

PERSPECTIVELE NANOTEHNOLOGIEI ÎN DEZVOLTAREA MEDICINII ȘI FARMACIEI

Alina Ungureanu, Liliana Rusnac, Sergiu Parii, Vladimir Valica

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Nanotehnologia, respectiv construcția și aplicațiile la nivel celular și molecular a unor sisteme sau dispozitive, este un domeniu interdisciplinar care a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare extraordinară. În acest sens, nanomedicina este, fără îndoială, una din aplicațiile de mare valoare ale nanotehnologiei. Nanotehnologia farmaceutică urmărește obținerea unor medicamente cât mai eficiente, cu efecte adverse minime și care să beneficieze de o complianță cât mai bună. În prezent, nanomedicina este considerată nu numai o posibilă și promițătoare cale spre o diagnosticare de certitudine, precoce și un tratament eficient, dar și o cale probabilă de prevenire a multor boli.

Cuvinte cheie: nanotehnologie, nanomedicină, medicamente, nanodispozitive.

Abstract

The prospects of nanotechnology in the development of medicine and pharmacy

Nanotechnology, construction and applications at cellular and molecular level of systems or devices, is an interdisciplinary field that has witnessed a great development in recent years. In this sense, nanomedicine is without a doubt, one of the major applications of nanotechnology. Pharmaceutical nanotechnology aims at obtaining effective medications, with minimal side effects and of the best possible compliance. Currently, nanomedicine is considered as a possible and promising path to certain and early diagnosis of and effective treatment, as well as a way to prevent many diseases.

Key words: nanotechnology, nanomedicine, drugs, nanodevices.

*”Știința modernă și tehnologia au puterea de
a modela lumea în care trăim, în bine sau în rău”*

Frank Wilczek, laureat al premiului Nobel pentru Fizică în 2004.

Astăzi produsele nanotehnologice tot mai insistent își găsesc nișa pe piețele internaționale în diverse domenii: cosmetică, medicină, farmacie, industria auto, transportul aerian, industria textilă etc. Spre exemplu, îmbrăcămintea cu capacitate de autocurățire nu mai este un mister, caracteristica respectivă datorându-se încorporării în fibrele țesutului a unor particule minuscule de dioxid de titan cu proprietăți fotocatalitice și crema, ce ne protejează de radiația ultravioletă a spectrului solar, are încorporat în ea aceleași nanoparticule de dioxid de titan. Conform unor estimări, piața pentru produsele obținute prin nanotehnologii va atinge în doar 3-4 ani un trilion de euro. E una din realizările esențiale pe piața mondială a produselor high-tech [11].

Nanotehnologiile sunt tehnologii care operează cu dimensiuni foarte mici, de ordinul nanometrilor (1 nm = o miliardime dintr-un metru). Mai clar, 1 nm are lungimea unui lanț de la 5 până la 10 atomi, iar un fir de păr are diametrul de aproximativ 80 000 nm. Structurile nanometrice nu numai că sunt foarte mici, ajungându-se chiar până la scara atomică în proiectarea lor, dar ele posedă unele proprietăți total deosebite și neașteptate, în comparație cu trăsăturile aceleiași substanțe luate la nivel macroscopic [6].

Atunci când oamenii de știință pot să ordoneze și să structureze după voie materia la nivel molecular apar proprietăți uimitoare. Un exemplu excelent este nanotubul de

carbon. Carbonul există în stare naturală sub formă de grafit - material delicat și negru folosit adesea ca mină pentru creioane și sub formă de diamant. Singura diferență între cele două stări este dispunerea atomilor de carbon. Atunci când cercetătorii aranjează aceiași atomi de carbon în forma tiparului de fagure și îl rulează în tuburi minuscule de numai zece atomi, nanotuburile rezultate capătă trăsături extraordinare:

- au de 100 de ori mai mare rezistența la întindere decât a oțelului, dar numai o șesime din greutate
- sunt de 40 de ori mai puternice decât fibrele de grafit
- au o conductibilitate mai mare decât cea a cuprului
- pot fi atât conductori cât și semiconductori, în funcție de dispunerea atomilor
- sunt excelenți conductori termici.

Există două direcții în nanotehnologie. Una care încearcă să transforme marele în mic, apelând la miniaturizarea extremă. Pe această cale s-ar putea ajunge la nanoroboti, acele nanomașinării, capabile să manipuleze obiecte alcătuite din numai câțiva atomi. Dar, mult mai simplu ar fi dacă s-ar aborda și o a doua direcție, o direcție bazată mai degrabă pe imitarea viului. În fond, de ce ar trebui să se inventeze mecanisme noi, când avem în față rezultatul a miliarde de ani.... de evoluție. Natura ne-a oferit toată această minunată și rafinată nanotehnologie în interiorul organismelor vii. Fiecare celulă vie poate fi privită drept un nanorobot care este capabil să execute anumite sarcini, anumite instrucțiuni, programate în codul genetic. A imita viul, probabil că aceasta va fi calea ce va fi urmată în viito-

rul imediat. Este acum cât se poate de clar, nanoinginerul viitorului va trebui să posede o pregătire serioasă în domeniul biochimiei celulare [7, 8].

În ultimele decenii nanotehnologia și-a găsit nenumărate aplicații în sfera medicală, începând cu domeniul farmaceutic (terapia medicamentoasă țintită) și continuând cu domeniul medicinei regenerative (nanoroboții și dispozitivele utilizate în regenerarea celulară), prevenirii bolilor, diagnosticării (inclusiv prin metodele imagistice ultraperformante) și terapiei bazate pe nanotehnologie.

Folosirea nanotehnologiei în sfera medicală și farmaceutică poate revoluționa, în viitor, metodele actuale de diagnostic și tratament. Posibilitatea diagnosticării și tratării afecțiunilor, încă din faza lor moleculară, va permite clinicienilor să trateze cauza/originea bolii și chiar să înlocuiască țesuturi afectate. Prin utilizarea nanoingineriei se pot obține și utiliza țesuturi artificiale pentru a înlocui organe afectate (rinichi, ficat) sau pentru a regenera nervi sau a produce implanturi care să redea simțuri pierdute, precum vederea sau auzul [13].

Pe măsură ce ritmul de progres a noilor tehnologii din domeniul medical și farmaceutic este din ce în ce mai alert, beneficiile scontate nu întârzie să apară, iar domeniul nanotehnologiilor reprezintă unul dintre segmentele cu cele mai mari așteptări. În prezent, nanomedicina este considerată nu numai o posibilă și promițătoare cale spre o diagnosticare de certitudine, precoce și un tratament eficient, dar și o cale probabilă de prevenire a multor boli.

Rolul nanodiagnosticului este acela de a identifica boala în stadiul cel mai incipient posibil, iar nanotehnologia poate oferi instrumente de diagnostic cu sensibilitate, specificitate și validitate superioare metodelor actuale, clasice. Progresul înregistrat în domeniul diagnosticării in-vivo are la bază cercetări în domeniul tehnicilor de imagistică moleculară, metodelor minim invazive sau implantologiei de nanodispozitive [1, 2].

Scopul imagisticii moleculare constă în crearea de agenți de detectare cu sensibilitate înaltă, care să poată, de asemenea, să transporte și să monitorizeze tratamentul. Acesta reprezintă conceptul de "găsește, luptă și urmărește", focalizat pe diagnosticarea precoce, tratamentul bolii și controlul acestuia. După diagnosticarea prin imagistica moleculară a afecțiunii, prin intermediul nanostructurilor specifice de contrast, acestea se pot combina cu un agent farmacologic activ și, astfel, pot fi folosite în tratamentul țintit al bolii respective, iar în final se realizează monitorizarea în timp a rezultatelor tratamentului prin imagistica secvențială [9].

Scopul medicinei regenerative este acela de a folosi propria capacitate de regenerare a organismului uman pentru prevenirea, profilaxia și tratamentul condițiilor cronice invalidante, precum: diabetul zaharat, osteoartrita, afecțiunile degenerative ale aparatului cardiovascular și sistemului nervos central, traumatismele/accidentele. Grație nanotehnologiei, pacienții cu astfel de afecțiuni pot beneficia de ajutor prin dezvoltarea unor terapii revoluționare

de regenerare tisulară in-situ cu ajutorul chirurgiei minim invazive [3].

