

Nowe metody leczenia astmy z zastosowaniem nanonośników

Dr n. med.
Rafał Dobek

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

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

T E R A P I A – N O W O Ś C I

Novel asthma treatments with application of nanocarriers

S U M M A R Y

Currently accepted paradigm of asthma treatment does not allow to achieve entire control in all patients. It prompts to seek for novel treatments including new methods of drug delivery. It seems that optimal solutions could be based on direct delivery of drug molecules to target cells and organs. Results of numerous studies indicate that application of nanomaterials might bring significant progress in treatment of many chronic diseases including asthma.

Powszechnie przyjęty paradygmat terapii nie pozwala na uzyskanie pełnej kontroli u wszystkich chorych na astmę. Skłania to do poszukiwania nowych metod leczenia, w tym także nowych sposobów podawania leków. Wydaje się, że optymalne rozwiązania mogą polegać na dostarczeniu leków bezpośrednio do komórek i narządów docelowych. Wyniki wielu badań wskazują na obiecujące efekty zastosowania nanomateriałów, które prawdopodobnie pozwolą w przyszłości na uzyskanie istotnego postępu w leczeniu wielu przewlekłych chorób, w tym astmy.

Dobek R.: Nowe metody leczenia astmy z zastosowaniem nanonośników. *Alergia*, 2013, 3: 59-60



Współczesne podejście do terapii astmy jest oparte na stopniowanym schemacie leczenia z zastosowaniem leków przeciwzapalnych, przede wszystkim wziewnych glikokortykosteroidów (IGKS), leków antyleukotrienowych (LTRA) oraz długo działających leków rozszerzających oskrzela LABA). Pomimo znacznego postępu wciąż aż u 50% chorych nie udaje się uzyskać pełnej kontroli astmy zgodnie z wytycznymi GINA (1). Skłania to do poszukiwania nowych metod leczenia oraz nowych sposobów podawania leków z uwzględnieniem endotypu astmy. Wydaje się, że celem do którego warto dążyć będzie selektywne podawanie leków do narządów i komórek docelowych co pozwoli na jednoczesne zwiększenie skuteczności leczenia i zmniejszenie narażenia zdrowych tkanek na potencjalne działania toksyczne. Osiągnięcia biotechnologii umożliwiają coraz szersze badania nad zastosowaniem nanocząstek i nanonośników jako metod podawania leków.

Nanocząstki definiowane są jako sztucznie stworzone struktury o co najmniej jednym wymiarze poniżej 100 nm, natomiast nanonośniki to miniaturowe systemy biotechnologiczne o wymiarach do 1000 nm.

Zarówno nanocząstki jak nanonośniki posiadają liczne swoiste cechy fizykochemiczne, do których należą:

- **wysoki stosunek powierzchni do masy,**
- **bardzo małe wymiary,**
- **wysoka reaktywność**
- **„chropowata” powierzchnia ułatwiająca adsorpcję różnego rodzaju substancji, w tym leków (2).**

Jednocześnie zwraca się uwagę na ich potencjalną toksyczność, gdyż żywe organizmy nie są ewolucyjnie przystosowane i niemal nie posiadają mechanizmów obronnych przed cząstkami o tak małych rozmiarach.

W przyszłości nanonośniki prawdopodobnie pozwolą na stworzenie nowego paradygmatu farmakoterapii – dostarczaniu leków bezpośrednio do komórek docelowych. Potencjalnie mogą być wykorzystane w leczeniu wielu chorób, w tym nowotworów, cukrzycy, infekcji, chorób alergicznych i astmy. Nowy sposób podania leków umożliwi uniknięcie efektu pierwszego przejścia, wyeliminuje ogólnoustrojowe działania niepożądane i być może w przyszłości pozwoli na zmniejszenie kosztów leczenia. Obecnie prowadzone są badania nad wieloma nanocząstkami przeznaczonymi do podawania do układu oddechowego, które prawdopodobnie pozwolą na przezwycięzenie licznych ograniczeń związanych z tradycyjną terapią.

Nanonośniki mogą przekraczać liczne fizykochemiczne i biologiczne bariery, tj. gęsty śluz na powierzchni oskrzeli czy odporność na działanie makrofagów pęcherzyków płucnych.

W podaniu inhalacyjnym są zdolne do dotarcia do najbardziej obwodowych oskrzeli.

Są to cząstki bardzo małe, dlatego problemem do rozwiązania jest ich pojemność jako nośników leków.

Dlatego preferowane są materiały o zwiększonej porowatości oraz niesferycznym kształcie, tzn. jednym wymiarze znacznie większym niż dwa pozostałe (3).

Szczególne nadzieje budzą nanocząstki składające się z podjednostek białkowych. W porównaniu do nośników zbudowanych z syntetycznych polimerów mają liczne zalety, do których należą niska toksyczność i szybka biodegradacja. Ponadto mają liczne dodatkowe cechy tj. symetryczna architektonika oraz możliwość modyfikacji genetycznych i chemicznych, które są stosunkowo łatwe technicznie przy niewielkich kosztach finansowych (4).

