pixabay.com

Michaela Szarková, Lukáš Hleba
Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre, Fakulta biotechnológie a potravinárstva

Svitá nám na lepšie časy

Hranice pokroku sa posúvajú míľovými krokmi vpred. Nie len v oblasti automobilového priemyslu či technológií mobilných, satelitných či raketových systémov. Pokroky vidieť najmä v oblasti zdravotníctva a medicíny. Koho by už napadlo, že sa budeme zaoberať štruktúrami o veľkosti jednej tisíciny mikrometra? Manipulácia s ultra malými prístrojmi je už dnes realitou. Hovorí sa, že nanočastice majú schopnosť neriadene sa kamkoľvek dostať. Technológia s využitím nanočastíc má v medicíne opodstatnenie pri rekonštrukciách poškodených tkanív a na kontrolu a biomonitoring systémov na bunkovej úrovni.

V päťdesiatych rokoch minulého storočia boli prvé pokusy o aplikáciu miniatúrnych častíc do medicíny. Nanotechnologický spôsob aplikácie bol prvýkrát zaradený v 50. rokoch Richardom P. Feynmanom. S aplikáciou nanočastíc sa očakávala vyššia účinnosť liekov v porovnaní s klasickými liekmi. Plnenie týchto očakávaní išlo však pomalšie, ako sa očakávalo. Mala to za následok zložistosť liekov s využitím nanomedicíny v kombinácii s nedostatkom vedeckého poznania. Nanomedicína je kľúčovou vedou 21. storočia. Ide o modernú vedu – vedu, ktorá obsahuje takpovediac z každého rožku trošku. Jej počiatky sa dadujú do 90. rokoch minulého storočia. Základ tejto novej vedy pochádza z vývoja nových ultra – mikroskopických zariadení a štúdií bunkových, molekulárnych a nakoniec atomizovaných štruktúr v biológii, chémii a fyziky v 20. storočí.

Netreba dodávať, že nanočastice o veľkosti 0,2 až 100 nanometrov voľným okom neuvidíte. A ako veľký je jeden nanometer? Pre ľahšiu predstavu, si ako príklad uvedieme ľudský vlas. Jeho hrúbka predstavuje 100 000 nanometrov. Vlákno ľudskej DNA má priemer 2,5 nanometra (nm) zatiaľ čo povrchové bunkové receptory majú veľkosť približne 40 nm. Nanotechnológie sú vedný odbor využívajúci poznatky z mnohých vedných disciplín vrátane prírodných ako biológia, chémia, fyzika, fyzikálneho a chemického inžinierstva a v neposlednom rade poznatky z klinickej medicíny. Aplikujú sa poznatky o výrobe a aplikácií štruktúr, zariadení a systémov riadením tvaru a veľkosti materiálov v nanometrovej škále. Nanomedicína je aplikácia nanotechnológie s cieľom poskytnúť lekársku diagnózu alebo liečbu a prevenciu chorôb.

Nanotechnológie inšpirované prírodou

List lotusu – hydrofóbne vlastnosti (Pixabay)

Nanotechnológie nájdeme bežne v prírode. Príkladom je tzv. efekt lotosového kvetu. Efekt spočíva v rastline *Nelumbo nucifera* (ďalej ako lotus), ktorá rastie v bahnitých vodách ale jeho listy sú vždy čisté. Účinok lotusu sa vzťahuje na samočistiace vlastnosti, ktoré môžeme prirovnať ku klasickému dáždniku. Keď prší, dáždnik nás ochráni pred dažďom rovnako ako povrch listu lotusu ochráni rastlinu pred zmočením. Tento proces sa nazýva ultrahydrofóbia a vzniká v dôsledku toho, že povrch listov lotusu tvoria kryštály nanoveľkosti vosku. Vosk slúži ako „mastná“ vrstva – teda ochrana pred špinou a vodou.