În locul medicinei actuale, care tratează simptome și încearcă doar o întârziere a progresului bolii, terapiile viitorului se preocupă de corectarea condițiilor patologice folosind mecanismele proprii de regenerare ale organismului. Un impact uriaș îl va avea și capacitatea de a implanta celule, materiale bioactive inteligente, care să declanșeze procesul de autovindecare prin propriile celule stem ale pacientului [14].

Livrarea medicamentelor către țesuturile sau celulele-țintă este posibilă prin utilizarea nanoparticulelor special preparate. Etilenglicolul atașat unor astfel de structuri le face relativ greu de identificat ca străine de către leucocite, astfel încât substanțele terapeutice pe care le vehiculează se bucură de o remanență crescută în organism [10].

Nanoparticulele "încărcate" cu agenți terapeutici pot fi protejate prin membrane celulare din elementele circulante pentru a prelungi efectul de la câteva ore la 2-3 zile, iar altele, făcute rezistente la sucurile digestive, devin capabile să trimită substanțele active cu care sunt cuplate, direct în circulație. Prin tehnici speciale, nanoparticulele sunt condiționate pentru a acționa mai selectiv în anumite circumstanțe terapeutice. Nanostructurile de carbon, cunoscute ca *buckyballs*, după numele unui joc popular cu magneți, permit captarea radicalilor liberi generați în cursul reacțiilor antigen-anticorp, cu scopul de a combate inflamația indusă prin mecanisme imunologice. Așa-numitele *nano-balls* "îmbracă" celulele tumorale, pentru a le face selectiv vulnerabile la iradierea cu lumina infraroșie generată de un laser, în cazul tumorilor viscerale. Nanoparticulele din silicat de aluminiu, extrem de higroscopice, impregnează pansamente capabile să oprească hemoragiile în plăgi prin exicarea acestora. Inhalarea de nanoparticule poate stimula răspunsul imun la nivelul căilor respiratorii iar nanofibrele sunt utilizate pentru a stimula formarea de cartilaj în articulațiile deteriorate [9, 10].

Nanotehnologiile antimicrobiene utilizează de obicei particule de argint, oxid nitric sau antibiotice. În prezent sunt în utilizare pansamente, instrumente și cosmetice care încorporează cu acest scop nanoparticule de argint [10].

Obiectivul pe termen lung al sistemelor de transport ale medicamentelor constă în dezvoltarea capacității lor de a ținti receptorii celulari vizați. În prezent, dezvoltarea unor noi astfel de transportori derivă din nevoia pentru terapii "țintite" către organele afectate de boală, terapii care să aibă o eficiență crescută, din nevoia creșterii acceptabilității pacientului, precum și necesitatea reducerii costurilor îngrijirilor de sănătate. Pe de alta parte, este nevoie de identificarea de noi metode de transport pentru noi clase de produse farmaceutice, lucru ce nu se poate realiza prin metode clasice, nanotehnologia fiind esențială în atingerea acestui obiectiv. De asemenea, astfel de transportori pot fi folosiți în cazul produselor farmaceutice puțin solubile. Acest sistem de transport țintit este caracterizat de o înaltă eficacitate terapeutică, prin îmbunătățirea proprietăților farmacologice și terapeutice ale medicamentelor utilizate

în terapia cancerului, dar și a unor afecțiuni care necesită medicație de înaltă potență. Așadar, prin introducerea nanoparticulelor transportoare a substanțelor farmaceutice, se tinde spre o maximizare a biodisponibilității, atât din punct de vedere al țesutului/organului țintit, cât și din punct de vedere al momentului/perioadei de timp în care se eliberează medicamentul.

Nanoparticulele pot transporta medicamente sau conținut genetic în mediul intern al celulei fără a produce efecte adverse întrucât, nanoparticulele devin active numai după ce ating destinația finală. De asemenea, se previn și fenomenele de supradozare evitându-se astfel intoxicația medicamentoasă. Pentru nanoparticule, ca și în cazul medicamentelor, în paralel cu eficacitatea, se evaluează și siguranța utilizării. În ultimii 30 de ani, numărul și varietatea sistemelor de transport medicamentos cu eliberare controlată a crescut foarte mult, dar cu toate succesele obținute, sistemele de transport nu au fost pe deplin acceptate, din cauza unor probleme privind procesul de reglementare [4].

