

A nanomedicina lehetőségei és korlátai a stroke-on átesett betegek gyógykezelésében

Bari Ferenc dr.¹ ■ Péter Viktória¹
Menyhárt Ákos dr.² ■ Farkas Eszter dr.²

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Természettudományi és Informatikai Kar, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Természettudományi és Informatikai Kar, Sejtbiológia és Molekuláris Medicina Tanszék, Szeged

Az *Orvosi Hetilap* Szerkesztősége felkérésére készített tanulmány.

A nanomedicina már jelenleg is segíti ugyan a stroke-betegek ellátását, de a jövőben számos új lehetőséget kínál azáltal, hogy célzott terápiát, gyorsabb és pontosabb diagnózist, valamint hatékonyabb gyógyszeres kezelést tesz lehetővé. A nanotechnológiai megoldásokkal megtervezett molekulákat el lehet juttatni a sérült agyterületre. Ott hatékonyan lehet emelni az adott hatóanyag koncentrációját úgy, hogy mérséklődjenek a nemkívánatos mellékhatások. Ezzel hatékonyabbá válhat a vérrögök feloldása, javulhat a reperfüzió hatásfoka, és hatékonyabb cito- és neuroprotektív stratégiákat lehet alkalmazni. A vér-agy gát sajátságos tulajdonságainak ismeretében számos, eddig a gyógyszerelés szempontjából kihasználatlan transzportmechanizmus segítheti a gyógyszerelést. A nanoszenzorokkal és a nanobázisú képalkotó eljárásokkal jelentősen javítható a stroke okozta elváltozások korai felismerése, a sérülés mértékének pontos meghatározása. A nanotechnológiai megoldások jelentős mértékben fokozhatják a korábban állatmodellekben hatékonyan talált neuroprotektív szerek transzlációs értékét. Így remény nyílik az agyszövet és a mikrokeringés regenerációjára is. Továbbá a nanomedicina igen széles eszköztára lehetővé teszi a személyre szabott terápiák fejlesztését.

Orv Hetil. 2024; 165(36): 1403–1410.

Kulcsszavak: nanomedicina, stroke, vér-agy gát, sejtek és szövetek védelme, angiogenezis

Potentials and limitations of nanomedicine in the treatment of stroke patients

While nanomedicine is already helping stroke patients, it will offer many new opportunities in the future by enabling targeted therapy, faster and more accurate diagnosis and more effective drug treatment. Nanotechnology can be used to deliver specially designed molecules to the damaged brain area. There, the concentration of a given drug can be effectively increased to reduce unwanted side effects. This can lead to more efficient clot dissolution, improved reperfusion efficacy and more effective cyto- and neuroprotective strategies. Knowledge of the specific properties of the blood–brain barrier could facilitate drug delivery through a number of transport mechanisms that have so far been unexploited for drug delivery. Nanosensors and nano-based imaging techniques can significantly improve the early detection of stroke lesions and the accurate determination of the extent of injury. Nanotechnological solutions can significantly enhance the translational value of neuroprotective drugs previously found to be effective in animal models. This also offers hope for the regeneration of brain tissue and microcirculation. Furthermore, the very broad toolbox of nanomedicine allows the development of personalised therapies.

Keywords: nanomedicine, stroke, blood–brain barrier, cell and cytoprotection, angiogenesis

Bari F, Péter V, Menyhárt Á, Farkas E. [Potentials and limitations of nanomedicine in the treatment of stroke patients]. Orv Hetil. 2024; 165(36): 1403–1410.

(Beérkezett: 2024. június 11.; elfogadva: 2024. június 24.)

Rövidítések

ABC = (ATP-binding cassette) ATP-kötő kazetta; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; CDDS = (controlled drug delivery systems) ellenőrzött hatóanyag-leadó rendszerek; cGAS = GMP-AMP-szintáz; cGAS-STING-útvonala = interferogén-stimuláló, sejten belüli mechanizmus; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DNáz = dezoxiribonukleáz; FPR = formil-peptid-receptor; GMP = (guanosine monophosphate) guanozin-monofoszfát; HIF = hypoxia indukálta faktor; MnSOD = mangán-szuperoxid-dizmutáz; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesrezonancia-képzéskészítés; NMDA = N-metil-D-aszpartát; pka = savi disszociációs állandó; RES = rezervatrol; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-gyök; tPA = (tissue-type plasminogen activator) szöveti típusú plazminogénaktivátor; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothel eredetű növekedési faktor

A stroke a központi idegrendszert érintő egyik leggyakoribb megbetegedés. Mind a férfiak, mind a nők körében nagyarányú halálzással, a túlélők esetében rendszerint tartós egészségkárosodással jár. A magyarországi adatok egybeesnek a nemzetközi tapasztalatokkal, amelyek szerint az éves hazai 40–45 ezres igazolt megbetegedés döntő hányada ischaemiás eredetű (ez 2005 és 2009 között 86–89%-ot jelentett [1, 2]). A tünetek korai felismerése, a beteg gyors kórházba szállítása és a helyes diagnózis mindegyike elengedhetetlen feltétele a sikeres beavatkozásnak, amely első lépésben az elzáródás stroke esetén az elzáródott erek teljes vagy részleges rekanalizációját jelenti. Az intravénás/intraarterialis thrombolysis egyre gyakoribb (és sikeres) beavatkozás, ugyanakkor az időablak – a tünetek megjelenésétől a terápia megkezdéséig eltelt idő – meglehetősen rövid (intravénás thrombolysis esetében általában 3 óra, amely az arra alkalmas betegcsoportban akár 4,5–6 óráig kiterjeszhető [3]). Az utóbbi évtized egyik jelentős vívmánya a mechanikus thrombectomia rutinszerű elterjedése és alkalmazása, amely esetén az időablak akár 18–24 órára nyúlhat [4, 5]. Ugyanakkor a diagnosztikai és logisztikai nehézségek miatt [5] az ischaemiás stroke-ot szenvedett betegek kevesebb mint 15%-ánál sikeres a rekanalizáció (esetükben is számolni kell az ún. reperfüziós károsodásokkal és a még érintett, életképes szövetalomány [penumbra] részleges pusztulásával).

