

# Терапија со наночестички како носачи на лекови за третман на гастроинтестинална инфламација

Најважни проблеми во третманот на Крон – ова болест и улцеративен колит претставуваат: ограничениот пристап на лекот до таргет органот, метаболизмот на прв премин, а со тоа и употребата на поголема доза од соодветниот лек, придружена со несакани ефекти. Токму поради тоа, се дизајнираат наночестички како носачи на лекови до оштетеното ткиво. Наночестичките многу лесно се апсорбираат од имуноповрзаните клетки (макрофаги, дендрити, лимфоцити) на воспалените бариери, што овозможува селективно таргетирање на оштетеното ткиво. Оваа статија е фокусирана на стратегијата за дизајнирање на наноносачи за лекови за третман на улцеративен колитис и Крон – ова болест.

Нарушувањето на имуниот систем на мукозата е главен фактор за појава на инфламација на дебелото црево, односно улцеративен колитис и Кророва болест како две главни форми. Инфламацијата на дебелото црево е еден од водечките фактори за појава на колоректален канцер. Хроничното воспаление може да предизвика дисплазија преку индуцирање на генетските и епигенетските промени во интестиналните епителијални клетки. Доколку еднаш се индуцирани, животот на диспластичните клетки е одреден од балансот меѓу ефектот на факторите за раст и цитокините од една страна и групата на активирани имуни клетки од друга страна. Се претпоставува дека Th 1 имуниот одговор може да превенира туморна прогресија, додека Th 2 и Th 17 промовираат клеточна пролиферација и туморна прогресија.

Разликата меѓу улцеративен колитис и Кророва болест, главно е во локацијата на инфламација (Сл.1). Улцеративниот колитис го зафаќа само колонот и/или анусот, додека Кроровата болест може да го зафати целиот гастроинтестинален систем, почнувајќи од устата, па до анусот. Крварењето од анусот е вообичаено за улцеративниот колитис. Симптомите вклучуваат : абдоминална болка, обично во левиот дел на абдоменот, доколку станува збор за улцеративен колит, висока температура, дијареа, губење на апетит итн.



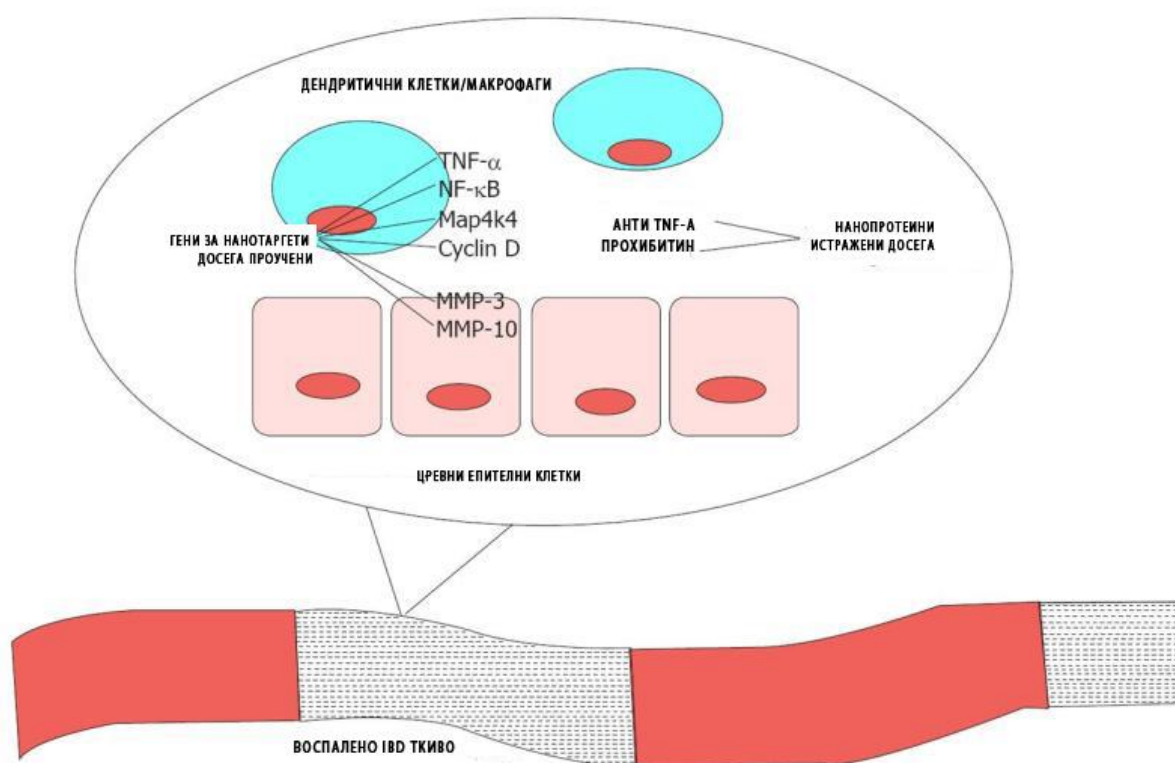
Сл. 1 Разлика меѓу Кророва болест (лево) и улцеративен колитис (десно)

Различните механизми на ослободување на активната компонента од конвенционалните системи се предизвикани од фактори кои се независни од физиолошката состојба и локацијата на воспаленото ткиво. Поради тоа, активната компонента се ослободува и доставува до здрави ткива, што предизвикува намалена концентрација на таргетот и несакани ефекти врз здравото ткиво.