Cercetătorii investighează posibilitatea creării de nanoparticule multifuncționale care după detectarea în organism a tumorii să poată proceda și la tratarea acesteia, fapt ce ar revoluționa practica oncologică, înlocuind metodele terapeutice clasice de tipul chimio- și radioterapiei care afectează nu numai celulele canceroase, ci și pe cele sănătoase, distrugându-le. Cu ajutorul nanotehnologiilor, celulele canceroase ar putea fi distruse țintit, fără a dăuna în nici un mod țesutului sănătos [5].

Quantum dots sau *qdots* sunt nanoparticule de material semiconductor (selenide sau sulfide de cadmiu sau zinc) cu proprietăți optice și electrice de excepție, care pot fi modulate pentru a obține imagini selective multicolore, capabile să evidențieze detalii ale proceselor biologice și să localizeze tumorile. Nanoparticulele de oxid de fier, cuplate cu peptide, servesc la îmbunătățirea imaginilor obținute prin rezonanță magnetică, iar cele cu aur sau materiale magnetice ajută la identificarea cantităților infime ale unor substanțe din produsele biologice supuse analizei de laborator [12].

Câteva exemple de aplicare a nanotehnologiei în terapia cancerului sunt enumerate mai jos.

Terapia Kanzius folosește nanoparticule din carbon sau aur ce se fixează la nivelul celulelor tumorale, iar prin intermediul undelor radio nanoparticulele ca și celulele căroră le sunt atașate vor fi încălzite, tumoarea fiind distrusă în interiorul organismului. Detectarea în stadii inițiale ale tumorilor este posibilă prin utilizarea unor nanosenzori ce ar detecta proteinele și alți biomarkeri ai celulelor tumorale din sângele pacienților.

Studiile efectuate la Rice University de către profesorul Jennifer West au demonstrat eficiența nanoparticulelor acoperite cu aur în distrucția tumorală la șoareci. Acestea se atașează suprafeței celulelor tumorale prin intermediul unor peptide sau anticorpi, iar la iradierea zonei de localizare a tumorii cu ajutorul laserului cu unde infraroșii aurul care învelește nanoparticulele se va încălzi suficient pentru a determina moartea celulelor canceroase. Laserul utilizat

nu încălzește și nu distruge restul țesuturilor pe care le traversează [5, 12].

În chirurgia oncologică se pot utiliza nanoparticule din cadmiu și seleniu, de tip *quantum dot*, care injectate în organism pătrund în tumori, iar expunerea la lumina ultravioletă le face strălucitoare, favorizând astfel excizia tumorală de mare acuratețe.

Progresele nanotehnologiei au permis cercetătorilor de la Universitatea Harvard și Institutul Tehnologiilor din Massachusetts să proiecteze mici dispozitive care să se poată atașa acolo unde există o leziune pe peretele arterial afectat și să elibereze treptat, local, un medicament.

Aceste mici dispozitive, supranumite *nanoburrs* (nanoghimpți) au un înveliș proteic, prin intermediul căruia se pot atașa pe peretele arterial afectat. Odată atașate, acestea eliberează substanțe ce pot inhiba diviziunea celulară și preveni creșterea unui țesut cicatricial care îngustează de obicei lumenul arterei. În miezul particulelor de 60 nm diametru se află medicamentul, legat de un lanț polimeric numit PLA. Între miez și înveliș este un strat de lecitină din soia. Medicamentul se eliberează pe măsură ce este dezlipit de lanțul polimeric, proces ce decurge gradat, mediat de o reacție de hidroliză esterică. Cu cât lanțul e mai lung, cu atât mai durabil este procesul. Până în prezent s-a obținut prelungirea procesului până la 12 ore în culturile celulare [14].

Uday Kompella, profesor de farmacologie la Universitatea Colorado, susține că această structură face ca dispozitivele să fie ușor de fabricat, proteinele de legare fiind atașate de înveliș și nu în miez, ceea ce ar fi necesitat un timp mai lung de fabricare. De asemenea, modul în care este conceput dispozitivul reduce mult riscul ca acesta să se "spargă" prematur și să elibereze mai devreme medicamentul.

