

Nanotechnologie a jejich využití v moderní medicíně

(přednáška pro budoucnost)

Vladan Bernard, Biofyzikální ústav LF MU

MUNI

Fikce

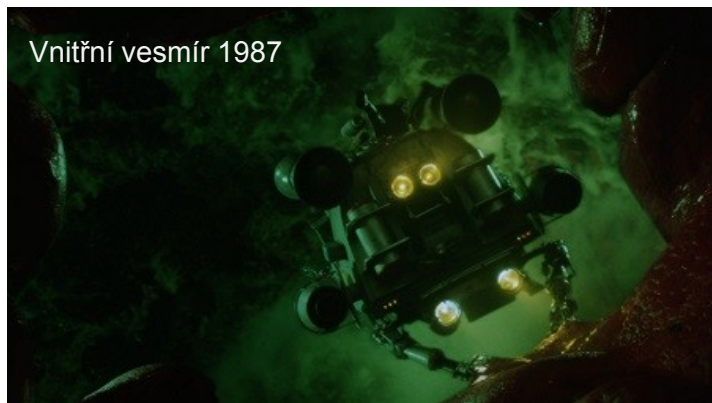
20 století



versus

Realita

současnost



THE WORLD Boy and his atom 2013 Institute of Health Care, University of Malta
vladan bernard, Bioryzikaini ustav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Úvodem

- Nanotechnologie v medicíně - definice: biomedicínská zařízení v měřítku 1 – 100 nm (původ slova *nano* můžeme dohledat v řeckém jazyce, kde *vávo* znamená trpaslík)
- Velmi multidisciplinární problematika, těžko dohledat přesné hranice oboru
- Příklad:
 - Nové metody pro prevenci, diagnózu a terapii
 - Individuální přizpůsobení léčby pacientovi
 - Nové metody a materiály v laboratorní praxi
- Dynamický vývoj

Počátky...

- 1959 R. Feynman (1918/88) - „There’s plenty room at the bottom“ (*Dole je spousta místa*) - přednáška přednesená na výročním zasedání American Physical Society poukazovala na možnosti manipulace s materiálem na molekulární úrovni

There’s Plenty of Room at the Bottom

An invitation to enter a new field of physics.

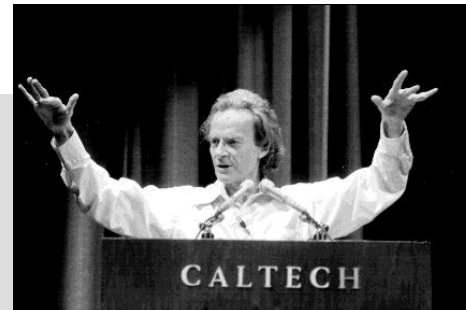
by Richard P. Feynman

I imagine experimental physicists must often look with envy at men like Kamerlingh Onnes, who discovered a field like low temperature, which seems to be bottomless and in which one can go down and down. Such a man is then a leader and has some temporary monopoly in a scientific adventure. Peter Bridgman, in designing a way to obtain higher pressures, opened up another new field and was able to move into it and to lead us all along. The develop-

ment of such a field is a most primitive, halting step in the direction I intend to discuss. It is a staggeringly small world that is below. In the year 2000, when they look back at this age, they will wonder why it was not

“There’s Plenty of Room at the Bottom” is a transcript of a talk given by Dr. Feynman on December 29 at the annual meeting of the American Physical Society at Caltech.

Engineering and Science

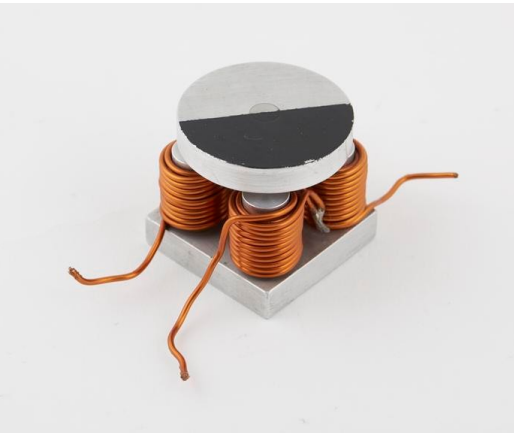
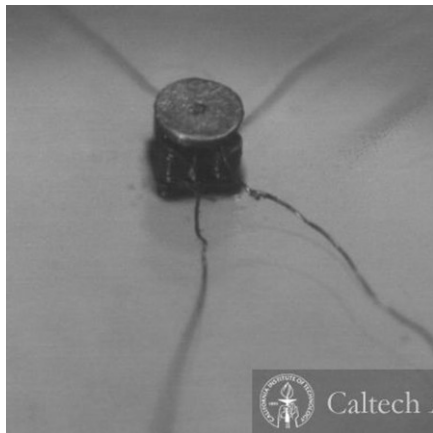


„Proč bychom nemohli zapsat na špendlíkovou hlavičku všech 24 dílů Encyklopedie Britanniky?“.

\$1000 - 1960/1985

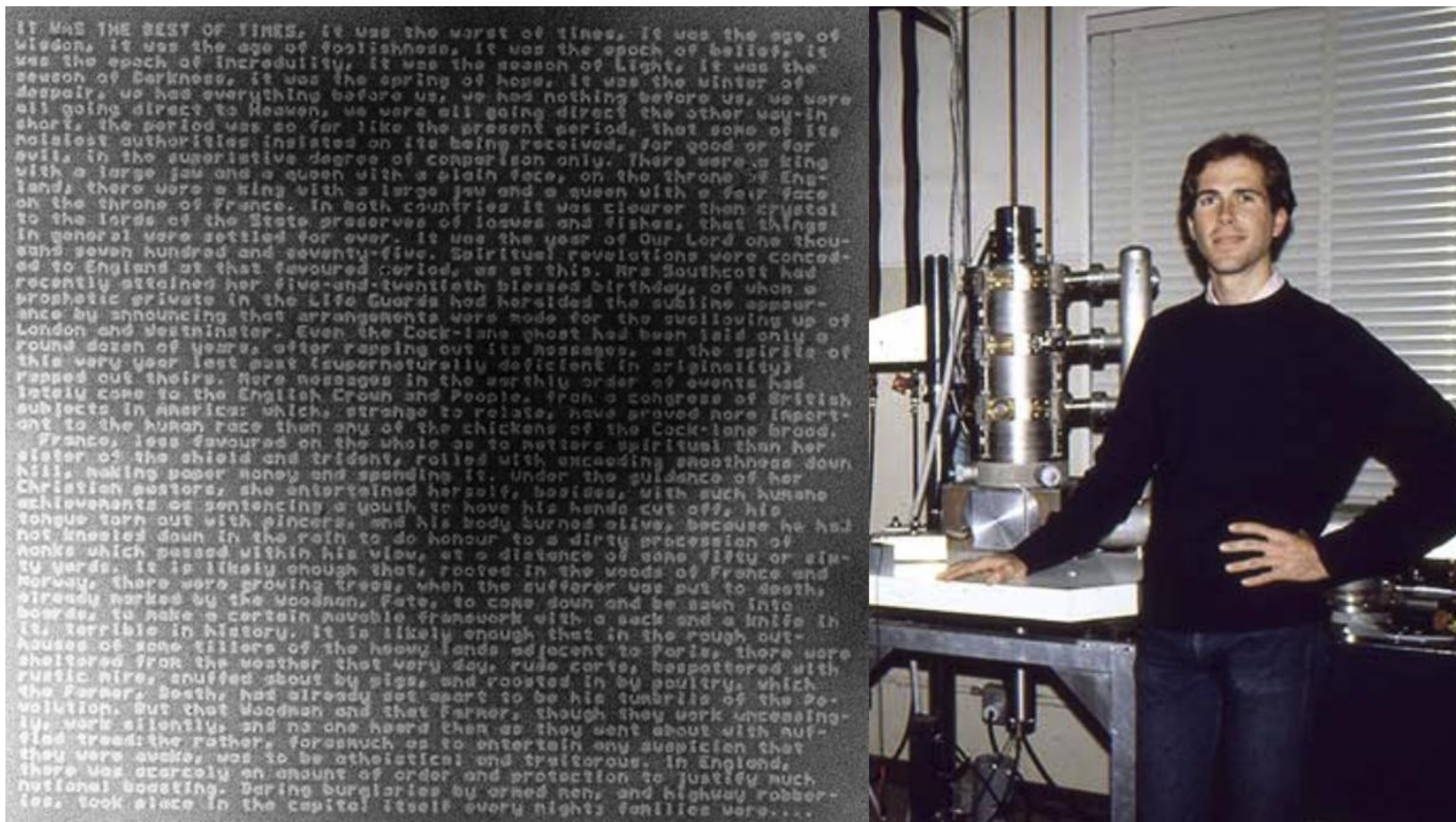
„Proč bychom nemohli zapsat na špendlíkovou hlavičku všech 24 dílu Encyklopedie Britanniky?“.

- 1960: Student Caltechu Bill McLellan sestrojil miniaturní elektromotorek, který se vešel do krychličky o hraně 0,4 mm.



William McLellan s tisíckrát větším modelem svého mikromotorku

1985: Doktorand Stanfordovy univerzity Tom Newman pomocí elektronového litografu napsal první stranu románu Charlese Dickense „Příběh dvou měst“ 25 000krát zmenšeným písmem. Tato stránka se dala přečíst elektronovým mikroskopem.



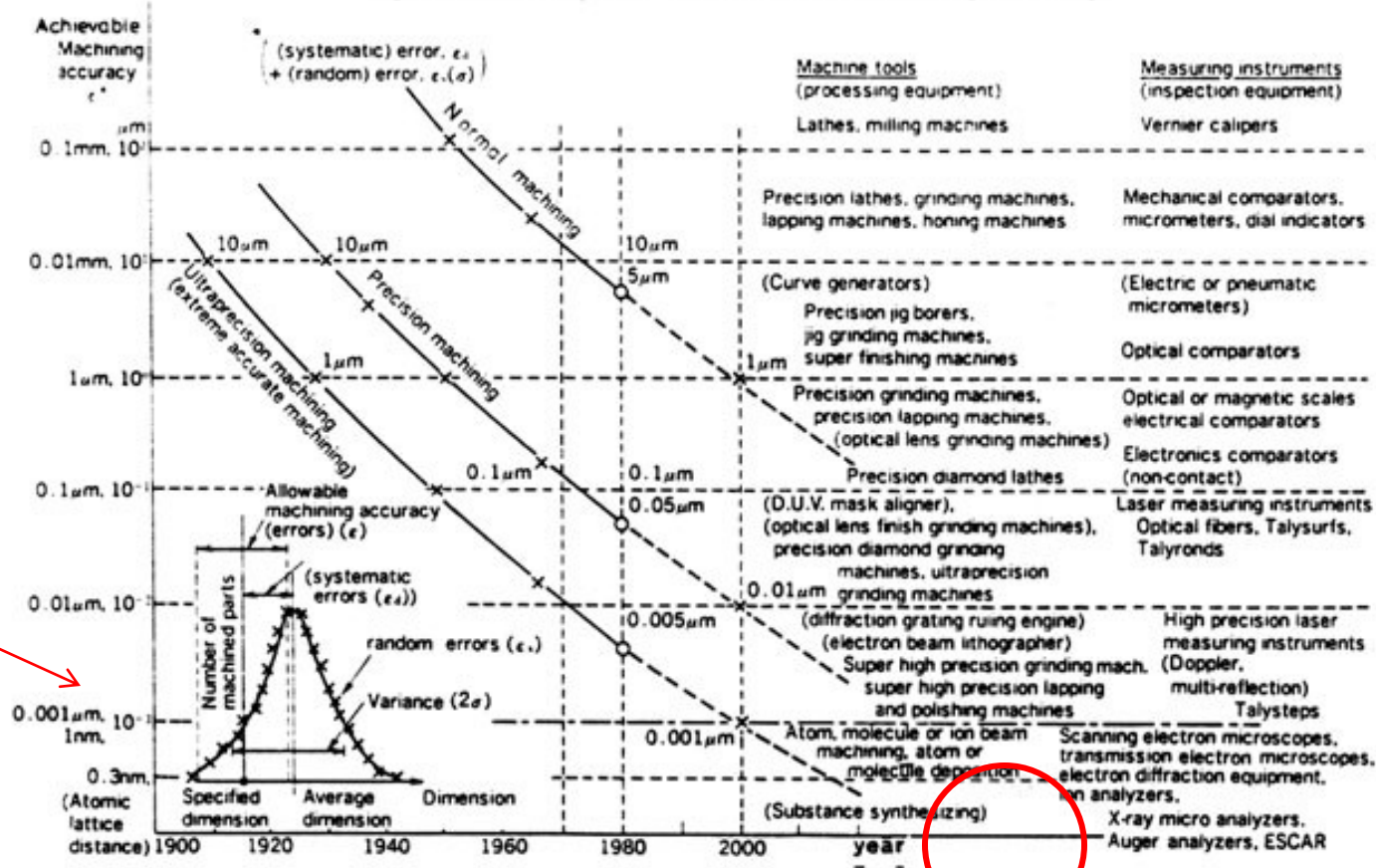
Průkopníci ...

Norio Taniguchi – Tokijská univerzita – 1974 poprvé použil termín nanotechnology – nanotechnologie

"Nano-technology" mainly consists of the processing of separation, consolidation, and deformation of materials by one atom or one molecule."

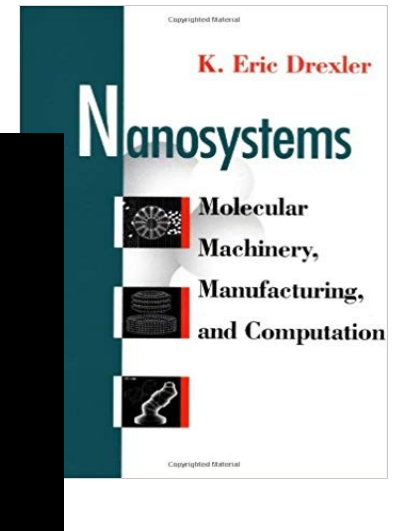


Fig.1 The development of achievable machining accuracy



Current status in, and future trends of, ultraprecision machining and ultrathin materials processing by Norio Taniguchi, Tokyo Science University, Annals of the CIRP Vol. 32/2/1983 page 573

Následovatelé ...