Nanoboti“ v liečbe rakoviny

Roboti sú viac než blízka budúcnosť. Roboty s rozmerom nanometra sa po prvýkrát úspešne použili pri dodávaní liekov na konkrétne miesta pri liečbe nádorov u cicavcov. Nanoboti boli použitý na prenos liekov proti zrážaniu krvi. Boli vnesené priamo do nádoru, čím sa

preukázala efektivita nanobota a to tak, že nádory prestali byť zásobované krvou – zmenšili sa. Taktiež sa stratila schopnosť rakoviny šíriť sa a rásť na nových miestach. Zdvojnásobila sa priemerná dĺžka života s nádorovým ochorením a podarilo sa úplné odstránenie nádorov u niektorých typov rakoviny na skúmaných myšiach.

Pre ubezpečenie – tieto nanoboty však nie sú kovové zmenšeniny ich „veľkých bratov z televízie“. Ide o využitie DNA úlomkov použitých ako stavebná „tehla“ presne tak, aby nanobot zodpovedal svojmu účelu. Kúsky DNA sú usporiadané v tabuľkách pripomínajúce tabuľky čokolád. Tabuľky sú zabalené – podobne ako u reálnej čokolády do obalu. Tento obal je nutný pre to aby liečivá látka ostala vo vnútri tabuľky a uvoľnila sa až v mieste kde je daná látka potrebná. Tabuľky sú zabalené najmä z dôvodu toho aby zabránili kontaktu liečiva so zdravými bunkami. Tiež je nutné aby nanobot obsahoval „spúšť“, ktorá reaguje len na vonkajšej strane rakovinových buniek, ktoré ide nanobot zneškodniť alebo potlačiť.
V súčasnosti vedci Maheswari et al. 2018 pracujú na prototype nanobota s dvoma kolesami. Na základe simulácie dokázali pohyb nanobota vo vnútri trubice s cieleným vyhľadávaním rakovinových buniek. Nanobot má na čelných paneloch snímače blízkosti (ľavý, pravý a stredový). To umožňuje vozidlu snímanie pohyblivých aj nepohyblivých prekážok, ktoré bránia v jeho ceste.
Nanobot je naprogramovaný tak, aby každých 0,05 mm senzory kontrolovali prekážky a pohybovali sa najkratšou cestou. V prípade, že nanobot natrafí na neočakávanú prekážku čaká 0,0025 milisekundy. Nanobot je naprogramovaný tak aby si sám vypočítal trasu k rakovinovej bunke či nádoru. Prototyp je vyvinutý takým spôsobom, že nanobot sleduje najkratšiu cestu a v prípade akejkoľvek prekážky sa príslušné snímače rozsvietia podobne ako pri húkajúcej sanitke, čo indikuje prekážky v dráhe.

Hlavné typy nanočastíc využitých v medicíne

Tabuľka 1. Rozdelenie nanočastíc podľa typu použitého materiálu

Polymérne nanočastice	Polymérové konjugáty	Polymérne micely a dendriméry
Lipidové nanočastice	Lipozómy	Pevné lipidové nanočastice
Kovové nanočastice	Zlato, nikel, striebro	oxid železitý, oxid zinočnatý

