

Liposomální transportéry

Jana Houbová^a, Markéta Vaculovičová^{b,c}, René Kizek^{b,c}

^a Gymnázium Brno-Řečkovice, Terezy Novákové 2, 621 00 Brno, Česká republika

^b Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta, Mendelova univerzita v Brně, Zemědělská 1, 613 00 Brno, Česká republika

^c Středoevropský technologický institut, Vysoké učení technické v Brně, Technická 10, 616 00 Brno, Česká republika

Liposomal transporters

This review article is giving the overview on application of liposomes as carriers of compounds. The properties of liposomes are summarized and their advantages for transport are highlighted. Liposomes as drug carriers can encapsulate the substance or drug, which is then purposefully released. This is the reason why liposomes have wide range of using, because this is promising step in research, not only in medicine, but also in pharmacy, biopharmacy, biophysics and cosmetics industries. Numerous substances including various drugs, hormones and genes can be transported by liposomes. They can, due to its structure, penetrate into the deeper layers of the skin, even in some organs without damaging them (for example in the brain, which is one of the hardest transport ever). The utilization of liposomes for targeted delivery of drugs, hormones and nanoparticles is mentioned.

Přijato k publikování: 18. 2. 2014

Klíčová slova: cílená doprava látek, enkapsulace léčiv, liposomy, terapie, léčiva

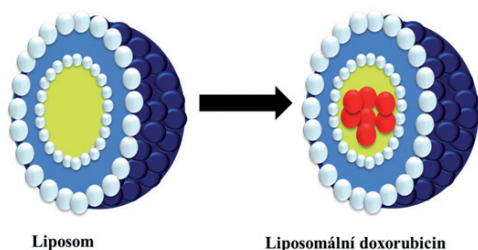
Úvod

Během posledních desetiletí se v nanomedicíně značně rozšířil zájem o používání liposomálních přenašečů, neboť vykazují pozitivní výsledky v klinické praxi. Liposomy jsou uzavřené, sférické membránové váčky tvořeny dvěma částmi s odlišnou rozpustností (hydrofobní a hydrofilní část), cholesterolem a lipidy, nejčastěji tělu vlastním lecithinem. Mohou obsahovat i další fosfolipidy (fosfatidylglycerol a fosfatidylethanolamin). Většina klinicky schválených liposomů má průměr 50 až 300 nm. Kromě klinicky využívaných liposomů, se využívají i další skupiny. Nejmenší liposomy, neboli malé unilamelární vesikuly (SUV), mají rozměry zhruba mezi 20-50 nm. O něco větší jsou pak velké unilamelární vesikuly (LUV), s průměrem přibližně 100 nm. Multilamelární vesikuly (MLV) jsou další ve skupině liposomů. Dosahující velikosti 100 nm - 20 μm. Největšími liposomy jsou pak multivesikulární vesikuly (MVV) o velikosti 100 nm - 20 μm¹. Liposomy mají roli skoro ve všech biologických procesech. Fungují jako stavební částice nebo jako signální molekuly². Ve složení liposomů hraje důležitou roli cholesterol, který má velký vliv na chování liposomů in vitro a in vivo³. Liposomy, jako transportéry léčiv, jsou schopny enkapsulovat danou látku či léčivo, které jsou následně cíleně uvolněny. Tento komplex nalézá své širší využití ve farmacii, biofarmacii a biofyzice (membránový a distribuční

