

[Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Felieton](#)

Heparyna i zagadki krzepnięcia krwi

O odkryciach uniwersyteckich chemików związanych z heparyną, jedną z podstawowych, stosowanych w medycynie, substancji zapobiegających krzepnięciu krwi i problemach związanych z jej późniejszym usuwaniem rozmawiamy z prof. Krzysztofem Szczubiałką.

Łukasz Wspaniały, Dział Promocji i Informacji UJ: Heparyna jest składnikiem wielu preparatów antyzakrzepowych, również tych sprzedawanych bez recepty. Chętnie wykorzystują ją specjaliści z wielu dziedzin. Jakie są jej główne zalety?

Dr hab. Krzysztof Szczubiałka, prof. UJ, Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii: Heparyna jest jednym z najstarszych leków, a więc jej działanie zostało doskonale poznane. W przyszłym roku będziemy obchodzili setną rocznicę odkrycia tej niezwykle ciekawej substancji. Wydzielana jest przez organizm człowieka i wszystkie organizmy zwierzęce, głównie w płucach, wątrobie i mięśniach. Do celów medycznych pozyskuje się ją obecnie z jelit wieprzowych lub z płuc wołowych. Cząsteczki heparyny są obdarzone bardzo dużym ładunkiem ujemnym. Warto podkreślić, że heparyna jest **najsilniej naładowanym biopolimerem w przyrodzie**. Najczęściej stosowana jest ona jako **lek antyzakrzepowy, czyli antykoagulant**. Jak powszechnie wiadomo, **krw po opuszczeniu naczyń krwionośnych samorzutnie krzepnie** [\[zobacz infografikę\]](#).



To mechanizm obronny organizmu, który chroni go przez wykrwawieniem. Jednakże ta właściwość krwi może być przyczyną stanów chorobowych, w krańcowych przypadkach prowadząc do zawałów czy udarów. Krzepliwość krwi stanowi także problem w trakcie operacji kardiologicznych. Aby temu zapobiec, podaje się do krwi pacjenta duże dawki heparyny, co z kolei może skutkować krwotokiem. Właściwe dawkowanie heparyny jest trudne, ponieważ nie daje ona odpowiedzi liniowej. Dwukrotnie większa dawka nie powoduje dwukrotnego obniżenia krzepliwości krwi mierzonego czasem krzepnięcia. Poza tym antykoagulacyjne działanie heparyny jest zmienne u różnych pacjentów.

Jak każdy lek heparyna może powodować działania niepożądane. Jakie występują najczęściej?

Mogą one wystąpić natychmiast po podaniu lub w wyniku dłuższego podawania. W tym pierwszym przypadku mogą to być krwotoki, do których dochodzi po podaniu olbrzymich dawek heparyny podczas operacji. Przewlekłe działania niepożądane to przede wszystkim spadek liczby płytek krwi występujący średnio u 10 proc. pacjentów, którym podaje się tak zwaną heparynę niefrakcjonowaną, czyli tę o największych cząsteczkach. Może ona również doprowadzić do hiperkalemii - podwyższenia się poziomu potasu we krwi. Ponieważ trudno przewidzieć, jak silne będzie działanie danej dawki heparyny, koniecznym jest prowadzenie stałego monitorowania krzepliwości krwi po jej podaniu. Ponadto długotrwałe stosowanie heparyny może prowadzić do zakrzepicy, przed którą przecież ma chronić.

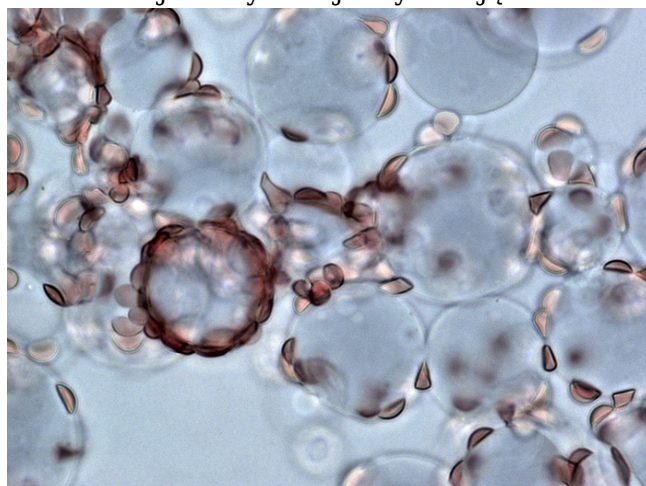
Często zachodzi potrzeba dezaktywacji heparyny w krwioobiegu pacjenta. Do tego celu obecnie stosuje się protaminę. Czy ta metoda jest w pełni bezpieczna?

