

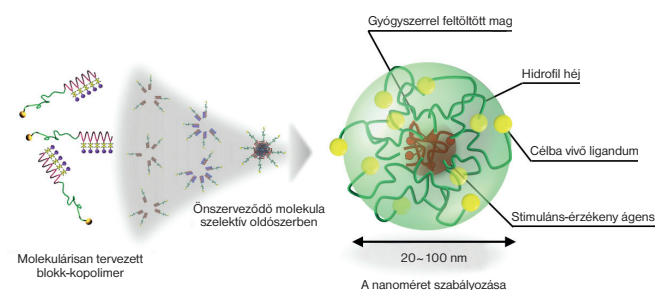
IUPAC-centenárium



Az IUPAC 2019-es centenáriumán elhangzott előadásokból angol nyelvű összeállítást¹ közölt a Francia Kémiai Társaság lapja. Itt jelent meg **Kazanori Kataoka**, a kavaszkai Nanomedicina Innovációs Központ (ICONM) főigazgatójának és a Tokói Egyetem Jövőbeli Kezdeményezések Intézete professzorának írása a „mágikus lövedékekről”, illetve **Bernard Bigot**, az ITER Nemzetközi Kísérleti Termonukleáris Reaktor főigazgatójának cikke a fúziós energiatermelésről, amelyeket alább ismertetünk.

A kémia lehetővé teszi a „mágikus lövedék” megalkotását²

A 20. század elejétől, mióta Paul Ehrlich fiziológiai vagy orvosi Nobel-díjas tudós megalkotta a „mágikus lövedék” koncepcióját, a gyógyszerek szelektív eljuttatását a test célzott helyeire, a tudományos közösségnek ez az egyik legfontosabb kihívása. Sok gyógyszert különböző anyagok kombinációiból fejlesztettek ki a gyógyszer célba juttatásának érdekében, azonban ezek a kísérletek súlyos nehézségekbe ütköztek: ilyenek például a vérkeringésben való elegendően hosszú élettartam, a sokféle gyógyszeradagolásból adódó korlátok, a nem kontrollálható gyógyszer-felszabadulás a célszervben és a felhalmozódás okozta toxicitás miatti aggodalom. Az 1980-as évek elején ezeket a problémákat új megközelítéssel próbáltam megoldani, ami szintetikus kémikusi háttérrel adódott. Ennek eredményeként, a mag-héj rendezett szerkezetű egységek képződésére alapozva, melyeket – molekulárisan szerkesztett amfifil blokk-kopolimerekből képezett – polimer micelláknak nevezünk, újszerű gyógyszer nanohordozó molekulákat állítottunk elő egységes mérettartományban (~10 nm-es nagyságrend), mely a vírusok mérettartományába esik (**1. ábra**) [1–3]. Manapság ezeket polimer micellás nanohordozóknak nevezik, és különböző rákellenes szerek célba juttatásában használják fel [4].



1. ábra. Polimer micellás nanohordozó (PMN): molekulárisan tervezett blokk-kopolimerekből önszerveződő molekula

Amint az **1. ábrán** látható, az általunk kifejlesztett polimer micellás nanohordozó nagy sűrűségű külső héjszerkezettel rendelkezik, amely tíz–száz kifizített hidofil és flexibilis természetű polimer láncból áll, és így intravénás alkalmazás esetén hatásosan ellenáll a vér komponenseivel való nem specifikus kölcsönhatásoknak (elrejtő funkció). Ugyanakkor a belső mag nagy kohéziós erővel rendelkező polimer láncokból áll, amelyek elősegítik a micellás szerkezet stabilizálását, így a mag nanotárolóként szolgál a szállítandó gyógyszer-molekulák stabil kapszulázásához. A héjképző polimer láncok stimuláns-érzékeny jellemzőkkel ru-

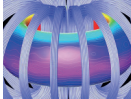
házzhatók fel, ilyen például a fiziológiailag releváns anyagok (pl. glutation, glükóz, ATP) koncentrációváltozása, a pH-változás. Így módon „okos” funkciók alakíthatók ki, hogy a célhelyen bekövetkező, kis mikrokörnyezeti változások hatására a kívánt időzíttel felszabaduljon vagy aktiválódjon a bezárt gyógyszer [5].

