. Е надеется использовать AVT для неинвазивной манипуляции с кислородными микропузырьками в организме для улучшения микроокружения опухоли. Ожидается, что в будущем он будет применяться для лечения раковых опухолей, будет создан набор точной ультразвуковой диагностики и лечебной платформы на основе терапии кислородными микропузырьками. Команда планирует преобразовать вышеуказанные результаты исследований в патенты, коммерциализировать технологии и создать новую компанию по производству медицинских материалов в 2020 году.

Reference

- [1] Y. J. Ho, S. W. Chu, E. C. Liao, C. H. Fan, H. L. Chan, K. C. Wei, and C. K. Yeh*, "Normalization of Tumor Vasculature by Oxygen Microbubbles with Ultrasound," *Theranostics*, vol. 9, no. 24, pp. 7370-7383, 2019.
- [2] S. T. Kang and C. K. Yeh*, "Potential-Well Model in Acoustic Tweezers," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 57, no. 6, pp. 1451–1459, 2010.

- [3] W. C. Lo, C. K. Yeh, "Precise collection of microbubbles by acoustic vortex under flow conditions," IEEE Ultrasonics Symposium, 2018. (October 22-25, Kobe, Japan)
- [4] W. C. Lo, S. T. Kang, and C. K. Yeh, "Two-Dimensional Microbubble Collection in an Acoustic Vortex," IEEE EMBC Conference, 2015. (August 25-29, Milan, Italy)

Media Contact

Prof. Chih-Kuang Yeh

Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences, National Tsing Hua University, Taiwan

Tel: +886-3-5715131#34240

E-mail: ckyeh@mx.nthu.edu.tw