

Nanocząstki jako nowe nośniki leków w chorobach płuc

Dr n. med.
Rafał Dobek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Geriatrii
i Alergologii AM we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. n. med. Bernard
Panaszek

T E R A P I A

Nanoparticles as new drug carriers in lung diseases.

S U M M A R Y

Efficiency of many drugs is limited due to lack of their effective delivery to the target cells. The potential solution might be nanocarriers - particles characterized by exceptional physicochemical properties. There is reasonable hope that nanoparticles are going to improve results of treatment of many lung diseases including asthma, COPD, lung cancer, cystic fibrosis and others. However, practical application of nanoparticles in clinical practice is limited because of their potential toxicity.

Skuteczność wielu leków jest ograniczona przez brak możliwości ich efektywnego dostarczenia do komórek docelowych. Potencjalnym rozwiązaniem tego problemu mogą stać się nanonośniki, cząstki o wyjątkowych właściwościach fizykochemicznych. Istnieją uzasadnione nadzieje, że nanocząstki będą mogły istotnie poprawić wyniki leczenia wielu chorób dróg oddechowych, w tym astmy, POChP, raka płuca, mukowiscydozy i innych. Praktyczne zastosowanie nanocząstek w praktyce klinicznej jest wciąż ograniczone przez ich potencjalną toksyczność.

Dobek R.: Nanocząstki jako nowe nośniki leków w chorobach płuc. *Alergia*, 2016, 3: 6-7

Głównym problemem współczesnej pulmonologii, a być może nawet całej medycyny, jest leczenie chorób przewlekłych. Często udaje się w nich uzyskać dużą poprawę, stabilizację, a nawet kontrolę objawów, jednak wciąż brak skutecznych metod prowadzących do całkowitego, trwałego wyleczenia. Należą do nich obturacyjne choroby płuc, w tym astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), mukowiscydoza czy samoistne śródmiąższowe włóknienie płuc. Szacuje się, że około 300 milionów ludzi na świecie choruje na astmę, a 210 milionów - na POChP (1). Istotnym problemem pozostaje wciąż gruźlica, na którą rocznie zachorowuje 8,5 miliona, a umiera około 1,2 miliona osób na świecie.

Pomimo, że u zdecydowanej większości chorych na astmę udaje się uzyskać dobrą kontrolę choroby, to wciąż u około 10% pacjentów nie udaje się uzyskać stabilizacji objawów, dochodzi do rozwoju remodelingu oskrzeli i trwałego obniżenia jakości życia. Ta stosunkowo nieliczna grupa chorych pochłania ponad 50% wydatków przeznaczonych na leczenie astmy. POChP - pomimo osiągnięcia dużych postępów - wciąż pozostaje przewlekłą, postępującą i nieuleczalną chorobą.

W ostatnich latach prowadzone były liczne badania nad nowymi sposobami leczenia w astmie i POChP, w tym nad przeciwciałami monoklonalnymi, terapią genową czy możliwością oddziaływania na epigenetykę. Pojedyncze nowe leki zostały już zarejestrowane, jednak z ograniczonymi wskazaniami w grupach ściśle wyselekcjonowanych pacjentów. Niestety, wiele badań nad potencjalnie obiecującymi cząsteczkami kończy się niepowodzeniem. Wydaje się, że do najważniejszych przyczyn tego zjawiska należą rozproszenie leku w organizmie, metabolizm i brak możliwości dotarcia aktywnej substancji w odpowiednim stężeniu do komórek docelowych. Klasycznym przykładem są cząsteczki stosowane w terapii genowej, które nie mogą być transportowane bez efektywnych nośników i jednocześnie są rozkładane w płynach biologicznych.

Cechy nanocząstki

Wydaje się prawdopodobne, że odpowiedzią na opisane problemy będzie szeroko rozumiana nanotechnologia.

Podawanie leków za pośrednictwem specjalnie skonstruowanych nanocząstek może pozwolić na akumulację aktywnej substancji tylko w miejscu toczącego się procesu zapalnego, z minimalnym wpływem na tkanki zdrowe.

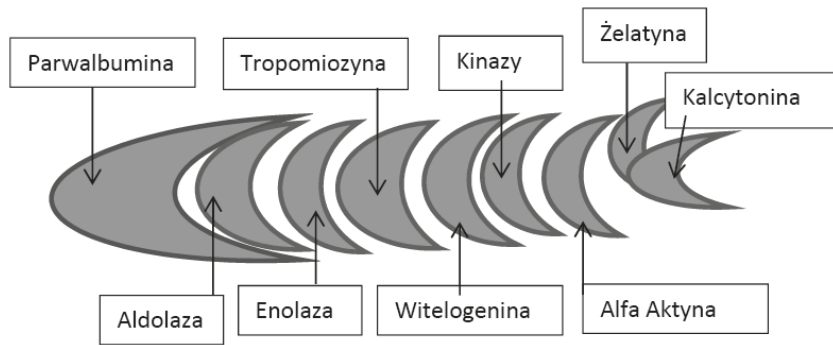
Ponadto, nanocząstki mogą zapobiegać degradacji leku i poprawić biofarmakokinetykę.

