

Nanoleki aktywowane naprężeniem ścinającym. Czy jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu powikłań zakrzepowych i miażdżycy?

Shear-activated nanotherapeutics. Are we witnessing a breakthrough in the treatment of thrombosis and atherosclerosis?

Jarosław Wasilewski, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Zastosowanie leków rozpuszczających zakrzep w przypadku zawału serca, udaru mózgu czy zatoru tętnicy płucnej wiąże się z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych, w tym zagrażających życiu powikłań krwotocznych. Gdyby istniał sposób podania leku fibrynolitycznego, tak aby jego działanie ujawniało się w miejscu docelowym, tj. w obrębie zakrzepu, można by osiągnąć dwa cele: zmniejszenie dawki (redukcja ryzyka powikłań krwotocznych) przy równoczesnym selektywnym, a więc bardziej skutecznym działaniu.

Wykorzystując osiągnięcia bioniki, naukowcy z *Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering* z Uniwersytetu Harvarda (Boston) opracowali nową strategię ukierunkowanego dostarczenia leku do miejsca docelowego, jakim jest zakrzep. Praca opisująca tę nowatorską technologię ukazała się 5 lipca 2012 r. w internetowym wydaniu prestiżowego czasopisma *Science* [1]. Inspiracją była chęć naśladowania natury, w tym zjawisk fizjologicznych i patofizjologicznych zachodzących w naczyniach podczas przepływu krwi. W miejscu zwężenia tętnicy przez blaszkę lub zakrzep dochodzi do gwałtownego przyspieszenia przepływu strumienia krwi. W takich przypadkach elementy morfotyczne i ściana naczynia są poddawane działaniu dużych naprężeń ścinających. Powodują one m.in. zwiększenie uwalniania ADP przez erytrocyty i mechaniczną aktywację płytek, co sprzyja narastaniu zakrzepu. Obserwacja ta stała się przesłanką do zaprojektowania leku aktywowanego naprężeniem ścinającym.

Technologia nanoleków wykorzystuje m.in. biokompatybilne i biodegradowalne polimerowe drobiny nanorozmiarowe (180 nm) jako nośnik, na którym zostaje opłaszczona substancja czynna, w tym przypadku tkankowy aktywator plasminogenu (t-PA). Z zawierających lek nanocząstek formuje się mikropakiety (wiązki) o wymiarach 1–5 μm . Takie mikropakiety wielkością zbliżone do płytek krwi, płynąc przez niezmiennione naczynia, pozostają stabilne, nie przejawiając działania farmakologicznego. Jak wykazano na podstawie wyników badań reometrycznych i symulacji z wykorzystaniem numerycznej mechaniki płynów, fizjologiczne naprężenia ścinające ($< 70 \text{ dyn/cm}^2$) nie powodują ich rozbicia. Na wysokości zwężenia naczyniowego

dochodzi do gwałtownego przyspieszenia przepływu strumienia krwi i rozpadu pakietów, z których są uwalniane nanocząsteczki z t-PA. Zjawisko określa się aktywacją nanoleku przez naprężenie ścinające (w obszarze krytycznego zwężenia w tętnicy naprężenie ścinające może wynosić nawet 1000 dyn/cm^2). W ten sposób mikropakiet zostaje wykorzystany jako nośnik nanomolekuł, które uwalniają lek dokładnie w miejscu docelowym. Uciekając się do porównania, można przyrównać go do kuli zrobionej z mokrego piasku. Rzucona w powietrze leci w całości, aby rozpaść się na pojedyncze ziarna w miejscu, do którego zostaje wycelowana. Dodatkowo ze względu na fakt, że nanocząsteczki podlegają mniejszym siłom ciągnięcia (*drug force*) powodowanym ruchem strumienia krwi niż większe mikrocząsteczki przez długi czas zalegają w miejscu docelowym, wywierając swój efekt farmakologiczny.

Korin i wsp. [1] opisali skuteczność t-PA podanego w formie nanoleku aktywowanego naprężeniem ścinającym na modelu zatoru tętnicy płucnej i zakrzepu tętnicy kreskowej u myszy. Uzyskane wyniki wskazują, że jest to metoda skuteczna, lecz — co ważniejsze — efektywna dawka leku była 50-krotnie mniejsza w porównaniu z t-PA podawanego konwencjonalnie w standardowej dawce (2 mg/kg) (dawka t-PA stosowana w warunkach klinicznych jest mniejsza i wynosi do 1000 j., co odpowiada 50 mg).

Nie sposób przecenić tego dokonania. Można sobie bowiem łatwo wyobrazić, że w przyszłości będzie możliwe nie tylko selektywne leczenie fibrynolityczne, ale także podawanie nanoleków zawierających substancje antymitotyczne, przeciwzapalne, hamujące adhezję monocytów lub inne, które będą uwalniane wyłącznie w miejscu występowania rozsianych blaszek miażdżycowych powodujących zwężenie tętnic. Technologia ta stwarza szansę na celowaną farmakoterapię miażdżycy i na wpływ na przebieg procesu chorobowego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Korin N, Kanapathipillai M, Matthews BD et al. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science*, 2012 [Epub ahead of print].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Wasilewski, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. M.C. Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze, tel: +48 32 27 52 616, e-mail: jaroslaw-wasilewski@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne