

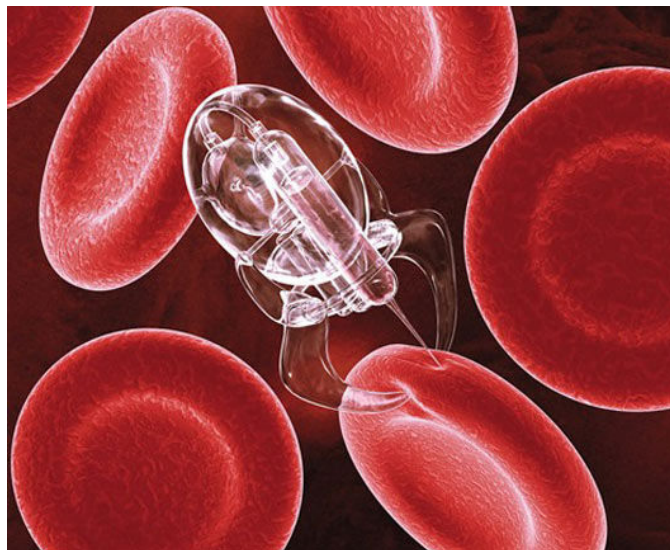
Приложение на нанотехнологииите в медицината и офталмологията

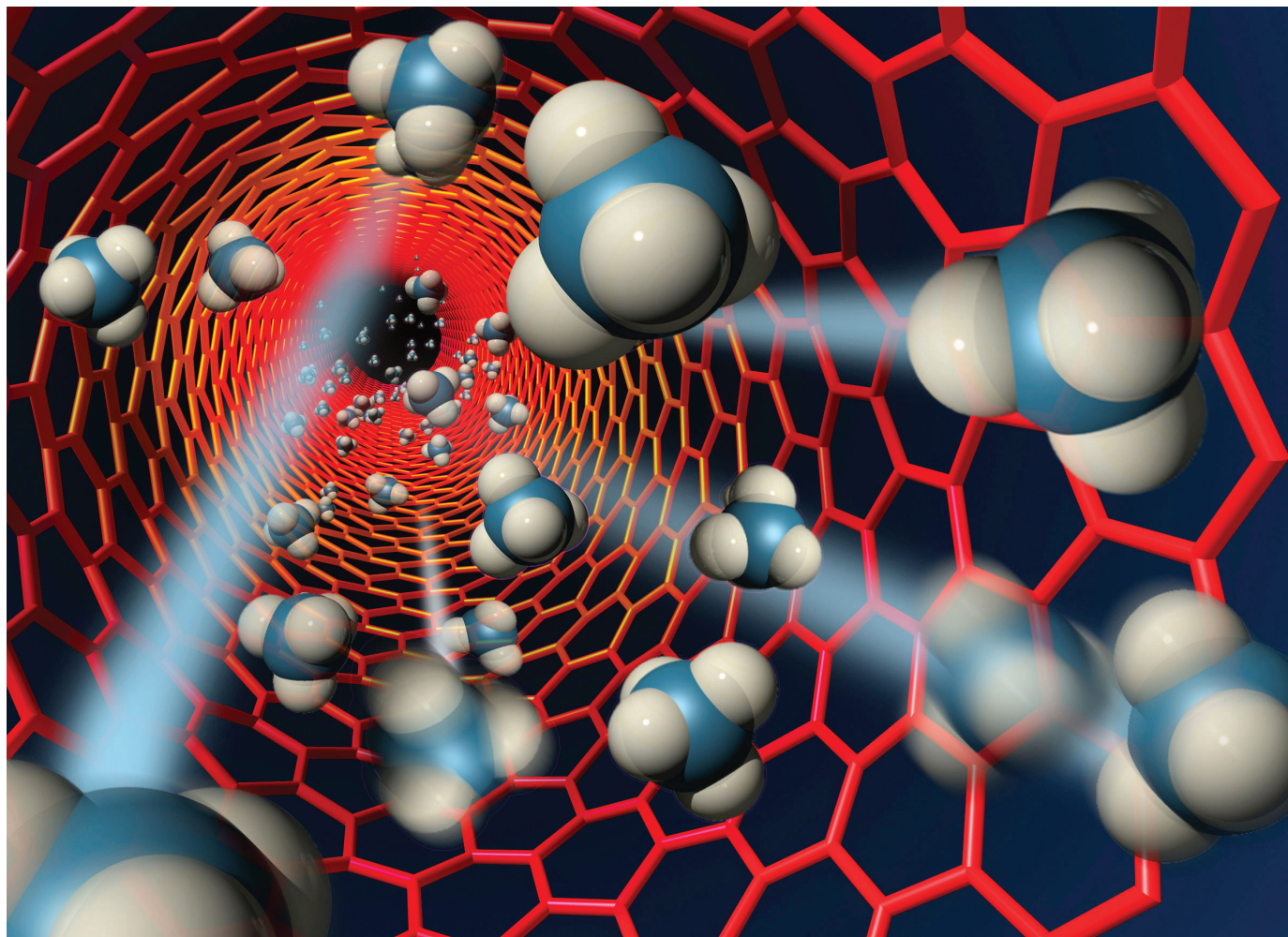
Доц. д-р Красимир Коев д.м
Медицински университет, София