model), v kosmetických a dermatologických přípravcích, ale hlavně v léčbě rakoviny, především rakoviny kůže, zhoubných novotvarů spojených s AIDS, rakoviny tlustého střeva a konečnicku⁴. U transportérů jako jsou liposomy, nebo makromolekulární nosiče se často provádí PEGylace, což je strategie pro úspěšnější dodávku terapeutických léčiv. Jedná se o navázání polyethylenglykolu (PEG) na povrch liposomu. Takto upravený liposom vykazuje odlišnou farmakokinetiku, jako je například pomalejší eliminace z organismu. PEGylace zvyšuje velikost a molekulovou hmotnost konjugovaných biomolekul a zároveň zlepšuje jejich farmakokinetiku, rozpustnost ve vodě, enzymatickou degradaci a imunogenní a antigenní reakce. PEGylace zároveň zlepšuje stabilitu, ale především permeační retenční účinek, který zlepšuje chemoterapeutický efekt a snižuje toxicitu enkapsulovaného léčiva⁵. Liposomální transportéry mohou transportovat obrovské množství látek nebo částic. Vzhledem k tomu, že jsou liposomy schopny zvýšit efektivitu enkapsulovaných složek tím, že zvyšují stabilitu a chemicko-fyzikální biologickou dostupnost in vitro a in vivo, získávají velkou pozornost, co se týče enkapsulace antioxidantů, enzymů, vitamínů, částic, atd. Nicméně je stále třeba neustále hledat nové způsoby, jak překonat některá omezení liposomů, jako je například přesné cílení v organismu⁶.

Liposomální transportéry léčiv

Liposomální nosiče jsou hojně využívány pro přepravu mnoha typů cytostatických léčiv. Příkladem může být doxorubicin, jež se jako jediný využívá v klinické praxi. Nicméně u komplexu liposomálního doxorubicinu (Obr. 1) je uvolňování cytostatika velmi pomalé, proto se hledají možnosti, jak tento proces urychlit, neboť pomalé uvolňování přímo ovlivňuje terapeutickou účinnost enkapsulovaného léčiva⁷.



Liposom

Liposomální doxorubicin

Obr. 1: Enkapsulované cytostatikum doxorubicin v liposomálním přenašeči

Dalším typem léčiv, enkapsulovaných v liposomu, jsou polyenová antibiotika. Kromě antibiotik polyenových, lze enkapsulovat i jiná antibiotika, jako například streptomycin, tobramycin a chinolony. Pozitivní účinky polyenových antibiotik byly zaznamenány v léčbě systémové mykózy. Díky začlenění polyenových antibiotik do liposomů se zvyšuje dostupnost a účinnost, především díky „uviznutí“ liposomů v cirkulujícím makrofágu/monocyту a dopravením tak až do místa infekce⁸. Mezi méně obvyklé lékové formy, patří sprej. Liposomální léčiva jsou schopna proniknout přes nosní sliznici a nabízejí zvýšenou penetraci ve srovnání s podáním léčiva ve formě suchého prášku. Popsaný liposom je složený ze sójového fosfatidylcholinu (SPC) a dimyristoyl fosfatidylglycerolu (DMPG) potaženého alginátem, chitosanem nebo trimethyl chitosanem (TMC). Takto vzniklý komplex by měl nabízet větší stabilitu při skladování, snadnější manipulaci a větší terapeutickou účinnost⁹.

Jedinečnost liposomálních nosičů se potvrzuje i díky transportu léčiva do mozku, což představuje jeden z nejtěžších transportů, kvůli hematoencefalické bariéře (BBB), která odděluje krev z mozku a tím omezuje zavádění většiny terapeutických činidel. Liposomy mohou dodávat velké množství léčiv, neboť se na jejich povrch se může navázat velké množství ligandů¹⁰. S použitím léčiva anti interleukin - 1 (IL - 1), navázaném v liposomu, lze léčit i revma-

toidní artritidu a jiná zánětlivá onemocnění, jako například diopatická artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, Crohnova nemoc, zánět šlach a bursitida. Metoda má tu výhodu, že nerozvíjí alergické reakce u pacientů, zvyšuje bezpečnost a účinnost léku po enkapsulaci do transportéru a v neposlední řadě zabraňuje extravazaci léčiva ve tkáňích prostřednictvím krevních cév¹¹. Léčiva mohou být pomocí liposomů dodávána i do některých orgánů, jako jsou například plíce. Pro dodávku léčiva do plic byl povrch liposomu modifikován chitosanem (CH), xantanovou gumou (XG) a polyelektrolytem¹².