W niedawno opublikowanym badaniu zastosowano ferrytynę jako nośnik, który poddano działaniu fagów zawierających białko AP-1 oraz peptyd antagonistyczny w stosunku do receptora dla interleukiny 4 (IL-4R) (5). W ten sposób powstała struktura o typie PBNC (peptide bunches on nanocage – w wolnym tłumaczeniu: „bukiety peptydowe na nanoklatce”). Wykazano, że struktura ta ma niezwykle silne powinowactwo do linii

komórkowych zawierających IL-4R w porównaniu do samego białka AP-1. W eksperymentalnym modelu astmy na zwierzętach laboratoryjnych uzyskano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, hipersekrecji śluzu i zapalenia eozynofilowego.

Badanie to jest niezwykle obiecujące z punktu widzenia zastosowania różnego typu nanostruktur typu PBNC w podawaniu specyficznych ligandów peptydowych w leczeniu różnych chorób, w tym także nowotworów.

Warto jednak pamiętać, że tego typu leczenie powinno być badane tylko w niektórych endotypach astmy, przede wszystkim w astmie eozynofilowej o ciężkim przebiegu, niekontrolowanej przy pomocy typowego leczenia.

Nanomicelle i inne nośniki

W 2012 r. zaproponowano również inne ciekawe rozwiązania biotechnologiczne z zastosowaniem nanocząstek.

Są to nanomicelle – struktury zbudowane się z hydrofobowego rdzenia, którym zazwyczaj jest lek oraz hydrofilnego płaszcza pozwalającego na modyfikację właściwości fizykochemicznych leku, na przykład zwiększenie rozpuszczalności beklometazonu (6).

W innym badaniu zastosowano nanomateriały w terapii genowej tworząc struktury chimeryczne oparte na pRNA i siRNA zmniejszające ekspresję STAT5b w eksperymentalnym modelu zapalenia astmatycznego (7). Zbadano także potencjalne możliwości stosowania kurkuminy, polifenolu, który ma zdolność zmniejszania skurczu i nadreaktywności oskrzeli, a także stanu zapalnego w astmie eksperymentalnej u myszy indukowanej owoalbuminą (8). Substancja ta cechuje się bardzo niską rozpuszczalnością w wodzie i słabym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, natomiast jej podanie w połączeniu z nanocząstkami lipidowymi (SLN) pozwalało na pokonanie tych trudności. Stężenie kurkuminy podawanej w połączeniu z SLN w narządach docelowych było istotnie wyższe, niż w przypadku, gdy substancja była podawana samodzielnie. Uzyskano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, zmniejszenie aktywności limfocytów Th2 oraz ekspresji IL-4 i IL-13. Ponownie budzi zainteresowanie heparyna – lek, który dotychczas próbowano w astmie podawać w formie inhalacji bez pozytywnych efektów. W niedawnym badaniu połączono heparynę z chitosanem, nanonośnikiem, który pozwala na transport dużych cząsteczek (9). Kompleks pDNA z chitosanem ułatwia podawanie interferonu (10). Ten efekt był mediowany przez ścieżkę STAT4. Wykazano, że donosowy chitosan IFN pDNA podawany donosowo może być użyteczny zarówno w profilaktyce i leczeniu astmy.

Wśród niesferycznych nanonośników znajdują się głównie polimery zawierające polistyren. Ich synteza jest prowadzona za pośrednictwem cząstek sferycznych, które sferyczne są unieruchamiane i upłynniane. Rozciąganie polimeru prowadzi do powstania cząstek o bardzo różnym kształcie i wymiarach. Oprócz nośników organicznych prowadzone są badania nad zastosowaniem nanocząstek złota. Na ich powierzchni można metodą adsorpcji dołączyć aktywną substancję leczniczą i uzyskać możliwość penetracji do najdalszych piętrowości drzewa oskrzelowego. Problemem pozostaje jednak potencjalna toksyczność i udokumentowane w badaniach na zwierzętach właściwości karcynogenne. Przedmiotem badań są również nanocząstki krzemu, które mogą być przygotowane w formie mikroemulsji złożonej z cząstek o zbliżonych rozmiarach w szerokim zakresie od 50 do 2000 nm oraz nanotubule węgla. Te cząstki są w zasadzie hydrofobowe, ale odpowiedni modyfikacja ich powierzchni prowadzi do uzyskania efektu solubilizacji i zredukowaniu tendencji do tworzenia agregatów. Koniecznie trzeba zwrócić uwagę na bezpieczeństwo, gdyż nasuwa się analogia z włóknami azbestu.

Trwające badania prawdopodobnie otworzą drogę do opracowania nowych metod

leczenia chorób układu oddechowego, które wciąż stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny, przede wszystkim nowotworów i astmy.

Pracę nadesłano 2013.10.25
Zaakceptowano do druku 2013.10.28

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)