Po zakończeniu operacji na sercu zawsze należy zneutralizować nadmiar heparyny. W tym celu powszechnie stosuje się **protaminę** - białko pozyskiwane z nasienia ryb łososiowatych. Cząsteczki protaminy są silnie naładowane dodatnio, w przeciwieństwie do heparyny, której molekuły, jak już wspomniałem, charakteryzują się silnym ładunkiem ujemnym. Cząsteczki tych związków chętnie oddziałują ze sobą i łącząc się tworzą kompleks, w którym heparyna nie wykazuje już

właściwości antykoagulacyjnych. Trzeba jednak pamiętać, że organizm człowieka różnie reaguje na obce białko jakim jest protamina. Mam tu na myśli reakcje alergiczne, zwłaszcza u osób uczulonych na ryby. Może doprowadzić do wstrząsu anafilaktycznego, silnego spadku ciśnienia czy skurczu oskrzeli. Paradoksalnie przedawkowanie protaminy powoduje, że również ona działa antykoagulacyjnie, a więc powoduje wtedy efekt odwrotny od zamierzonego. Krzepliwość krwi nadal pozostaje niebezpiecznie niska. Naukowcy szacują, że w samych Stanach Zjednoczonych występuje rocznie około tysiąc komplikacji zagrażających życiu w wyniku podania protaminy jako antidotum heparyny. Nasze badania mają więc na celu **znalezienie substancji, która mogłaby zastąpić protaminę**. Kolejnym powodem, dla którego warto szukać alternatywnych substancji jest kurczenie się źródeł pozyskiwania protaminy. Główne łowiska ryb łososiowatych, znajdujące się u wybrzeży Japonii, zostały skażone po katastrofie w elektrowni jądrowej w Fukushima.

Pana grupie badawczej udało się zsyntetyzować nowy, bazujący na substancjach pochodzenia naturalnego, materiał polimerowy użyteczny do szybkiej neutralizacji i usuwania heparyny z krwioobiegu. Na czym polega innowacyjność tej technologii?

W mojej grupie badawczej, wchodzącej w skład zespołu prof. Marii Nowakowskiej z Wydziału Chemii, skupiliśmy się na **polisacharydach**, które po kationowej modyfikacji wykazują działanie



antyheparynowe. Wybraliśmy je z kilku powodów.

Polisacharydy to biopolimery, substancje dobrze znane organizmowi ludzkiemu i innym organizmom, szczególnie jako materiał budulcowy i zapasowy (polisacharydami są np. celuloza i skrobia). Są one nietoksyczne i względnie tanie w pozyskiwaniu. Zbadaliśmy całą gamę polisacharydów produkowanych przez różne organizmy. Nasze badania rozpoczęliśmy od chitozanu, który jest drugim po celulozie biopolimerem w przyrodzie, produkowanym przez skorupiaki i grzyby. Badaliśmy również wydzielany przez bakterie dekstran, następnie pullulan produkowany przez grzyby oraz cyklodekstryny otrzymywane ze skrobi. Wszystkie te polisacharydy modyfikowaliśmy kationowo, by podobnie jak protamina, która też jest kationowym, czyli naładowanym dodatnio polimerem, oddziaływały z heparyną. Od niedawna pracujemy również nad **syntetycznymi inhibitorami heparyny**. Co może być zaskakujące, stwierdziliśmy, że mogą one być równie dobre, a pod pewnymi względami nawet lepsze niż substancje pochodzenia naturalnego. Na przykład wykazaliśmy, że badane przez nas polimery syntetyczne neutralizują również heparynę drobnocząsteczkową, na którą do dziś nie znaleziono antidotum. Ich niewątpliwą zaletą jest fakt, że są one bardzo dobrze zdefiniowane, w przeciwieństwie od polisacharydów, których cząsteczki, zależnie od źródła pochodzenia, mogą się znacznie od siebie różnić. Na przykład chitozan pozyskany ze skorupiaków jest inny niż ten pochodzący z grzybów. Różnice w strukturze i masie cząsteczkowej mogą skutkować różnym działaniem fizjologicznym. W przypadku polimerów syntetycznych za każdym razem możemy otrzymywa^ć substancje o takich samych i zamierzonych właściwościach.

Na Wydziale Chemii UJ prowadzone są dalsze badania nad rozwojem tego preparatu

medycznego. Na czym one polegają? Czy możemy spodziewać się jego udoskonalenia?