Kniha *Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology* - Grey goo „šedý sliz“- v němž se replikující nanostrojky vymknou kontrole a přemění veškerou biomasu, případně veškerý dostupný materiál, na své vlastní kopie.



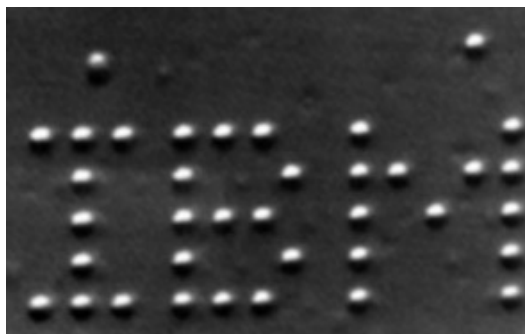
In thinking about nanotechnology today, what's most important is understanding where it leads, what nanotechnology will look like after we reach the assembler breakthrough.

- K. Eric Drexler -

quoteparrot.com

Komerční sféra ...

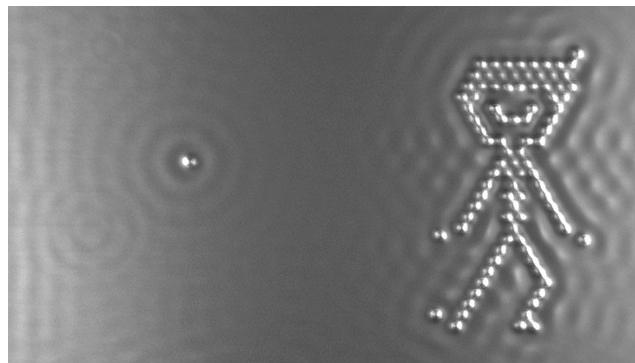
- Mezi prvotní průkopníky na poli výzkumu nanosvěta patří vzpomenout společnost **IBM**, která investovala nemalé finance do jeho rozvoje a komerčního využití.



IBM, 1990 (nikl, xenon, skenovací el. mikroskop)

2012 – nejmenší bit magnetické paměti -12 atomů

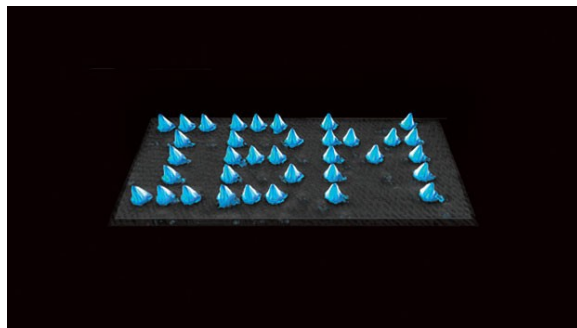
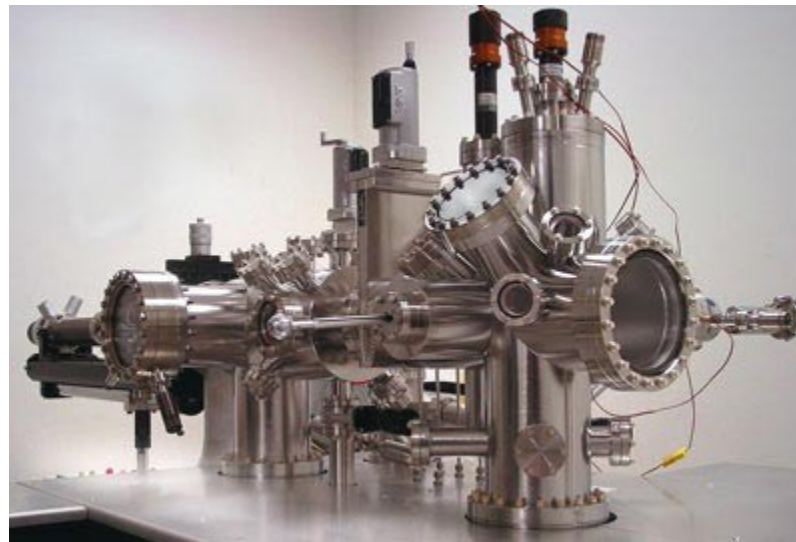
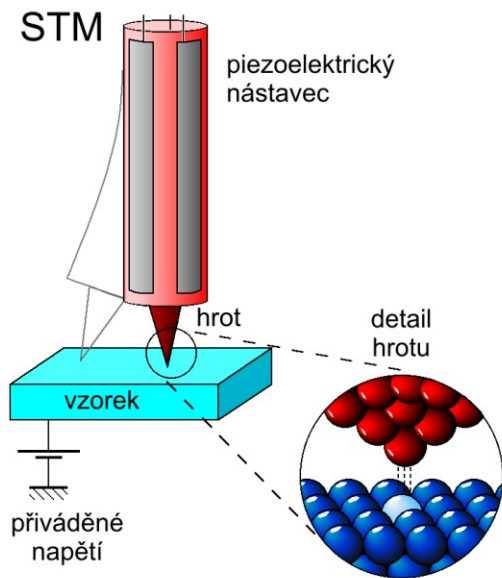
součástí výstupů experimentů „nejmenší film“ pořízený pomocí skenovacího tunelového mikroskopu „A boy and his atom“ 2013
(www.CSFD.cz – 63% :c)



<http://www.youtube.com/watch?v=oSCX78-8-q0>

Průkopníci ...

IBM - Scanning Tunneling Microscope / řádkovací tunelový mikroskop



IBM.com

Nano... ve světě, vědě a člancích

Počty odkazů na vědecké práce (články, knihy) v databázi SCIENCE DIRECT k datu 2011 x 2012 x 2013 x 2014 x 2015 x 2016 x 2017 x 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023 pro hesla:

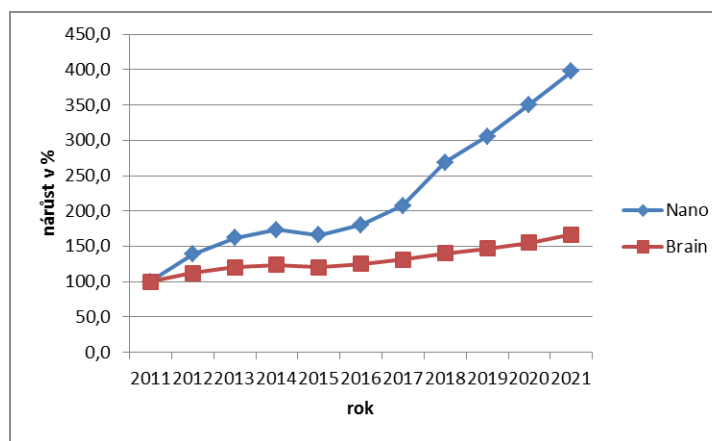
Nano – 151 x 209 x 244 x 262 x 251 x 272 x 313 x 406 x 461 x 529 x 600 x 681 x 768 tisíc

Nanomaterials 23 x 35 x 37 x 47 x 64 x 71 x 85 x 101 x 121 x 147 x 174 x 208 x 245 tisíc

Nanoparticles – 90 x 128 x 135 x 167 x 206 x 227 x 266 x 327 x 378 x 443 x 506 x 586 x 670 tisíc

Brain - 1.148 x 1.286 x 1.378 x 1.419 x 1.380 x 1.433 x 1.510 x 1.612 x 1.688 x 1.782 x 1.913 x 1.999 x 1.000+ tisíc

graf procentuálního nárůstu klíčových slov v porovnání s rokem 2011



Google k datu 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023 :

Nanomaterials – 2 580, 5 230 , 4 720, 5 490, 4 990, 5 420 , 6 320, 15 000, 14 300, 23 900, 27 000, 120 000, 174 000 tisíc

Nanoparticles – 5 670, 12 500 , 11 600, 13 500, 12 800, 14 700, 17 000, 29 000, 38 200, 34 000, 48 1000, 165 000, 151 000 tisíc

Brain – 264 000, 649 000, 605 000, 557 000, 509 000, 526 000, 652 000, 958 000, 1 240 000, 960 000, 1 780 000, 4 510 000, 4 970 000 tisíc

Google trends

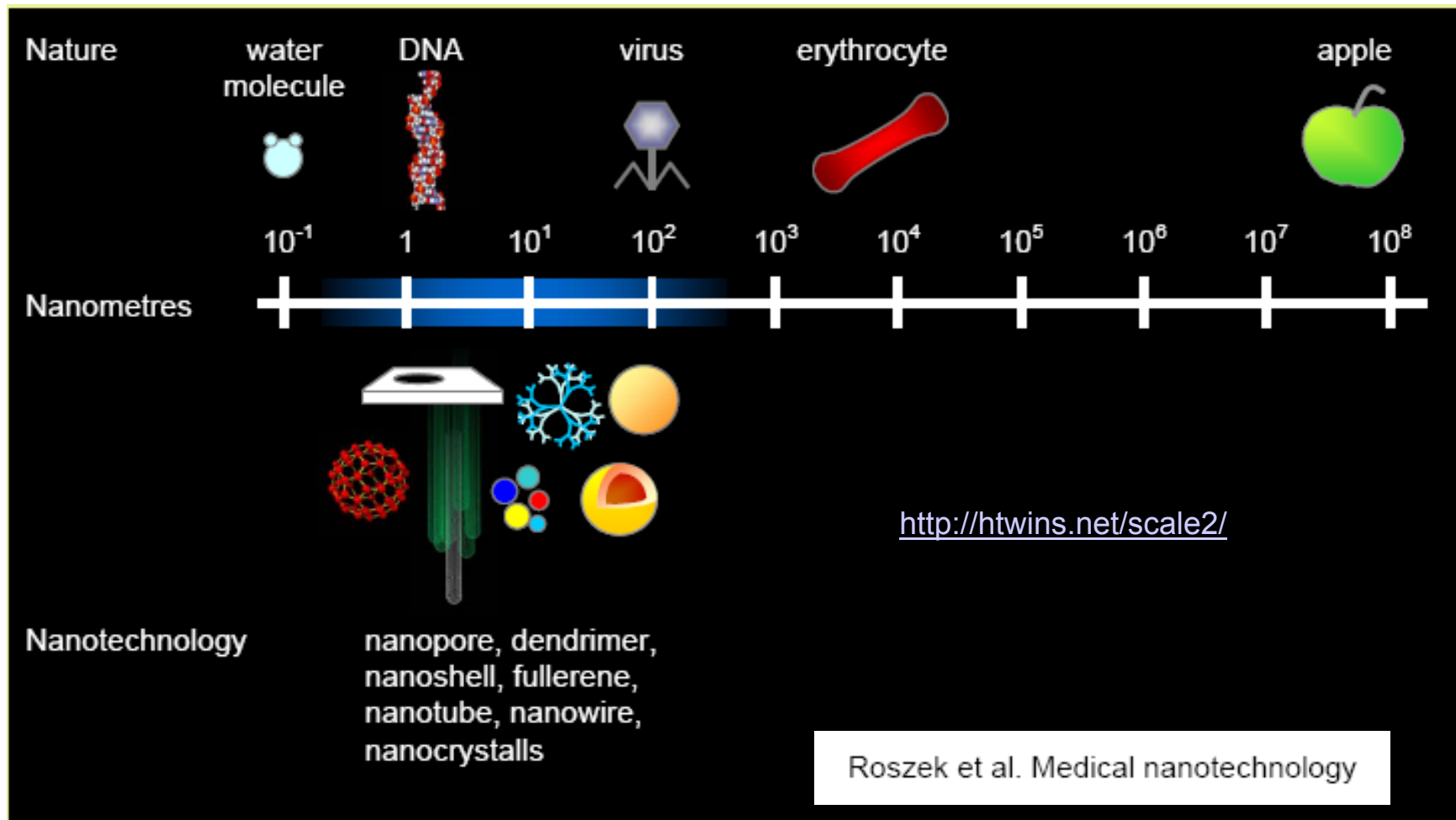
nanomaterials



brain



Jak velký je nanometr?



Nanotechnologie jsou tedy o několik řádů menší než erytrocyt

Literární zdroje ...

- „čtíva“ dostatečné množství
- převážně anglický jazyk
- pozor na věrohodnost zdroje !
- zneužití pojmu nano... „HOAX“

The screenshot shows the iROZHLAS website interface. At the top, there is a navigation bar with the following links: ČESKÝ ROZHLAS, RADIOŽURNÁL, PLUS, DVOJKA, VLTAVA, WAVE, ŽIVÉ VYSÍLÁNÍ, REGIONY, MUJROZHLAS, and ESHOP. Below this, the date and weather are displayed: 8. ŘÍJNA 2021 | VĚRA | 14°C, OBLAČNO. The main heading of the article is "iROZHLAS" in large red letters. Below the heading, there is a sub-navigation bar with links: DOMOV, SVĚT, EKONOMIKA, SPORT, KULTURA, VĚDA, KOMENTÁŘE, ŽIVOTNÍ STYL, VOLBY, POČASÍ, and VINOHRADSKÁ 12. The article text begins with: "Kde se nacházíte: iROZHLAS.cz / Zprávy z domova | Související témata: Česko Praha vakcína očkování Sputnik V očkování proti koronaviru koronavirus koronavirus Česko koronavirus v Česku druhá vlna koronaviru transfuze genom roušky fake news dezinformace hoax".

Nebezpečné transfuze, nenošení roušek i vakcíny měnící genom. Podívejte se na fake news o covidu

... zde mimo jiné zmíněné i neexistující tzv. RNA nanočástice

Seznam Zprávy |

Grafen, neplodnost a genová terapie? Co vám hoaxy o očkování zatajují

Mýtus: Grafen ve vakcínách

Informace o tom, že vakcíny proti covidu-19 obsahují oxidy nanolátky zvané grafen, sdílely už tisíce uživatelů sociálních sítí. Odkazují přitom na španělskou studii, která měla být provedena na jednom vzorku vakcíny, nebyla ale publikována v žádném vědeckém časopise a neprošla ani odbornou recenzí.

Nepodložené informaci se zevrubně věnuje i web tiskové agentury AFP [Na pravou míru](#). Ten upozorňuje, že zadavatelem studie je šéf skupiny Pátá kolona, která zpochybňuje existenci koronaviru a opakovaně šíří dezinformace.

Definice nanotechnologie

- ve vývoji, proměnná a poplatná místu a času

„Nanotechnologie je aplikovanou vědou, která se zabývá výrobou a užíváním takových materiálů a částic, k jejichž vzniku je třeba cílených manipulací na úrovni jednotlivých atomů nebo jejich poměrně malých skupin“.

Jinou, přesněji charakterizující definicí může být:

„Nanotechnologie je obor, věnující se manipulacím s hmotou na atomární a molekulární úrovni. Obecně platí, že nanotechnologie se zabývá vývojem materiálů, zařízení nebo jiných struktur majících alespoň jeden rozměr o velikosti 1-100 nm“.

Kritéria

- Předmětem zájmu jsou objekty o velikosti menší než 100 nm
- Schopnost manipulace a aktivního využívání těchto útvarů a jejich funkcí
- Odlišné chování nanotechnologie oproti makrosvětu (kvantové jevy, atomární síly, chemické vazby, ...)

http://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=J15B8ce_BBo

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2017/745 ze dne 5. dubna 2017 o zdravotnických prostředcích, změně směrnice 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 178/2002 a nařízení (ES) č. 1223/2009 a o zrušení směrnic Rady 90/385/EHS a 93/42/EHS

- „nanomateriálem“ přírodní materiál, materiál vzniklý jako vedlejší výrobek nebo vyrobený materiál obsahující částice v nesloučeném stavu nebo jako agregát či aglomerát, ve kterém je u 50 % nebo více částic ve velikostním rozdělení jeden nebo více vnějších rozměrů v rozmezí velikosti 1 nm–100 nm; Fullereny, grafenové vločky a jednotěnné uhlíkové nanotrubičky s jedním nebo více rozměry pod 1 nm se rovněž považují za nanomateriály;

MDR!

Definice nanomedicíny

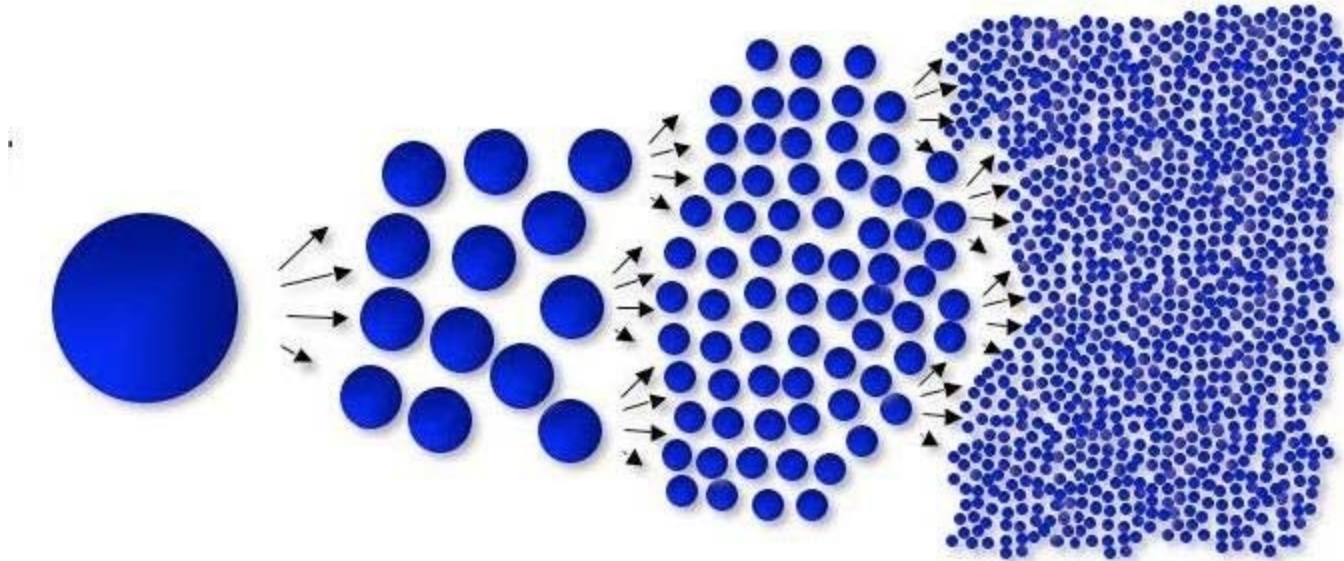
- je v současné době nejednotná
- Dle **US National Initiative** je nanomedicína aplikací nanotechnologií v medicíně
- Definice **Europe Science Foundation** je jednoznačnější a říká, že „polem působnosti nanomedicíny jsou věda a diagnostické technologie, léčba a prevence nemocí a zranění vedoucí k zmírnění bolesti, zachování a zlepšení lidského zdraví, pomocí nástrojů a znalostí molekulární úrovně lidského těla“.

Nanomedicínu lze obecně definovat jako komplexní monitorování, řízení, opravu, ochranu a zlepšování všech lidských biologických systémů, fungujících na molekulární úrovni – a to pomocí cíleně vytvořených nanozařízení a nanostruktur v konečném důsledku vedoucí k zlepšení zdravotního stavu jedince.

Nanosvět kontra makrosvět

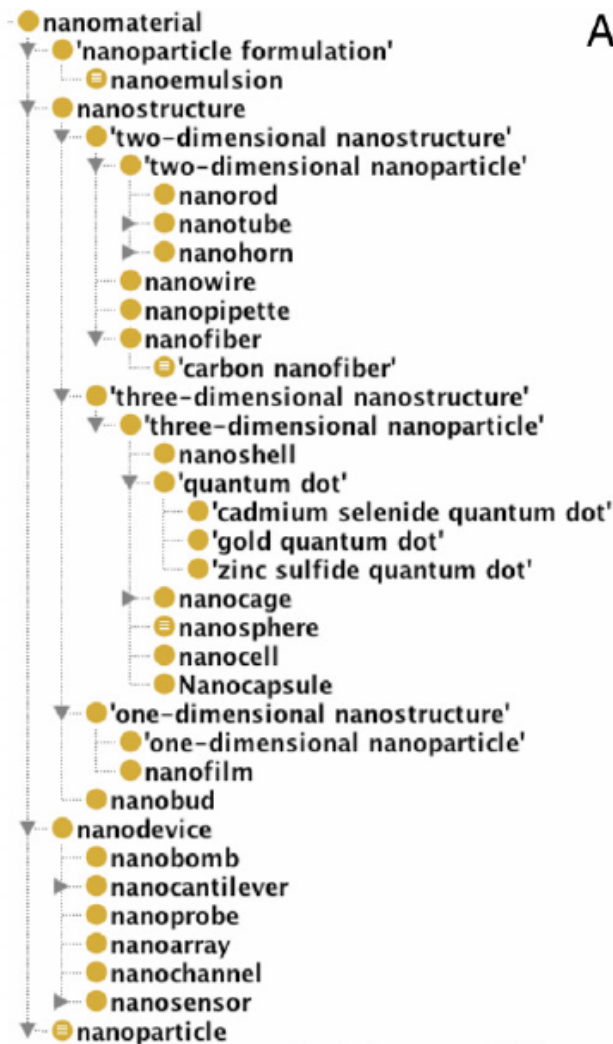
- **Poměr povrchu ku objemu** nanočástic se stává v případě zmenšování částic **velmi velkým**, díky tomu mají nanočástice dostatečný povrch vhodný pro chemické interakce s biomolekulami. (Bio) chemická reakční doba je v tomto případě mnohem kratší (snižuje se ostře s velikostí vzorku) a díky tomu mohou být např. analytické metody rychlejší a citlivější.
- **Velmi malá velikost snímací /aktivní/ části** (makro- a mikro-) analytického zařízení, např. s nanoelektrodami či nanosenzory může vést k miniaturizaci zařízení. Menší zařízení umožňuje nižší invazivitu a výhledově může být dokonce implantováno v těle pacienta. Další výhodou je miniaturizace aktivní části až na úroveň molekuly, což umožňuje např. v případě biosenzorů provést analýzu ve velmi malém objemu vzorku biologického materiálu. To se stává klíčovým prvkem pro analýzu vzorků, které nejsou dostupné v dostatečném množství, příkladem mohou být např. některé biopsie.
- **Významnou roli** z pohledu silového působení hrají v případě nanomateriálů **kohezní síly** (např. interakce vzorku se stěnami kapiláry, malé gravitační síly).

Povrch vs. objem

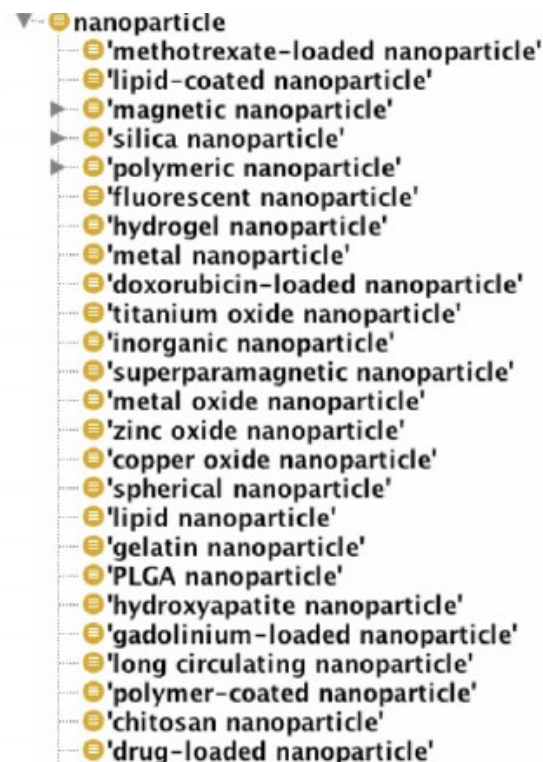


Particle size	10 cm	1mm	1 μ m	1 nm
Surface	1	100	100.000	100.000.000

Některé vybrané aplikace a konkrétní příklady nanomateriálů



A Kategorizace nanomateriálů využívaných v medicíně a „bio-vědách“ dle autorů D.G. Thomas et al. / Journal of Biomedical Informatics 44 (2011) 59–74

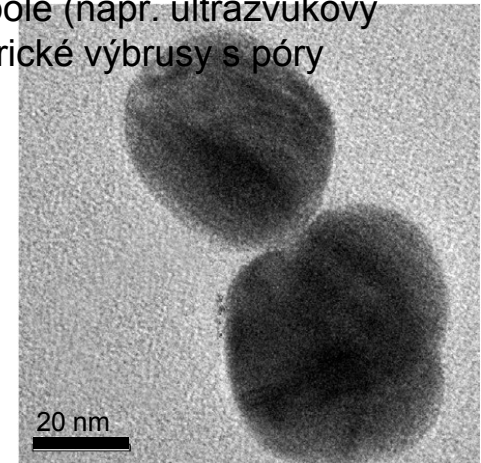


Nanoemulze

ZVÝŠENÍ BIODOSTUPNOSTI TĚŽCE ROZPUSTNÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK

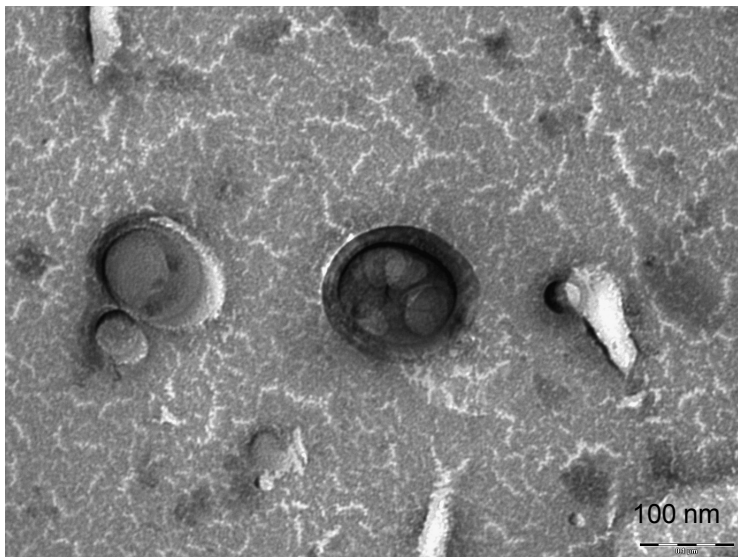
- Jako nanoemulze jsou označovány disperzní soustavy tvořené kapalným disperzním prostředím a kapalným disperzním podílem, navzájem nemísitelným s velikostí disperzních kapiček pod 100 nm.
- Takovéto nanokapičky (obvykle tuky, oleje) tvořící nanoemulzní soustavu mohou sloužit jako nosiče léčiv či jiných látek (např. vitamínů). Pozitiva – cílené doručení, zvýšená vstřebatelnost
- Příprava nanoemulzí zejména působením ultrazvukového pole (např. ultrazvukový desintegrátor) či „pasírováním“ disperze přes piezoelektrické výbrusy s póry

Řada současných publikací prezentuje možnost využití nanoemulzí jako nosičů protinádorových léčiv s cíleným doručením (podmíněno existencí zvýšeného vychytávání např. lipidových kapének nádorovou tkání).



S. Swarnalatha, Nanoemulsion drug delivery by ketene based polyester synthesized using electron rich carbon/silica composite surface, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 65 (2008) 292–299

Nanoemulze



N. Vaškovicová, 2010,
Biofyzikální ústav Lf MU

Nanoemulze tvořené : disperzní prostředí
dest. voda, disperzní podíl lipidy a
cholesterol + imunosupresivum, emulgátor
alkohol.

na trhu dostupná kosmetika:

Nanoemulze Kérastase

„Speciální, zcela novou technologií připravené složení přípravku, které okamžitě proniká do nitra vlasu. Obsahuje 7 unikátních patentů!

Molekuly nanoemulzi jsou 100 krát menší než mezery mezi šupinkami vlasu a 1500x menší než průřez vlasu.

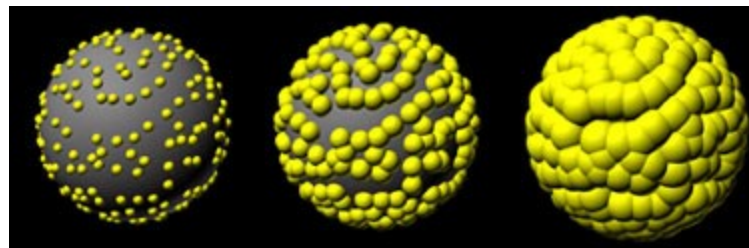
Hlubková péče Kérastase - okamžitá dlouhotrvající intenzivní péče, které vydrží až 5 šamponování.