Un alt avantaj este acela că nanoparticulele pot fi injectate intravenos, la distanță de țesutul afectat, fapt demonstrat pe teste pe șoareci, care se desfășoară și în prezent. Rezultatele cercetărilor au fost publicate în revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* [13].

Concluzii

1. Spectrul aplicațiilor nanomedicinii cuprinde o gamă largă de intervenții în: medicina internă (boli cronice degenerative); oncologie; medicina de urgență (noi metode de prim ajutor în cazul traumatismelor fizice/accidentelor, arsurilor și expunerii la radiații); chirurgie; cardiologie și chirurgie cardio-vasculară (metode rapide de intervenție și reabilitare); neurologie și neuro-chirurgie (noi metode neurografice, de regenerare spinală și intervenții reparatorii cerebrale); gastroenterologie și domeniul bolilor de nutriție (îmbunătățirea nutriției și digestiei); sexologie, sfera reproducerii umane; geriatrie/gerontologie (controlul fenomenului de îmbătrânire); genetică (procesele de creștere a organismului uman, terapie genică, reconstrucție și regenerare celulară) și alte domenii.

2. Este necesară o abordare a multiplelor provocări de ordin etic și legal, ținând cont de progresul actual al tehnolo-

logiilor medicale. Principalele provocări în domeniu sunt legate de aspecte precum asigurarea calității, evaluarea riscului, programarea nanodispozitivelor sau provocările tehnologice din industria moleculară. Experții au identificat și probleme privind gestionarea cerințelor interdisciplinare, reglementarea perioadei de validare, protecția proprietății intelectuale etc. Evaluarea riscului nanotehnologiilor vizează, în principal, aspecte legate de toxicitate, carcinoge-

neză, stabilitate pe termen lung sau căi de excreție pentru nanostructuri.

3. Focalizarea pe aspecte precum evaluarea posibilității de implementare, evaluarea riscului, evaluarea cost-eficacității, evaluarea acceptabilității în rândul populației, dar și aspecte de ordin financiar, etic și legislativ, trebuie să reprezinte una dintre direcțiile de dezvoltare viitoare, completând și amplificând astfel beneficiile descoperirilor practice obținute.

Bibliografie:

1. European Technology Platform on NanoMedicine, *Nanotechnology for Health - Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine*, September 2005.
2. ETP NanoMedicine, *Nanomedicine Nanotechnology for health*, Paul Smit Philips, 20 nov 2007.
3. European Medical Research Councils (EMRC), *Nanomedicine, an ESF European Medical Research Councils (EMRC), Forward Look report*, 2005.
4. Comisia Europeană, *Spre o Strategie Europeană pentru Nanotehnologie*, Comunicare de la Comisia Europeană, 12 mai 2004.
5. Ferrari M, Cancer nanotechnology, *Nat Rev Cancer* 2005, 5: 161-171.
6. Freitas Robert A Jr., *Nanomedicine, Volume III: Applications*, Landes Bioscience, Georgetown, TX, 2014-15.
7. Freitas Robert A Jr. *Nanomedicine Book site*, 1996-2010.
8. FutureMedica, *The future of healthcare and biotechnology, 25 Ways Nanotechnology is Revolutionizing Medicine*, ianuarie 2010.
9. Jaffer FA, Weissleder R, Molecular imaging in clinical arena, *JAMA* 2005, 293: 855-862.
10. Mritunjai Singh, Shinjini Singh, S. Prasada, I. S. Gambhir, *Nanotechnology in medicine and antibacterial effect of silver nanoparticles*, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures Vol. 3, No.3, September 2008, p. 115 122.
11. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC, *Nanomedicine: current status and future prospects*, *FASEB Journal* 2005, 19: 311-330.
12. Nicole Chia Poh Hui, Science and Technology Studies, Section 84405, *Nanomedicine and cancer*, 2005.
13. Roco Mihail C, Current Opinion in Biotechnology 14:337346, *Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine*, 2003.
14. WHO, Regional Office for Europe, *Largely preventable chronic diseases cause 86% of deaths in Europe: 53 WHO European Member States map a strategy to curb the epidemic*, Press Release EURO/05/06, Copenhagen, 11 September 2006.