A stroke-kal diagnosztizált betegek közel 25%-ában az akut fázist (<24 óra) állapotrosszabbodás követi. Ennek oka lehet a laesio progressiója – további érszakaszok elzáródása –, agyödéma kialakulása, illetve a vérzéses transzformáció. A betegek súlyos, életet veszélyeztető állapotrosszabbodásának lehetősége a betegek szoros obszervációját követeli meg, és ez a betegek ellátására legjobban felkészült stroke- vagy neurointenzív osztályokon valósulhat meg [6]. Az agyvérzést követő időszak legtípusosabb tünetei mögött (agyödéma, görcsaktivitás,

terjedő depolarizáció [spreading depolarization]) a leggyakrabban a neurovascularis egység diszfunkciója és a következményes neuroinflammatio áll (ezek egymással szoros kapcsolatban lévő, gyakran egymást facilitáló kórfolyamatok). Az átmeneti vér-, oxigén- és tápanyagellátási zavar, valamint a reperfüzió következményeként különböző proinflammatoricus citokinek és reaktívoxigén-gyökök (ROS) keletkeznek, amelyek további morfológiai és funkcionális elváltozásokat idéznek elő [7, 8].

A stroke-os betegek kezelésének legnagyobb kihívásai

Az akut ellátásban és az azt követő rehabilitációban, valamint a másodlagos prevencióban kiemelt jelentősége van/lehet(ne) a gyógyszeres terápiának is. Ez egyrészt jelenti a vérnyomás, a vércukor- és a koleszterinszintek, a szívritmus és a folyadékháztartás szoros kontrollját, illetve normális értékhatárokon belül tartását, másrészt a hatékony, közvetlenül az agyszövetre ható gyógyszeres beavatkozást. Ugyanakkor a számos állatkísérletben biztatónak tűnő eredmény ellenére a primer, illetve a másodlagos idegrendszeri károsodások mérséklésére (az ún. közvetlen neuroprotektóra) emberek esetén még nincs hatékony terápia.

Ennek számos oka van. Egyrészt a stroke által érintett agyterületen gyakran alakul ki agyödéma, amely hatására nő az intracranialis nyomás, és a sérült struktúrák vérellátása – a kiserek kompressziója, illetve az effektív perfúziós nyomás csökkenése miatt – akadályozott. Másrészt a stroke akut fázisában, illetve a reperfüziót követően számos vazomotoros mechanizmus beszükül (károsodnak a simaizom ioncsatorna-mechanizmusa, érzékszítők transzmitterek szabadulnak fel és kerülnek túlsúlyba, stb.) vagy kifejezetten kórossá válik (például míg az egészséges agyban a terjedő depolarizációt tranziens hyperaemia követi, addig a sérült agyterületeken gyakran figyelhető meg ennek ellenkezője: a terjedő depolarizációt hosszan tartó terjedő ischaemia követi [9–11]).

Az elméleti megfontolásokon alapuló és néhány állatkísérletben biztatónak tűnő értágító terápiák eddig nem jelentettek megoldást. Ez több okra vezethető vissza: egyrészt a „vérlopás” (steal) jelensége inkább rontja, mint javítja a sérült agyterület vérellátását (azaz a jól perfundált területen lényegesen megnő az áramlás, hiszen az értágítók hatása egészséges ereken érvényesül igazán, míg a hypoxiás, ischaemiát elszenvedett régiókban inkább csökken a vérellátás – mind az érendothel, mind a vascularis simaizom, továbbá a neurovascularis csatlós is károsodik [12]), másrészt az értágító szerek jelentősen befolyásolják az agy volumenregulációs képességét, és járulékos agyödémához vezetnek. Továbbá gyakori perifériás hatásuk miatt hypotensio és járulékos agyi perfúziós nyomásesés alakul ki.

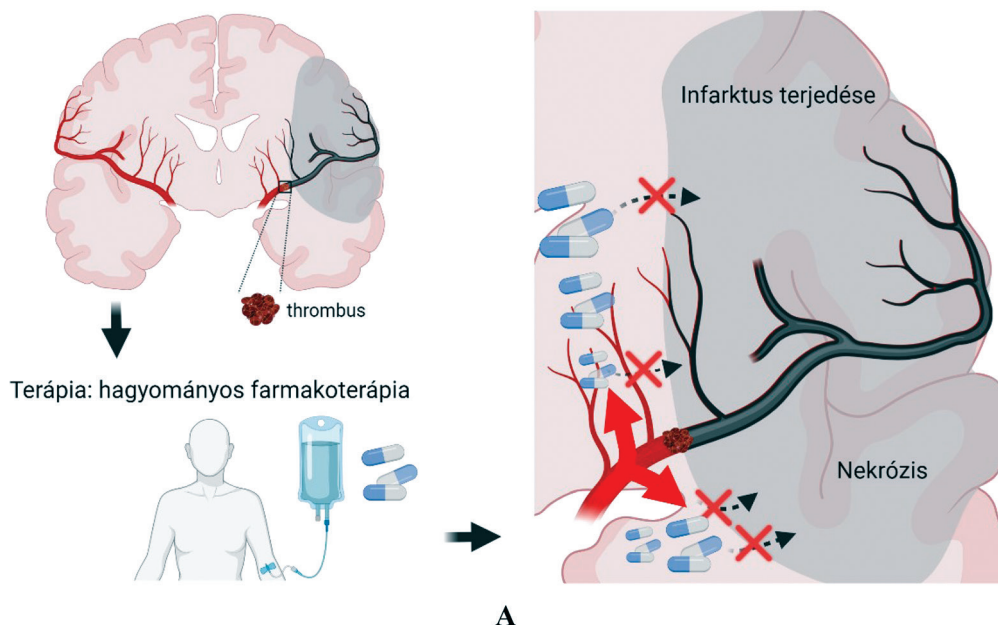
A célzott, a neuronok és a neurovascularis struktúrák integritásának védelmére, regenerációjára irányuló gyógyszeres beavatkozások a leggyakrabban azért nem

bizonyulnak hatékonyak, mert a potenciálisan védelmet nyújtó vegyületek egyáltalán nem jutnak el a célsejtekig. A nehezített szöveti perfúzió, a vér–agy gát, valamint az agyállományon belüli korlátozott diffúzió (az extracelluláris tér expanziója és a sérült sejtek duzzadása miatt) leküzdhetetlen akadályt jelent a hatékony terápiás gyógy-