Inovační nanotechnologie Kérastase umožňuje aktivním složkám proniknout do nitra vlasu, vyživit a intenzivně uhladit vlasové vlákno.“

→ velikost cca 60 nm

Nanopouzdra, nanokuličky

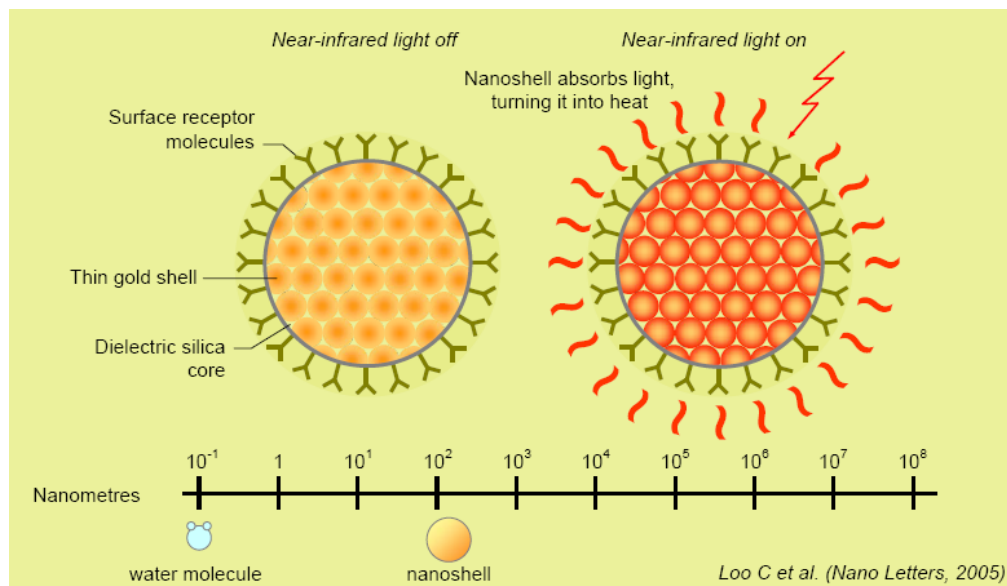
- Příkladem může být **zlaté nanopouzdro**, které je tvořeno kulovitou dutou skořápkou z izolantu obalenou vrstvičkou vodiče o tloušťce několika nanometrů.
- Změnou tloušťky vrstvičky vodiče lze přesně ladit elektrické a optické vlastnosti nanopouzder, např. přinutit je absorbovat pouze určitou vlnovou délku světla – pak nastává vzrůst teploty.



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

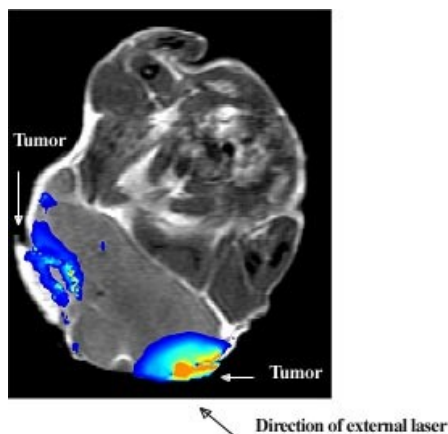
Nanopouzdra, nanokuličky: Lékařská aplikace – Fototermická ablace nádoru



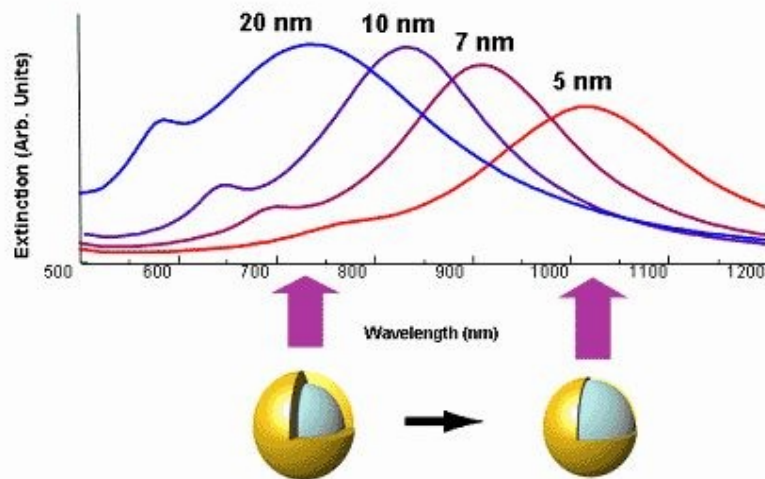
- Nanopouzdro je pokryto receptory, které se vážou na nádorové buňky. Nanopouzdra lze jednoduše injikovat do krevního řečiště. Jakmile se dostanou do nádoru, záření z blízké infračervené oblasti je aplikováno přes kůži (není příliš absorbováno tkáněmi). Nanopouzdra absorbují IR a mění je s velkou účinností 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, nanokuličky ...

Studie s fototermickou ablací nádoru byly prováděny např. výzkumným týmem Jennifer Westové, Houston. Jádrem nanokuličky bylo velké 110 nm, zlatý povlak dosahoval tloušťky 10 nm. Aplikací do suspenze nádorových buněk a následným ozářením laserem v oblasti IR došlo ke zvýšení teploty na 55°C a následně k ztrátě viability této buněčné suspenze. Pokusy byly provedeny taktéž s modifikovanými nanokuličkami, jejichž povrch byl upraven navázáním protilátek, které umožňují specifickou vazbu nanokuličky pouze k nádorové buňce kdekoli v těle.



Dva nádory v těle myši „nasyčené“ speciálně vyrobenými „nanokuličkami“ se v těle myši pod vlivem laseru ohřejí (modrá barva zachycuje místa se zvýšenou teplotou) a nádorové buňky hynou.



O citlivosti nanokuliček na různé vlnové délky rozhoduje síla zlatého povlaku. Na obrázku jsou výsledky teoretických výpočtů

Srovnání externího a interního zdroje ohřevu tkáně

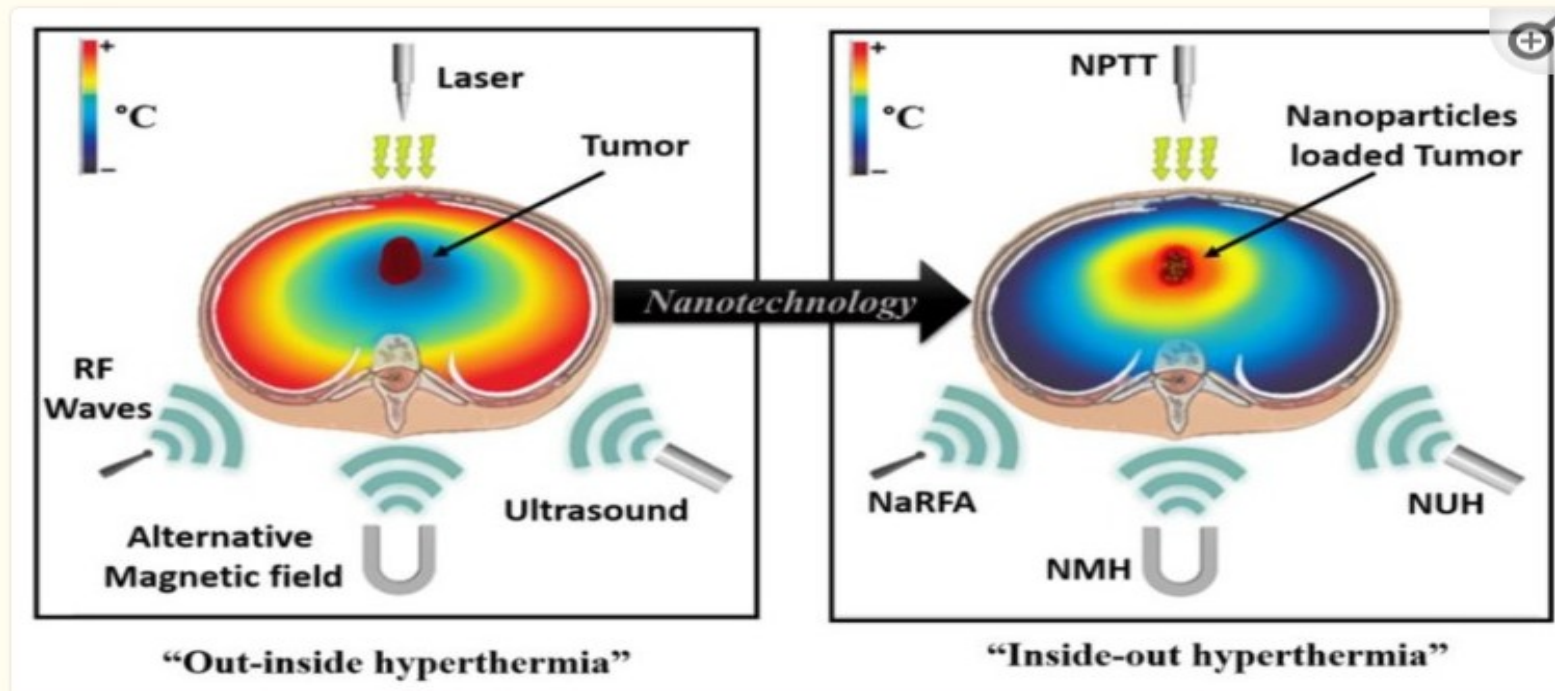


Figure 3

Thermal hyperthermia of a tumor using nanoparticles enclosed inside of it absorbing the energy coming from different heat sources. NPTT—Nano-Photothermal Therapy, NMH—Nano-Magnetic Hyperthermia, NaRFA—Nano-Radio-Frequency Ablation, NUH—Nano-Ultrasound Hyperthermia [Reproduced from [8], with permission from Elsevier, Copyright 2016].

Zdroj: Ashikbayeva Z, Tosi D, Balmassov D, Schena E, Saccomandi P, Inglezakis V. Application of Nanoparticles and Nanomaterials in Thermal Ablation Therapy of Cancer. *Nanomaterials (Basel)*. 2019 Aug 24;9(9):1195. doi: 10.3390/nano9091195. PMID: 31450616;

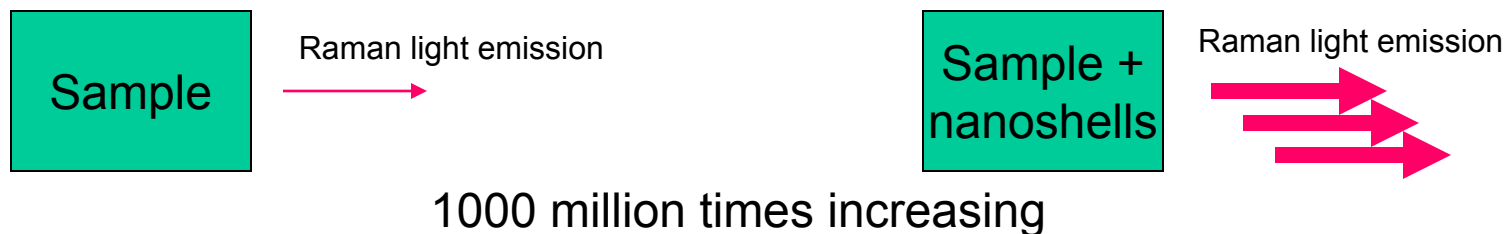
PMCID: PMC6780818.

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

Vladan Bernard, Biofyzikální ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

Nanopouzdra, nanokuličky: Lékařské aplikace – Ramanovská spektroskopie jediné molekuly

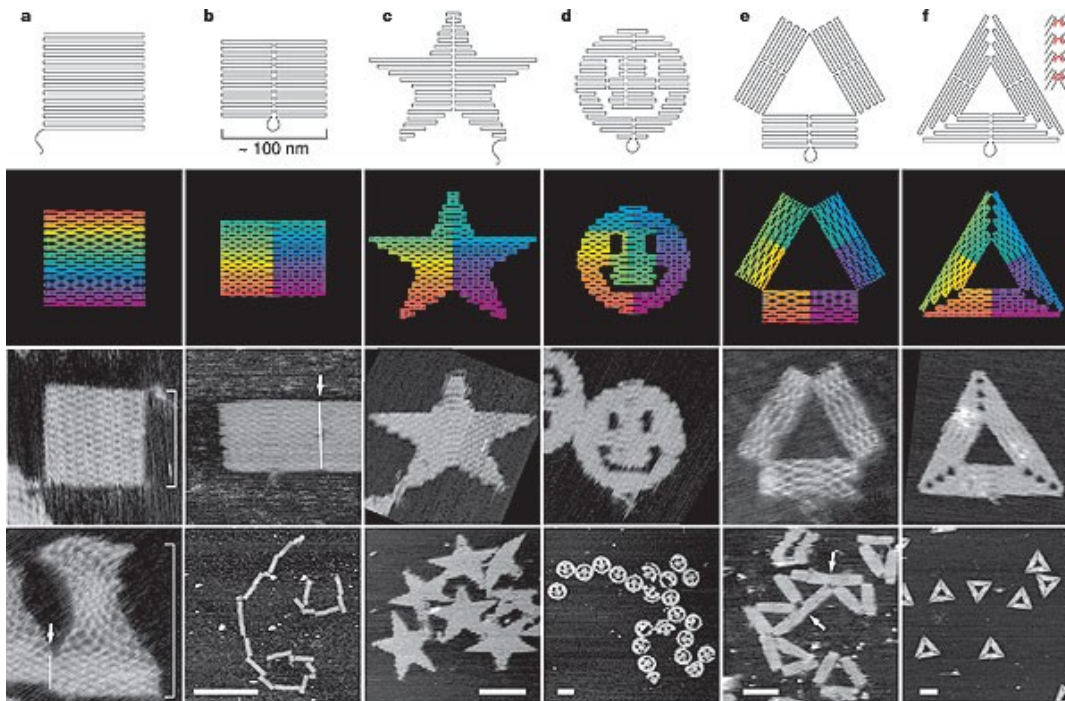
- Již delší dobu je známo, že ramanovský signál vzorku lze zesílit přidavkem koloidních částic. Nanopouzdra jsou koloidy a mohou zesílit ramanovský signál až 10^9 x. Tímto způsobem lze analyzovat *jednotlivé* molekuly (např. látek znečišťujících životní prostředí, chemické nebo biologické toxiny a dokonce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



DNA origami

Technologie DNA origami, čili skládání dvou a také už i trojrozměrných tvarů z řetězců DNA

- 2D DNA origami. Kredit: Rothemund (2006) Nature.

