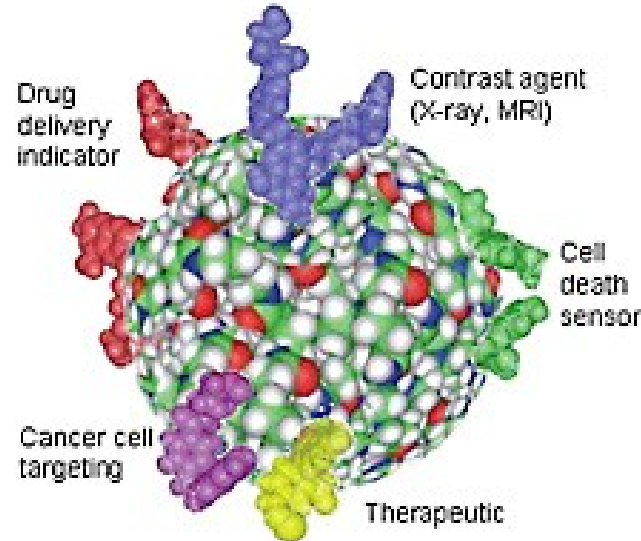


Přednášky z lékařské biofyziky

Biofyzikální ústav Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity, Brno

Nanotechnologie v medicíně

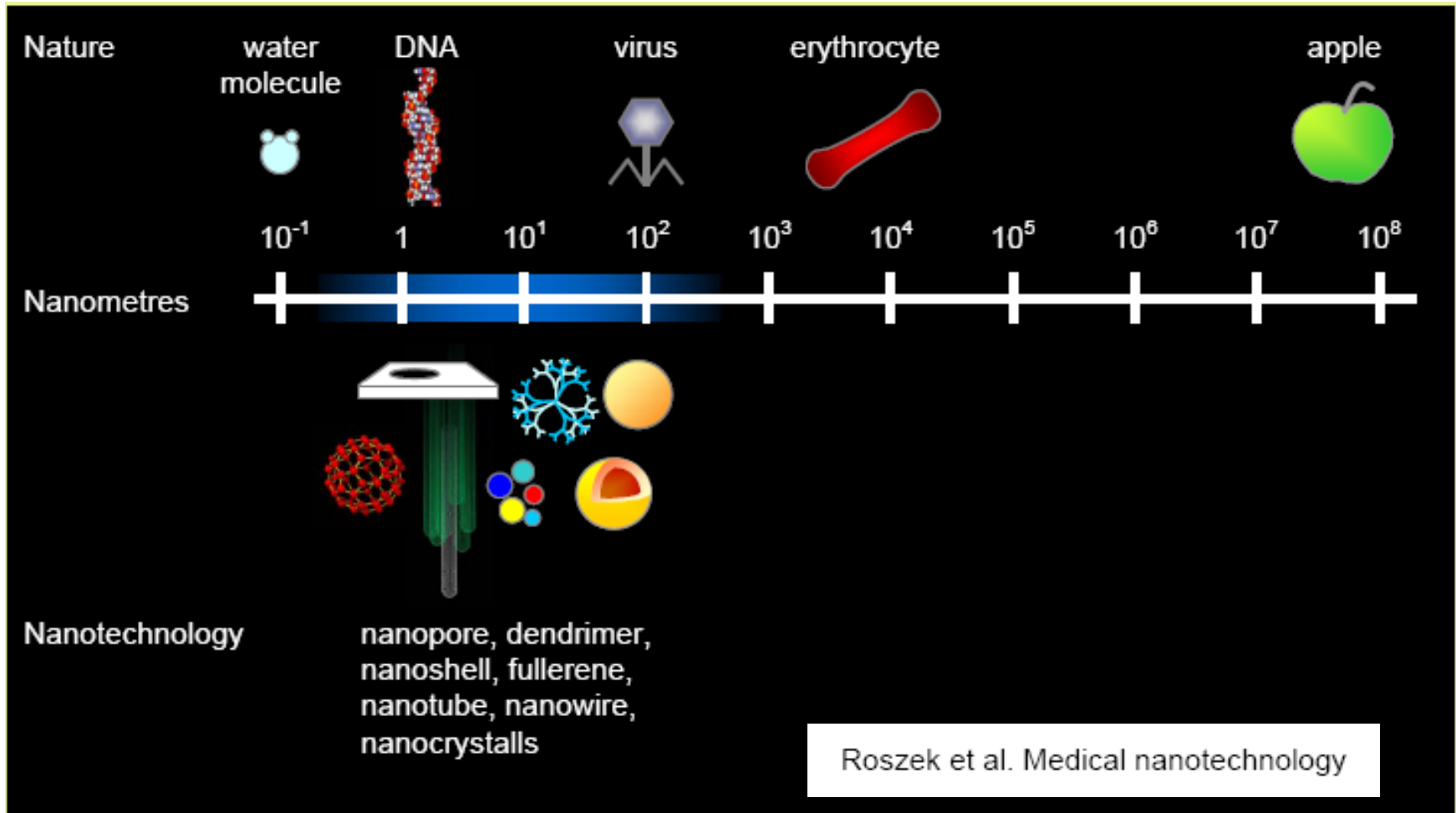
(přednáška pro budoucnost)



Podstatné úvodem

- Nanotechnologie v medicíně - definice: biomedicínská zařízení v měřítku 1 - 100nm
- Velmi multidisciplinární problematika
- Příklad:
 - Nové metody pro prevenci, diagnózu a terapii
 - Denní screening zdravotního stavu (velmi rychlé „přístroje“ pro vyšetřování u lůžka pacienta - Point Of Care – POC)
 - Individuální přizpůsobení léčby pacientovi

Jak velký je nanometr?