A polimer micellás nanohordozó (PMN) kiemelkedő biztonsági tulajdonságokkal rendelkezik a toxikus krónikus felhalmozódással szemben, mivel a tárolt gyógyszer kiürülése után a PMN elveszíti stabilitását, alkotó blokk-kopolimereire disszociál, melyek biztonságosan kiválasztódnak a szervezetből. További vonzó tulajdonság, hogy a PMN alkalmas bizonyos sejtek és szövetek irányítására is különböző szerek szelektív szállítása révén (aktív célba juttatás) – oly módon, hogy target-irányító molekulákat (peptideket, antitesteket, cukormolekulákat stb.) kapcsolunk a külső héj felszínére. Megjegyezném, hogy a PMN-nel kapcsolatos kutatásaimat kezdetektől fogva a későbbi klinikai alkalmazás motiválta. Ennek érdekében a hidrofil és igen biokompatibilis polietilén-glikolt (PEG) választottam héjképző komponensként és NCA-polimerizációval előállított biodegradábilis poliaminosavat magképző komponensként [1]. Szintetikus polimerkémiai munkám (anionos gyűrűnyitások polimerizáció) nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a molekuláris tervezést a PEG-poliaminosav blokk-kopolimerek körében folytassuk, melyek alkalmasak lehetnek PMN-ek kialakítására különböző biomedicina-alkalmazásokhoz.

Az általunk kifejlesztett PMN-eket hidrofób rákellenes gyógyszerekkel (pacilitaxel, epirubicin) és platinakomplex-alapú rákellenes fémvegyületekkel (cisz-platin, dahaplatin) töltöttük fel és bocsátottuk különböző gyártók rendelkezésére, melyek a fázis I–III klinikai kipróbálás folyamataiban vizsgálták azokat különböző ráktípusokkal szemben Ázsiában, Európában és az USA-ban [6]. Ezekkel a klinikai fejleményekkel párhuzamosan észrevettem, hogy a klinikai esetekben a stróma sokszor dús, ami akadályozza a gyógyszerrel töltött nanohordozó tumorba való behatolását. Ez arra a gondolatra vezetett, hogy a gyógyszer hatékonyabban juthat be a stromálisan gazdag tumorokba – mint amilyen pl. a hasnyálmirigy-rák – a PMN-ek szigorú méretkontrollja esetén. Ennek érdekében olyan kémiai eljárást dolgoztunk ki, amellyel a rákellenes szerrel töltött PMN méretét 30–50 nm tartományban tartottuk, hogy kijátsszuk a behatolási határt a strómagazdag ráktípusoknál [7–8]. Mivel ez a munkánk elősegítette PMN-molekuláink klinikai kipróbálását és egyértelműen kvantifikálta a gyógyszerrel töltött nanohordozók penetrációs képességét a tumoron belüli mikroköznyezetben, jelentős figyelmet kapott a rák-nanomedicina területén. Emellett felfigyeltem a polimermicella-típusú MRI-kontrasztanyagok jelentőségére, mert ezek az anyagok detektálhatják a finom helyi pH-változásokat, ami alkalmas lehet a tumor rosszindulatú voltának jelzésére [9]. Meg-