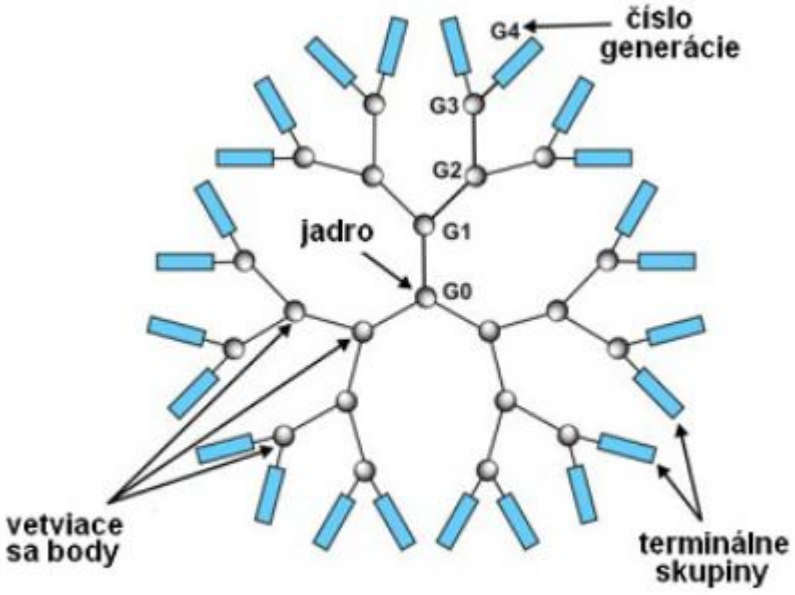
Polymérne nanočastice v liečbe rakoviny

Nanotechnológie majú v medicíne veľký význam. Využívajú sa na obnovu či opravu ľudských orgánov, tepien, orgánových sústav s využitím nanoprístrojov a nanomateriálu. Rakovina je jedným z najčastejších ochorení ľudstva a častokrát končí úmrtím. Zaujímavým riešením môžu byť polymérne peptidové nanomedikamenty využité pre presnú rakovinovú liečbu.

Polyméry sú v podstate obrovské molekuly vyrobené z veľkého množstva menších, zhodných molekúl.

Kľúčom k presnej rakovinovej terapii je posilnenie systémov dodávania liekov špecifických pre tkanivá a bunky. Peptidové nanomedikamenty boli vyberané na základe ich biologických funkcií, ktoré napodobňujú prírodné bielkoviny, ďalej kvôli ich jednoduchému včleneniu do organizmu a nízkej schopnosti vyvolať imunitnú odpoveď. Majú schopnosť ľahko sa prispôsobiť a prekonať rôzne mimo a vnútrobunkové bariéry – počnúc od fagocytárneho čistiaceho systému v krvnom obehu, slabej priľnavosti rakovinových buniek. Polymérne nanomedikamenty sa objavili ako sľubný základ na liečbu zhubných nádorov v posledných desaťročiach. Polymérne nosiče liečiv, vrátane polymérnych micel (najmenšie čiastočky organizmu), polymérov a nanogélov vo všeobecnosti môžu zlepšiť stabilitu, predĺžiť čas obehu, znížiť vedľajšie účinky, a potenciálne kontrolujú uvoľňovanie bioaktívnych terapeutických látok. Ďalšou dôležitou výhodou použitia nosičov polymérnych liečiv je ich univerzálnosť v porovnaní z doteraz známymi proti-nádorovými liečivami.

Je však dôležité poznamenať, že liečba nádorov polymérnymi nanočasticami bola aplikovaná len na myšiach. Bohužiaľ jej stopercentná funkčnosť je otázna pretože efektívna bola len niekoľko krát. V budúcnosti je dôležité aby peptidové nanomedikamenty nadobudli lepšiu bio kompatibilitu a biologickú odbúrateľnosť, dlhšiu dobu cirkulácie, účinnú akumuláciu a prienik do nádoru, špecifickú schopnosť zacielenia a rýchle uvoľňovanie intracelulárnych liekov.



Dendrimér

Dendriméry (prerobené z en.wikipedia.org)

Dendriméry sú makromolekuly, ktoré nevznikajú náhodnou polymerizáciou. Majú veľký vnútorný priestor a pomerne veľký počet funkčných skupín na svojom povrchu. Dendrimér je preto veľmi vhodným adeptom na naviazanie liečivej látky. V súčasnosti sú polymérne nanočastice veľmi využívané najmä v oblastiach oftalmológie, endokrinológie, imunológie a taktiež v oblasti neurológie či stomatológie. Princíp uvoľnenia liečiva prostredníctvom polymérnej nanočastice možno predviesť prostredníctvo procesu difúzie. Polymérna micela, konjugát alebo dendrimér uzatvoria vo svojom vnútri liečivo a uvoľnia ho difúziou z polymérnej matrix. Prípadne môže dôjsť k erózií na povrchu polymérnej častice. Polymérne nanokapsuly uvoľňujú optimálnu dávku lieku počas dlhého obdobia, čím zvyšujú účinnosť lieku.