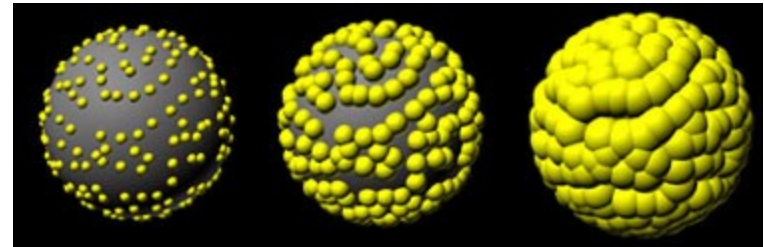


Nanotechnologie jsou tedy o několik řádů menší než erytrocyt

Carmel J Caruana, BioMedical Physics, Institute of Health Care, University of Malta

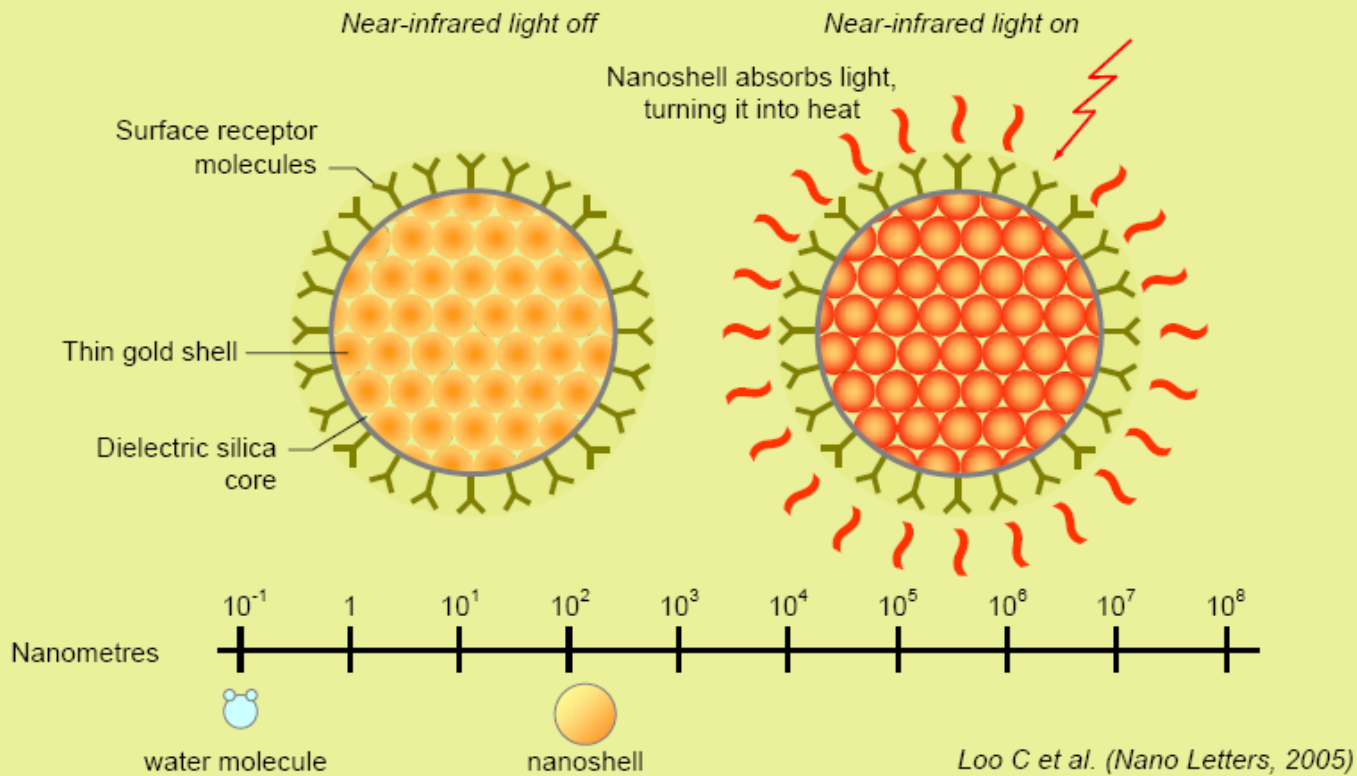
Nanopouzdra

- Nanopouzdro je tvořeno kolovitou dutou skořápkou z izolantu obalenou vrstvičkou vodiče o tloušťce několika nanometrů.
- Změnou tloušťky vrstvičky vodiče lze přesně ladit elektrické a optické vlastnosti nanopouzder, např. přinutit je absorbovat pouze určitou vlnovou délku světla.



Počítačová simulace ukazuje růst zlatého nanopouzdra: křemenné (skleněné) kulovité jádro je pokrýváno vrstvou zlata. Zlato je biokompatibilní, což je činí užitečným pro mnoho lékařských aplikací.

Courtesy N. Halas



Nanopouzdra: Lékařská aplikace – Fototermická ablace nádoru

- Nanopouzdro je pokryto receptory, které se vážou na nádorové buňky. Nanopouzdra lze jednoduše injikovat do krevního řečiště. Jakmile se dostanou do nádoru, záření z blízké infračervené oblasti je aplikováno přes kůži (není příliš absorbováno tkáněmi). Nanopouzdra absorbují IR a mění je s velkou účinností v teplo. Proto se teplota bezprostředního okolí nádorových buněk zvyšuje o 10-20 stupňů a buňky odumírají. Výhoda: nulová toxicita (na rozdíl od chemoterapie), žádné ionizující záření (jako při radioterapii).

Nanopouzdra: Lékařské aplikace – Ramanovská spektroskopie jediné molekuly

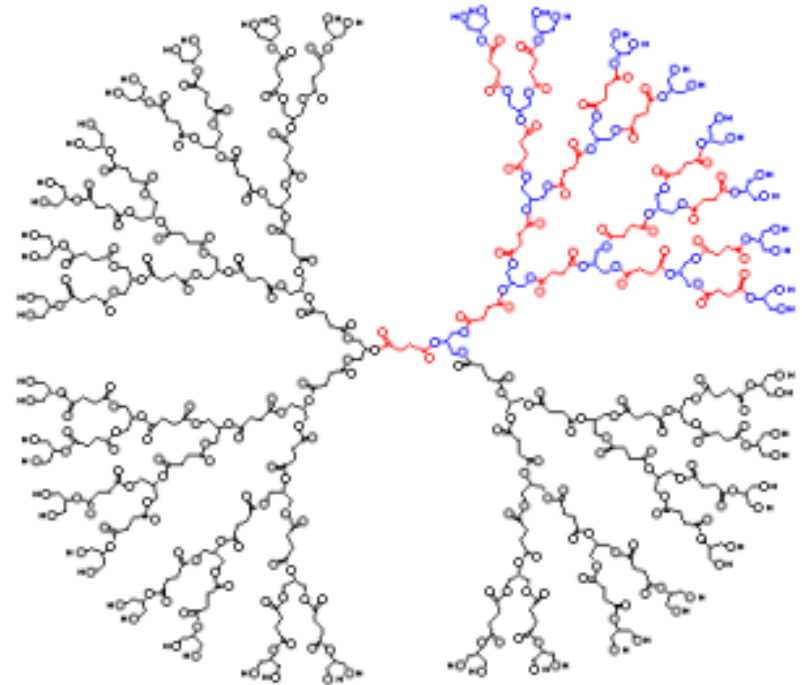
- Již delší dobu je známo, že ramanovský signál vzorku lze zesílit přidavkem koloidních částic. Nanopouzdra jsou koloidy a mohou zesílit ramanovský signál až 10^9 x. Tímto způsobem lze analyzovat *jednotlivé* molekuly (např. látek znečišťujících životní prostředí, chemické nebo biologické toxiny a dokonce viry).
- Výhoda: velmi vysoká citlivost, mnohočetnost stanovení (současné měření různých biomolekul), možnost provádět detekci v krvi nebo jiných biologických prostředích.