Jak już wspomniałem, nasze prace rozpoczęliśmy 9 lat temu od zmodyfikowanego kationowo **chitozanu**. Co ciekawe, okazał się on polimerem niezwykle, o wielu korzystnych i bardzo różnych działaniach. Pod kierownictwem prof. Nowakowskiej udowodniliśmy, że charakteryzuje się on silnym działaniem antywirusowym. Natomiast badania na myszach prowadzone w zespole prof. Ryszarda Korbuta z Katedry Farmakologii UJ CM wykazały jego działanie przeciwmiażdżycowe. Następnie stopniowo rozszerzaliśmy zakres badanych polimerów. Ostatecznie wyselekcjonowaliśmy dwa polimery. Jeden z nich jest polimerem pochodzenia naturalnego (jest to kationowa pochodna **dekstranu**), a drugi to polimer blokowy, całkowicie **syntetyczny**. Obydwa doskonale neutralizują heparynę niefrakcjonowaną. Obecnie nasze prace zmierzają w dwóch kierunkach. W zakresie polimerów syntetycznych współpracujemy z chemikami z zespołu prof. Shin-Ichi Yusa z University of Hyogo (Kobe, Japonia). Z kolei badania medyczne prowadzi grupa dr. hab. Andrzeja Mogielnickiego z Białostockiego Uniwersytetu Medycznego oraz wspomniany zespół prof. Ryszarda Korbuta. Kolejne etapy tego projektu wymagają jednak dużo większych nakładów. Odpowiednio duży grant badawczy moglibyśmy uzyskać w Narodowym Centrum Badań i Rozwoju, ale ubiegać się o finansowanie musielibyśmy wspólnie z firmą farmaceutyczną. Problem polega jednak na tym, że firmy te niechętnie angażują się w badania na wczesnych etapach rozwoju.

Uzyskane wyniki badań spotkały się z żywym zainteresowaniem w krajowej i zagranicznej prasie. Które publikacje należy uznać za najbardziej prestiżowe?

W 2008 roku nasza publikacja ukazała się w prestiżowym czasopiśmie „Biomacromolecules” wydawanym przez Amerykańskie Towarzystwo Chemiczne. Ta praca odbiła się szerokim echem w środowisku naukowym, zarówno chemicznym jak i medycznym. Opublikowaliśmy także prace w innych prestiżowych czasopismach biomedycznych takich, jak „Journal of Medicinal Chemistry” czy „European Journal of Pharmacology”. Prace te są dostrzegane i cytowane przez innych badaczy. Ostatnio opublikowaliśmy artykuł w czasopiśmie „PLoS One”, podsumowujący nasze dotychczasowe badania. Wykazaliśmy w nim, że wspomniany kationowo zmodyfikowany dekstran i syntetyczny polimer blokowy nie ustępują protaminie pod względem bezpieczeństwa w testach prowadzonych na komórkach i gryzoniach. Dalsze potwierdzenie bezpieczeństwa tych substancji wymaga badań na dużych zwierzętach, a następnie także na ludziach.

Oferowana metoda usuwania i neutralizacji heparyny stanowi przedmiot zgłoszenia patentowego. Wynalazek może wkrótce zostać wprowadzony do praktyki lekarskiej. Czy ma szansę odnieść sukces w medycynie?

Tak, nasza metoda neutralizacji heparyny jest zastrzeżona w postaci **zgłoszenia patentowego**. Jednakże biorąc pod uwagę fakt, że badania te są wciąż na wczesnym etapie zaawansowania, jesteśmy bardzo ostrożni, jeśli chodzi o przesądanie o możliwościach terapeutycznych naszych polimerów. W historii medycyny było wiele dobrze rokujących substancji, które w późniejszych badaniach czy nawet już po wprowadzeniu do użycia okazały się szkodliwe. Tak jest z większością kandydatów na leki, zwłaszcza przy obecnych rygorystycznych regulacjach. Co ciekawe, wprowadzona 50 lat temu na rynek i wciąż powszechnie stosowana protamina nie spełniała wymagań bezpieczeństwa stawianych obecnie substancjom leczniczym. Mamy jednak nadzieję, że nasze dalsze badania wykażą, że otrzymane przez nas polimery mogą być stosowane zamiast protaminy. Byłby to niewątpliwie ogromny sukces, pozwalający na uratowanie wielu pacjentów i poprawę komfortu oraz bezpieczeństwa pracy lekarzy. Konieczne są jednak dalsze badania prowadzone w interdyscyplinarnych zespołach naukowych zbudowanych z lekarzy, farmakologów i chemików. Zdołałem zorganizować takie konsorcjum badawcze i zabiegam o finansowanie planowanych badań w ramach projektu złożonego do udziału w konkursie organizowanym przez Narodowe Centrum Nauki.

Źródło: www.nauka.uj.edu.pl

<http://laboratoria.net/felieton/28334.html>

Informacje dnia: [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#) [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#) [Jak poradzić sobie z końcem wakacji? Zalecenia w sprawie mpox są racjonalne i adekwatne](#) [Przydatność organów do przeszczepu](#) [Naukowcy zbadali, jak powstają nowe słowa w mediach społecznościowych](#) [Telefony komórkowe nie powodują nowotworów mózgu](#) [Ryzyko zawału i udaru mózgu u kobiet](#)

Partnerzy