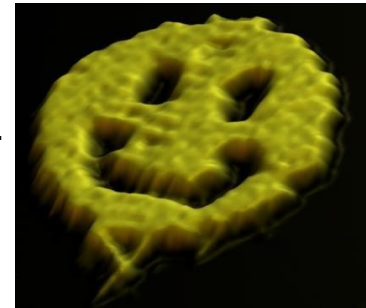


Rok 2014 – použití principu DNA origamů k měření vzdáleností meziefrinového receptoru EphA2, který je významný v některých typech rakoviny – „měřidlo“ vytvořeno z řetězce DNA

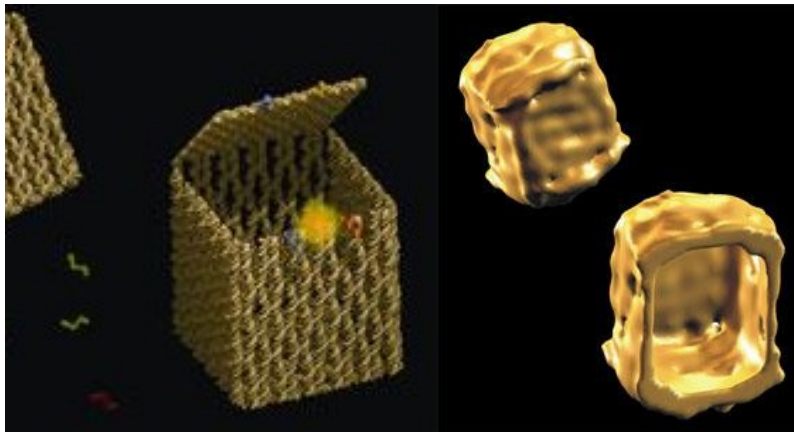
[video](#)

DNA nanopouzdra

- Základem těchto struktur jsou dvojrozměrná „plátna“ tvořená řetězci molekul DNA. Na tuto matici lze uchytnout další vrstvu komplementárních vláken DNA a tímto tvořit reliéfní struktury.
- Vhodnou kombinací komplementárních vláken DNA lze takovou plošnou strukturu „poskládat“ např. do tvaru krychle s vnitřní dutinou.



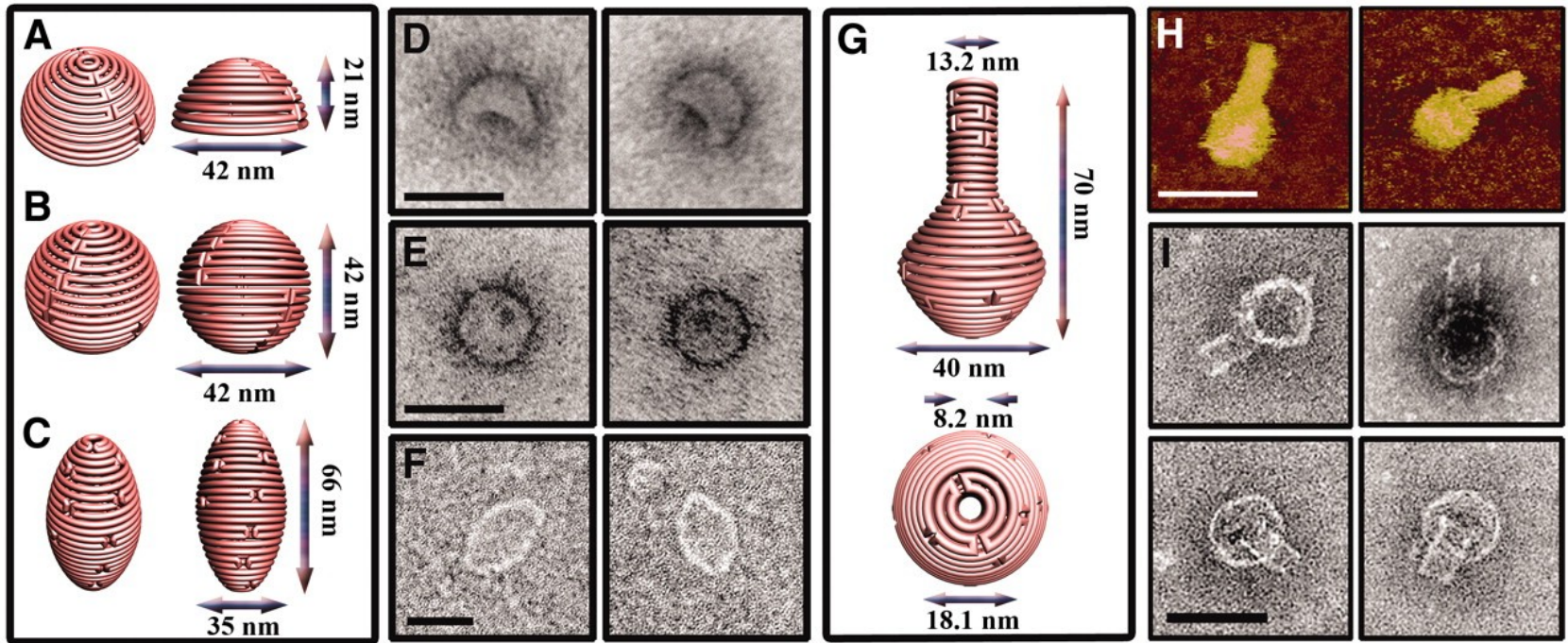
Reliér vytvořený plošnou strukturou DNA, výška vrstvy 2-4 nm (Nick Papadakis, P.W.K.R)



model 3D struktury a její skutečný kryoelektron mikroskopický obraz (autor obrázku: E S Andersen)

Jednou z možností, je využití těchto struktur jako přenašečů léčiva a jeho cílené doručení otevřením pouzdra pomocí enzymatických zámeků.

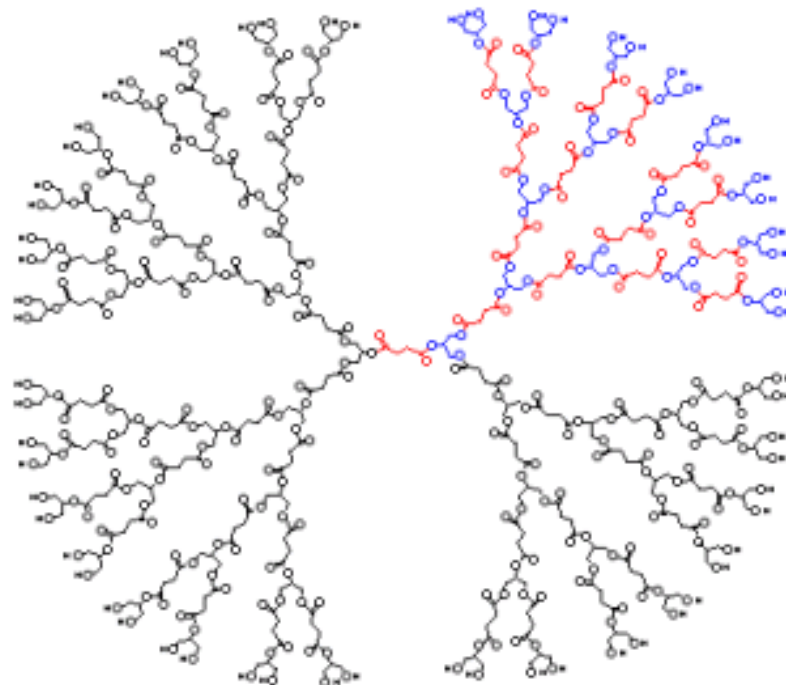
DNA nanopouzdra



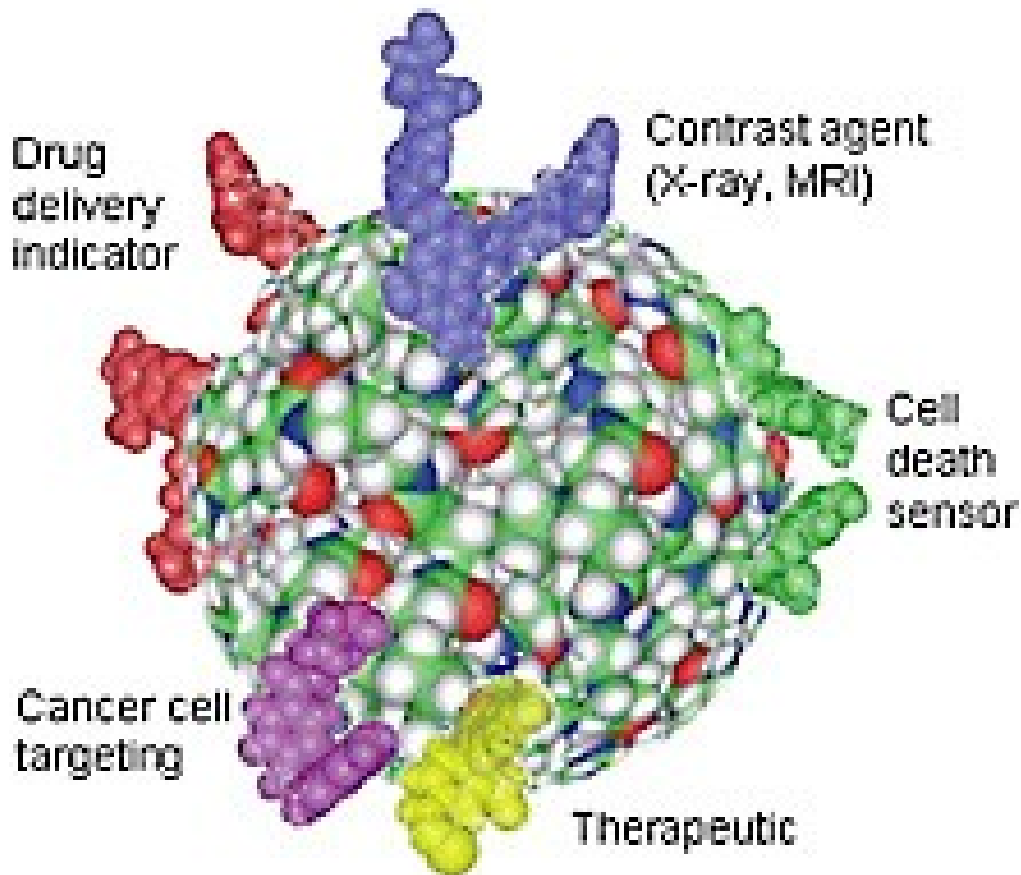
- DNA nanostructures with complex 3D curvatures. (A) Schematic representation of the hemisphere. (B) Schematic representation of the sphere. (C) Schematic representation of the ellipsoid. (D) TEM images of the hemisphere, randomly deposited on TEM grids. The concave surface is visible as a dark area. (E) TEM images of the sphere, randomly deposited on TEM grids. Due to the spherical symmetry, the orientation can not be determined. (F) TEM images of the ellipsoid. The outline of the ellipsoid is visible. Scale bar for the TEM images in (D), (E) and (F) is 50 nm. (G) Schematic representation of the nanoflask. (H) AFM images of the nanoflask. Scale bar is 75 nm. (I) TEM images of the nanoflask, randomly deposited on TEM grids. The cylindrical neck and rounded bottom of the flask are clearly visible in the images. Scale bar is 50 nm.
- Han, D. et al. DNA Origami with Complex Curvatures in Three-Dimensional Space. *Science* 332, 342–346 (2011).

Dendrimery

- Dendrimery jsou polymery globulárního tvaru tvořené větvicemi 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.



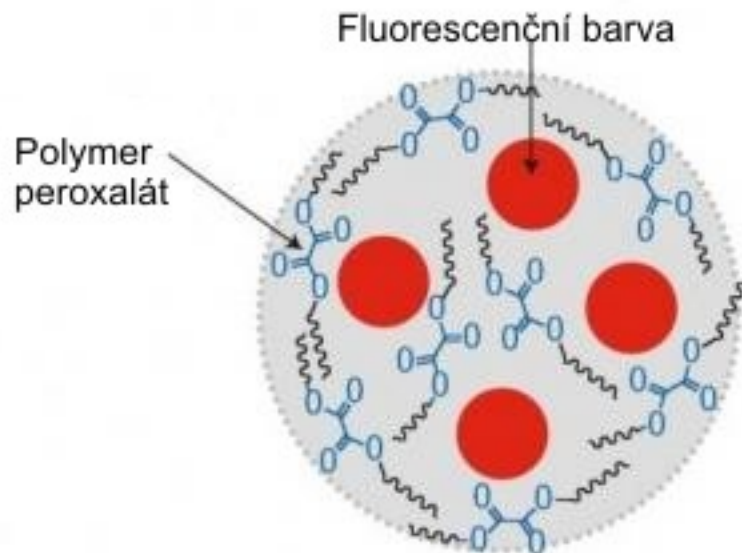
Dendrimery: Lékařské aplikace – multifunkční nano-nosiče ('platformy')



Dendrimer jako indikátor zánětu

Metoda využití nanodendrimerů jako indikátoru zánětu je založena na faktu, že v místech, kde se začíná tvořit zánět, je přítomno zvýšené množství peroxidu vodíku

Podstata detekce přítomného peroxidu vodíku spočívá ve vytvoření dendrimerů z biodegradabilních polymerů obsahujících také ester peroxalát. Uvnitř částice z polymeru jsou mikrokapsičky fluorescenční barvy (pentacen). Jakmile se nanočástice při svém putování dostane do prostředí, kde je peroxid vodíku, dojde k excitaci a barvička začne emitovat fotony. Rozsvícené částice lze pak snadno optickým zařízením detekovat.