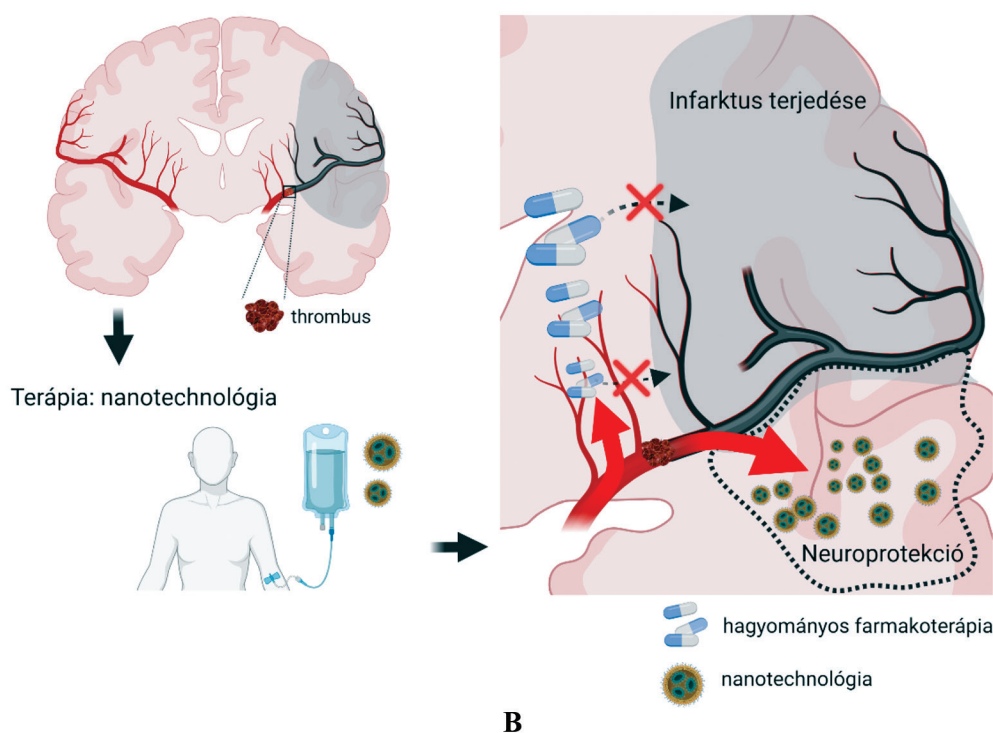
szer-koncentráció elérésében és fenntartásában (1/A ábra).

A strukturális és funkcionális elemek összességéként definiált, szelektív átteresztőképességgel rendelkező, többkomponensű vér–agy gát elválasztja az érpályában keringő vért a központi idegrendszer sejtközi folyadéká-

Akut ischaemiás stroke



Akut ischaemiás stroke



1. ábra

A thromboemboliás stroke esetén a sérült agyterületre nem lehet eljuttatni gyógyszerhatóanyagot hatékony koncentrációban, mivel az elzárt területen nincs keringés. Az infarktus növekedésének megakadályozására szolgáló gyógyszeres terápiát a vér–agy gát teszi nehézé vagy lehetetlenné (A). Részleges vagy teljes rekanalizációt követően a nanomedicinális megoldások révén emelhető az érintett agyterületen a gyógyszer-koncentráció, amelynek sejtvédő hatása, angiogenetikus hatása is lehet (B)

tól, illetve sejtes elemeitől. A barrier részét képezik az endothelium szorosan egymáshoz kapcsolódó („tight junction”-t képező) sejtjei, illetve az ún. neurovascularis egység, amely egymással szoros kapcsolatban lévő sejtekből (kapilláris endothelsejtek, pericyták, astrocyták, microglia, neuronális nyúlványok) és azok karakterisztikus elrendeződéséből áll [13].

Az intakt vér–agy gáton történő anyagtranszport legtöbb formája szigorúan szabályozott. Egyes anyagok (gázok – O₂, CO₂, nemes gázok –, zsíroldékony molekulák) diffúzióval, míg például a tápanyagok és az anyagcsere-végtermékek – mint a glükóz, ketontestek, aminosavak – transzportfehérjék segítségével, illetve a peptidok (például inzulin, vazopresszin) peptidtranszporterek segítségével jutnak be az agyszövetbe. Léteznek azonban efflux irányban működő transzporterek is, amelyek a szervezet számára idegen anyagok, xenobiotikumok eltávolítását végzik. Ezt a keringés irányába mutató transzportot az ABC- (ATP-binding cassette protein) transzporterek családjába tartozó efflux transzporter protein-pumpák végzik (például P-glikoprotein). Ezen akadályok leküzdésének egyik módját a potenciális hatóanyag – különösen a zsíroldékony, diffuzibilis gyógyszer-molekulák esetén – vérplazma-koncentrációjának emelése jelentheti (*1/B ábra*). Ehhez azonban gyakran olyan plazmakoncentrációt kell(ene) biztosítani, amelynek szisztémás/perifériás hatásai veszélyeztetik a betegbiztonságot, és amely kérdéssé teheti magát a terápiás beavatkozást [14].