Nanopouzdra: Lékařské aplikace - dodávání inzulínu

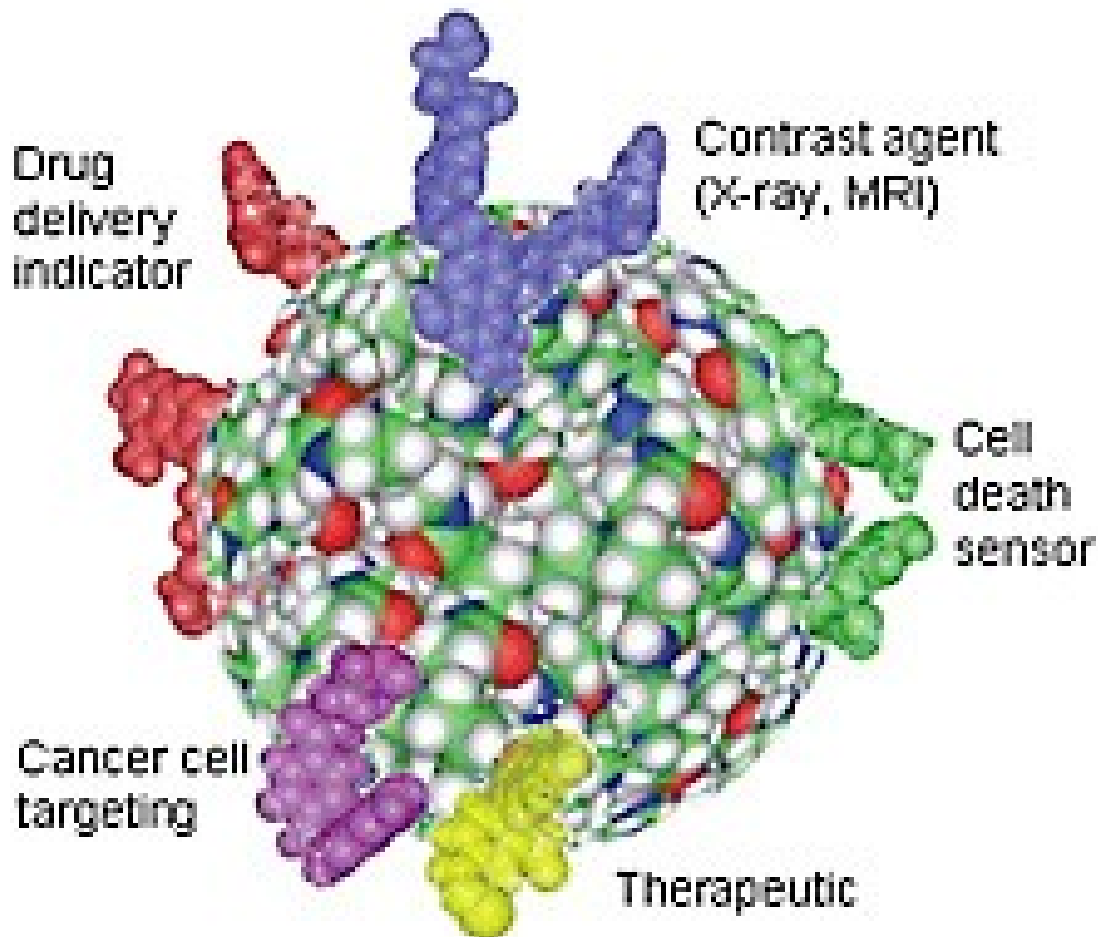
- Nanopouzdra naplněná inzulínem mohou být pacientovi podána podkožní injekcí, kde mohou zůstat až měsíce. Aby došlo k uvolnění léčiva, pacient ozáří oblast s nanopouzdry tužkovým laserem.

Dendrimery

- Dendrimery jsou polymery globulárního tvaru tvořené větvičímí se a opakujícími se jednotkami, které vycházejí z centrálního jádra (jako keřík či sněhová vločka).
- Biodendrimery jsou dendrimery tvořené opakujícími se jednotkami, které jsou biokompatibilní nebo biodegradabilní in vivo na přirozené metabolity.
- Dutiny nacházející se v dendrimerech mohou být využity jako vazebná místa pro menší molekuly – takto se dendrimer stává efektivním nano-nosičem, nano-nádobkou pro různé molekuly.

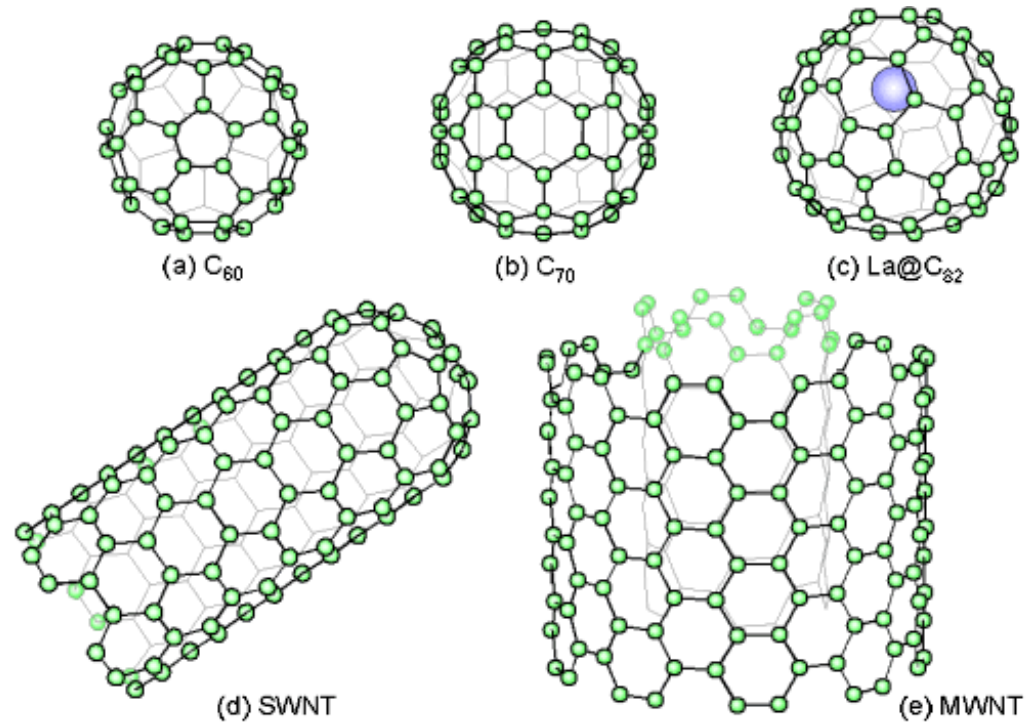


Dendrimery: Lékařské aplikace – multifunkční nano-nosiče ('platformy')



Fullereny (a nanotrubičky)

- Molekuly tvořené uhlíkovými atomy ve tvaru duté koule, elipsoidu, trubičky nebo prstenu.
- Válcovité fullereny se často nazývají nanotrubičky.
- Nejmenší fullerén je C_{60} (tj. 60 C atomů)
- Uvnitř fullerenu mohou být uzavřeny jiné atomy, např. $La@C_{82}$
- SWNT - single walled nanotubes – nanotrubičky s jednoduchou stěnou
- MWNT - multiwall carbon nanotube – nanotrubičky s vícenásobnou stěnou

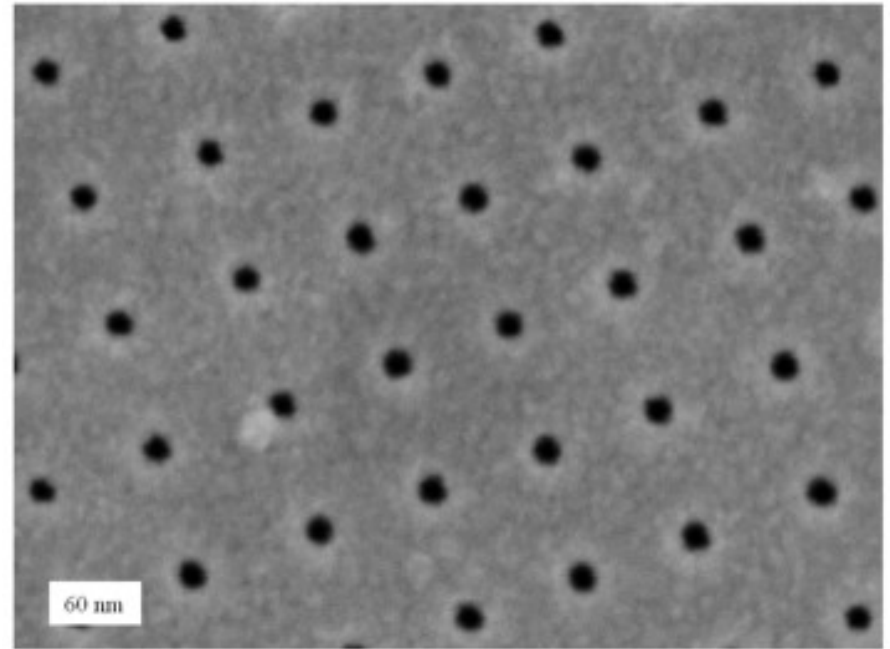


Fullereny: Lékařské využití

- Katétry vyztužené uhlíkovými nanotrubičkami (jsou 5x pružnější než ocel!)
- Na základě nanotrubiček připravené „studené“ katody (uvolňují elektrony bez potřeby termoemise). Změní konvenční technologii rentgenek, protože nepotřebují velký příkon a jsou mimořádně trvanlivé. Malé rentgenky využívající nanotrubiček budou použitelné pro intrakavitární terapii a brachyterapii.
- Fullereny obsahující gadolinium jsou 5x účinnějšími kontrastními prostředky pro MRI ve srovnání s nyní používanými.
- Multifunkční platformy: navázání specifických antibiotik na fullereny a jejich zacílení na rezistentní bakterie nebo nádorové buňky.
- Fullereny nejsou samy o sobě příliš chemicky reaktivní a jsou nerozpustné v mnoha rozpouštědlech.

Nanopóry

- Do biologie pronikají aplikace pórů o řádově nanometrovém průměru. Používají se pro regulaci toku iontů nebo molekul přes jinak neprostupné membrány buněk nebo organel.

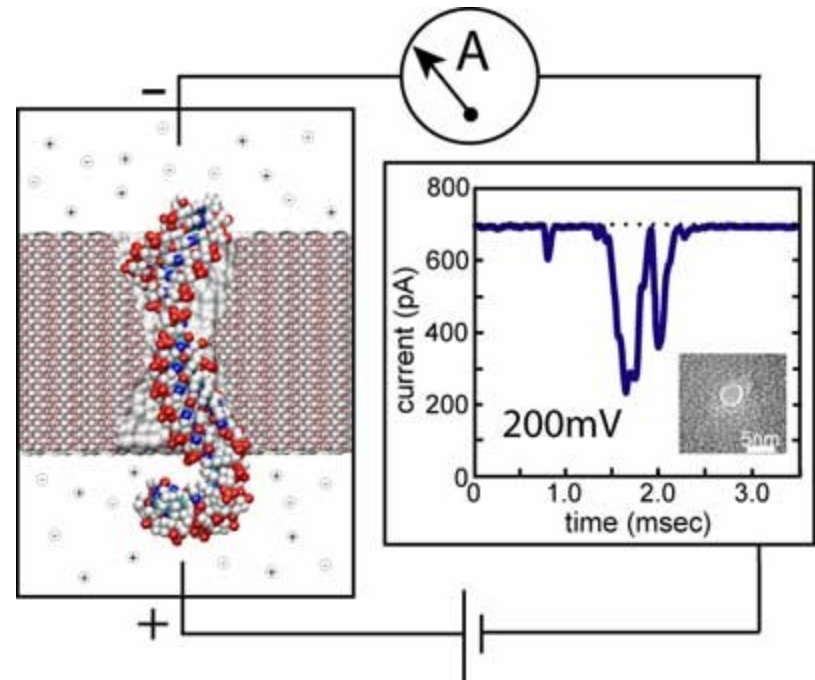


Nanopóry vyvrtané fokusovaným iontovým svazkem do 10 nm silné membrány z nitridu křemíku. Měřítko 60 nm.