Zastosowanie nanotechnologii będzie krokiem w kierunku leczenia spersonalizowanego, które bez żadnych wątpliwości stanowi przyszłość medycyny (3).

- Nanocząstki charakteryzują się rozmiarem poniżej 1 mikrometra i bardzo wysokim współczynnikiem powierzchni do masy. Mogą one występować w postaci bardzo różnorodnych struktur, takich jak liposomy, micelle, nanokryształy, dendrymery i inne.
- Dzięki specyficznym właściwościom, mogą być nośnikami substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie.
- Ponadto, dzięki wysokiej reaktywności nanonośniki mają zdolność gromadzenia się w tkankach patologicznych, takich jak guzy, krwiaki i ogniska zapalne.
- Nanocząstki mogą być podawane drogą dożylną, dootrzewnową, doustnie lub w formie inhalacji.

Od dłuższego czasu badane jest podawanie dożylne, szczególnie przydatne w przypadku chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka płuca. Dobrze znanym przykładem jest paklitaksel podawany za pośrednictwem nanonośnika w formie związanej z albuminą i zarejestrowany do leczenia raka niedrobnkomórkowego. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad podawaniem paklitakselu i cisplatyny w nośnikach liposomalnych.

RYC. 1. Schemat biochemiczny alergenów łososia



Rodzaje nanonośników

Liposomy

Liposomy to nanocząstki lipidowe mają zdolność przenoszenia dużej ilości leku. Badania nad ich zastosowaniem trwają od początku istnienia nanobiotechnologii. Dzięki zewnętrznej otoczce lipidowej są łatwo fagocytowane przez komórki. Jednak ich najważniejszą zaletą jest utrzymywanie stabilności podczas generacji aerozolu.

Mogą znaleźć zastosowanie jako nośniki leków przeciwnowotworowych, antybiotyków, antyoksydantów i leków przeciwastmatycznych.

W modelach eksperymentalnych znalazły zastosowanie jako nośniki glikokortykosteroidów, kurkuminy oraz pirfenidonu.

Polimery

Polimery naturalne i syntetyczne są makromolekułami złożonymi z monomerów. Do naturalnych polimerów należą polisacharydy i białka. Syntetycznym polimerem jest polietylenoglikol (PEG), który zwiększa penetrację cząstek leku w błonie śluzowej dróg oddechowych.

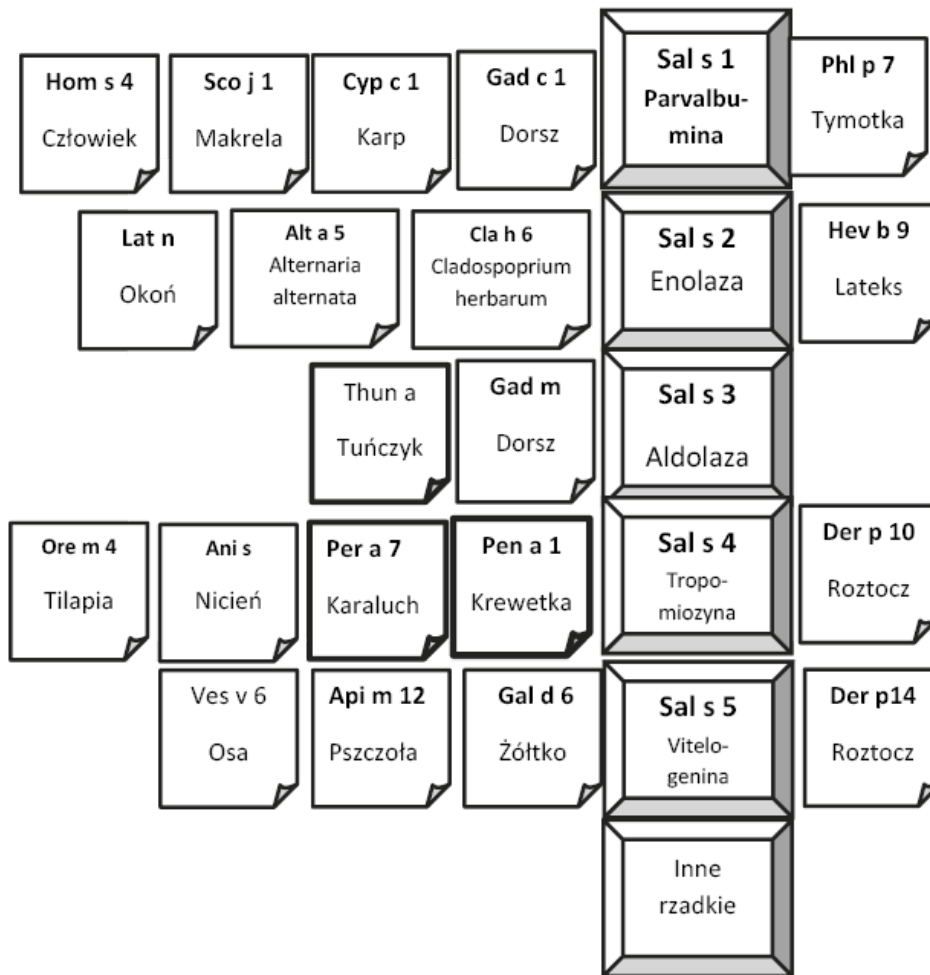
Nanopolimery mają potencjalne zastosowanie w jako nośniki leków w astmie, gruźlicy, tętnicznym nadciśnieniu płucnym, infekcjach dróg oddechowych i innych chorobach.