Големиот број на имуно – поврзани клетки, како макрофаги и дендрити на местото на инфламација е идентификуван таргет за доставување на лекови со наночестички.

### (Сл.2)

Докажано е дека наночестичките со мали димензии (< 10  $\mu\text{m}$ ), интерреагираат со имуните клетки на воспаленото ткиво, се акумулираат внатре со пасивен транспорт и создаваат депо од кое постепено се ослободува а.с. Колку е поголем бројот на имуните клетки толку е поголема количината на акумулирани наночестички и обратно.



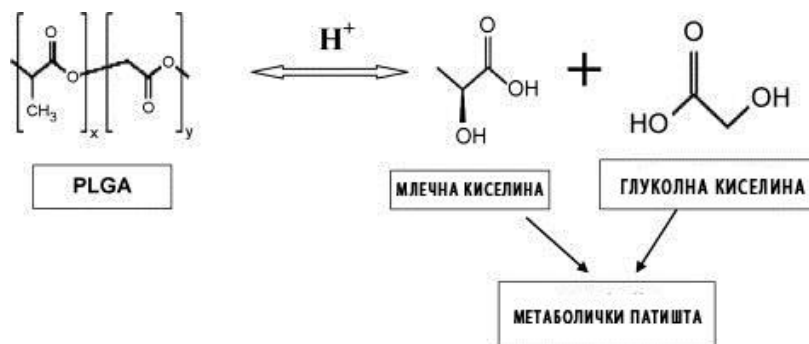
### Сл.2 Таргет на наночестички

Иако пептичниот улцер и инфламацијата на дебелото црево се разликуваат според многу фактори, сепак, селективната акумулација на наночестичките во воспалените ткива кај овие две нарушувања е многу слична. Се претпоставува дека постои феномен кај овие нарушувања кој е еквивалентен на зголемената пропустливост и ретенција, односно (EPR ефект), кој овозможува пасивен таргетинг на интравенски аплицираниот лек на место со зголемена ендотелијална пермеабилност. Оваа стратегија се користи и

при терапија на канцер. EPR ефектот постои само кај пациенти со инфламација на ткивата.

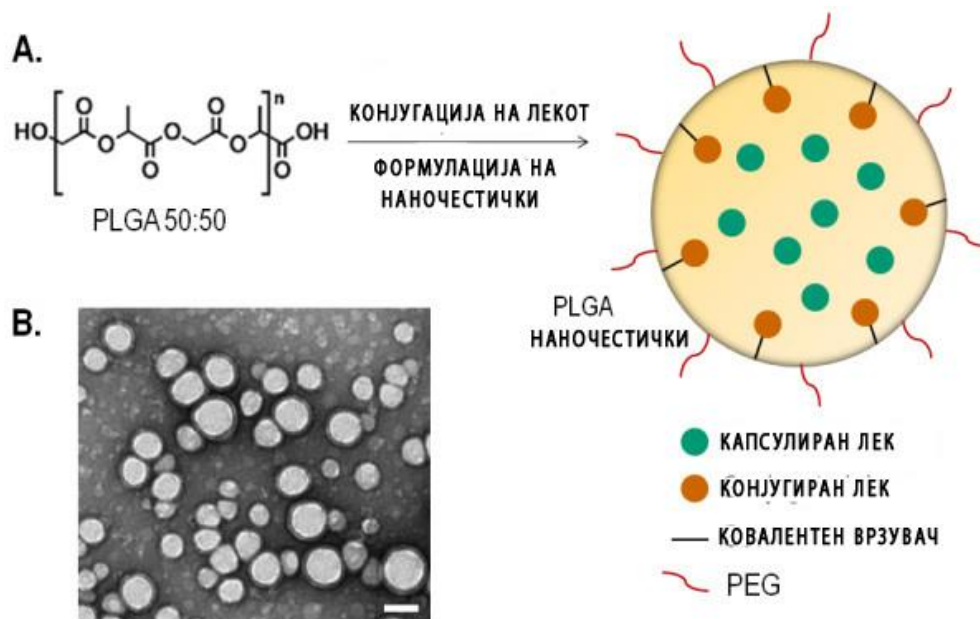
Најчесто се користи 5 – аминсалицилна киселина комбинирана со кортикостероиди во терапија на УК и инфламација на дебелото црево. Оваа конвенционална терапија бара администрација на доза над препорачаната дневна доза, придружена со несакани ефекти. Затоа, најчесто се дизајнираат биораспадливи наночестички, изградени од PEG (poly – ethylene glycol) или PLGA poly(lactic-co-glycolic acid).