Liposomální transportéry hormonů

Do liposomálních přenašečů lze navázat i různé typy hormonů. Příkladem může být hormon inzulin transportovaný pomocí biotinylovaného liposomu (BLPs). Biotinylace (kovalentní vazba biotinu na protein) bylo dosaženo začleněním biotinu - konjugovaných fosfolipidů do liposomových membrán. Biotinylace byla dokázána na základě měření farmakologického účinku a hladiny krevního inzulinu. U BLPs byla zjištěna zvýšená buněčná absorpce a rychlá gastrointestinální doprava, což potvrzuje, že biotinylované liposomy mohou být využity jako potencionální nosič inzulinu pro orální podání¹³. Pektin je další látkou, kterou lze enkapsulovat do dutiny liposomu. Jedná se o lineární polysacharid kys. galakturonové, který by měl ve spojení s liposomálním transportérem vytvořit ochranný biofilm na povrchu zubů. Experiment proběhl s rozdílnými typy pektinů o různých koncentracích. Liposomy byly adsorbovány na hydroxiapatit (HA) a pomocí fosfátového pufru byla použita zubní sklovina jako adsorbční médium. V různých časových intervalech bylo zkoumáno udržení nepřetržitého toku na zubní sklovině. Závěrem je, že pektinový povlak může adsorbovat na HA nebo na zubní sklovinu. Jejich schopnost udržet se na smaltovém povrchu podporuje koncepci o využití liposomů s pektinovým obalem jako ochrannou konstrukci zubů¹⁴. Liposom může sloužit také jako transportér bombesinu. Bombesin je gastrointestinální peptid, který se tvoří v tenkém střevě a má stimulační efekt na trávicí ústrojí. Stimuluje uvolňování gastrinu z G buněk. Některé typy rakoviny (prostaty, plic, prsu, aj.) nadměrně exprimují receptory pro bombesin. Z tohoto důvodu by mohl být bombesin, enkapsulovaný v liposomu, užitečný pro identifikaci nádorů¹⁵. Další látkou, která by v budoucnu mohla zabránit rozvoji rakoviny, především rakoviny kůže,

je protizánětlivý nesteroidní lék celecoxib. Tento lék podporuje účinnost protinádorových léčiv na léčbu melanomu. Byl uzavřen do liposomu, právě kvůli jedinečným vlastnostem transportéru, jako je přístup do hlubších vrstev kůže bez jejího poškození¹⁶. Díky této vlastnosti byl například použit i analog vitamínu D - kalcipotriol, který se běžně používá k léčbě psoriázy, neboli lupénky, představující jedno z nejčastějších kožních onemocnění¹⁷. Liposomy byly také použity jako nanonosiče v případě oxidu dusnatého (NO), což je difúzní, plynný, volný radikál, spojený s řadou patologických a fyziologických procesů, jako neuronální signalizace, imunitní reakce a zánětlivé reakce. V organismu savců je NO vyroben z L-argininu na NADPH závislé reakci katalyzované enzymy z rodiny syntasy oxidu dusnatého (NOS). Výkyvy v biologických systémech jsou spojeny s problémy, sahajícími až k závažným chronickým chorobným stavům. Liposomální nosiče by v tomto případě nesly rekombinantní NOS enzymy. Tento komplex slibuje v budoucnu velký potenciál v oblasti rozvoje platformy pro cílené doručení NO¹⁸.

Liposomální transportéry částic

Další látky, které liposomální transportéry přenášejí, jsou částice, jakými mohou být například kvantové tečky (QDs). V případě kvantových teček bylo dosaženo kompletního zapouzdření do liposomální fosfolipidové dvojvrstvy (Obr. 2). U QDs bylo zjištěno, že efektivně působí pro zobrazovací aplikace. Tento hybridní nanosystém může být v budoucnu použit jako platforma pro synchronní terapeutické a diagnostické postupy¹⁹.

Dalšími částicemi, které můžeme transportovat liposomy, jsou zlaté nanočástice různých velikostí a tvarů. V použití s biologicky rozložitelnými liposomy mají lepší schopnost degradace. Tato schopnost je nezbytná pro jejich využití ve zdravotnictví. Částice zlata jsou na začátku procesu zhruba 150-200 nm velké. Za použití infračerveného laseru s nízkým výkonem kontinuálních vln po dobu delší než 10 min, se partikule degradují do malých částic o velikosti 5 nm, které se tímto stávají kandidáty na renální clearance. Tyto částice jsou analyzovány pro jejich stabilitu, biokompatibilitu a fototepelné účinky na rakovinné buňky, které tak dokážou zničit. Dále jsou tyto materiály užitečné při zobrazování pomocí specifických NIR barviv pro vykazování multifunkčních vlastností pro rakovinnou teranostiku²⁰.