Ref: H.D. Tong, H.V. Jansen, V.J. Gadgil, C.G. Bostan, J.W. Berenschot, C.J.M. van Rijn, and M. Elwenspoek, Nano Lett. 4, 283, (2004).

Nanopóry: Lékařské aplikace: sekvenování DNA

- Při průchodu molekuly DNA přes nanopór, jednotlivé báze vedou k různě velkému poklesu procházejícího proudu a lze je proto identifikovat.
- Tento způsob sekvenování může revolucionizovat genomiku, protože sekvenování celé molekuly se stává otázkou sekund.
- Jiné aplikace této techniky zahrnují separaci jednovláknové a dvouvláknové DNA v roztoku a určení délky biopolymerů.



<http://www.ks.uiuc.edu/Research/nanopore/>

Nanokrystaly

- Nanokrystal je krystalická částice s nejméně jedním rozměrem menším než 100 nm.
- Polovodičové nanokrystaly s rozměrem pod 10nm bývají často označovány jako 'kvantové tečky'. Kvantová tečka má diskrétní energetické hladiny, nikoliv spojité energetické spektrum jako větší pevná tělesa.

Nanokrystaly: Lékařské aplikace: Kontrastní prostředky pro MRI

Magnetic resonance imaging

- Superparamagnetic nanocrystals (**dark** contrast effect in images)

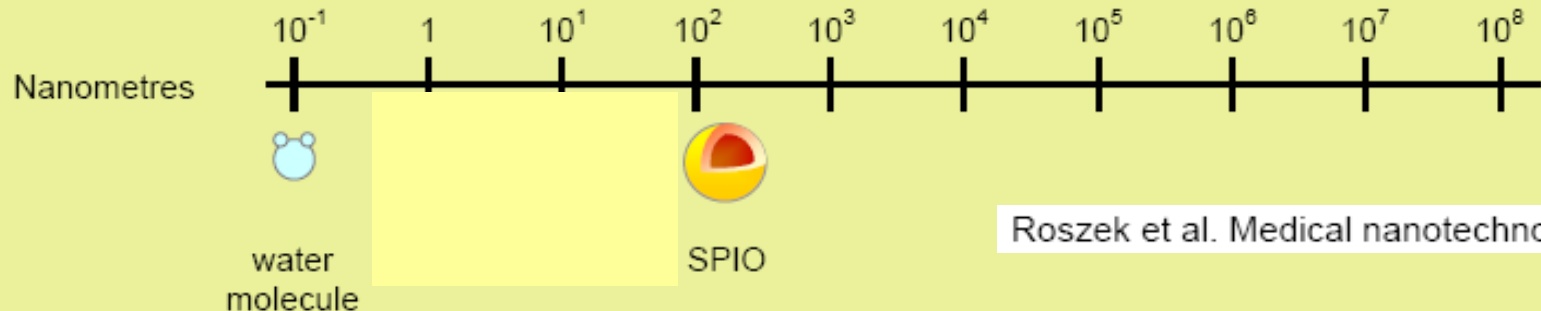
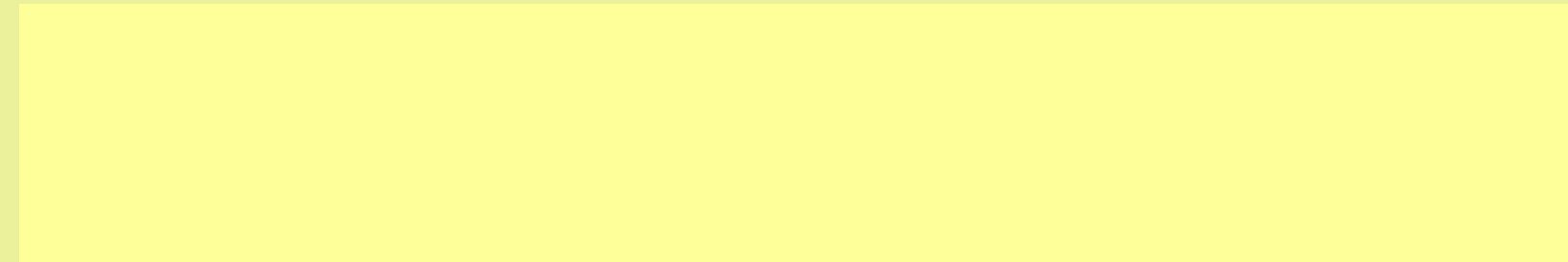
Superparamagnetic iron oxide (SPIO) (50-500 nm) – *on the market*

Lumirem® and Endorem™, Advanced Magnetics Inc, USA

Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) (<50nm) – *clin. investigation*