A nanomedicina

A gyógyszeres terápiák hatékonyságának fokozása érdekében az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb figyelem fordult a szabályozható hatóanyag-leadás felé. Ezen eljárás lényege a biológiailag hatékony molekulák célba juttatása és felszabadítása egy adott célszervben, -szövetben úgy, hogy az a transzport során ne inaktiválódjék, és lehetőleg csak lokálisan hasson, ugyanakkor ott maximális hatást fejtsen ki. Az ellenőrzött hatóanyag-leadó rendszerek (controlled drug delivery systems – CDDS) [15] olyan speciális gyógyszerformulák, amelyek célja egy adott vegyület szállítása, védelme, célzottan egy adott szervhez történő juttatása és ott tartalmuk teljes felszabadítása annak érdekében, hogy a hordozott molekula biológiai hozzáférhetősége és hatékonysága optimális legyen. Ma már a CDDS több generációja létezik. Míg az első generáció a felszabadulás kinetikájának szabályozására összpontosított, addig a második generáció már a biológiai környezet változásaira érzékeny (például pH, hőmérséklet), nullrendű kinetikával rendelkező polimereket és a tartós hatást célzó, depószerű formulákat állít elő. A harmadik generációs fejlesztések célja a kiszámíthatóbb kinetikájú hordozók kifejlesztése, továbbá azoknak a fizikai-kémiai és biológiai akadályoknak a leküzdése, amelyeket az első vagy a második generáció nem tudott áttörni.

A CDDS-hordozók legjellemzőbb tulajdonságai:

- (i) ismert legyen a hatóanyag előre meghatározott dinamikájú felszabadulása;
- (ii) legyen lokálisan vagy szisztémásan beadható (biokompatibilis);
- (iii) meghatározott ideig a szervezetben maradjon; és
- (iv) a hordozott hatóanyagot a hatás specifikus helyére célozza.

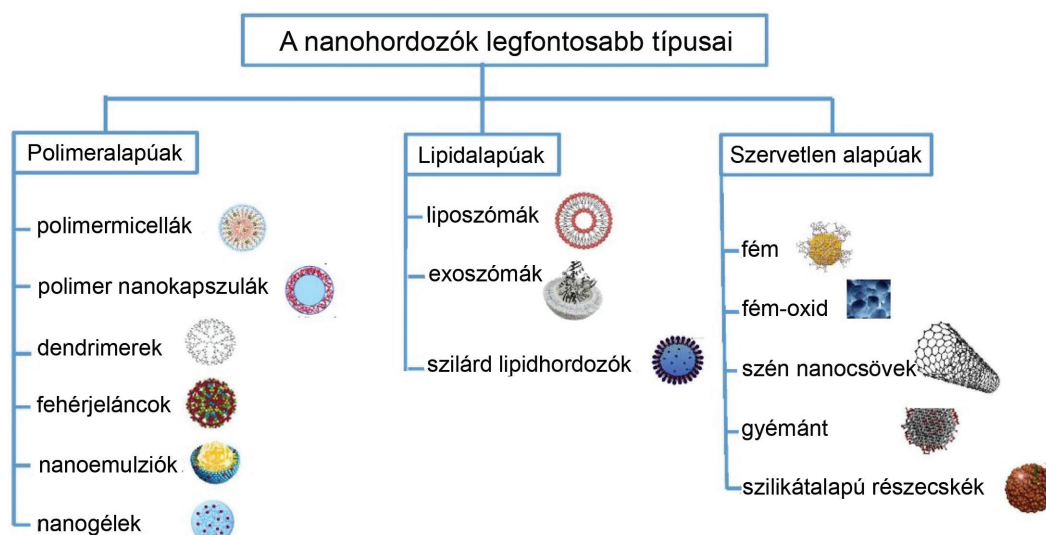
A gyógyszer felszabadulását szabályozó főmechanizmus a Fick-törvénynek köszönhetően a diffúzió, de a gyógyszerek eróziós, duzzadási vagy deszorpció mechanizmusok révén is felszabadulhatnak. Ez a felszabadulás függ a hatóanyag vizes oldhatóságától, ionizációjától, Pka-értékétől, stabilitásától, megoszlási együtthatójától és molekulatömegétől is.

Az első ilyen formulák a felszabadulás (így közvetve a lebontás, kiválasztás) kinetikájának szabályozásán keresztül növelték a gyógyszerek hatékonyságát. A további fejlesztések egyre inkább a biológiai környezet változásaira (lokális hőmérséklet, pH, ozmotikus nyomás, nyírófeszültség stb.) érzékenyen reagáló hordozókra koncentrálnak. Emellett külső forrásból származó energia közlésével (melegítés, megvilágítás, ultrahang, elektromos impulzusok) is elő lehet segíteni a hatóanyag koncentrációjának lokális emelkedését. Így tehát a hatékony terápiához egyrészt megfelelő hatóanyagot kell rendelkezésre állnia, másrészt azt olyan hordozóhoz kell kötni, amely elősegíti a hatóanyag előre meghatározott helyen (az ott kialakuló/kialakított speciális környezetben) történő hatékony felszabadulását.

A vér–agy gát minden központi idegrendszeri célpontú szisztémás kezeléssel szemben potenciális akadályt jelent. Mivel a vér–agy gáton passzív diffúzióval csak bizonyos anyagok jutnak át, sikeres megoldást jelenthet terápiás nanorészecskék fejlesztése és gyártása. (Az ultrafinom méretű, 10–100 nm átmérőjű részecskék előállítására és vizsgálata során nyilvánvalóvá vált, hogy ezek sajátos tulajdonságokkal rendelkeznek, hiszen a nanoméretű részecskék esetén például jelentősen megnő a felület/tömeg arány, folyadékközegben erőteljesen kötődnek, stb.).

A nanorészecskék orvosi biológiai felhasználása ma már igen széles körű. A diagnosztikától a terápiáig számos területen használnak nanohordozókat, indikátorokat (például a képalkotásban, az onkoterápiában). A stroke-os betegek ellátásában is használható nanomedicinális megoldások lehetősége is igen sokrétű [16, 17].

A legfontosabb nanohordozókat a 2. ábrán mutatjuk be. A legalaposabban fejlesztett „carrierek” polimer-, lipid-, továbbá szervesetlen alapúak. Mindegyik rendelkezik számos előnyös, ugyanakkor kedvezőtlen tulajdonsággal is. A sokrétű fejlesztés egyik oka, hogy a hatóanyag-molekulák igen változatos bekötődési és felszabadulási kinetikával rendelkeznek, továbbá rendkívül fontos cél a mellékhatások (toxicitás, immunreakciók) minimalizálása is.