Dendrymery

Dendrymery to molekuly o charakterystycznym rozgałęzionym kształcie które mają szczególne cechy fizykochemiczne. Są nanocząstkami monodispersyjnymi, co oznacza że ich wymiary i oddziaływanie z powierzchnią może być w pełni zaplanowane i kontrolowane.

Dendrymery mogą mieć zastosowanie jako nośniki glikokortykosteroidów, antybiotyków czy leków przeciwnowotworowych.

RYC. 2 TOTEM kluczowych reakcji krzyżowych alergenów ryb



Nanocząstki nieorganiczne

Do grupy nanocząstek nieorganicznych należą złoto, krzem i tlenek żelaza. W praktyce klinicznej są one stosowane do badań obrazowych układu oddechowego. Nie mają natomiast istotnego znaczenia w leczeniu. Wadą tego typu nanocząstek jest zbyt długie utrzymywanie się i akumulacja w organizmie oraz słaba zdolność do przenoszenia leków. Barię w zastosowaniu terapeutycznym jest potencjalnie duża toksyczność i obawy o kancerogenne właściwości nanocząstek metali (4).

Podstawową metodą podawania leków w chorobach obturacyjnych jest inhalacja. Metoda ta umożliwia dotarcie leku bezpośrednio do dróg oddechowych z minimalnym działaniem ogólnoustrojowym. Częstki o rozmiarach poniżej 1 mikrometra dostają się do pęcherzyków płucnych, natomiast ultramałe cząstki jak np. dendrymery (9-20 nm) szybko przechodzą do krwi i nie zatrzymują się w tkance płucnej. Jednak ich farmakokinetyka może być skutecznie modyfikowana przez zmiany struktury fizykochemicznej, np. dodanie polimerów polietylenoglikolu (PEG). Kolejnym krokiem byłoby umożliwienie dotarcia leku bezpośrednio do komórek zapalnych.

Bardzo ciekawe badania przeprowadzono nad podawaniem glikokortykosteroidów za pomocą nanonośników. Zastosowanie znalazły liposomy, które pozwalają na tworzenie efektywnie działającego aerozolu w modelach zwierzęcych.

Nanocząstki w terapii genowej

Nanocząstki mogą mieć zastosowanie w terapii genowej jako niewirusowe wektory siRNA do komórek docelowych. Postęp w tej dziedzinie był dotychczas ograniczony przez brak możliwości efektywnego dostarczania materiału genetycznego do komórek docelowych.

Udowodniono, że nanocząstki chitosanowe transportujące plazmidy DNA mogą zmniejszyć nasilenie zapalenia alergicznego i nadreaktywność oskrzeli. Dzięki temu mogą stanowić uzupełnienie leczenia astmy. Wykazano, że takie leczenie zmniejsza liczbę prozapalnych limfocytów CD8+ i hamuje aktywność komórek prezentujących antygen.

Ponadto prowadzone są badania nad liposomami zawierającymi kurkuminę. Trwają badania nad możliwością zastosowania nanonośników w terapii genowej mukowiscydozy i niedoboru alfa1-antyproteinazy.

Ponadto prowadzone są badania nad podawaniem mepolizumabu – przeciwciała monoklonalnego mającego zdolność redukcji zaostrzeń w astmie eozynofilowej za pośrednictwem nanonośników.

Najbliższe lata pokażą, czy rzeczywiście nanonośniki będą mogły znaleźć zastosowanie praktyczne. Obawy budzi ich potencjalna toksyczność i kancerogenność. Problemem jest też słaba penetracja nanocząstek w gęstym lepkim śluzie w drogach oddechowych, który jest częstym objawem chorobach płuc. Uzasadnione są nadzieje, że ich zastosowanie umożliwi całkowite wyleczenie niektórych przewlekłych chorób płuc.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2016.10.2
Zaakceptowano do druku 2016.10.8

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)