Lipidové nanočastice

Lipozómy svojim vzhľadom pripomínajú guľôčky o veľkosti 80 až 300 nanometrov. Zložené sú z lipidovej vrstvy, ktorá obsahuje liečivo. O lipozómoch je známe, že zvyšujú rozpustnosť liekov, znižujú škodlivé vedľajšie účinky a zvýšujú in vitro a in vivo protirakovinové účinky. Lipozóm sa po prvýkrát využil už v roku 1965, dovtedy niesol názov lipidové vezikuly. Liečivá sú v lipozóme uložené v dvojvrstvovej membráne. Prvý liek, ktorý sa uvoľňoval prostredníctvom lipozómu bol doxorubicín lipozóm, ktorý sa používa na liečbu Kaposiho sarkómu u pacientov s AIDS. Naopak častice z pevných lipidových nanočastíc ako napríklad

triglyceridy alebo vosky, sú tuhé aj pri izbovej teplote či pri teplote ľudského tela. Sú upevnené rôznymi povrchovo aktívnymi látkami. Pevné lipidové nanočastice (PLN) majú značnú fyzickú stabilitu, dobrú znášanlivosť, chránia nahromadené lieky pred degradáciou a pôsobia ako starostlivo dodávané liečivo. PLN sú ideálnym systémom dodávania liekov, pretože nevyžadujú použitie organických rozpúšťadiel a ich schopnosť viazať – enkapsulovať liečivo vo svojej lipidovej matrici umožňuje trvalé uvoľňovanie liečiva.

Prognóza do budúcnosti

Počet schválených liekov v oblasti nanomedicíny ukazuje rastúci trend najmä v USA. Ďalšie produkty sú v klinických skúškach alebo v iných štádiách schvaľovacieho postupu. Aktuálne je v Európskej únií schválený nanomedikament Lipozomálny doxorubicín s názvom Caelyx® a ako Doxil® v USA, kde bol prvou nanomedicínnou látkou schválenou FDA. Je bežné, že nanomedicíny umožňujú použitie účinných molekúl, ktoré by inak nemohli byť použité kvôli ich vysokej toxicite a iným otázkam bezpečnosti. Asi neprekvapí, že výskum a produkcia nanomedikamentov je veľmi drahá, ale zdá sa byť podstatne účinná s menšími vedľajšími účinkami. Výdavky na vnútrožilové nanomedicínske lieky v roku 2016 dosiahli 1,47 miliardy EUR v krajinách EÚ (Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a VB) a 9,34 miliárd USD v USA.

Je dôležité aby sa rozvíjala veda a technika, nakoľko prostredníctvom nanotechnológií je možné zachrániť mnoho životov aj s doteraz známymi nevyliečiteľnými ochoreniami ako je rakovina. Je možné prísť s novými medikamentami, ktoré sa nebudú podobať bežným liekom. Je možné, že onedlho prídeme k lekárovi, ktorý nám predpíše nanoliek a ten nám zaberie so 100% účinnosťou, pretože nanoliečivo bude presne vedieť kde má liečivo dopraviť. Svitá nám na lepšie časy a hlavne v oblasti zdravotníctva a medicíny.