2. ábra | A nanomedicinában leggyakrabban alkalmazott technológiai megoldások összefoglalása

A nanomedicina a korábbinál nagyobb lehetőséget nyújt arra is, hogy a potenciális hatóanyagot olyan vegyülethez konjugálják, amely a meglévő aktív transzporterek segítségével át tud jutni a vér-agy gáton. Több vizsgálat szerint azok a hatóanyag-leadó rendszerek alkalmasak az ischaemiás stroke kezelésében, amelyek 100 nm-nél kisebb mérettartományba tartoznak. Emellett fontos, hogy a hordozóanyag legyen biológiailag lebomló, biokompatibilis, ne legyen toxikus, és a vérbe kerülve is stabil maradjon. Elvárás, hogy a kiválasztott nanopartikulum képes legyen penetrálni a vér-agy gáton, hatóanyagot szállítani úgy, hogy az utána disszociáljon, valamint ne váltson ki neuroimmun reakciót. Ideális esetben a hatóanyag-leadó rendszer elnyújtja és kontrollálja a hatóanyag felszabadulását. Ezeknek a kritériumoknak megfelelően például a biokompatibilis, biológiailag lebomló természetes vagy szintetikus polimer nanohordozók ígéretes terápiás lehetőségeket kínálnak.

A polimerretegbe ágyazott nanorészecskék önmagukban is alkalmasak gyógyszerek és hatóanyagok szállítására is. Ugyanakkor kombinációban szintén használatosak, mint például az aranykationokhoz kötött hidrofób vegyületek polimerburokban. Az elmúlt két évtizedben nagy figyelmet kaptak például a szén nanocsövek egyedülálló tulajdonságát kihasználó nanohordozó rendszerek [18].

A vér-agy gáton keresztüli hatóanyagtranszport a diffúzió túl transcytosis segítségével is megvalósulhat. A központi idegrendszer tápanyagellátásában egyaránt szerepet játszik a receptorok által közvetített, valamint az abszorpció által iniciált endocytosis (transcytosis), továbbá a különböző hordozómolekulák segítségével megvalósuló membrántranszport.

A kis méretű hatóanyagok bevonása kationos biomolekulákkal – például sejtbe membránon keresztül szállít-

tott peptidekkel és kationos fehérjékkel – egy másik ígéretes módja a vér-agy gáton keresztüli transzport növelésének. A pozitív töltésű nanorészecskék kölcsönhatásba lépnek a negatív töltésű vér-agy gát lumen felületével, így azok az endothelsejtek membránjához tapadhatnak, ami elindítja transcytosis folyamatát. Emellett alternatív stratégia lehet a sérülést követő első néhány órában a receptorok által közvetített transcytosis is. Ennek segítségével kis méretű hatóanyagokat lehet bejuttatni a központi idegrendszerbe. Antitestek, ligandot utánzó peptidek vagy teljes ligandok funkcionálizálhatók nanorészecskékre, amelyek az endothelsejtek felszínén lévő receptorokat célozzák meg. Ezek közé a molekulák közé tartoznak az inzulinreceptorok, a transferrinreceptorok, a laktoferrinreceptorok és az alacsony sűrűségű lipoprotein receptorával kapcsolt fehérje-1 [19, 20].

Az ischaemiás stroke-ot követően a vér-agy gát permeabilitása is megváltozik, néhány órák időablakon belül tapasztalták a barrier megnyílását. Ez az állapot a sikeres reperfüziót követően akár napokig eltarthat. A vér-agy gát elsődleges és másodlagos megnyílása lehetővé teszi, hogy számos, fiziológiás körülmények között korlátozottan átjutó anyag, köztük fehérjék és vörösvértestek is bejussanak a károsodott agyi parenchymába. A nanorészecskék a méretük és jó fluiditásuk miatt ebben a periódusban bejuthatnak az agyba, ezzel lehetőség nyílik a gyógyszerek jótékony hatásának kifejtésére is.

Emellett azon „smart” nanopartikulumok segítségével, amelyekből adott jelre szenzitíven szabadul fel a hatóanyag, a sérült szövetre célzottá tehető a terápia. Így a szöveti pH csökkenése a fiziológiás 7,3–7,4 pH-értékről 7,0 pH alá konformációs és oldékonysági változásokkal jár több nanohordozónál, így a poliszacharid kitozánnál is. Ezek a változások teszik lehetővé a hatóanyag szöveti pH-változásra célzott felszabadulását [21].

Nanomedicina és képalkotás

Az ischaemiás stroke diagnózisában és kezelésében hatalmas előrelépést jelentett a CT rutinszerű, valamint az MRI egyre szélesebb körű alkalmazása. A tomográfiai képalkotó eljárások kezdetben a stroke etiológiájának azonosítására és a vérzés kizárására korlátozódtak. Manapság ezekkel a módszerekkel már lehetséges az intracranialis érelzáródások nagy pontosságú detektálása, valamint az ischaemiás penumbra értékelése, ezáltal hatékonyabbá válik a thrombectomiára alkalmas betegek kiválasztása is. A stroke diagnózisa és terápiája során egyre nagyobb szerepet kap az ún. molekuláris képalkotás. Ennek fejlesztése kapcsán széles körben alkalmaznak nanotechnológiai megoldásokat. A CT és az MRI által nyújtott képek pontosabbá tétele érdekében specifikus ligandokat alkalmaznak a kontrasztosság javítására, így jobb minőségű képet lehet kapni a lehetséges diagnosztikai vagy terápiás célpontokról [22, 23]. A gadólińiumot (MRI-hez), illetve jódot (CT-hez) tartalmazó nanorészecskék alkalmazása a méret/felületarány kedvező változásainak köszönhetően erősebb jelet és ezáltal jobb kontrasztot eredményez. Olyan nanorészecskéket is lehet készíteni, amelyek a hagyományos kontrasztanyagoknál hosszabb ideig maradnak a véráramban. Így hosszabb idő áll rendelkezésre a háttérzaj kiszűrését biztosító ismételt mérésekre. Bizonyos védőmolekulák alkalmazásával csökkenthetők a nagy kockázatú páciensek (például krónikus vesebetegek) járulékos veszélyforrásai. Biztató példák vannak olyan kontrasztfokozó anyagok fejlesztésére, amelyek érpályába juttatása után szimultán lehet MRI- és CT-felvételt készíteni. Hasonlóan, nanomedicinális megoldások lehetővé teszik a célzott gyógyszeres terápia nyomon követését az agyban.