Kvantové tečky enkapsulované v liposomu

Obr. 2: Kompletní zapouzdření kvantových teček do fosfolipidové dvojvrstvy

Závěr

Liposomy jsou transportéry látek s obrovským potenciálem pro uplatnění v klinické praxi. Jejich velká enkapsulační kapacita umožňuje transport nákladu ve velkém množství a navíc fyzikálně chemické vlastnosti umožňují přenos jak hydrofilních tak hydrofobních látek čímž se ještě rozšiřuje portfolio transportovaných molekul.

Autoři děkují za finanční podporu projektu CEITEC CZ.1.05/1.1.00/02.0068.

Literatura

1. Kraft J. C., Freeling J. P., Wang Z. Y., Ho R. J. Y.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103, 29 (2014).
2. Saliba A. E., Vonkova I., Ceschia S., Findlay G. M., Maeda K., Tischer C., Deghou S., van Noort V., Bork P., Pawson T., Ellenberg J., Gavin A. C.: *Nature Methods*, 11, 47 (2014).
3. Nie Y., Ji L., Ding H., Xie L., Li L., He B., Wu Y., Gu Z. W.: *Theranostics*, 2, 1092 (2012).
4. Pottier A., Levy L., Meyre M., Germain M.: 44
5. Milla P., Dosio F., Cattell L.: *Current Drug Metabolism*, 13, 105 (2012).
6. Liu W. L., Ye A. Q., Liu W., Liu C. M., Singh H.: *Agro Food Industry Hi-Tech*, 24, 68 (2013).
7. Li L., ten Hagen T. L. M., Hossann M., Suss R., van Rhooen G. C., Eggermont A. M. M., Haemmerich D., Koning G. A.: *Journal of Controlled Release*, 168, 142 (2013).
8. Naik S. R., Desai S. K., Shah P. D., Wala S. M.: *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 7, 202 (2013).
9. Chen K. H., Di Sabatino M., Albertini B., Passerini N., Kett V. L.: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 312 (2013).
10. Lai F., Fadda A. M., Sinico C.: *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10, 1003 (2013).

11. Smith H. J., Smith J. R.: 8
12. Manca M. L., Manconi M., Valenti D., Lai F., Loy G., Matricardi P., Fadda A. M.: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101, 566 (2012).
13. Zhang X. W., Qi J. P., Lu Y., He W., Li X. Y., Wu W.: *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 10, 167 (2014).
14. Nguyen S., Hiorth M., Rykke M., Smistad G.: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 78 (2013).
15. de Barros A. L. B., Mota L. D., Soares D. C. F., de Souza C. M., Cassali G. D., Oliveira M. C., Cardoso V. N.: *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 9, 1636 (2013).
16. Bragagni M., Mennini N., Maestrelli F., Cirri M., Mura P.: *Drug Delivery*, 19, 354 (2012).
17. Knudsen N. O., Ronholt S., Salte R. D., Jorgensen L., Thormann T., Basse L. H., Hansen J., Frokjaer S., Foged C.: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81, 532 (2012).
18. Perera R. H., Peiris P. M., Peteu S. F., Bayachou M.: *Electroanalysis*, 24, 37 (2012).
19. Huang Z., Dong L., Chen J. J., Gao F. B., Zhang Z. P., Chen J. N., Zhang J. F.: *Life Sciences*, 91, 1207 (2012).
20. Rengan A. K., Jagtap M., De A., Banerjee R., Srivastava R.: *Nanoscale*, 6, 916 (2014).



Článek je volně šiřitelný pod licencí Creative Commons (BY-NC-ND).

Musí však být uveden autor a dokument nelze měnit a používat pro komerční účely.