Абстракт:

В обзора е изложено какво представляват нанотехнологиите и как се прилагат в медицината, и по-конкретно в офталмологията. Засегнати са едни от основните цели на наномедицината, т.е. всеобхватно наблюдение, контрол, защита и подобряване на биологичните системи на молекулярно ниво, използвайки инженерни нанометоди и наноструктури, които да постигнат лечебен резултат. Описани са приложенията, които нанотехнологиите намират в офталмологията (включително начините на лечение на оксидативния стрес, проектиране на фрактални устройства, имплантирани в очите, доставяне на лекарств с микропомпи и лечение на дегенеративни заболявания на ретината с генна терапия, протезиране и регенеративна наномедицина). Проследяват

се революционните подходи на нанотехнологиите, насочени към настоящите терапевтични предизвикателства, като предоставяне на лекарства и премахване на следоперативни белези. Нанотехнологиите могат да дадат възможност за справяне с нерешими до момента проблеми (например лечение на пациенти с дегенеративни очни заболявания).





Нанотехнологията е наука и технология, чиито методи се прилагат на нано ниво. Мерните единици, с които борави тя са от 1 до 100 нанометра (1).

Нанонауката и нанотехнологиите са съсредоточени в изучаването и прилагането на най-малките частици. Тя може да се използва във всички други области на науката, като химия, биология, физика, материалознание и инженерство.

Средновековните стъклописи са пример за това как една форма на нанотехнологиите е била използвала в пре-модерната епоха .

Трудно е да си представим, колко малки са нанотехнологиите. Един нанометър се равнява на една милиардна

част от метъра. Ето няколко примера:
Един инч съдържа 25400000 нанометра;

Един лист от вестник е с дебелина около 100 000 нанометра;

Нанонауката и нанотехнологиите включват наблюдение и контрол над отделните атоми и молекули. Всичко на Земята е съставено от атоми - храната, сградите и къщите, в които живеем и нашите собствени тела.

Нещо толкова малко като един атом е невъзможно да се види с невъоръжено око без помощта на микроскоп. Микроскопите, необходими за наблюдение на наночастиците са създадени сравнително скоро - преди около 30 години.

Съвременните учени и инженери намират широко приложение за нано технологиите, като използват свойства, като например по-висока скорост, по-голямо тегло, засилен контрол на светлинния спектър.

Лечение, насочено към рака като ракета, рецептори, които „разговарят” с лекаря, когато кръвното налягане е прекалено високо, тумор, който променя цвета си за подпомагане на хирурзите – всичко това звучи като научна фантастика, която се превръща в реалност, благодарение на нанотехнологиите в медицината. Нанотехнологиите помагат в революционизирането на лечение на ракови заболявания, като предоставят по-бързи и по-достъпни здравни грижи (2).

Наномедицина

За медицински процедури като химиотерапията, лечението е като опит да се улучи малка цел с пожарникарски маркуч. Вероятността да се уцели целта е висока, но по време на процеса съществува опасност и останалата част да бъде повредена. Сходен е случаят и с търсенето на раковите клетки. Химиотерапията е ефективна, но води до множество нежелани странични ефекти(3).