Antithromboticus és thromboliticus terápia

A stroke prevencióját és a betegek hatékonyabb terápiaját számos nanotechnológiai megoldással próbálják javítani [24]. A thrombosis kialakulását a véráramlásban meglévő nyírófeszültség emelkedésére érzékeny nanohordozókkal kísérlik meggátolni. A már publikált stratégia azon alapul, hogy bizonyos lipid nanorészecskék (például 1,3-diaminofoszfolipid) a nyírófeszültség emelkedésére (ami jellemző a stenosisokban) felbomlanak, és ez a bennük kapszulázott gyógyszerek felszabadulását eredményezi.

A stroke akut fázisában továbbra is a sikeres thrombolysis jelenthet megoldást. A plazminogénaktivátorok hatékony, nagy dózisú célba juttatása azonban jelenleg is sok nehézségbe ütközik. A mechanikai destabilizációra érzékeny liposzómák ideális szállítórendszerek lehetnek a thromboliticus hatóanyagok ultrahanggal történő felszabadítására. Már rövid ultrahangos kezelés is elegendőnek bizonyult a tPA felszabadulásának eléréséhez

a tPA-val töltött echogén liposzómákból. Ezzel lokálisan hatékony szintre emelhetik a tPA koncentrációját [25].

A sejtek és szövetek védelme a további károsodásoktól

A sikeres rekanalizációt követően a legfontosabb feladat a lokális mikrokeringés stabilizációja, a perfúziós viszonyok helyreállítása. Ebben jelentős szerepük lehet az érsimaizom-spazmust gátló Ca^{2+} -csatorna-blokkoló anyagoknak. Munkacsoportunk az elmúlt évek során sikeresen gyártott olyan kitozánváz, nimodipint tartalmazó nanorészecskéket, amelyek normál szöveti és plazma-pH-értékek mellett (>7,2) nem engedik el a hatóanyagot, míg a pH savas változására (ez elválaszthatatlan tulajdonsága az ischaemias, hypoxias agyszövetnek is) felszabadul a hatóanyag. Már publikált [21, 26] és jelenleg is folyamatban lévő állatkísérleteink szerint ez a megközelítés segíthet a terápiás szintet lokálisan biztosító nimodipinkoncentráció fenntartásában.

Jelenleg olyan megoldáson dolgozunk, amelyben a nimodipint kis méretű (nano)kapszulákba csomagoljuk úgy, hogy melléjük arany nanorudacsok is kerülnek. Mivel a koponyacsonton keresztül áthatol az infravörös fény, lehetőség nyílik az így előállított hordozó szelektív felmelegítésére (ezt szolgálják az infravörös sugárzást a környezetnél jobban elnyelő aranyrudak). A felmelegített hordozóburok 38,5 °C-on feltörik, és a hatóanyag a felhasználás helyén nagy koncentrációban tud hatást kifejteni.

Az ischaemiás stroke esetében a reperfüziónál nagy mennyiségben keletkeznek ROS-ok, melyek járulékos szövetkárosító hatása régóta ismert. Több közlemény számol be arról, hogy sikerrel szintetizáltak olyan vegyületeket, amelyek nanohordozó segítségével eljutottak a sérült agyszövethez, és ott csökkentették a ROS-ok mennyiségét, javították a saját ROS-elimináló képességet (emelték a MnSOD-szintet), és ezáltal csökkent a járulékos gyulladás mértéke is.

A szabad gyökök eliminációja mellett (melyre számos nanotechnológiai megoldást teszteltek) új fejlesztési irányt jelentenek a ROS-érzékeny nanogyógyszer-leadó rendszerek. *Lu és mtsai* [27] az ischaemiás szövetben a ROS felszabadulására érzékeny és azok tulajdonságain alapuló, biotechnológiával előállított nanohordozót terveztek, amely alkalmas neuroprotektív hatóanyagok (például NMDA-receptor-blokkoló) célba juttatására.

Stroke és gyulladásgátlás

A gyulladás döntő szerepet játszik az ischaemiás stroke progressziójában. A gyulladáshoz vezető reakcióknak és az immunmodulációt célzó kezeléseknak központi szerepük van az ischaemiás stroke kezelésében. Egyre több bizonyíték szerint a stroke hatására kialakuló agyi sérülést

– még a sikeres rekanalizációt követően is – nagymértékben súlyosbítják az agyban, illetve a szervezet egészében lejátszódó gyulladásos folyamatok. Az agyszövetben kialakuló gyulladás gátlása a stroke-terápia egyik lehetséges célpontja, hiszen ezáltal az agyszövet másodlagos sérülése nagymértékben csökkenthető lenne. Intenzív vizsgálatok folynak annak érdekében is, hogy nanotechnológiai megoldásokkal hatékonyabb koncentrációban és célzottan lehessen gyulladásgátló szereket is eljuttatni az agyba [28]. Ezek a megközelítések még kísérleti stádiumban vannak, és nem biztos, hogy hamarosan széles körben elérhetőek lesznek a klinikai gyakorlatban.