¹ <http://www.lactualitechimique.org/numero/442>

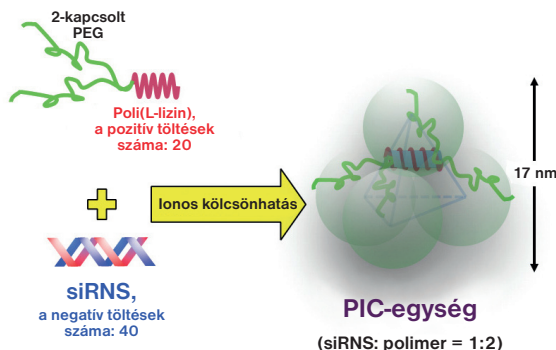
² <http://www.lactualitechimique.org/La-chimie-pour-concevoir-des-balles-magiques>



jegyzendő, hogy ezek a PMN-alapú MRI-kontrasztanyagok hasznosak lehetnek abban is, hogy megbecsüljük, mennyire hatékonyak a nanohordozók az egyes betegekben, hiszen a tumorok mikro környezetében (gondoljunk például az ér- és stromális permeabilitásra) különbségek lehetnek. A gyógyszer-célbajuttatás (terápia) és a monitorozás (diagnosztika) kombinációs módszere a „teranosztika”, ami új kutatási terület, és növekvő figyelmet kap [10].

Az is igazott, hogy polimer micellák képződhetnek ionos kölcsönhatás révén is ellentétesen töltött polielektrolitok között, feltéve, hogy legalább a párok egyike blokk-kopolimer, amely töltött vagy nem töltött hidrofíli szegmensekből áll. Mivel ily módon a micellák polion-komplexált magja el van szigetelve a külső környezettől, a nem töltött hidrofíli héjjal elkerülhető a polion-komplex további progresszív aggregációja és így kicsapódása. Ezen elgondolás alapján 1995-ben előállítottuk az első monodiszperz polimer micellát, és elneveztük polioionos komplex micellának (PIC) [11]. Említésre méltó ebben az önfelépülő rendszerben a molekuláris felismerés szempontjából, hogy a PIC-micellák ellentétes töltésű, egyelő hosszúságú töltött szegmensekből álló blokk-kopolimerekből történő képződése folyamán szigorú lánc-hossz-felismerés történik [12]. Ez egy új molekuláris felismerési mechanizmusnak a megnyilvánulása, ami a töltött szegmensek micelláris magban való homogén eloszlásának és a külső héj/belső mag érintkezési felület világos fázis elkülönülésének követelményén alapul.

A PIC-micellák azért fontosak a nanomedicinában, mert alkalmassá teszik a „mágikus lövedék” PMN-eket elektromos töltéssel rendelkező biomolekulák, például fehérje- és nukleinsavgyógyszerek szállítására. Ennek lehetőségét az 1990-es évek végétől a 2000-es évek elejéig végzett vizsgálatainkban mutattuk ki [13–17], és a PIC-micellák ma már széleskörűen elfogadottak, mint a nanomedicina számára hasznos nanohordozók. Újabban szigorú részecskekонтроllt dolgoztunk ki a PIC-micellákra, és sikeresen igazítottuk méretüket az antitestekéhez (PIC-egység) (2. ábra) [18]. Az antitestekkel összemérhető méretnek köszönhetően a PIC-egységek könnyen elérhetik a tumor mély részeit, míg a véráramban levő oligonukleotid gyógyszerekkel ismétlődve kötődve és azoktól disszociálva, megvalósul a molekulárisan célba juttatott gyógyszeres kezelése a *makacs* rákok, például a rosszindulatú glioblasztóma (agydaganat) vagy a strómagazdag hasnyálmirigyák esetében. Továbbá a PIC-egység nagy biztonsága és könnyű képződése miatt már elérte a GMP-t (jó gyártási gyakorlat)



2. ábra. PIC-egység képződése siRNS és 2-kapcsolt PEG-polikation blokk-kopolimer töltés-egyeztetett kölcsönhatásával

kielégítő gyártási állapotot, és a klinikai tesztek 2019-ben elkezdhethetnek Japánban.