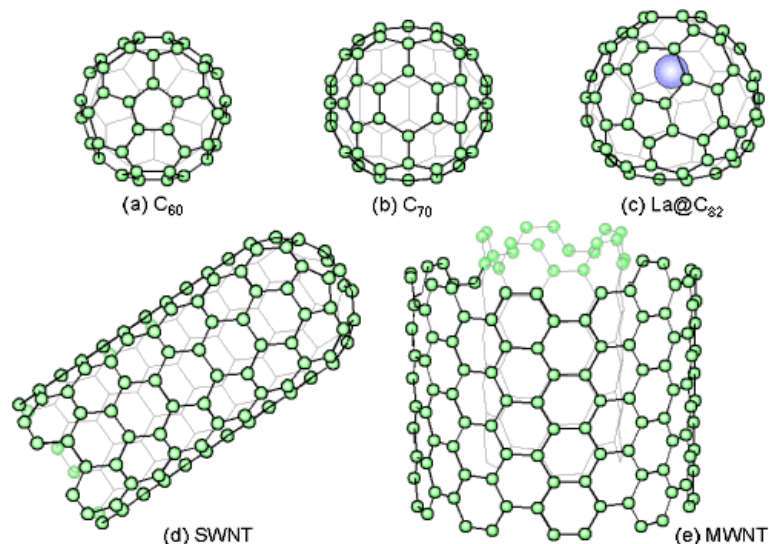


zdroj: Georgia Institute of Technology

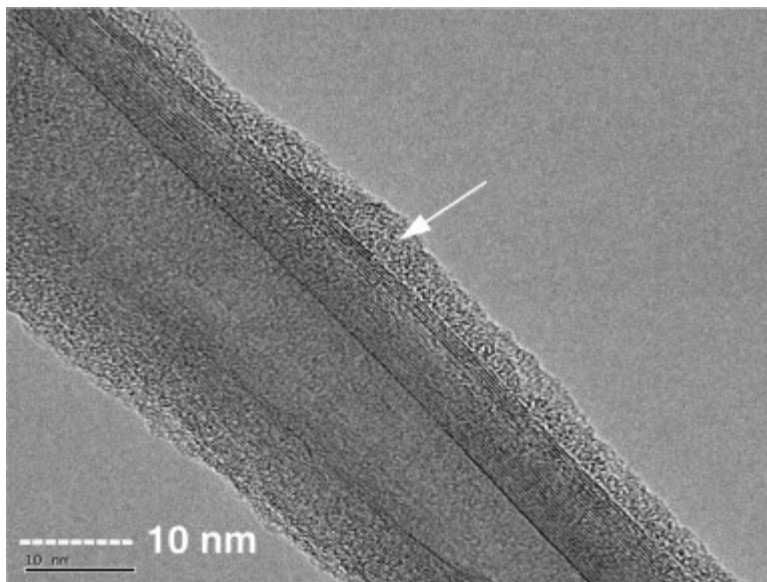
Jednou z možných překážek v aplikaci této metody je omezená možnost detekce fluorescence *in vivo* v hluboce uložených oblastech uvnitř tkáně

Fullereny (a nanotrubičky)

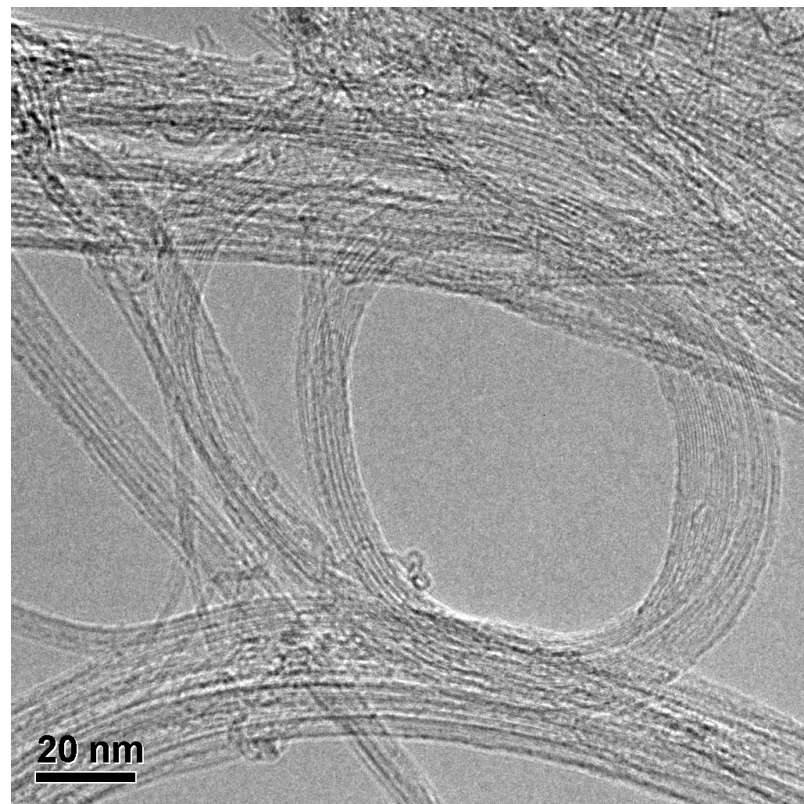
- Molekuly tvořené uhlíkovými atomy ve tvaru duté koule, elipsoidu, trubičky nebo prstenu.
- Válcovité fullereny se často nazývají nanotrubičky – CNT carbon nanotube.
- Nejmenší fullerén je C_{60} (tj. 60 C atomů)- objev 1985,
- Uvnitř fullerenu mohou být uzavřeny jiné atomy, např. $La@C_{82}$
- SWNT - single walled nanotubes – nanotrubičky s jednoduchou stěnou – cca 1990
- MWNT - multiwall carbon nanotube – nanotrubičky s vícenásobnou stěnou



TEM snímek uhlíkové nanotrubičky



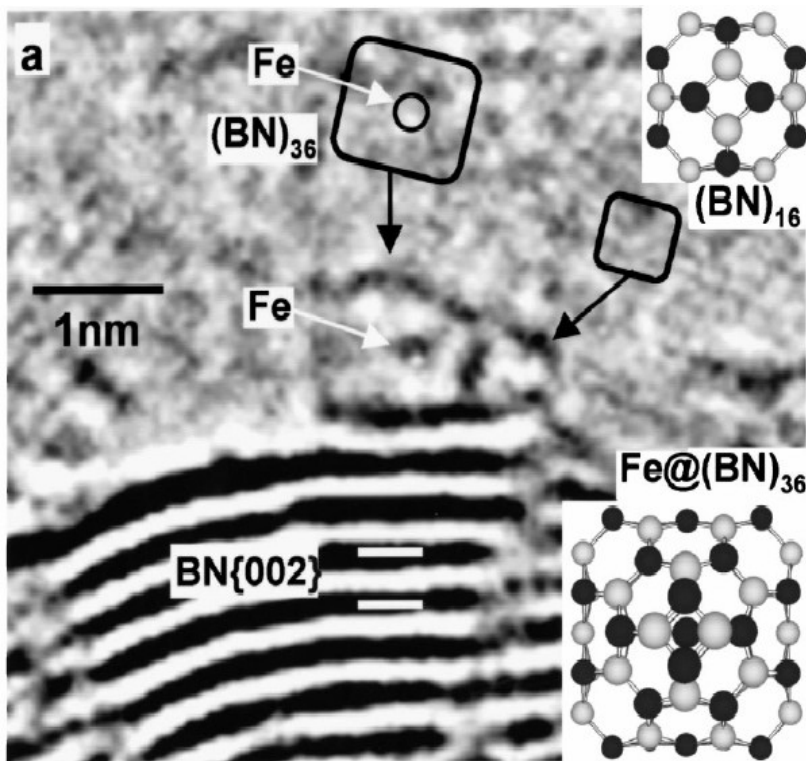
nanoshel.com



Nano-Lab

Fullereny (a nanotrubičky)

Tvorba trojrozměrných nanoútvárů není jen doménou uhlíku, tuto schopnost mají i jiné atomy, například molekuly nitridu bóru (BN). Tento materiál také vytváří obdobné útvary jako jsou uhlíkové trubičky, fullereny či prstence, včetně možného uzavření atomu jiného prvku do vytvořeného prostorového útvaru (v tomto případě atom).



T. Oku et al. / International Journal of Inorganic Materials 3 (2001) 597–612

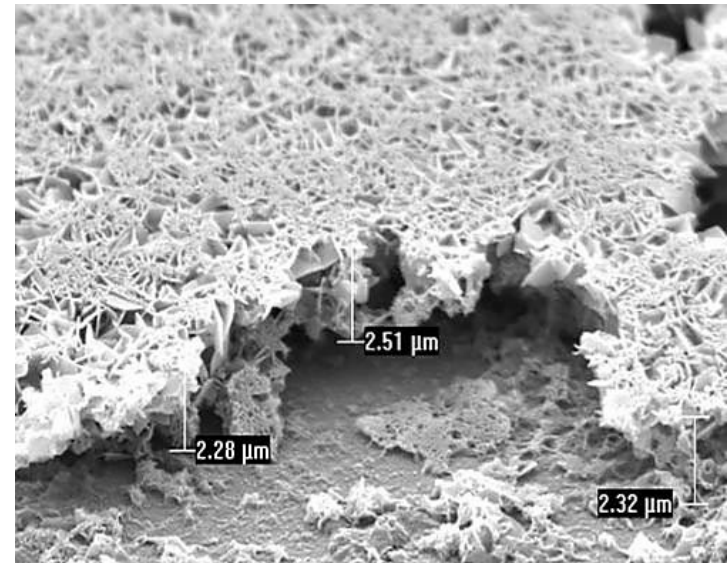
Fullereny a nanotrubičky: Lékařské využití

- Prozatím ve většině případů ve stádiu zkoumání a pilotních studií
- Katétry vyztužené uhlíkovými nanotrubičkami - jsou 5x pružnější než ocel, 100 x vyšší pevnost, 6 x nižší hmotnost 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 – **přenašeče, cílené doručení léčiv.**
- Současné vědecké poznání hodnotí interakci fullerenu/nanotrubičky – lidský organismus jako problematickou, z důvodu jejich možné (nevyvrácené) toxicity a v případě např. samostatných nanotrubiček s ohledem na jejich schopnost „napichování“ všech buněčných a subbuněčných struktur

CNT – med. aplikace (budoucnost?)

Kostní tkáň

Využití nanotrubiček v lékařství je experimentálně dokázáno v pokusech s náhradami kostní tkáně. V tomto případě tvoří nanotrubičky s povrchem modifikovaným sloučeninami fosforu a síry náhradu kolagenu, na který se váže krystalický hydroxyapatit a tímto vytváří velmi pevnou a kompaktní kostní tkáň. Přínosem této technologie je mnohonásobně vyšší pevnost vytvořených struktur, možnou nevýhodou je dokumentovaná potenciální toxicita fullerénů a odvozených sloučenin (výzkum E. Oberdörster, Southern Methodist University, Dallas, New Scientist, March 2004), kterou lze ale obejít opět modifikací povrchů (např. mol. Fe).



Hydroxyapatit vykrystalizovaný na podkladu z upravených nanotrubeček (University of California, osel.cz)

CNT – med. aplikace (budoucnost?)

Antibakteriální účinky

Výsledky studií ukazují, že povrchy ošetřené uhlíkatými nanostrukturami (fulereny, grafen) samy o sobě vykazují antibakteriální vlastnosti.

Další možností využití uhlíkatých nanostruktur je jejich použití k úpravě povrchů (např. chirurgických nástrojů, vybavení sálů, ...) v součinnosti s enzymy. Navázáním nanotrubiček obohacených o molekuly enzymů na povrchy např. lékařských nástrojů dojde k zvětšení vlastního povrchu, což koresponduje se zvětšením množství molekul enzymu a větší pravděpodobností interakce enzym/bakterie a následné enzymatické degradaci bakterií.

Cytostatická léčba

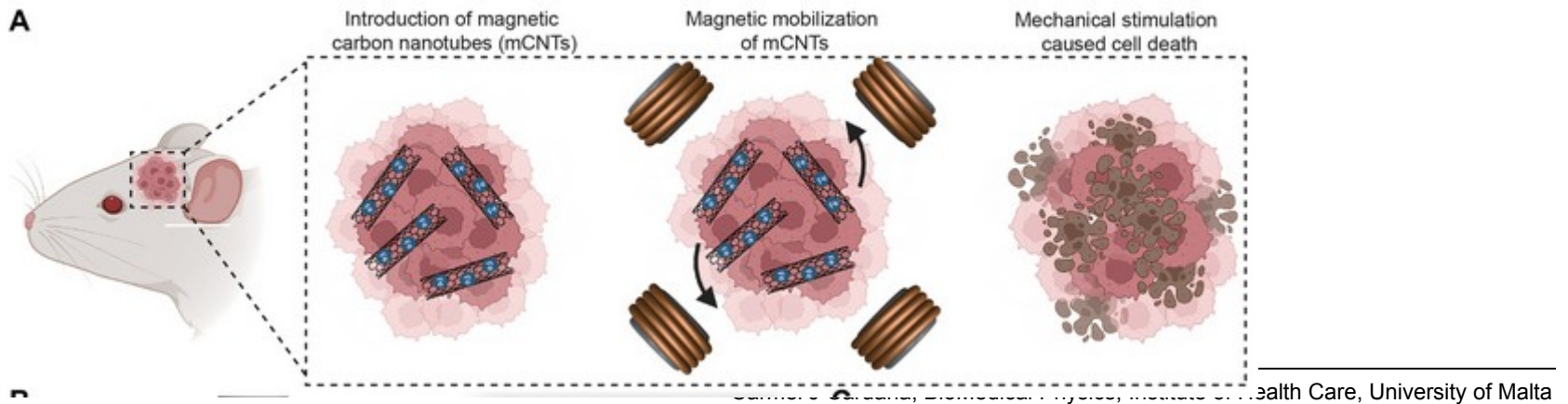
Práce autorů Bhirde et al, Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery, ACS Nano 3 (2009) popisuje využití nanotrubiček s vícenásobnou stěnou k cílené cytostatické léčbě, kdy principem je provázání cisplatiny a epidermálního růstového faktoru pomocí nanotrubiček a následná vazba tohoto komplexu na receptory růstového faktoru na nádorových buňkách – tj. plní funkci nosiče, stále nutnost obezřetnosti vzhledem k možnosti destrukce buněčných struktur

Nanotrubičky - aplikace (budoucnost?)

Nanorobotický skalpel

Teoretická možnost redukce nádorů pomocí uhlíkatých nanotrubiček naplněných oxidy železa, povrchově modifikovaných vazebnou molekulou. Po vazbě do nádorové tkáně dojde k jejich rozhybání za pomoci externího magnetického pole. Roztočené nanotrubičky zafungují jako mechanický mixér destruující nádorovou tkáň. Provedené pokusy na myších ukazují na schopnost tímto způsobem redukovat velikost nádorové tkáně.

