

Chelatující makroporézní mikročástice jako potravinový doplněk pro léčbu Wilsonovy choroby

Mattová Jana¹, Větvička David¹, Hrubý Martin², Kučka Jan², Beneš Jiří¹, Poučková Pavla¹, Zadinová Marie¹, Škodová Michaela², Vetrík Miroslav², Petřík Miloš³, Nový Zbyněk³

¹Ústav biofyziky a informatiky, 1.LF UK v Praze

²Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i.

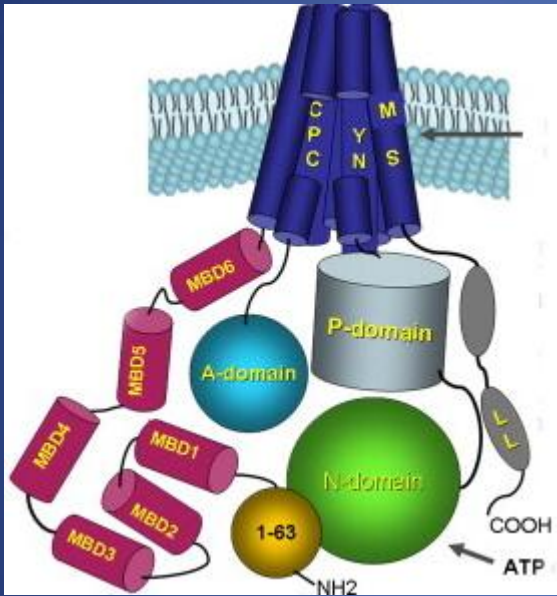
³Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Wilsonova choroba

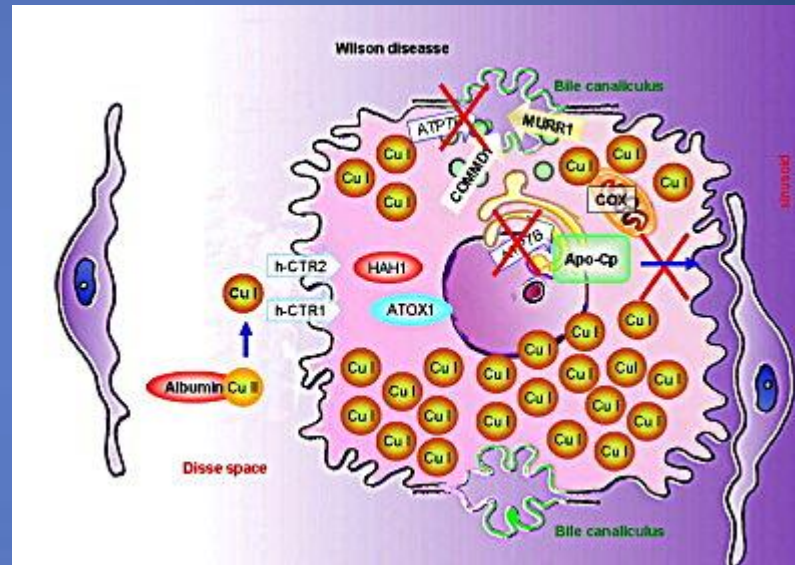
- Genetická recesivní porucha metabolismu mědi
- Mutace genu měďné ATPázy
- V důsledku mutace dochází ke kumulaci mědi v organismu, hlavně v játrech a mozku
- Výsledkem je oxidativní poškození buněk
- Celosvětová prevalence v populaci 1:30 000
- Pokud se neléčí, nemoc je letální