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a ciklikus GMP-AMP-szintáz (cGAS)-interferon gének stimulatora (STING-útvonal) a veleszületett immunitás egyik összetevője, szorosan összefügg a microglia-aktivációval, a neuroinflammációval és a szabályozott sejthalállal ischaemiás stroke-ban. Az egyik figyelemre méltó fejlesztés egy olyan nanogyógyszer, amelyet a cGAS-STING tengely kiegyensúlyozására terveztek, s amely jelentős szerepet játszik az ischaemiás stroke-ot követő neuroinflammatoricus válaszokban. Ez a gyógyszer egy DNázimimetikus enzimet és egy STING-gátlót kombinál a központi idegrendszeri gyulladásos útvonalak modulálása és a stroke prognózisának javítása érdekében [29].

Az effektív gyógyszer-koncentráció növelésének további új megközelítése lehet olyan nanohordozók készítése, amelyek hatékonyan és szelektíven tapadnak a perifériás vérben lévő neutrophil granulocyták felszínéhez. Ezek a formil-peptid-receptor (FPR) közvetítésével gátolják a neutrophil granulocyták aktivációját, és így nagyobb hatóanyag-felhalmozódás érhető el az agyi ischaemia gyulladásos gócaiban is [30].

Ezenkívül a nanorészecskehéj egy ROS-okra reagáló kötésbontó polimerből áll, és ligusztrazinba, egy neuroprotektív tulajdonságokkal rendelkező természetes termékbe van burkolva. Összefoglalva, a szállított gyógyszerek neutrophilekhez való csatolásának ebben a tanulmányban bemutatott stratégiája javíthatja a hatóanyag-dúsítást az agyban, ezáltal általános szállítási platformot biztosíthat az ischaemiás stroke vagy más, gyulladással kapcsolatos betegségek számára.

A stroke-ot követő angiogenesis és neurogenesis serkentése

Az ischaemiás stroke legfontosabb, nem befolyásolható kockázati tényezője az életkor. Számos feltételezés szerint az érrendszer öregedése önmaga is kulcstényező egyes szerveink – köztük az agy – öregedésében, hiszen a véregek fontos szerepet játszanak a homeosztázis fenntartásában. Az érrendszer öregedése mind a kis-, mind a nagyereket érinti. A kapilláris hálózat ritkulása vagy a kollaterális keringés életkorral összefüggő mérséklődése igen kedvezőtlenül érinti a stroke kimenetét. Néhány tanulmány szerint proangiogén gének – például a hypoxia indukálta faktort (HIF1) kódoló gén (HIF1A) – sike-

res célba juttatásával (az agyi endothelsejtekbe) serkenteni lehet az agyi érhalózat regenerációját, és ezáltal javul az ischaemiás stroke prognózisa is. Nanotechnológiai megoldásokkal jelentősen fokozni lehetett a transzfekció hatékonyságát. Így például a vascularis endothel eredetű növekedési faktor (VEGF) segítségével lehetségessé válik a stroke során sérült erek pótlása (regenerációja és újdonszövődése), amely biztosíthatja a vérellátás szöveti metabolikus igényekhez való igazítását.

A neurogenesis az idegi plaszticitás alapvető mechanizmusának tekintik, ezért a neurogenesis célzó terápiás stratégiák ígéretesnek tűnnek a stroke kezelése során is. Számos tanulmány szerint stroke-ot követően, ugyan nagyszámú új, éretlen neuronkezdeményt lehet megfigyelni, több mint 80%-uk elhal az első két héten belül, és többségük nem differenciálódik érett neuronná a sérülést követő negyedik hét után sem. Nanotechnológiai megoldásokkal ígéretes eredményeket értek el úgy, hogy neuronális őssejteket juttattak a sérült területre. Az is lehetővé vált, hogy egyidejűleg nanotechnológiai eljárással javítva az MRI-felbontás élességét, nyomon követhetőek lettek a fejlődő idegsejtek a központi idegrendszerben. Egy másik tanulmányban arról számoltak be, hogy az ismert antioxidáns tulajdonságú, ugyanakkor nehezen feldolható rezveratrol (RES) polimer nanorészecskébe kapszulázták (nano-RES). Az intraarterialisan alkalmazott nano-RES jelentős védelmet mutatott állatkísérletben agyi ischaemia/reperfúzió által okozott sérülésekkel szemben: mérséklődött az oxidatív stressz, csökkent az agyödéma, jelentősen kisebb volt az apoptózis mértéke, és az agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) megemelkedett expressziója révén fokozódott a neurogenesis [31].

Következtetés

A hazánkban is népbetegségnek számító stroke korai és pontos diagnózisában, valamint az ellátás akut és krónikus fázisában egyaránt létjogosultságuk van a nanorészecske-alapú gyógyszeres beavatkozásoknak. A különböző kémiai természetű nanohordozók egyrészt lehetővé teszik, hogy felületükhöz nagy affinitással kötődjön számos hatóanyag, és ezáltal nőjön annak szöveti koncentrációja, másrészt olyan transzportmechanizmusokat is tudnak aktiválni, amelyek megkönnyítik a vér-agy gáton keresztül egyébként akadályozott transzportot. A nanomedicina a stroke-ellátás minden fázisában nagy potenciállal rendelkezik, ezért világszerte intenzív kutatások és fejlesztések folynak ezen a területen is. Új típusú kontrasztanyagokkal javítható a CT diagnosztikus pontossága, felgyorsítható a döntési-cselekvési lánc. Javítható a thrombolitikus terápia hatékonysága, és nő a sérült szövetek védelmét és regenerációját biztosító gyógyszeres beavatkozások köre is. Lehetővé válik a célzott gyulladáscsökkentés, és bővíthet a neuro- és vazoprotektív szerek alkalmazása. A nanomedicina lehetővé teszi továbbá a hatóanyag-koncentráció emelését a célterületen

úgy, hogy a kedvezőtlen perifériás mellékhatások ne érvényesüljenek. Ugyanakkor a nanomedicina számos olyan kérdést is felvet (immunválasz, toxicitás stb.), amelyek további mélyreható vizsgálatokat igényelnek mind az alapkutatás, mind a preklinikai vizsgálatok szintjén.