Mechanical nanosurgery of chemoresistant glioblastoma using magnetically controlled carbon nanotubes, Xian Wang, Science Advance, 9, 2023



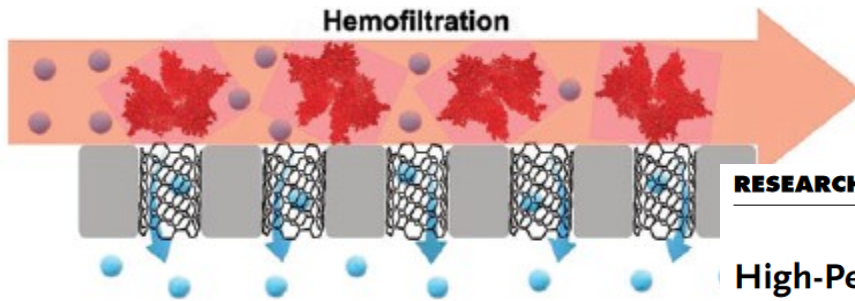
CNT – med. aplikace (budoucnost?)

Póry z uhlíkových nanotrubiček jako nástroj při hemodialýze?

Steven Buchsbaum z amerických laboratoří Lawrence Livermore National Laboratory a jeho tým však zjistili, že membrány obsahující póry z uhlíkových nanotrubiček, mohou být jak velmi selektivní, tak i pracovat velmi rychle. Jde o důsledek stále ne zcela jasných procesů, které na takových pórech probíhají v nanoměřítku.

Objev by mohl mít dalekosáhlé důsledky v celé řadě technologií. Membrány s uhlíkovými nanotrubičkami by mohly urychlit a zlevnit procesy čištění proteinů a dalších biomolekul, stejně jako recyklaci cenných látek z roztoků elektrolytů. Mohly by se také uplatnit ve vývoji výkonných superkapacitorů s vysokou hustotou uložené energie.

Velmi zásadní by mohlo být využití těchto membrán v medicíně. Měly by totiž umožnit zavedení ultrarychlé dialýzy, čímž by podstatně zlepšily kvalitu života pacientů, kteří jsou na této léčbě závislí.



<https://www.technickytydenik.cz>

RESEARCH ARTICLE

ADVANCED
FUNCTIONAL
MATERIALS
www.afm-journal.de

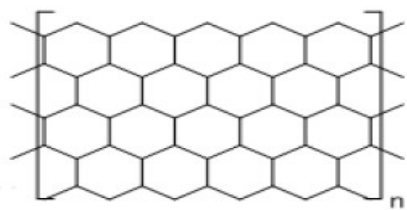
High-Performance Hemofiltration via Molecular Sieving and Ultra-Low Friction in Carbon Nanotube Capillary Membranes

Peifu Cheng, Nicholas Ferrell, Carl M. Öberg, Steven F. Buchsbaum, Melinda L. Jue, Sei Jin Park, Dan Wang, Shuvo Roy, Francesco Fornasiero, William H. Fissell,* and Piran R. Kidambi**

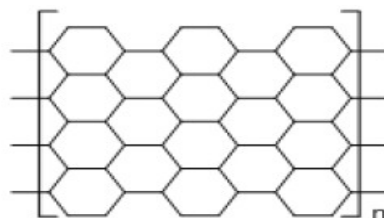
Carmel J Caruana, BioMedical Physics, Institute of Health Care, University of Malta

Vladan Bernard, Biofyzikální ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita

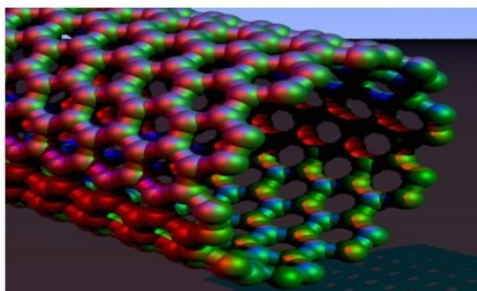
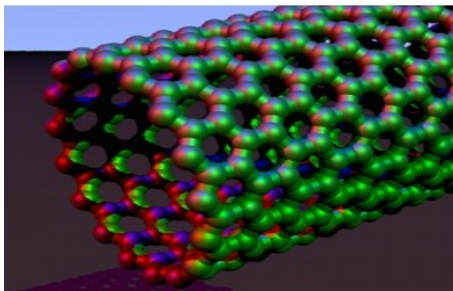
Nanotrubičky jako vodiče



zigzag



armchair



Podle toho, jak uhlíkovou nanotrubičku stočíte, může vést proud jako kov nebo jako polovodič. A právě vhodně stočená SWCNT může vést elektrický proud skoro stejně dobře jako supravodič. To proto, že se stane „Armchair Quantum Wire“, kvantovým vodičem (dále AQW).

Vše to souvisí s podivnou schopností elektronu za vhodných podmínek se chovat jako dvě kvazičástice, jedna nesoucí elektrický náboj (chargon) a druhá jeho spin (spinon).

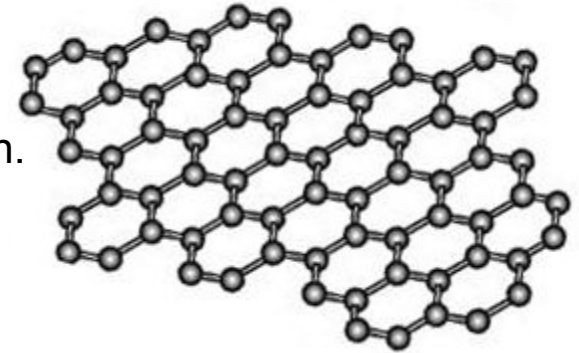
Nanotrubičky jsou v současné době nejpevnějším materiálem Průměr SWCNT - Single Wall Carbon NanoTubes je od 1 nm do 50 nm. Elektrické vlastnosti se liší podle uspořádání atomů C v trubce (podle molekulární struktury je ovlivněna orientace vazeb). V závislosti na volbě vazeb mezi uhlíky Z (zigzag) nebo Armchair konfigurace. „Z“ se chová jako kov, „Armchair“ jako polovodič.

Rice University - <http://www.ece.rice.edu/~irlabs/aqw.htm>

Grafen

- uhlíkatý materiál, jehož jeden rozměr vyhovuje kritériím nanomateriálu

Grafen je tvořený monoatomární vrstvou atomů uhlíku, uspořádaných do struktury šestiúhelníků. Vyniká extrémní pevností a nesespecifickým projevem elektronů zde obsažených. Nobelova cena za jeho objev 2010.

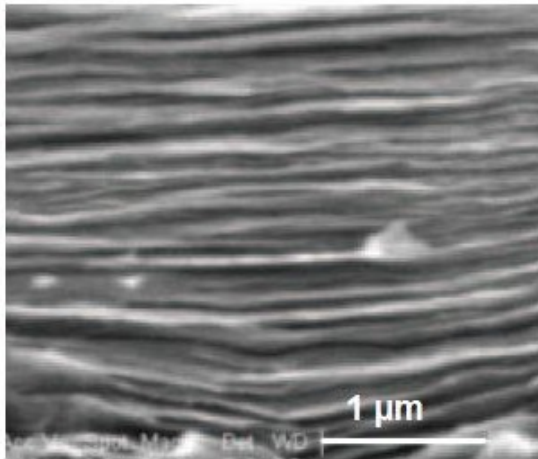
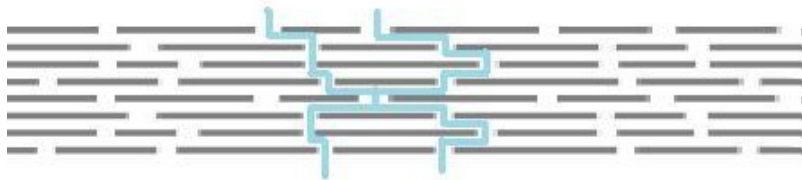


Grafenové filtry

„membrány tvořené oxidovaným grafenem mohou být pro kapaliny, páry a plyny, včetně helia zcela nepropustné, ale umožňují volné pronikání vody (H_2O prosakuje přes membránu nejméně 10^{10} krát rychleji než helium). Tato zdánlivě rozporná pozorování připisujeme na vrub nízkému tření při toku jednomolekulární vrstvy vody přes dvojrozměrné kapiláry, které mezi sebou vytvářejí těsně na sebe naskládané vrstvy grafenu. Difuzi dalších molekul blokuje vratné (reverzibilní) zúžení kapilár při nízké vlhkosti nebo jejich ucpání vodou ...“ R. Nair et al., Science 2012

Grafen - filtrace

vrstevnatá struktura grafenu tvořící filtrační prostředí

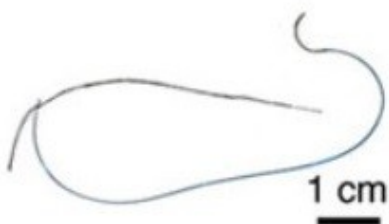
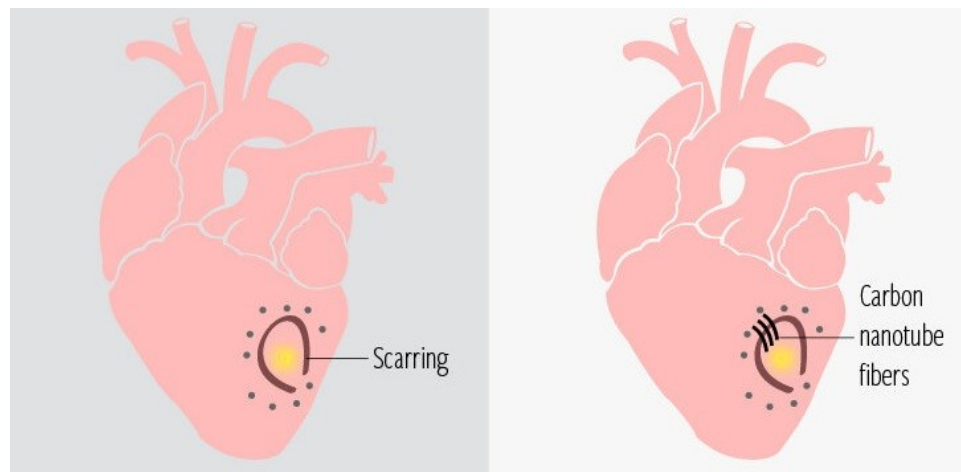
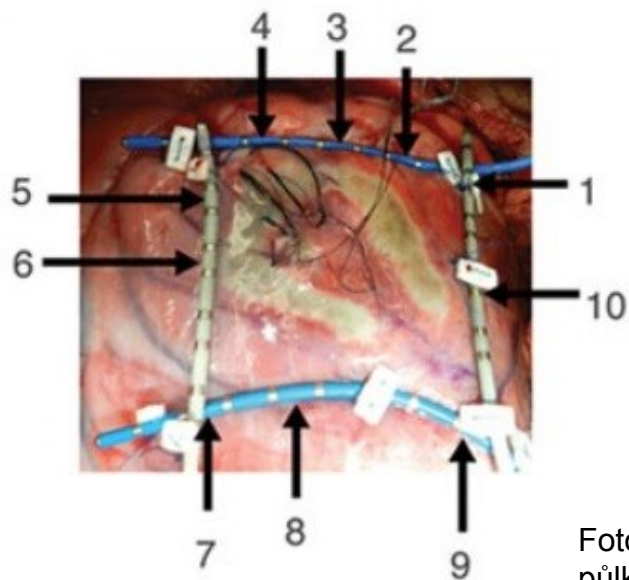


Využití- separace vodné složky (např. z alkoholu)

Zjednodušené schéma průřezu multivrstevní folie ze šupinek oxidu grafenu. Ve spodní části snímek průřezu GO folie z rastrovacího mikroskopu. R. Nair et al., Science 2012

Uhlíkatá nanovláknna

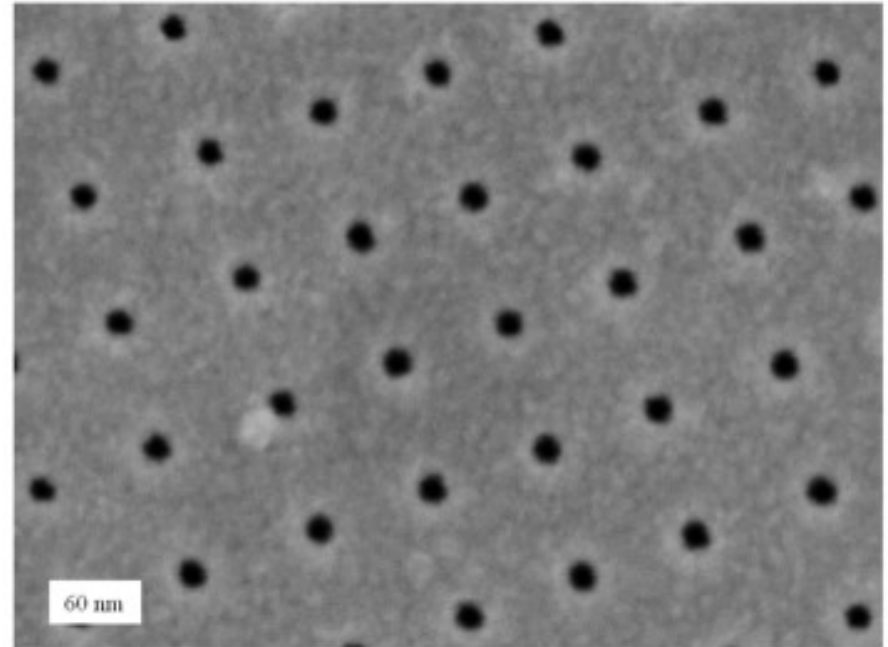
- uhlíkatá, el. vodivá, spletená nanovláknna sloužící k „přemostění“ zjizvené srdeční tkáně po infarktu a plnění funkce převodu elektrického signálu



Fotografie ukazuje ovčí srdce s vláknem CNTf všitým přes půlkruhovou jizvu a její vodivé přemostění. Rovné dlouhé útvary okolo jizvy jsou měřící snímací katétry (pro potřebu pokusu). Čísla 1–10 odpovídají poloze bipolárních elektrogramů. Reprezentativní příklady epikardiálních elektrogramů a časy lokální aktivace dokládající nápravu nemocného srdce lze nalézt v publikaci McCauley et al., *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* (2019).

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.