Mutace ATP7B genu

ATP7B protein



Postižený hepatocyt s kumulovanou mědí

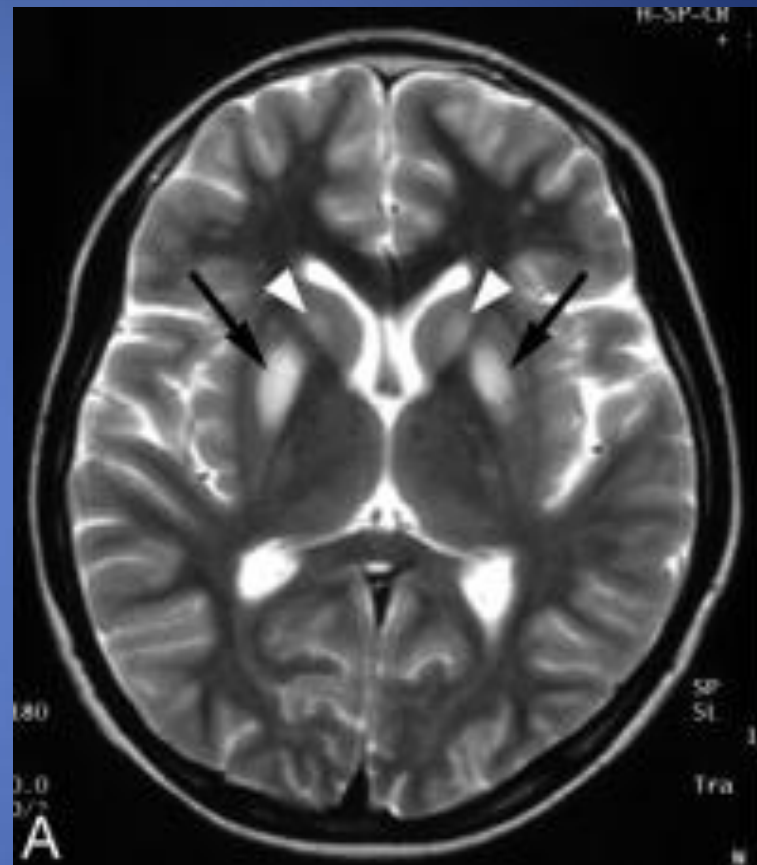


Nejčastější mutace evropské populace je v místě vazby ATP.

Vizuální projevy choroby



Kayser-Fleischerův prstenec



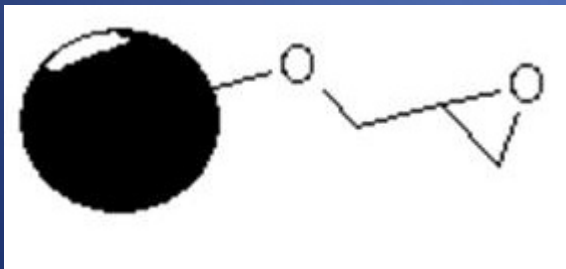
Zvýšení intenzity signálu v T2 váženém obraze v oblasti bazálních ganglií

Současná léčba

- Založená na použití chelátorů k zvýšení exkrece mědi (D-penicilamin, triethylentetraamin, tetratiomolybdát)
- Zinek – interferuje s vychytáváním mědi z gastrointestinálního traktu
- Dieta s nízkým obsahem mědi, antioxidanty (vitamin E, N-acetylcystein)
- Transplantace jater
- Silné vedlejší účinky (myelosuprese, neurologické zhoršení, iritace GITu)

Návrh

- Použití makroporézních polymerních mikročastic obsahujících ligandy, které selektivně chelatují měď
- Makroporézní struktura efektivně zvětšuje plochu sorbentu (více chelatuujících skupin, rychlejší adsorpce)
- Polymerní mikročastice jsou nerozpustné, neresorbovatelné, netoxické, plně eliminovatelné stolicí
- Systém při průchodu GITem vychytá měď z potravy, a zároveň adsorbuje měď vyloučenou do GITu z těla (hlavně ze žluče)



poly(glycidyl methakrylát-co-ethylen dimethakrylát)

