

Слайд 1

В продолжение предыдущей темы о применении нанотехнологий в медицине сегодняшняя лекция будет посвящена доставке лекарств с помощью наночастиц, а также применению наночастиц и наноматериалов для диагностики заболеваний.

Слайд 2

Что же такое наномедицина?

Наномедицина – это применение макромолекул и наночастиц для диагностики и лечения болезней, а также репарации поврежденных тканей.

На слайде представлена размерная шкала, согласно которой наноразмерными объектами (т.е. параметры которого не превышают 100 нм) могут считаться белки, ДНК, РНК, антитела, вирусы и т.д., тогда как микроразмерными - бактерии (0,1-10 мкм), эритроциты (10 мкм), яйцеклетка человека (100 мкм). Многоклеточные организмы обычно имеют миллиметровые размеры.

Слайд 3

Каким образом в медицине предполагается использовать (а в некоторых случаях уже используются) наночастицы?!

Во-первых, это высокочувствительное определение биомаркеров таких, как ДНК, белки, метаболиты, с целью диагностики заболеваний, а также контроля над процессом лечения, при этом чувствительность устройств на основе наночастиц возрастает на порядки.

Во-вторых, визуализация патологических процессов в организме с помощью селективных контрастных агентов на основе наночастиц, что позволит с точностью до нескольких микрон определять поражённую/заражённую ткань.

В-третьих, разработка систем адресной доставки лекарственных веществ (гены, белки в клетки, ткани, органеллы), которая позволит повысить эффективность лекарственных средств на порядки. К пример, накопление антибиотиков в организме происходит в течение 1-2 суток, поэтому от 1/3 до половины принимаемых антибиотиков – пустая трата денег и здоровья пациента.

В-четвёртых, нанороботы (для коррекции клеточных и молекулярных дефектов). В конце лекции мы поймём, какие нанороботы являются выдумкой футурологов, а какие действительно существуют в наших организмах.

Слайд 4

На данном слайде представлена некоторая сводная таблица, в которой соотнесены типы наночастиц, области их применения и важные характеристики. Например, квантовые точки используются в основном в качестве флуоресцентных меток раковых клеток или рецепторов, и поэтому основными их характеристиками будут материал, из которого они изготовлены, и спектр эмиссии (испускания).

Слайд 5

Совместно с применением наночастиц для диагностики и лечения тех или иных заболеваний должны использоваться современные методы анализа (например, ЯМР – ядерный магнитный резонанс).

Наночастицы железа и метод ЯМР прекрасно позволяют проводить диагностику и выявление метастазов, при этом, не оказывая какого-либо значительного влияния на кровоток. Как же это работает? Наночастицы металлического железа попадают в кровь и сразу же подвергаются атаке макрофагов (т.е. особых клеток, способных к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц). Однако макрофаги не способны «переварить» такие наночастицы, и вместе с этими клетками организма наночастицы доставляются к месту воспаления, где и происходит их концентрирование и последующая ЯМР-диагностика.

В принципе в данном случае можно обойтись и без наночастиц, однако их применения позволяет увеличить контраст изображения, что, следовательно, позволяет снизить концентрацию вводимых наночастиц.

Слайд 6-8

Другой пример использования наночастиц для диагностики различных заболеваний – визуализация тех или иных тканей с помощью квантовых точек. Недавно нобелевский лауреат Жорес Алфёров так охарактеризовал квантовые точки: «Квантовые точки – это искусственные атомы, свойствами которых можно управлять».

Введение квантовых точек с пришитыми на их поверхности «маркерами», особыми молекулами, которые способны по принципу ключ-замок связываться с теми или иными клетками тканей, позволяет проводить следующие виды диагностики:

- визуализировать микрососуды с помощью водорастворимых квантовых точек;
- выявлять раковые маркеры на клетках с помощью квантовых точек (с точностью до клетки!);
- применять для выявления целых опухолевых образований.

На сегодняшний день КТ уже зарекомендовали себя в клинической практике.

Слайд 9

Также одно из перспективных направлений в наномедицине будущего – наночипы.

Что же такое наночип? Представьте себе подложку, на которой нанесена 1 точка диаметром около 1 микрона, однако она содержит около 1 млн. более мелких точек, каждая из которых представляет собой определённую молекулу с флуоресцентной меткой. Эти молекулы способны взаимодействовать только с определёнными маркерами, вирусами генами, бактериями, гормонами и пр. После взаимодействия с такой молекулой активизируется флуоресцентная метка, массив которых затем считывается с помощью компьютера.

Как это работает? На чип наносится капля крови и производится диагностика. Если учитывать то, что в 1 капле крови содержится информация обо всём спектре мутаций и патологий, предрасположенности к тем или иным заболеваниям, то практически мгновенно мы получаем полную природную «амбулаторную» карту больного, т.е. объективную оценку состояния здоровья человека, животного – кого угодно.

Что мы ещё можем получить, применяя такие наночипы? Видовую принадлежность, штаммы, устойчивость к антибиотикам.

Слайд 10

Генная терапия.

Все лекарства – лиганды, связываются со многими мишенями. Все белки состоят из 20 аминокислот, следовательно, вероятность встретить два или три чем-то (а именно доменами) похожих друг на друга белка довольно высока. Именно эти и объясняет недостаточная эффективность и побочные действия лекарственных средств.