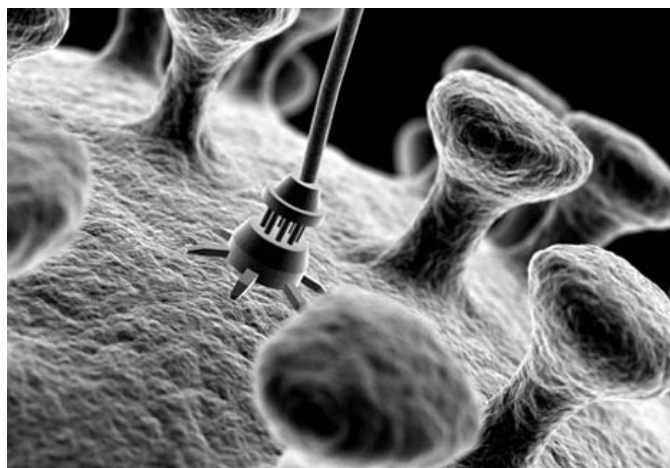
Наномедицината има за цел да превърне пожарникарския маркуч в точна стрела. Лекарства, имащи за цел да достигнат токсините в туморите, без да засягат други части на тялото, вече са приоритет на клиничните проучвания. Целта е и откриването на причината за болестта на Алцхаймер.

Тази нова технология не намира приложение само в лечението. С изследвания се проучва метод, при който с помощта на наночастиците се предоставят специфични изображения, помагачи по време на операции. В комбинация със специфична боя, частиците реагират на тумори, като по този начин се визуализира местонахождението на раковите тъкани. Тези иновации могат да направят операциите по-бързи и по-ефективни.

Нанопроводници

Чрез имплантиране на нанопроводници, които записват важни показатели, може да предупредят пациента или лекаря при наличие на тревожни колебания в кръвното налягане. Сигналите могат да бъдат особено полезни, когато пациентите пътуват в чужбина. В момента, най-удобният метод за измерване на кръвното налягане е с апарат, който се запасва около рамото, но с помощта на нанопроводниците, малък часовник може да записва данните и дори да изпраща сигнали в случай на спиране на сърдечната дейност (4).

Контролът на инфекциите е друга



област на нанотехнологиите в здравеопазването, която може да има положително действие. Създадени са лабораторни екипировки, изработени от наноразмерни силиконови частици, които отблъскват микроскопичните материали. Силиконът създава напрежение върху повърхността на дрехите, като подпомага отхвърлянето на 99,9 процента от опасните бактерии, открити в кръвта и при повръщане, които могат да бъдат опасни за лекарите и медицинските сестри. Иновативните материали, от които са изработени медицинските екипировки не само осигуряват безопасността на медицинските специалисти, но и предотвратяват разпространението на болести върху други пациенти.

Приложение на нанотехнологиите в офталмологията (5):

- Създаден е метод за повишаване на проникването на капките в очите чрез използване на наночастици от хидролизирано багрило;
- Навлизането на капките в очната сфера се ограничава предимно от роговицата, която функционира като бариера;
- Чрез използването на наночастици, съставени от хидролизирано багрило (с частици от около 200 нанометра в диаметър) се постига десет пъти по-ефективно очно проникване.
- Наночастиците се получават чрез метода на повторното преутаяване;
- Лазерна конфокална флуоресцентна микроскопия показва, че багрилата, получени от наночастици, покриват епителната бариера на роговицата,

която има тесни връзки, като така се постига по-дълбоко проникване в роговицата;

- По-голямото проникване на багрилото в роговицата се дължи на размера на наночастиците и на трансформирането на багрилната полярност от липофилна към хидрофилна в хидролизните реакции *in vivo*;
- Използването на хидролизните реакции *in vivo* за промяна на физико-химичното свойство на наночастици, съставени от хидролизируеми съединения, е ефективен подход за повишаване на по-доброто проникване на капки в очите.

Един от научните стремежи е съсредоточен върху проектирането на фрактални устройства, които се поставят в очите. Изследователски екипи преследват една иновационна стратегия – отглеждането на наноцветя, които ще помогнат на хора, загубили зрението си, например тези, страдащи от дегенерация на макулата. Тези наноцветя не са рози или лалета. Това са наноцветя, поникнали от засети метални наноразмерни частици, които растат по естествен начин – агрегация с ограничена дифузия. Те ще бъдат фрактали и ще общуват ефективно с невроните (6).