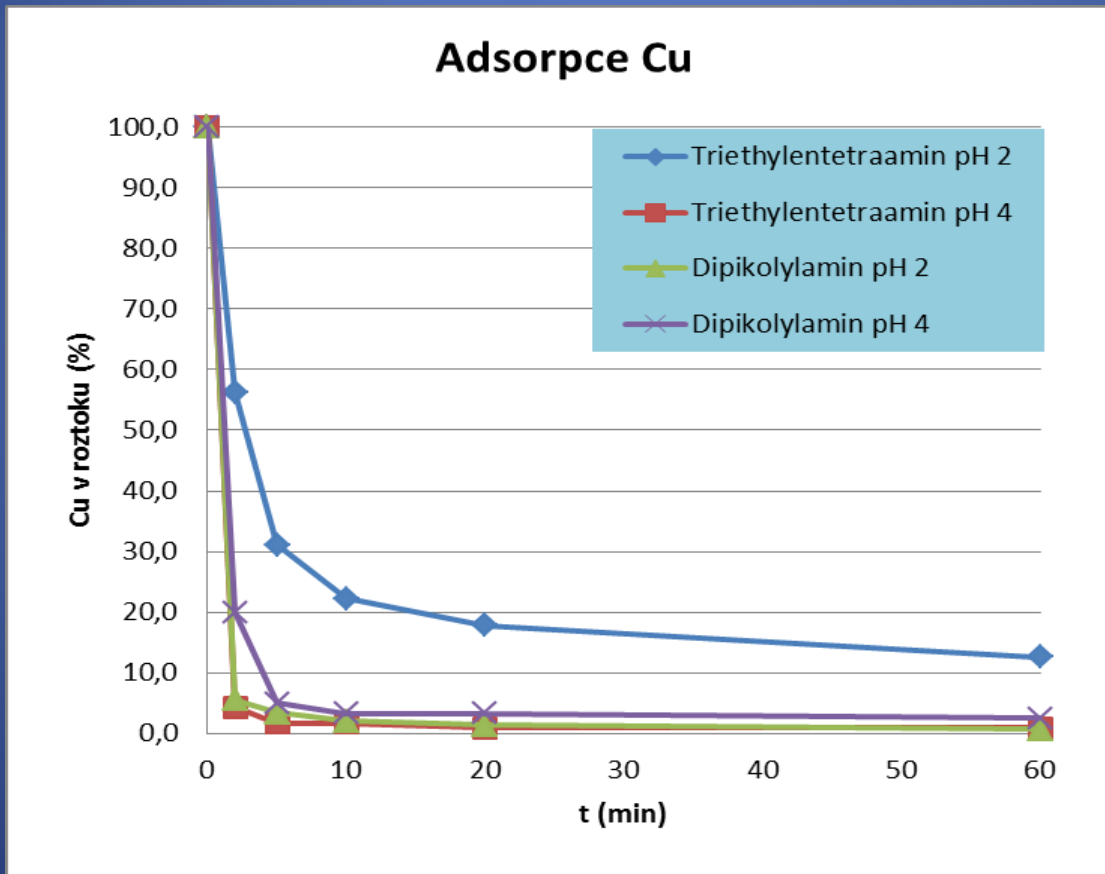
Mikroskopický obraz použitého polymeru **poly(glycidyl methakrylát-co-ethylen dimethakrylátu)**, velikost částic 20 – 40 mikrometrů



