

Hvordan undgår vi nanopartikel-allergi?

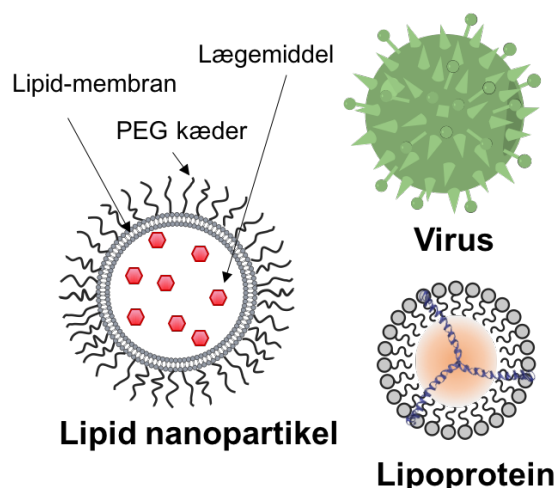
I løbet af 2021 skal størstedelen af danskerne have injiceret nanopartikler i deres krop – nemlig COVID-19 vaccinen. Nanopartikler har været brugt til medicinske formål i snart tre årtier, især indenfor kræftbehandlinger. En bivirkning, der ofte opleves hos kræftpatienter, har dog også vist sig at gælde for de godkendte COVID-19 vacciner: nemlig allergi overfor en komponent i nanopartiklerne kaldet PEG. Kan vi finde en måde at undgå bivirkningerne på?

Nanopartikler til levering af lægemidler

Lægemidler kan ikke se forskel på, hvilke celler der er ”de gode”, og hvilke celler der er ”de onde”: De går til angreb på alle de celler, der har den karakteristisk, som de virker imod. Det kender vi fra når vi får penicillin: Efter en uge er vores mellemørebetændelse gået væk, fordi penicillinen har slået bakterierne i øret ihjel. Men vi får måske også dårlig mave, fordi de gode bakterier i vores tarm, som er til gavn for os og vores krop, også er blevet slået ihjel. For at undgå bivirkninger, forsøger lægen derfor, at give en lægemiddel-dosis, der er tilpas høj til at slå de sygdomsfremkaldende celler ihjel, men samtidig tilpas lav til, at de uskyldige celler ikke kommer til skade. Den perfekte dosis er måske i en meget snæver ramme, eller måske endda ikke-eksisterende.

I nanomedicin forsker vi i at indkapsle lægemidlerne i nanopartikler. De er så små, at de ikke engang kan ses med de bedste lysmikroskoper. Forestil dig hvor lille en badebold er i forhold til jordkloden – lige så lille er en nanopartikel i forhold til en badebold. Det gør dem komplicerede at arbejde med. Vores mål er at designe nanopartiklerne så kun de syge celler spiser dem – f.eks. ved at beklæde dem med nogle molekyler, som de syge celler synes ”smager godt”. Som en trojansk hest frigiver nanopartiklen så først lægemidlerne, når den syge celle har spist partiklen. Man undgår dermed bivirkningerne ved at have frie lægemidler cirkulerende i blodet, hvor de kan forårsage skade på alle kroppens celler. *Nanopartikler lyder måske som ren science fiction – men nanopartikler, der indeholder medicin, har været brugt i over 25 år til kræftbehandling.* I år vil de komme os alle til gavn, da COVID-19 vaccinerne består af såkaldte lipid nanopartikler: småbitte kugler af fedt. Desværre er nanopartikler ikke en mirakel-kur, for selvom lægemidlets egne bivirkninger mindskes, introducerer man nye bivirkninger, der forårsages af selve nanopartiklen. Kort før jul rapporterede det respekterede videnskabelige tidsskrift Science, at man havde observeret bivirkninger imod COVID-19 vaccinerne – formodentlig allergiske reaktioner imod en komponent i nanopartiklerne kaldet PEG. Bivirkningerne er meget sjældne, men de kan give anledning til vaccineskepsis, og dermed være en forhindring for at vi kan gøre befolkningen immun og vende tilbage til en normal verden. Det er derfor mere vigtigt end nogensinde, at vi kommunikerer klart hvad nanopartikler er, hvilke bivirkninger de kan give og hvorfor. Eller endnu bedre: finder en måde at undgå bivirkningerne på.

Nanopartikler lyder måske farlige: Det er noget der kommer ud af en dieselmotor og gør os syge, ikke? Eller ”nano” får dig måske til at tænke på noget kunstigt og kemisk, der gør at vi kan spille rødvin på vores sofa uden at det giver pletter? ”Nanopartikel” betyder blot en partikel på mellem 1 og 100 nanometer, og *nanopartikler forekommer overalt i naturen, især inde i os.* Vores blod er f.eks. fyldt med nanopartikler kaldet lipoproteiner, som transporterer næringsstoffer rundt i vores



Nanopartikler forekommer naturligt i os, i form af lipoproteiner og vira. Vi kan også lave syntetiske nanopartikler, der indkapsler små molekyler såsom lægemidler

krop, fremfor at de blot stranded i vores mave og tarm. Uden lipoproteiner, der er nanopartikler af fedt og protein, kunne vi ikke leve. Naturlige nanopartikler kan dog også gøre os syge: coronaviruset er f.eks. også en nanopartikel bygget af proteiner.

Opsoniner genkender nanopartikler

Da man for første gang forsøgte at bruge syntetiske nanopartikler til levering af lægemidler, virkede de ikke særlig godt. Kroppens immunsystem fjernede dem lynhurtigt fra blodet, og partiklerne nåede ikke at svømme rundt i blodet længe nok til at finde de syge celler. Dette hænger nøje sammen med de naturligt forekommende nanopartikler nævnt ovenfor: Immunsystemet tror slet og ret, at partiklerne er en ny fremmed virus.

De fleste har i løbet af coronakrisen hørt om antistoffer. Antistoffer tilhører en gruppe af proteiner kaldet *opsoniner* (græsk for "at gøre appetitlig"). Når opsoniner binder til et protein eller sukkerstof på overfladen af en bakterie, virus eller nanopartikel, vil opsoninerne få kroppens immunceller til at synes, at partiklen ser mere appetitlig ud. Immuncellerne får dermed lyst til at spise partiklen, og således fjerne den fra blodet. Hvis mange opsoniner binder til en partikel, er det et signal til kroppen om at det er meget vigtigt at den fjernes - altså et signal om at partiklen er farlig. Hvis man får mange partikler i blodet samtidig, kan disse faresignaler i værste fald blive så kraftige, at det giver alvorlige allergiske shock-reaktioner kaldet *anafylaksi*. Disse reaktioner minder om dem, som nogle mennesker får overfor hvepse- og bi-stik. Hvis man vil undgå, at partiklerne skal blive spist af immunceller, såvel som undgå allergiske reaktioner, skal man altså forhindre antistoffer og andre opsoniner i at binde til partiklernes overflade.

Hvorfor bruge PEG?

For at få nanopartikler med lægemidler til at fungere bedre, forsøgte man tilbage i 1980'erne at gøre partiklerne usynlige, således at immunsystemet ikke kunne se dem. Man opdagede, at et stof kaldet PEG fungerede som en usynlighedskappe, så partikler med kæder af PEG på overfladen ikke blev opdaget af immunsystemet, men fik lov til at cirkulere i blodet længe nok til at finde frem til de syge celler. ***PEG virker altså som en usynlighedskappe*** (ligesom fly der er usynlige på en radar, kalder vi dem faktisk også "stealth" partikler), og man har med rimelighed antaget at PEG virker ved at forhindre opsoniner i at sætte sig fast på nanopartiklens overflade. PEGylerede lipid nanopartikler blev godkendt til behandling af patienter i 1995, og man forventede dengang, at det ville blive begyndelsen på en nanomedicin-revolution. Revolutionen udeblev dog, og der er ikke særlig mange medicinske nanopartikler i brug idag. Overalt i verden kæmper forskere med at overkomme de tilbageværende problemer med at få nanomedicin til at virke. Jeg er en af dem.

Et af de største problemer blev opdaget for godt 15 år siden: Når PEGylerede nanopartikler bliver injiceret i et forsøgsdyr, f.eks. en rotte, første gang, cirkulerer de i omtrent ét døgn. Men hvis den samme rotte får endnu en dosis en uge senere, bliver partiklerne lynhurtigt fjernet fra blodet af kroppens immunceller. Det har vist sig, at kroppen danner antistoffer imod PEG, da immuncellerne åbenbart tror, at PEG er et protein på overfladen af en virus. Hvis der dannes mange antistoffer, kan det som nævnt ovenfor give allergiske shock-reaktioner. I løbet af det seneste årti har læger også rapporteret om allergiske reaktioner hos nogle patienter, allerede første gang de får en dosis PEGylerede lægemidler. Disse patienter har naturligt forekommende antistoffer imod PEG. Man mener, at disse antistoffer kommer af, at ***PEG bliver brugt flittigt i f.eks. tandpasta, solcreme og makeup***. Som udgangspunkt er PEG ufarligt men ***nogle mennesker udvikler allergi for PEG på grund af de gentagne eksponeringer i kropsplejeprodukter***, ligesom nogle udvikler allergi overfor f.eks. latex, parfume og nikkel.

Kan vi undgå bivirkningerne?