Фракталите са частици с неправилни криви форми, които могат да се наблюдават с микроскоп. В математиката този термин е познат като полусходство. Дървета, облаците, реките, галактиките, белите дробове и невроните са фрактали.

Очните хирурзи ще имат възможността да имплантират тези фрактални ус-

тройства в очите на слепи пациенти, чрез интерфейсна верига, която ще събира светлината, хващана от ретината и ще я отвежда до невроните за получаване на зрителен образ.

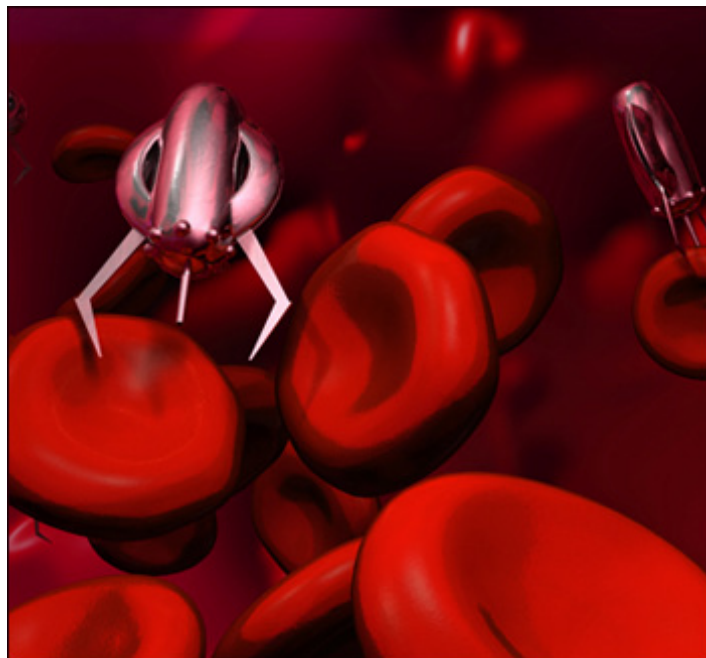
Чрез този подход могат да се преодолеят проблеми, възникващи с настоящите усилия за имплантиране на фотодиоди зад очите. Настоящият чип е с ограничени възможности, тъй като не позволява достатъчно връзки с невроните.

В Кентърбъри, Нова Зеландия, се провеждат експерименти с различни метали за отглеждане на фрактални цветя на имплантируеми чипове.

Цифровите фотоапарати се приближават до капацитета за улавяне на 127 мегапиксела на човешкото око, но настоящият чип, базиран на импланти, поради своя интерфейс може да осигури около 50 пиксела резолюция.

Едно от предизвикателствата е определянето на това кои метали могат безопасно да навлязат в тялото, без да предизвикат проблеми с токсичността. Крайната цел е разработването на чип, който помага на слепите да прогледнат.

Необходимостта от намиране на лекарство за лечение на заболяване на ретината в момента е доминирана от лекарствена терапия, която да използва механизма на интравитреална инжекция. Това не само отнема време за клиничните процедури, но със сигурност е изключително изтощително за пациента. Инжекцията е предпоставка и за възникването на риск от усложнения като ендофталмит, вътреочно



възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (7). Бъдещите изследвания са съсредоточени върху механизма на откриване на лекарство за очите, както и върху състава и ефективността на лекарствата за анти - съдови ендотелни растежни фактори. В устройството на иновационните системи за създаване на очни лекарства, особено за задната очна камера, ще бъдат включвани нанотехнологиите и микроелектромеханичните системи. Разработва се продукт, който е биоразграждащ се имплант, съдържащ дексаметазон и кортикостероид.

Съществува възможност за изработването на „интелигентни” устройства, които могат да се управляват дистанционно или дори при по - сложни ситуации - да се саморегулират. Преглед на лекарствения метаболизъм в задната очна камера се осигурява от иновационни микропомпи. Напредничавото развитие на микроелектрониката

променя нивата на функционалност и контрол на евентуалните имплантирани миниатюрни помпени устройства.