0 500 μ m

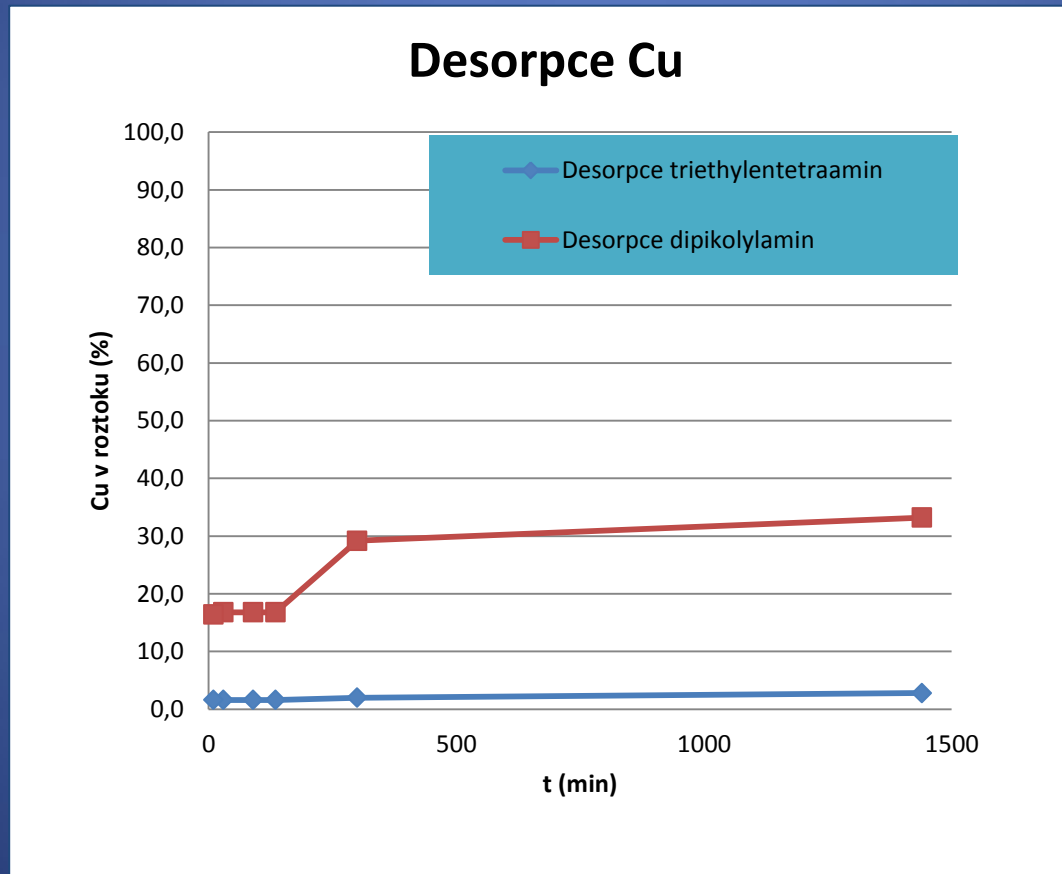
Průkaz adsorpce mědi

- Simulace žaludečního prostředí použitím pufovaného vodného roztoku při pH 2 (žaludeční obsah nalačno) a pH 4 (žaludeční obsah s potravou)



Průkaz desorpce mědi

- Simulace střevního prostředí použitím koktejlu aminokyselin při pH 6,8 (obsah tenkého střeva)