Выходом из этого затруднительного для современной медицины положения может стать генная терапия (экзогенные гены), с помощью которой можно увеличивать или уменьшать количество белка в клетках или вообще «выключить» ген.

Основная проблема генной терапии заключается в проникновении в саму клетку. Однако и здесь удалось решить проблему: «завернуть»/упаковать нужный ген в достаточно прочную оболочку (например, липидную) и доставить по назначению, далее клетка сама за счёт фагоцитоза поглотит контейнер и высвободит ДНК или РНК, которая попадёт в ядро клетки.

Ещё раз повторимся, генная терапия – лечение болезней путем внедрения ДНК и РНК специфических генов в клетки организма.

Слайд 11

Другой пример генной терапии – вирусные векторы.

Вирусы настолько маленькие объекты, что проникают практически везде, именно поэтому возникла идея использовать пустые контейнеры из-под вирусов для доставки генов внутрь клетки. Например, капсулы аденовируса устроены таким образом, что их белок переваривается клеткой, а ген, заключённый в такой капсуле, попадает в ядро. Обычно через 2-3 недели клетка сама избавляется от внедрённого в неё гена.

Другой тип вирусов – ретровирусы (РНК), которые на порядки «опаснее», чем аденовирусы, т.к. существует вероятность миграции привнесённого извне гена в геном, а, следовательно, существует опасность нарушить работу исходного гена.

Таким образом, использование аденовирусов лучше всего, но часто у пациентов оказывается сверхповышенная чувствительность на белок аденовируса, тогда на помощь приходят ретровирусы.

Стоит так же отметить, что в связи с большим риском для жизни пациента, генная терапия с вирусными векторами используется только в критических случаях болезни (последние стадии рака, какие-либо осложнения).

Слайд 12

В качестве контейнеров для доставки лекарств или генов в клетку используют полиэлектролитные наночастицы, т.е. такие частицы, которые обладают довольно большим поверхностным зарядом. Хорошими примерами полианионов могут служить молекулы ДНК, фосфолипидные и липосомные оболочки и т.д.

Дендример – хороший контейнер для транспортировки молекул. Нетоксичен. К его поверхности можно «пришить» разные вещества, которые позволяют ему связываться только с определенной клеткой (эндоцитоз). Внутри дендримеров обычно помещают гены, антитела, высокотоксичные вещества (лекарства от раковых клеток). Когда дендример попадает внутрь клетки, он разрушается, и соответствующие молекулы высвобождаются.

При этом стоит отметить, что дендример обладают целым рядом преимуществ по сравнению с другими наноконтейнерами:

- предсказуемые, контролируемые и воспроизводимые размеры и структура;
- высокая плотность поверхностных терминальных групп;
- наличие каналов и пор для капсулирования и иммобилизации физиологически активных молекул гостей или host-молекул;
- поливалентное связывание с рецепторами клетки – эндоцитоз.

Слайд 13

Среди применений описанной выше технологии:

- лечение трофических язв, при этом происходит рост эндотелия;
- стимуляция ангио-артериогенеза и уменьшение размера инфаркта при введении плазмид в перинфарктную зону сердца: рост капилляров и артериол;
- онкозаболевания II фаза клинических испытаний (США);
- ВИЧ и herpes III фаза (Австралия);
- офтальмология;
- пульмонология;
- заболевания кишечника (прием перорально);
- тканевая инженерия (стволовые клетки).

И многое-многое другое.

Слайд 14

Нанороботы: миф или реальность?

Нанороботов в том понимании, в которое они предстают перед нами после бурной фантазии художников-футуристов (как представлено на слайде) конечно же, не существует. Из-за соображений закона сохранения энергии и возрастания энтропии, их можно создать, лишь затратив колоссальную энергию, и не факт, что при этом они будут работать.

Слайд 15

Однако нанороботы есть. Это молекулярные моторы размером 50-100 нм, КПД под 80%, использующие универсально клеточное топливо АТФ и практически не рассеивающие энергию за зря в виде тепла. Они напрямую превращают химическую энергию в механическую, что и обеспечивает высокий КПД данных «устройств». Эти моторы работают во многих живых организмах: кинезин и динеин, актин и миозин. Например, миозин «ходит» по цитоскелету, или наоборот.

В мире клеточных структур даже есть свои «рельсы» (тубулиновые), по которым кинезин «идёт» в одну сторону, а «динеин» - в другую.

Слайд 16

Однако развивая новые подходы к лечению тех или иных заболеваний, не стоит забывать и о вреде, который могут нести с собой наночастиц. Ведь проникают они везде и всюду, а вот механизмов и вывода через естественные пути таких частиц у организма попросту нет. Они накапливаются в ядре и цитоплазме, нарушают структуру белков, приводя к выводу их из строя и накоплению нерастворимых агрегатов белков, и в конечном счёте, к смерти клеток и различным патологиям (болезнь Паркинсона, Альцгеймера, трансмиссивные нейропатии и т.д.).

В связи с этим необходимо задуматься о нанобиобезопасности пациентов перед внедрением новых технологий в повседневную практику, ведь как говорил Парацельс: «Все в мире есть яд, и лишь только доза делает вещество безопасным».