В най-опростеното си ниво, миниатюрната помпа ще бъде със собствен източник на енергия, лекарствен резервоар и няма да има външен контрол върху нивата на доставяното количество лекарство. Устройството ще бъде капацитетно ограничено от хранящия източник. Накрая устройството трябва да се експлантира от окото с предоставяне възможността от поставянето на друг подобен уред.

С повишено ниво на сложност, може се позволи външен контрол върху устройството, например светлинно - модулиран управляващ сигнал. Това ниво на контрол може да стартира или да спре устройство и да променя скоростта на доставяне на лекарство. В тази комуникационна функция, може да се включи и „разпитващо” устройство чрез активиране на режим „превъртане”. По този начин данните биха могли да бъдат прочетени от устройство, използващо оптично кодирани техники.

Кодирани данни може да включват, например, данни за еквивалентен обем на разпределеното лекарство, както и статуса на източника на храняване. Съвременната електроника със сигурност има възможността да предостави това ниво на функционалност. Ключов елемент на дизайна на подобна система ще бъде устойчивостта на софтуера.

В най-добрия случай, източниците на енергия трябва да могат да подават мощност по подразбиране, без необ-

ходимостта от допълване или подмяна на източника. Технологиата, използвана за функционирането на батерията, изисква високи енергийни обемни фактори. Предаването на енергия в източника, чрез използването на микровълнова печка и електромагнитната индукция също е възможно. Такива системи вече са разработени за по-големи системи за имплантиране. Една от тях е с висока плътност на акумулаторната батерия, интегрирана в силициеве схеми за биомедицински приложения за имплантация. Редица технологии имат потенциал за монтирането на миниатюрни помпени системи за доставяне на лекарства. Основният елемент на такава помпена система са импулсите на променливия ток (положителни и отрицателни), които причиняват деформация на мембраната в различните сетива.

В началния етап, течността се изтегля в камерата на помпата при затворен изходящ отвор. В крайната фаза, течността преминава през изпускателния канал при затворен входен канал. Тези помпени системи имат оптимална честота за нивото на доставяне на лекарства. Ключов елемент в дизайна е да се сведе до минимум операцияния стрес върху мембрания материал и да се предотврати повреда.

Модернизираните техники за разширена цифрова симулация се използват за оптимизиране на дизайна и конфигурациите на нанотехнологиите. С помощта на електрохимичен и йонно - проводим полимерен филм може да се

постигне задвижване на микро – помпите, споменати по-горе. Те биха могли да предоставят достатъчно енергия и достатъчно количество лекарство в изпълнение на основната си функция.

Приложение на лекарствени средства и генна терапия в наномедицината (8)

Наночастиците могат да се приемат от клетките чрез различни механизми - например с фагоцитоза, макропиноцитоза, ендоцитоза или клатрин – медирана ендоцитоза, посредством които наночастиците могат да достигнат до различни вътреклетъчни структури.

Възможно е конструирането на наночастици, насочени към конкретен начин за вътреклетъчно приемане, в зависимост от това към кои молекули са насочени наночастиците, например, холестеролът може да бъде повлиян чрез кавеолин-медирана ендоцитоза. Възможно е и насочването на наночастиците към специфични субклетъчни органели, например митохондрии или ядро.

При някои пациенти с пигментен ретинит се среща мутация на тирозинкиназа, наблюдавана и при лабораторни плъхове. Чрез експеримент се установява, че пигментния епител на ретината на плъхове не фагоцитира фоторецепторни външни сегменти правилно, в резултат на дегенерацията на колбичките и конусите на фоторецепторите.

Оксидативното увреждане играе роля

в патогенезата на много заболявания на ретината, включително възрастовата макулна дегенерация, диабетна ретинопатия, ретинопатия при недоносени и фототоксичност. Тъй като размерът на наночастиците на сериевия оксид (CeO_2) намалява, те индиректно образуват повече свободни атоми кислород в кристалната структура, особено при диаметър 3-5 нм. Като резултат, наночастиците могат да открият реактивните кислородни частици.