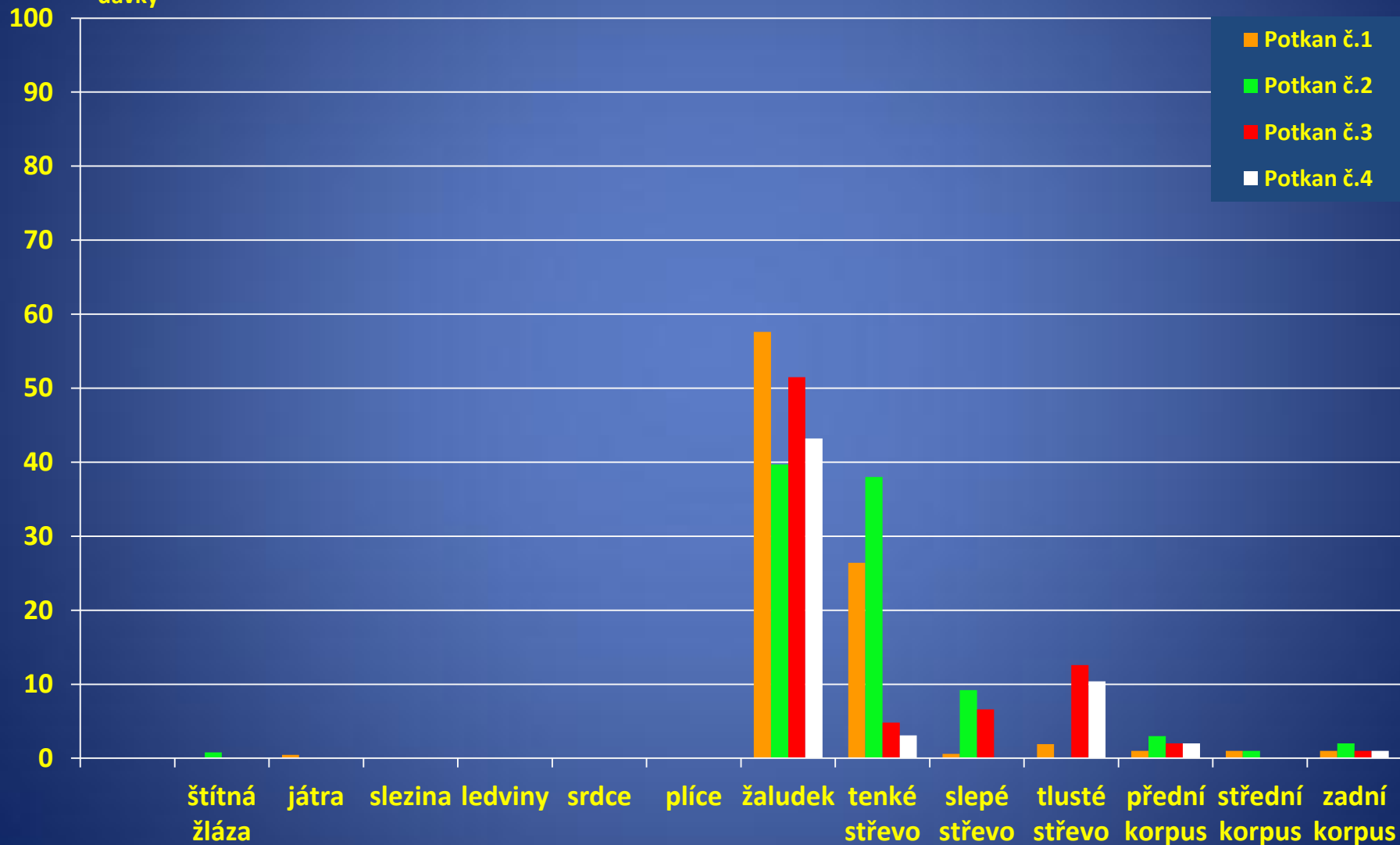
Průkaz nevstřebatelnosti a stability systému při průchodu GITem

- Označení polymeru s ligandem pomocí izotopu ^{125}I
- Aplikace suspenze potkanům žaludeční sondou
- Stanovení radioaktivity v orgánech v jednotlivých časových intervalech po aplikaci