PLGA е најуспешно развиениот биораспадлив полимер за дизајнирање на наночестички. Се одликува со бројни предности : биоеградибилност и биокомпатибилност одобрен е од страна на FDA, добра интеракција со органи и ткива, заштита на активната компонента од деградација, можност за инкорпорирање на хидрофилни и хидрофобни лекови. Малата токсичност на PLGA се должи на појдовните компоненти од кои е изградена. Со хидролиза се метаболизираат до мономери : млечна киселина и гликолна киселина, кои се ендогени супстанции чија натамошна метаболизација се одвива со Кребсовиот циклус и е асоцирана со минимална системска токсичност. (Сл. 3 )



Сл. 3 Метаболизам на PLGA

Главен недостаток при апликацијата на PLGA наночестички е препознавањето на хидрофобните молекули од страна на PEC. PEC ги препознава и ги елиминира од циркулацијата, водејќи ги до хепарот или слезината. Ова е единствено ограничување за апликација на PLGA наночестички. За да се избегне оваа лимитација, постојат повеќе методи за површинска модификација. Еден од најуспешните и најупотребувани методи е обложување на површината со полиетиленгликол (PEG). PEG гради хидрофилна обвивка на површината и го прикрива хидрофобниот карактер на PLGA. Со тоа се овозможува подолг полуживот, биокомпатибилност, продолжено ослободување на активната супстанца итн. ( Сл.4 )



#### Сл.4 Приказ на PLGA наночестичка обложена со полиетиленгликол (PEG)

Овие својства на PLGA наночестичките се докажани со неколку студии. Со цел да се направи корелација на лек инкорпориран во наночестички и орално аплициран лек во облик на раствор, кај глушец е индуциран колит со помош на тринитробензен – сулфонска киселина. Ролипрам, модел на антиинфламаторен лек, е инкорпориран во PLGA наночестички, аплицирани еднаш дневно, во текот на пет последователни дни. Мониторирана е вредноста на клиничката активност и активноста на миелопероксидазата. Системската апсорпција на ролипрам се детектира преку неговата неуротропна активност, како најчест несакан ефект. Преку детекција на овие параметри е докажано дека концентрацијата на ролипрам, инкорпориран во наночестички, во оштетеното ткиво е многу поголема, во однос на ролипрам аплициран во облик на раствор. Ролипрам растворот покажува и висока неуротропна активност, зголемено ниво во крвта, што укажува на системска апсорпција и покрај ефектот на намалена инфламација на дебелото црево. По петтиот ден, кога престанува апликацијата на лекот кај животното, третирано со ролипрам во раствор, се детектира силен релапс, за разлика од ролипрам инкорпориран во PLGA наночестички, каде што инфламацијата континуирано се намалува, како резултат на акумулацијата на а.с во воспаленото ткиво.

Се очекува дека во понатамошниот третман на Кронова болест и улцеративен колит ќе се употребуваат конвенционалните лекови, базирани на 5 – аминсалицилна киселина, инкорпорирани во носачи, кои меѓусебно реагираат со макрофагите на оштетената мукоза, создаваат депо од кое постепено се ослободува а.с. Со овој пристап на терапија се обезбедуваат две главни предности: активната супстанца не ги оштетува околните ткива, се депонира во оштетеното ткиво и одложено го отпушта лекот на саканото место и се избегнуваат несаканите ефекти, најчесто нефротоксичноста, поради променетиот режим на дозирање.

Користена литература :

[http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/7/Suppl\\_1/S55.full#abstract-1](http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/7/Suppl_1/S55.full#abstract-1)

<http://europepmc.org/articles/PMC3623572/reload=0;jsessionid=xdkavzOiXs7gwvLbkgQF.4>

[http://cdn.intechopen.com/pdfs/26853/InTech-Drug\\_targeting\\_in\\_ibd\\_treatment\\_existing\\_and\\_new\\_approaches.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/26853/InTech-Drug_targeting_in_ibd_treatment_existing_and_new_approaches.pdf)

<http://www.readcube.com/articles/10.1038/nrgastro.2010.66>

<http://www.ff.ul.pt/FCT/PTDC/BBB-BQB/1002/2012/Danhier2012.pdf>

<http://jpet.aspetjournals.org/content/299/2/775.long>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602694>

[http://www.medicinenet.com/crohns\\_disease/page4.htm](http://www.medicinenet.com/crohns_disease/page4.htm)

Автор :

М-р Елена Дракалка

Доц. Д – р Бистра Ангеловска