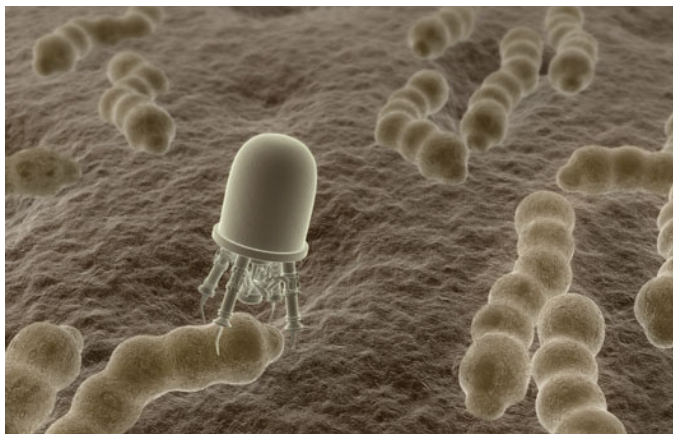
Свободното насочване на наночастици подпомага намаляването на патологичната неоваскуларизация на ретината при мишките, което намалява мутацията на генните рецептори на липопротеин.

Тази регресия се проявява дори когато наночастиците са инжектирани интравитреално след установена мутация на ретиналния фенотип. С помощта на една инжекция се потиска неоваскуларизацията в продължение на седмици, тъй като наночастиците действат като регенеративен антиоксидант. Наночастиците забавят развитието на повишени нива на съдовия ендотелен растежен фактор чрез този метод. Това означава, че наночастиците могат да бъдат ефективни при лечение на оток на макулата при диабетичите и оток на ретината, предизвикан от хороидална неоваскуларизация.

Вирусните вектори могат да доставят по ефективен начин гени, но също могат да крият рискове, например имуногенност и мутагенеза. Невирусните вектори (например, полимери, липи-

ди) са висока преносимост на гени и носят нисък риск от развитие на имуногенност и са сравнително по-лесни за производство.

Наночастиците могат ефективно да доставят гени до клетките и се считат за средство за доставяне на гени в диагностиката и лечението на очни заболявания. Комплексни катионни полимери и отрицателно зареден плазмид на ДНК, наречени полиплекси, имат по-ефективна трансфекция, в сравнение с аденовирусните вектори. Полиплексите имат нанометров размер, голям векторен капацитет и могат да виреят в нуклеазна среда. Те са с относително висока трансфективност, както за клетките, които се делят, така и за тези които не се делят (3).



Литература:

1. Jason H. Sakamoto, Anne L. van de Ven, Biana Godin, Enabling individualized therapy through nanotechnology, *Pharmacol Res.* Author manuscript; available in PMC 2010 August 1. Published in final edited form as: *Pharmacol Res.* 2010 August; 62(2): 57–89.
2. Tewodros Mamo, E 2. Ashley Moseman, Nagesh Kolishetti, Carolina Salvador Morales, Emerging nanotechnology approaches for HIV/AIDS treatment and prevention *Nanomedicine (Lond)* Author manuscript; available in PMC 2010 December 1. Published in final edited form as: *Nanomedicine (Lond).* 2010 February; 5(2): 269–285. doi: 10.2217/nnm.10.1
3. Muniza Zahid, Byeonghoon Kim, Razaqat Hussain, DNA nanotechnology: a future perspective, *Nanoscale Res Lett.* 2013; 8(1): 119. Published online 2013 March 4. doi: 10.1186/1556-276X-8-119
4. Hira Lal Gupta, Pulkit Gupta, Rekha Gupta, Nanotechnology in ophthalmology *Indian J Ophthalmol.* 2013 May; 61(5): 244–245. doi: 10.4103/0301-4738.97557
5. Qingguo Xu, Siva P. Kambhampati, Rangaramanujam M. Kannan, Nanotechnology Approaches for Ocular Drug Delivery *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013 Jan-Mar; 20(1): 26–37. doi: 10.4103/0974-9233.106384
6. Dong Hyun Jo, Tae Geol Lee, Jeong Hun Kim, Nanotechnology and Nanotoxicology in Retinopathy, *Int J Mol Sci.* 2011; 12(11): 8288–8301.
7. Miki Honda, Tomohiro Asai, Naoto Oku, Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on ocular targets, *Int J Nanomedicine.* 2013; 8: 495–504.
8. David G Birch, Fong Qi Liang, Age-related macular degeneration: a target for nanotechnology derived medicines, *Int J Nanomedicine.* 2007 March; 2(1): 65–77.