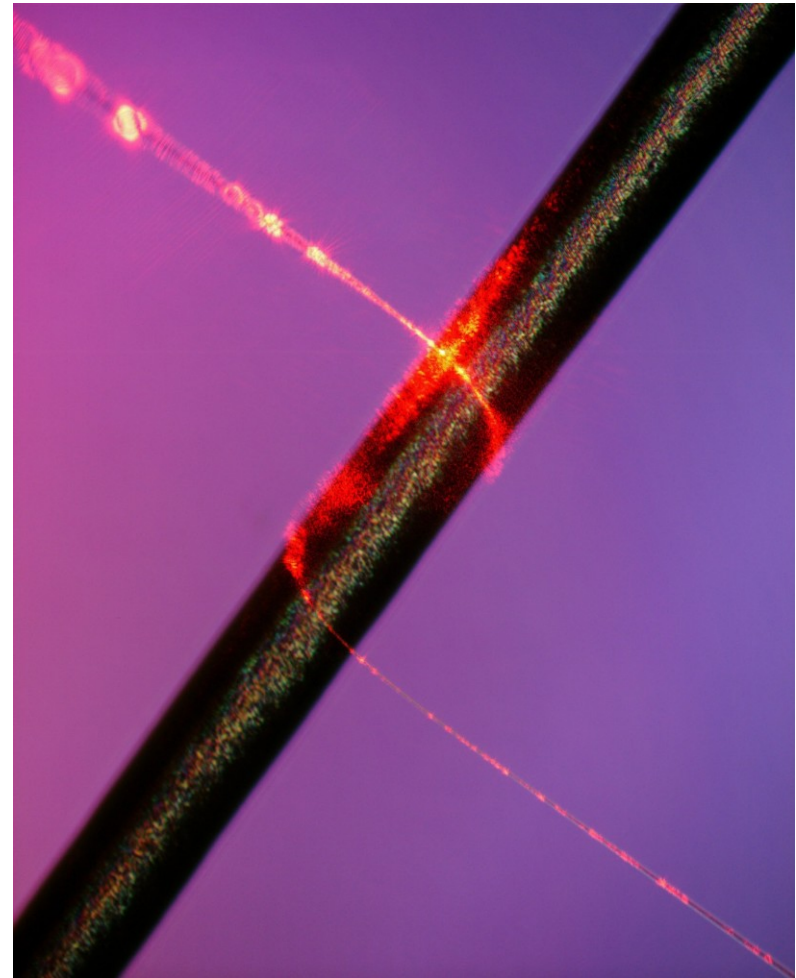
Supravist™, Schering AG, Germany

Sinerem®, Guerbet SA, France



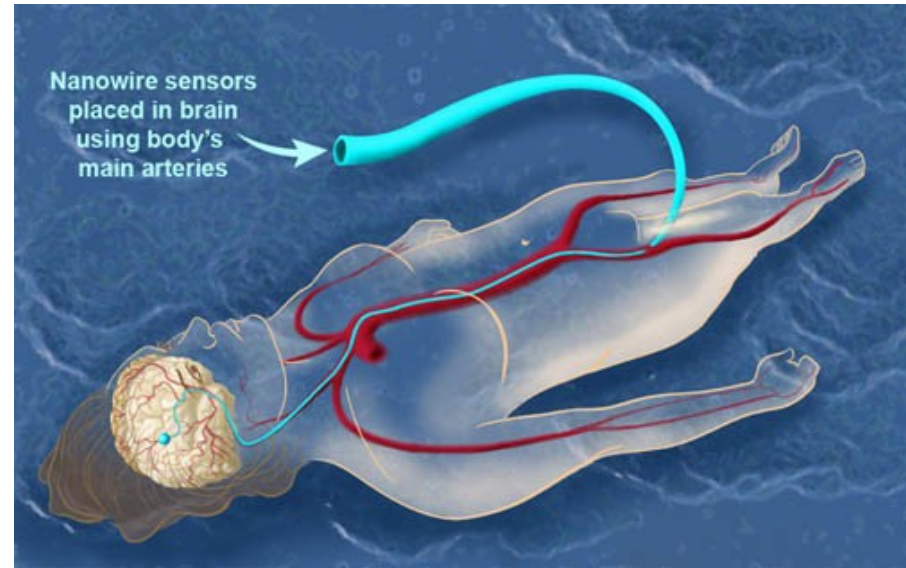
Nanovlákná

- Nanovláknó je vláknó o průměru řádově v nm.
- Na obrázku: Světlovodné křemenné nanovláknó ovíjející se kolem vlasu vypadá jako světelný paprsek. Nanovlákná jsou pružná a mohou být tenčí než 50 nm, tisíckrát tenčí než vlas.
- Jsou mnohem tenčí než nejmenší krevní kapiláry. To znamená, že nanovlákná v zásadě mohou být protažena krevním řečištěm do jakéhokoliv místa těla, aniž by došlo k ovlivnění normálního toku krve, výměny plynů nebo transportu živin přes stěny kapilár.



Nanovláknna: Lékařské aplikace – Vyšetřování a terapie mozku

- Svazek nanovláken (nanodrátků) je zaveden cévami do mozku. Zde se nanodrátky rozvětví do nejmenších cév. Každý z nich může být použit pro snímání elektrické aktivity jediného neuronu nebo jejich malé skupiny a tím umožnit přesně zjistit poškození plynoucí ze zranění nebo mozkové mrtvice, zjistit příčinu záchvatů a jiných mozkových abnormalit. Již delší dobu je známo a dnes i terapeuticky využíváno, že lidé trpící Parkinsonovou nemocí mohou pocítit zlepšení po přímém elektrickém dráždění zasažené oblasti mozku. Stimulace je však prováděna pomocí jehlových elektrod zaváděných přes lebku a mozkovou tkáň, což způsobuje zjizvení mozkové tkáně. Nanodrátky zaváděné cévami by mohly posloužit ke stejnému účelu bez nepříznivých vedlejších účinků.