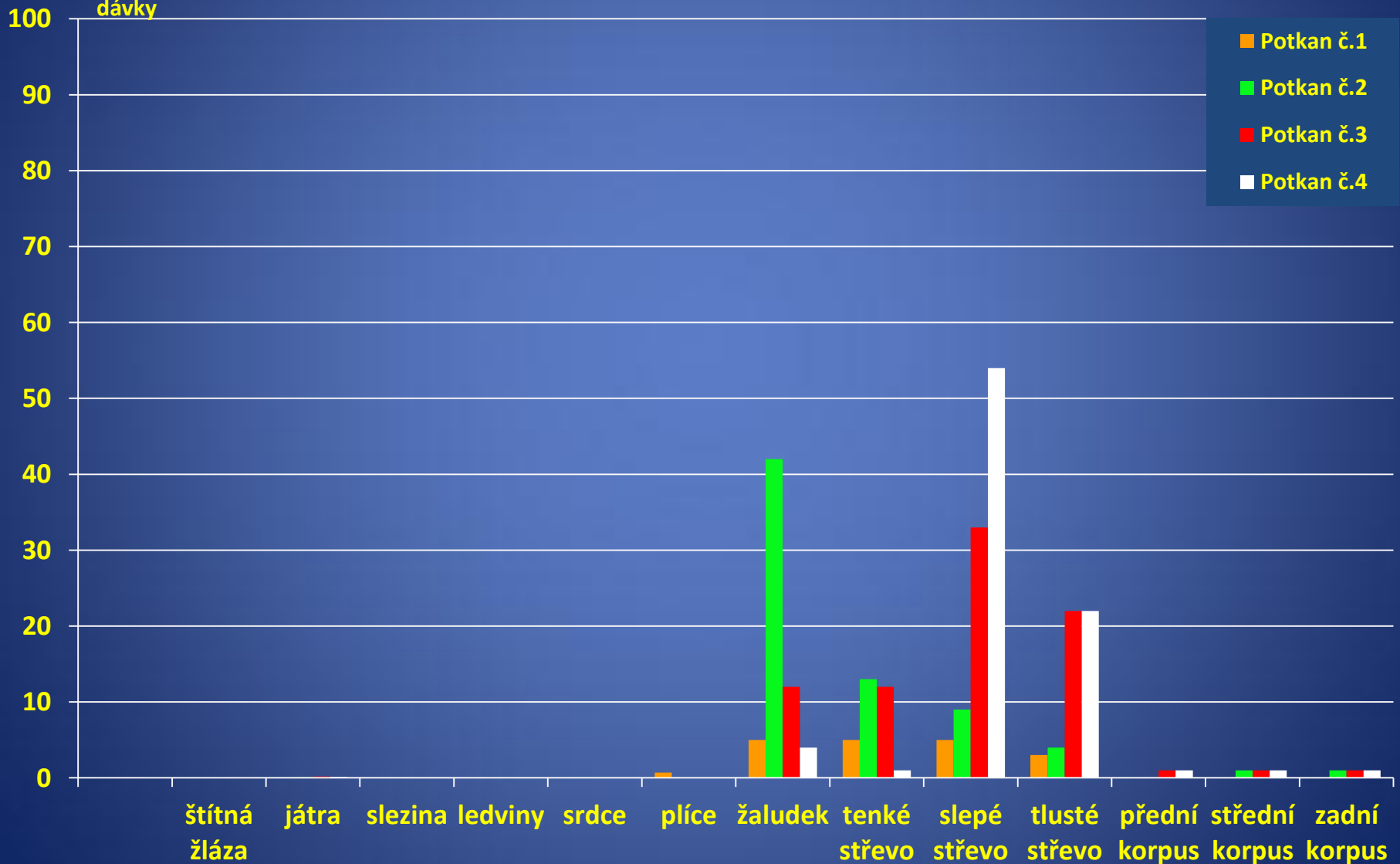
Stanovení radioaktivity v orgánech za 2,5 hod po aplikaci