Tabuľka 2. Aktuálne používané nanomedikamenty

Použitá nanotechnológia	Účinná látka	Indikácia	Komerčné meno lieku	Prvé schválenie	Vypršanie platnosti patentu
Kovové nanočastice	Ferric-karboxymaltóza	Chýbajúce železo	Ferinject® (EU) / Injectafer®(US)	2007	2023
Paclitaxel	Metastatický karcinóm prsníka	Abraxane®	2005	2023	

Lipozómy	Daunorubicín	Rakovinovo pokročilý Kaposiho sarkóm súvisiaci s HIV	DaunoXome®	1996	Nie je k dispozícií
Amfotericín B	Hubové infekcie	AmBisome®	1990(EU)/ 1997(US)	2008/ 2016	
Bupivakaín	anestetikum	Exparel®	2011	2018	
Polymérne nanočastice	Glatiramérny acetát	Skleróza multiplex	Copaxone ®	1996	2004
Nanokryštály	Paliperidon-palmitát (3mesačný)	Liečba schizofrénie	Trevicta® (EU)/ Invega® Trinza® (US)	2016 (EU)/ 201 (US)	2022/ 2017

Referencie

DESHANTRI, ANIL K., AIDA VARELA MOREIRA, VERONIKA ECKER, SANJAY N. MANDHANE, RAYMOND M. SCHIFFELERS, MAIKE BUCHNER and MARCEL H.A.M. FENS, 2018. Nanomedicines for the treatment of hematological malignancies. *Journal of Controlled Release*[online]. 2018, vol. 287, pp. 194-215 [cit. 7-12-2018]. Dostupné na: doi:10.1016/j.jconrel.2018.08.034

FERRARI, MAURO, 2005. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2005, vol. 5, no. 3, pp. 161-171 [cit. 2-12-2018]. Dostupné na: doi:10.1038/nrc1566

FLÜHMANN, BEAT, IOANNA NTAI, GERRIT BORCHARD, STEVEN SIMOENS and STEFAN MÜHLEBACH, 2018. Nanomedicines: The magic bullets reaching their target?. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2018, vol. 128, pp. 73-80 . Dostupné na: doi:10.1016/j.ejps.2018.11.019

GAURAB, ROY, SHETTI DATTATRYA, YADAV AMIT and KUNDU GOPAL C, no date. Nanomedicine. *Handbook of Research on Diverse Applications of Nanotechnology in Biomedicine, Chemistry, and Engineering* [online]. no date, pp. 64-89 [cit. 7-12-2018]. Dostupné na: doi:10.4018/978-1-4666-6363-3.ch005

HUANG, STEPHEN and JAMES HUANG, 2018. Nanomedicine: the next breakthrough in oncology?. *PharmaTimes magazine* [online]. 2018, vol. 3 [cit. 1-12-2018]. Dostupné na:http://edition.pagesuite-professional.co.uk/html5/reader/production/default.aspx?pubnam

e=&edid=2eace42b-d552-4381-b1b7-bf05e585c285

LOTUS EFFECT, SELF CLEANING AND NANOTECHNOLOGY and DIRENIŞ ÇAYLI, 2016. Lotus Effect ,Self Cleaning and Nanotechnology. *Nanografi Nano Technology* [online]. Dostupné na: https://nanografi.com/blog/lotus-effect-self-cleaning-and-nanotechnology/

MG, KRUKEMEYER, KRENN V and HUEBNER F, 2015. History and Possible Uses of Nanomedicine Based on Nanoparticles and Nanotechnological Progress. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* [online]. 2015, vol. 06, no. 06 [cit. 1-12-2018]. Dostupné na: doi:10.4172/2157-7439.1000336

R., MAHESWARI, SHEEBA RANI S., GOMATHY V. and SHARMILA P., 2018. Cancer Detecting Nanobot using Positron Emission Tomography. *Procedia Computer Science* [online]. 2018, vol. 133, pp. 315-322 [cit. 7-12-2018]. Dostupné na: doi:10.1016/j.procs.2018.07.039 SUN, HUANLI, YANGYANG DONG, JAN FEIJEN and ZHIYUAN ZHONG, 2018. Peptide-decorated polymeric nanomedicines for precision cancer therapy. *Journal of Controlled Release* [online]. 2018, vol. 290, pp. 11-27 [cit. 1-12-2018]. Dostupné na: doi:10.1016/j.jconrel.2018.09.029