Nanodrátky: Lékařské aplikace – Molekulární čidlo znečištění prostředí

- Ve srovnání s běžným optickým vláknem, které se jeví jako slabě stejnoměrně svítící čára, nanovláknna při velkém zvětšení vypadají jako posetá svítícími body nebo perličkami. Tento jev je způsoben tím, že drobné ulpívající částice prachu a nečistot způsobují rozptyl světla procházejícího vláknem. Tato citlivost k povrchové kontaminaci vedla k použití nanovláken jako molekulárních čidel.
- Mohou být pokryta vazebnými místy pro různé molekuly vyskytující se v okolním prostředí. Pokud budou skutečně přítomny, spojí se s vazebnými místy a stanou se zdroji světla (necháme-li světlo procházet vláknem).

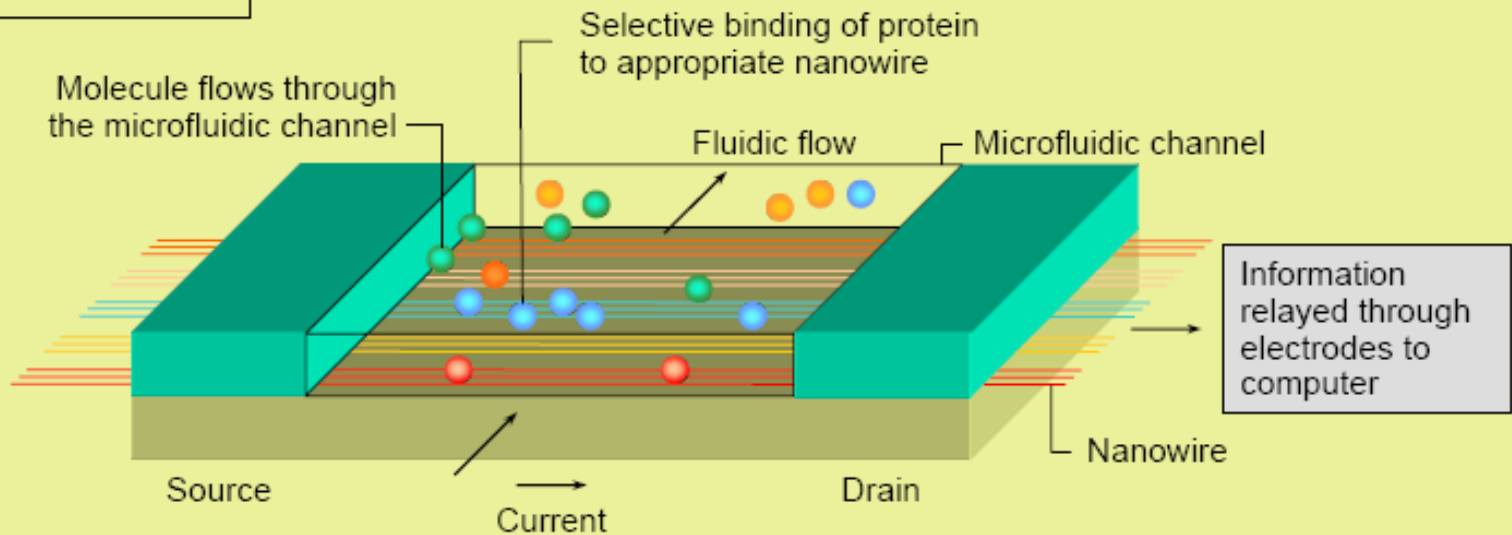
Nanowires: Medical Applications: Biomolecular Sensors

Silicon nanowire-based field-effect transistor

Electrical detection technology

Roszek et al.
Medical Nanotechnology

Applications:
Virus detection
Cancer markers
Cystic fibrosis



Zdravotní rizika

- Nanočástice jsou na rozdíl od větších částic schopny procházet biologickými membránami do buněk, tkání a orgánů. Mohou proniknout do krevního oběhu po nadechnutí nebo pozření. Příkladně některé z nich mohou pronikat kůží. Jakmile se ocitnou v krvi, mohou být transportovány tělem a zachycovány v orgánech nebo tkáních včetně mozku, srdce, jater, ledvin, sleziny, kostní dřeně apod. Mohou proniknout do mitochondrií nebo buněčného jádra. Studie prokázaly možnost vyvolání mutací DNA a vyvolání strukturálních změn v mitochondriích, vedoucích dokonce ke smrti buňky.
- Nyní jsou na trhu stovky druhů spotřebního zboží obsahujících nanočástice, včetně kosmetiky, krémů na opalování, sportovního zboží, oděvů, elektroniky, výrobků pro děti a novorozence, potravin a obalů potravin.

Autor:
Carmel J. Caruana

Překlad a obsahová spolupráce:
Vojtěch Mornstein

Grafika:

-

Last revision: September 2008