Anyagi támogatás: A cikk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal K134334. számú pályázatának támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: B. F.: A közlemény koncepciójának megfogalmazása és annak első verziójának megírása. P. V.: Irodalomgyűjtés és szerkesztés. M. Á.: A cikk kritikus áttekintése és korrekciója, ábrakészítés. F. E.: A végleges arányok/forma meghatározása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Szócs I, Bereczki D, Belicza É. Results of stroke care in Hungary in the frame of international comparison. [A stroke-ellátás hazai eredményei a nemzetközi adatok tükrében.]. *Orv Hetil.* 2016; 157: 1635–1641. [Hungarian]
- [2] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology* 2021; 97(20 Suppl 2): S6–S16.
- [3] Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in acute ischemic stroke therapy. *Circ Res.* 2022; 130: 1230–1251.
- [4] Gok DU, Kim SY, Na YC, et al. Extended time window (>6 hour) mechanical thrombectomy; good clinical outcome in the younger age population in thrombectomy cases: relationship between age and prognosis. *J Pers Med.* 2023; 14: 2.
- [5] Szabó-Maák Z, Kis B, Oláh L. The role of endovascular treatment in acute ischemic stroke – a multidisciplinary approach. [Az endovascularis terápia szerepe és jelentősége a stroke-ellátási láncban.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 14–23. [Hungarian]
- [6] Rymer MM, Anderson CS, Harada M, et al. Stroke service: how can we improve and measure outcomes? Consensus summary from a global stroke forum. *Acta Neurol Scand.* 2014; 130: 73–80.
- [7] Goodman GW, Do TH, Tan C, et al. Drivers of chronic pathology following ischemic stroke: a descriptive review. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 44: 7.
- [8] Ospel J, Rex N, Kandregula S, et al. The vessel has been recanalized: now what? *Neurotherapeutics* 2023; 20: 679–692.
- [9] Andrew RD, Hartings JA, Ayata C, et al. The critical role of spreading depolarizations in early brain injury: consensus and contention. *Neurocrit Care* 2022; 37(Suppl 1): 83–101.
- [10] Dreier JP, Lemale CL, Kola V, et al. Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. *Neuropharmacology* 2018; 134: 189–207.
- [11] Farkas E, Bari F. Spreading depolarization in the ischemic brain: does aging have an impact? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69: 1363–1370.
- [12] Tiedt S, Buchan AM, Dichgans M, et al. The neurovascular unit and systemic biology in stroke – implications for translation and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18: 597–612.
- [13] Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7: a020412.
- [14] Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 2020; 17: 69.
- [15] Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules* 2021; 26: 5905.
- [16] Liao J, Fan L, Li Y, et al. Recent advances in biomimetic nanodelivery systems: new brain-targeting strategies. *J Control Release* 2023; 358: 439–464.
- [17] Li J, Xie F, Ma X. Advances in nanomedicines: a promising therapeutic strategy for ischemic cerebral stroke treatment. *Nanomedicine (Lond).* 2024; 19: 811–835.
- [18] Henna TK, Rapphey VR, Sankar R, et al. Carbon nanostructures: the drug and the delivery system for brain disorders. *Int J Pharm.* 2020; 587: 119701.
- [19] Marcos-Contreras OA, Greineder CF, Kiseleva RY, et al. Selective targeting of nanomedicine to inflamed cerebral vasculature to enhance the blood–brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 3405–3414.
- [20] Tian X, Fan T, Zhao W, et al. Recent advances in the development of nanomedicines for the treatment of ischemic stroke. *Bioact Mater.* 2021; 6: 2854–2869.
- [21] M Tóth O, Menyhárt Á, Frank R, et al. Tissue acidosis associated with ischemic stroke to guide neuroprotective drug delivery. *Biology (Basel)* 2020; 9: 460.
- [22] Belliere J, Martinez de Lizarrondo S, Choudhury RP, et al. Unmasking silent endothelial activation in the cardiovascular system using molecular magnetic resonance imaging. *Theranostics* 2015; 5: 1187–1202.
- [23] Gauberti M, Fournier AP, Docagne F, et al. Molecular magnetic resonance imaging of endothelial activation in the central nervous system. *Theranostics* 2018; 8: 1195–1212.
- [24] Migliavacca M, Correa-Paz C, Pérez-Mato M, et al. Thrombolytic therapy based on lyophilized platelet-derived nanocarriers for ischemic stroke. *J Nanobiotechnology* 2024; 22: 10.
- [25] Fournier L, Abioui-Mourgues M, Chabouh G, et al. rtPA-loaded fucoidan polymer microbubbles for the targeted treatment of stroke. *Biomaterials* 2023; 303: 122385.
- [26] M Tóth O, Menyhárt Á, Varga VÉ, et al. Chitosan nanoparticles release nimodipine in response to tissue acidosis to attenuate spreading depolarization evoked during forebrain ischemia. *Neuropharmacology* 2020; 162: 107850.
- [27] Lv W, Xu J, Wang X, et al. Bioengineered boronic ester modified dextran polymer nanoparticles as reactive oxygen species responsive nanocarrier for ischemic stroke treatment. *ACS Nano* 2018; 12: 5417–5426.
- [28] Nong J, Glassman PM, Shuvaev VV, et al. Targeting lipid nanoparticles to the blood-brain barrier to ameliorate acute ischemic stroke. *Mol Ther.* 2024; 32: 1344–1358.
- [29] Sun S, Lv W, Li S, et al. Smart liposomal nanocarrier enhanced the treatment of ischemic stroke through neutrophil extracellular traps and cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathway inhibition of ischemic penumbra. *ACS Nano* 2023; 17: 17845–17857.
- [30] Mu Q, Yao K, Syeda MZ, et al. Ligustrazine nanoparticle hitchhiking on neutrophils for enhanced therapy of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Adv Sci (Weinh).* 2023; 10: e2301348.
- [31] Wang G, Li Z, Wang G, et al. Advances in engineered nanoparticles for the treatment of ischemic stroke by enhancing angiogenesis. *Int J Nanomedicine* 2024; 19: 4377–4409.

(Bari Ferenc dr.,
Szeged, Korányi fasor 9., 6720
e-mail: bari.ferenc@med.u-szeged.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény. (SID_1)