A leírt kutatási eredmények az orvostudományok, a kémia, a gyógyszerészet és a mérnöki tudományok összességén alapuló interdiszciplináris tudományterület, a nanomedicina területére esnek. A gyógyszerfejlesztés növekvően szerteágazó területté válik: a hagyományos kis molekulájú gyógyszerek mellett megjelennek a bioszimiláns gyógyszerek (pl. antitestek, gén- és nukleinsav-gyógyszerek), és sok ilyenre van szükség a bioelozslás optimalizálására, illetve a célsejt- és szerv-szelektivitás növelése érdekében. Reméljük, hogy az általunk kezdeményezett PMN-ek – molekuláris szerkezetük sokoldalúsága révén – jelentős mértékben hozzájárulhatnak ezen új gyógyszerek alkalmazásához.

IRODALOM

[1] Kataoka K. et al.: J. Control Release (1993) 24, 119.
 [2] Kaaoka K. et al.: Drug Deliv. Rev. (2001) 47, 113.
 [3] Cabral, H. et al.: Chem. Rev. (2018) 118, 6844.
 [4] Cabral, H, Kataoka, K.: J. Control. Release (2014) 190, 465.
 [5] Murakami, M. et al.: Science Translational Medicine (2011) 3, 64ra2.
 [6] www.nanocarrier.co.jp/en/research/pipeline/index.html
 [7] Cabral, H. et al.: Nature Nanotech. (2011) 6, 815.
 [8] Matsumoto, M. et al.: Nature Nanotech. (2016) 11, 533.
 [9] Mi, P. et al.: Nature Nanotech. (2016) 11, 724.
 [10] Cabral, H. et al.: Acc. Chem. Res. (2011) 44, 999.
 [11] Harada, A. et al.: Macromolecules (1995) 18, 5294.
 [12] Harada, A., Kataoka, K.: Science (1999) 283(5398), 65.
 [13] Kataoka, K. et al.: Macromolecules (1996) 29, 8556.
 [14] Katayuse, S., Kataoka, K.: Bioconjugate Chem. (1997) 8, 702.
 [15] Harada, A., Kataoka, K.: Macromolecules (1998) 31, 288.
 [16] Oishi, M. et al.: Biomacromolecules (2003) 4, 1426.
 [17] Katsushima, K. et al.: Nature Commun. (2016) 7, 13616.
 [18] Watanabe, S. et al.: Nature Commun. (2019) 10, 1894.

Csak a fúzió termelhet elég energiát³

A csillagok magjában lejátszódó folyamatok utánzása új, biztonságos és fenntartható energiaforráshoz vezet, amelyből jelentős elektromos energiát nyerhetünk: ennek demonstrálására szerveződött az ITER program.

Akármilyen szcenáriókat vetítenek is elének és akármilyen energiatakarékossági intézkedéseket léptetnek is életbe, egy dolog biztos: egyre több „tisztá energiát” kell termelnünk a 21. század folyamán, hogy kielégítsük bolygónk szakadatlanul növekvő népességének igényeit. Az évszázad végén, amikor már több mint tíz-

milliárdan élhetnek a Földön, az energiaszükséglet a háromszorosára nő. A világ energiafelhasználásában az elektromos energia mai kb. 20 százalékos részesedése 50 százalékra ugrik. Ennek a szükségletnek a kielégítése az emberiség egyik legfélelmetesebb kihívása.

Nem dúskálunk a lehetőségekben. A fosszilis üzemanyagok égetése, amely lökést adott a 19. századi ipari forradalomnak, és egészen mostanáig megteremtette civilizációnk gazdasági, technológiai és társadalmi fejlődését, ma már bolygónk környezeti és éghajlati egyensúlyát veszélyezteti. A megújuló energiának, bár sok szempontból nagyon vonzó, és támogatni kell az előállítását, természetéből adódó korlátai vannak – különösen azért, mert az energiatermelés nem koncentráldódik és nem folyamatos.

³ <http://www.lactualitechimique.org/Seule-la-fusion-peut-repondre-au-defi-energetique-l-humanite-affronte>