% aktivity z aplikované dávky

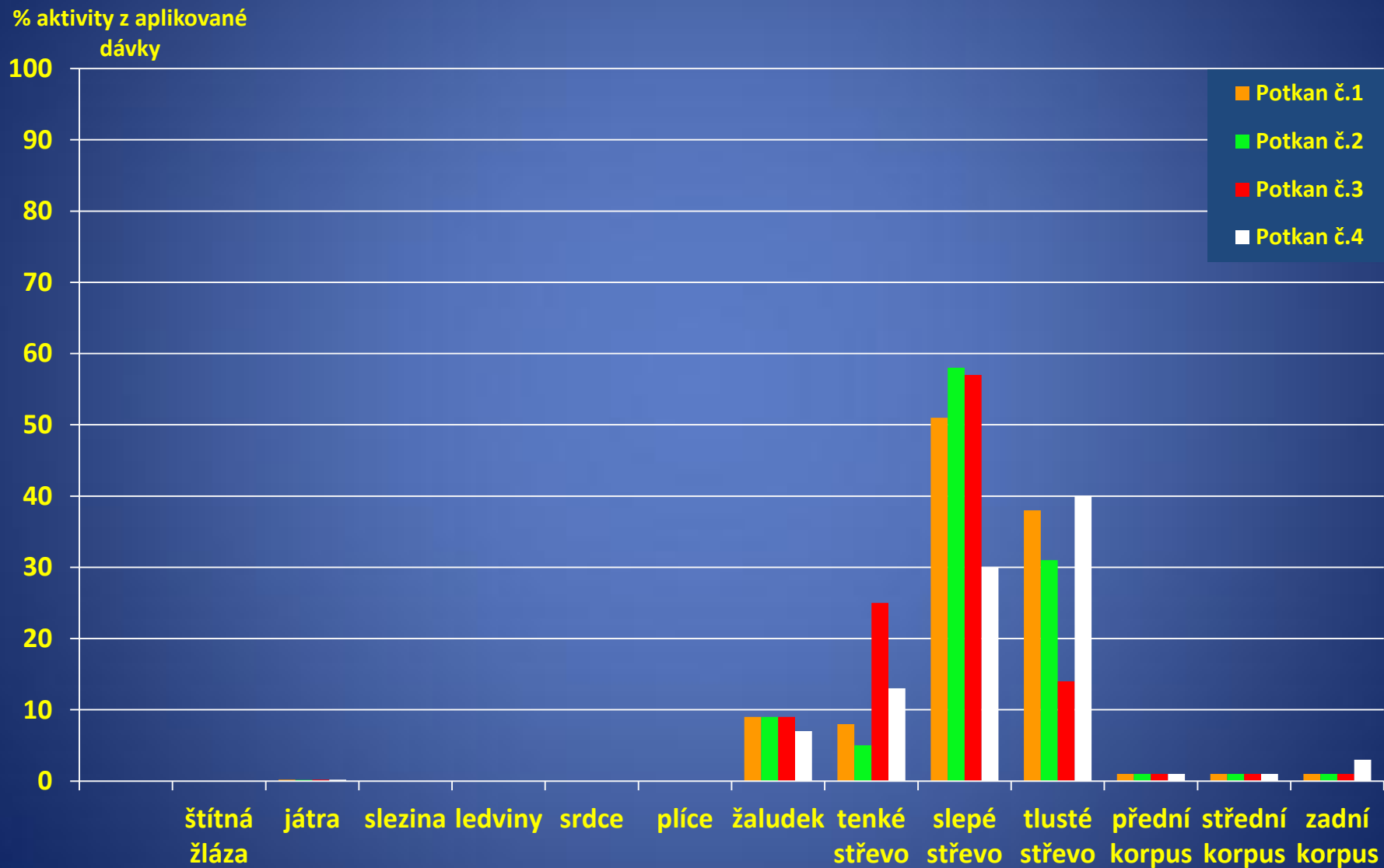


Stanovení radioaktivity v orgánech za 5 hod po aplikaci

% aktivity z aplikované dávky

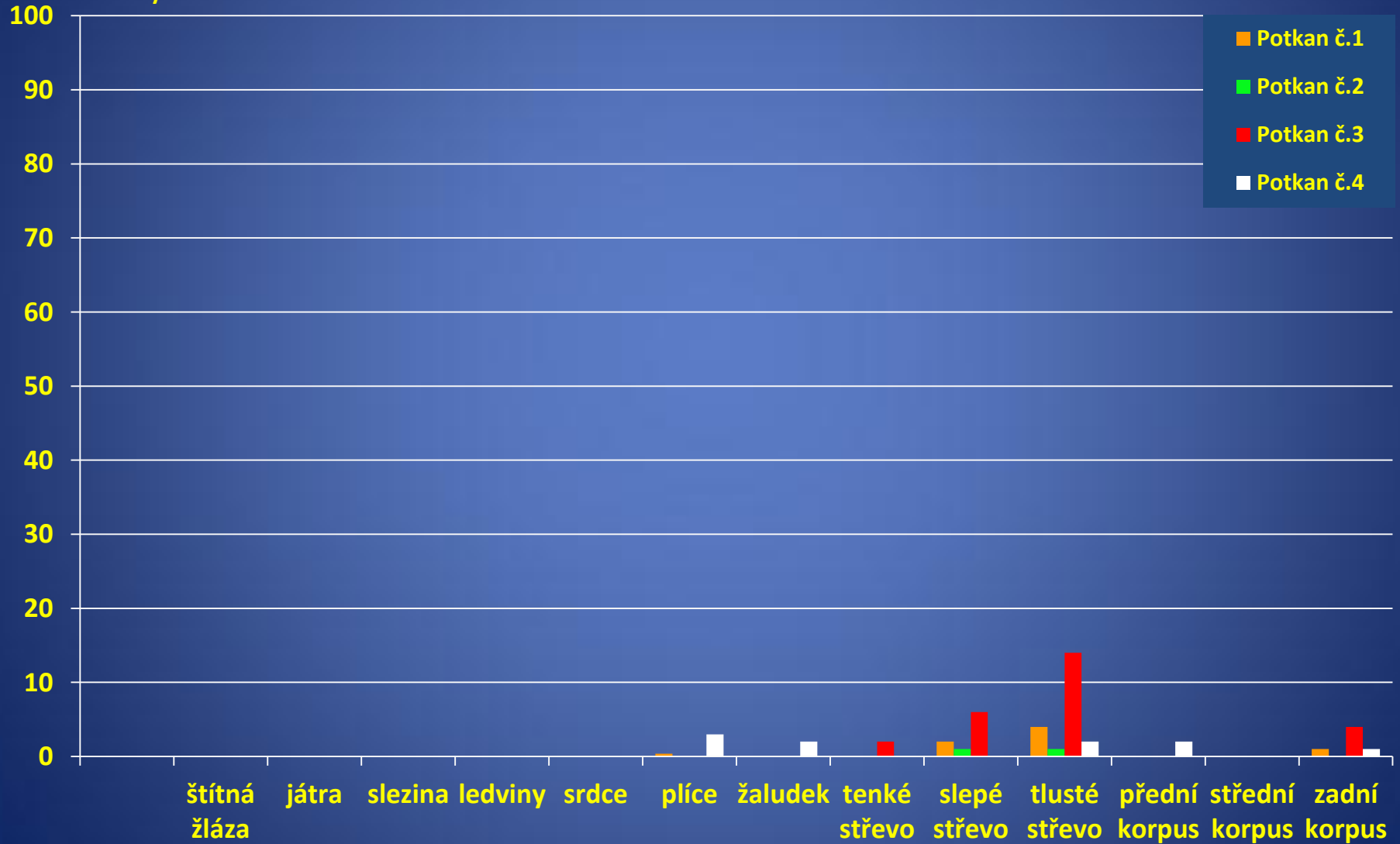


Stanovení radioaktivity v orgánech za 8 hod po aplikaci



Stanovení radioaktivity v orgánech za 24 hod po aplikaci

% aktivity z aplikované dávky



Průkaz nevstřebatelnosti systému pomocí zobrazení PET/CT Applikace polymeru značeného izotopem ^{64}Cu myši



15 min



2,5 hod



8 hod

Závěry

- Sorbenty efektivně vychytávají měď v simulovaném prostředí žaludku
- V případě desorpce v střevním modelu větší stabilitu vykazoval polymer s ligandem triethylentetraaminem
- Z pokusu *in vivo* vyplývá, že k vstřebávání nebo uvolňování jednotlivých částí polymerního systému nedochází
- Testované sorbenty mají potenciál pro léčbu Wilsonovy choroby

Děkuji za pozornost!