For at finde en løsning, må vi forstå PEG allergien ordentligt, og derfor undersøge hvordan opsoniner genkender nanopartikler. Det gøres typisk ved at tilsætte partiklerne til blod, for så at fiske partiklerne ud af blodet igen, og undersøge hvilke opsoniner der sidder fast på dem. Dette er dog en svær opgave på grund af alle de naturlige nanopartikler i blod. Hvordan skal vi vide, hvilke opsoniner der sidder fast

på vores syntetiske partikler, og hvilke de sidder fast på lipoproteinerne? Under min ph.d udviklede jeg en helt ny metode til at undersøge hvordan opsoniner binder til nanopartikler. Metoden virker ved at jeg farver nanopartiklerne og opsoninerne med farvestoffer, og kigger på dem i et avanceret mikroskop. Med denne teknik opdagede jeg, at antistof-dannelsen imod nanopartiklerne ikke er et særligt fænomen for PEG: Det er stort set ligegyldigt, hvad vi putter på partiklernes overflade, der bliver stadigvæk dannet antistoffer imod det. Den eneste undtagelse er, når vi beklæder partiklerne med et særligt stof fra overfladen af røde blodceller. ***Fremfor at prøve på at gøre partiklerne usynlige, kunne det måske tyde på, at vi hellere skal klæde dem ud som de partikler der allerede findes i blodet.*** En anden ting, jeg opdagede, var, at antistofferne ikke genkender PEG når det svømmer frit rundt: kun når det sidder fast på en nanopartikel.

Kan vi så bruge denne viden til at undgå allergiske reaktioner imod nanopartikler og PEG? Ja, det kan vi faktisk. Vi opdagede nemlig også, at lipid nanopartikler går i stykker når de svømmer rundt i blodet. Både lægemidlerne og andre komponenter i partiklen hopper ud af partiklen og over i lipoproteinerne. Denne opdagelse var vi ret ærgerlige over, indtil vi opdagede, at lægemidlerne stadigvæk virkede særdeles glimrende, selvom de sad i et lipoprotein fremfor i vores syntetiske nanopartikel. Ja faktisk virkede de bedre! Vi har derfor lavet lipid nanopartikler af en ny type, der både er mindre end de gamle nanopartikler, men også går hurtigere i stykker, når vi tilsætter dem til blod: Indenfor få minutter er de faldet fra hinanden og alt lægemidlet er hoppet over i lipoproteinerne. Lipoproteinerne kan da selv finde ud af at levere lægemidlerne til de syge celler: Når vi bruger vores nye partikler til at behandle forsøgsdyr med et lægemiddel imod kræft, kan vi se deres kræftknuder skrumpne, forsvinde og aldrig komme igen. Og hvad der er endnu vigtigere: Dyrene får ingen allergiske reaktioner selv ved gentagne injicerings af partiklerne. Vi har endnu ikke identificeret præcis hvilken type mystisk lipoprotein, som giver lægemidlet "et lift" og hjælper det med at finde frem til den syge celle – men sådan er det jo i forskning: Ethvert svar skaber blot nye spørgsmål.

COVID-19 vaccinerne indeholder et lægemiddel, der er en byggetegning til hvordan kroppen laver et nyt protein. Denne byggetegning er desværre for stor til at være inde i vores nye partikel. Men der er anden vigtig viden fra min ph.d., vi kan bruge: næste skridt kunne være at klæde partiklerne ud som lipoproteiner eller røde blodceller - de "udklædte" partikler fik jo ikke dannet antistoffer imod dem.

Den gode historie?

Forskere elsker at fortælle gode historier. Helst de historier der får os til at lyde kloge – f.eks. når vi har opfundet noget smart. Min ph.d. er først og fremmest en historie om, hvordan man kan undgå allergiske reaktioner imod PEGylerede nanopartikler. Men det er også en fortælling om, hvordan vi nogle gange må opgive den gode historie: Historien om nanopartiklen med usynlighedskappe på, der svømmer igennem blodet og selv finder frem til den syge celle, før den frigiver sit indhold, er ganske rigtigt en historie, der får mig og mine kollegaer til at lyde smarte. ***Men da det kom til stykket, var det nanopartiklen der gik i stykker i blodet, der kunne kurere forsøgsdyrene for kræft, uden at de fik allergiske reaktioner.*** Fremfor at gøre partiklerne usynlige for naturen, samarbejdede vi med naturen og lod lipoproteinerne klare arbejdet for os. Vi skal ikke glemme, hvorfor vi forsker: For at gøre verden til et bedre sted. Så må historiefortællingen komme i anden række.

Rasmus Dithmar Münter
Ph.d. i Nanomedicin
DTU Heath Tech
ramila@dtu.dk