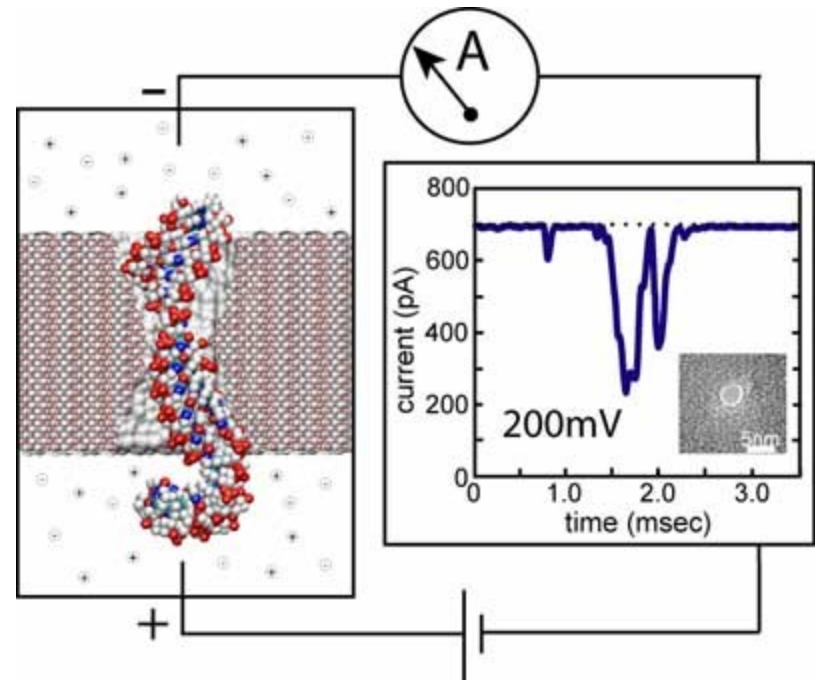


Nanopóry vyvrtané fokusovaným iontovým svazkem do 10 nm silné membrány z nitridu křemíku. Měřítka 60 nm.

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/>

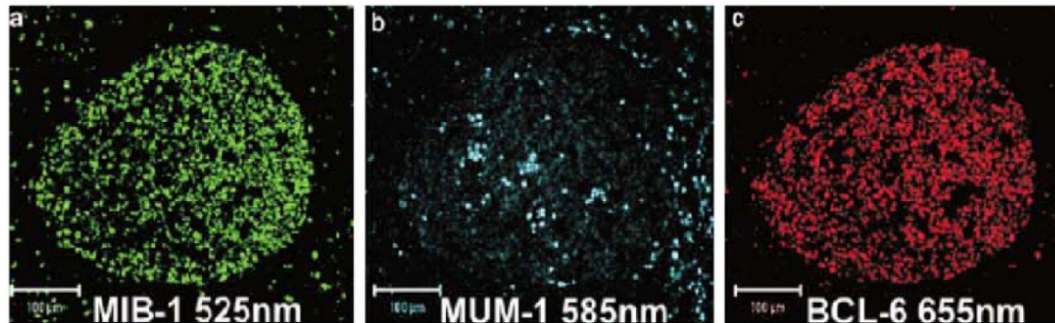
Nanokrystaly

- 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

Kvantové tečky – quantum dots

- Shluky atomů tvořící monokrystalické pravidelné struktury
- Jako kvantové tečky označovány též klastry atomů vytvořených na vhodném podloží (využití v elektronice, komunikačních technologiích, ...)
- Diskrétní rozdělení energetických hladin
- **Vlastnost fluorescence** – vlnová délka dle velikosti jádra kvantové tečky (závislé na ozáření elemag. polem)
- Využití – mapování, imunoznačení, MRI kontrast



Trojité imunofluorescence využívající vazby kvantových teček,
Fountain *et al*, *Mod Pathol* 2006, 19, 1181-1191

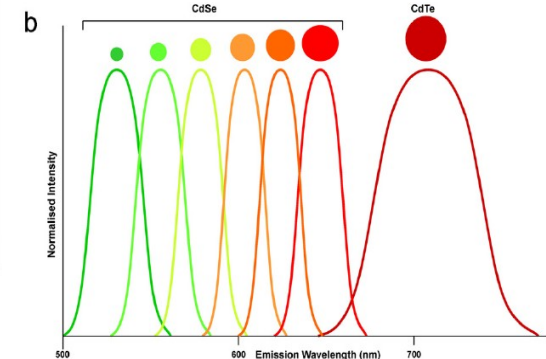
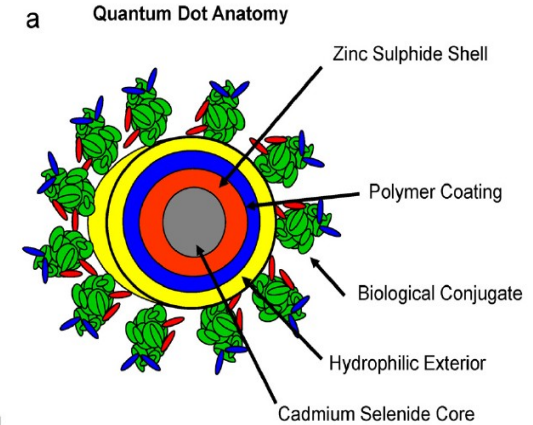
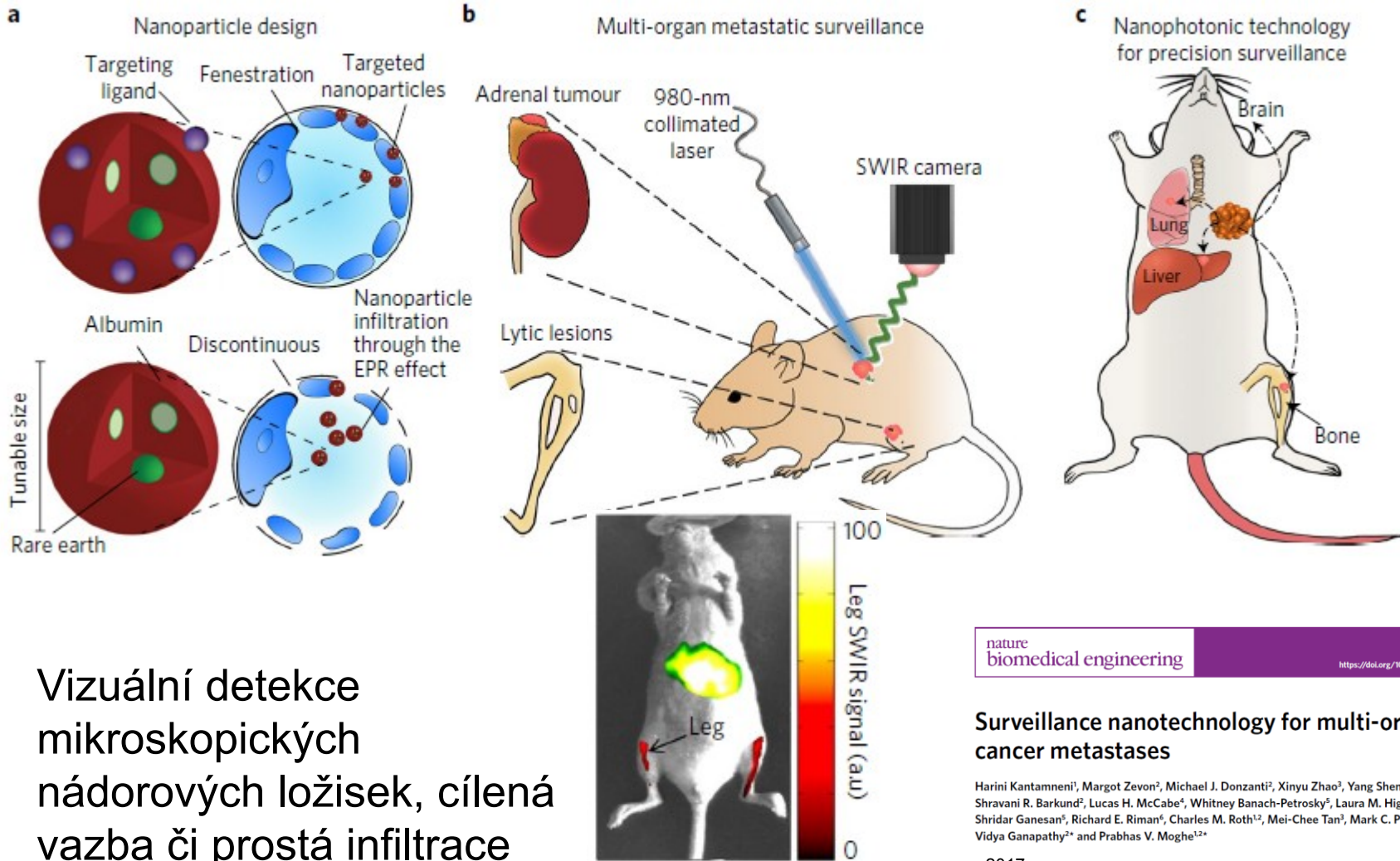


Figure 1. (a) Schematic representation of a QD Quantum dots are composed of a Cadmium Selenide (CdSe) core, around which a Zinc Sulphide (ZnS) shell is added to increase quantum yield. Addition of polymer and hydrophilic coverings is required for stability and the outside of the assembly is coated with biomolecules such as streptavidin or amine to enable attachment to other molecules (reproduced with permission from Tholouli *et al*, *J Pathol* 2008, 216, 275-285).

Kvantové tečky – quantum dots



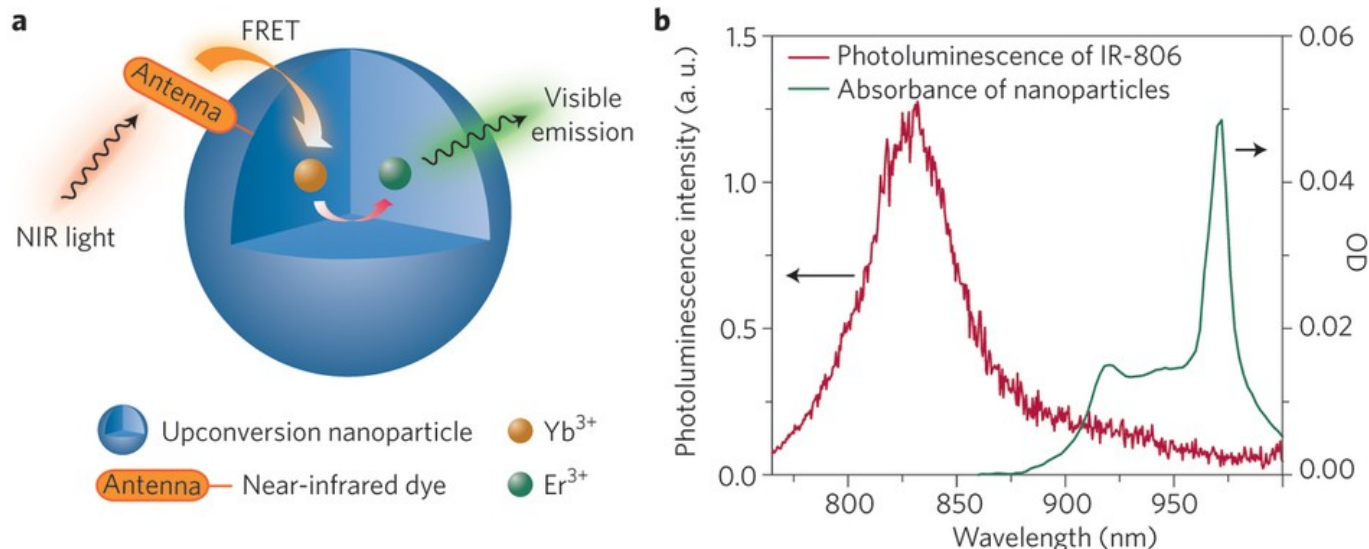
Vizuální detekce
mikroskopických
nádorových ložisek, cílená
vazba či prostá infiltrace
NPS

Surveillance nanotechnology for multi-organ cancer metastases

Harini Kantamneni¹, Margot Zevon², Michael J. Donzanti², Xinyu Zhao³, Yang Sheng³, Shravani R. Barkund², Lucas H. McCabe⁴, Whitney Banach-Petrosky⁵, Laura M. Higgins², Shridar Ganesan⁶, Richard E. Riman⁶, Charles M. Roth^{1,2}, Mei-Chee Tan³, Mark C. Pierce^{2*}, Vidy Ganapathy^{2*} and Prabhas V. Moghe^{1,2*}

2017

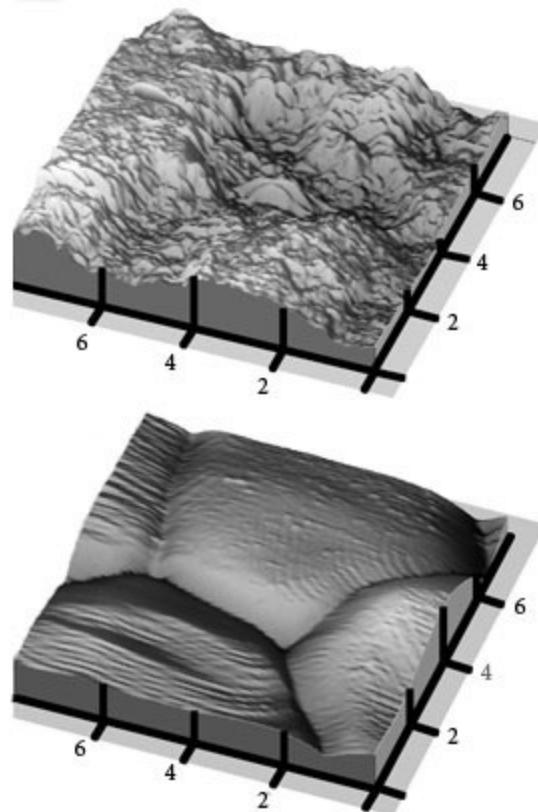
Jpkonverzní kvantové tečky



Speciální aplikaci umožňují tzv. **upkonverzní nanočátice** (upkonverzní kvantové tečky). Tyto nanostruktury obvykle tvořené fluoridy např. Na (Y, Gd, Yb, Er) F₄ vykazují vlastnost absorpce několika kvant elektromagnetického vlnění o vyšších vlnových délkách a následné vyzáření elektromagnetického záření o kratších vlnových délkách. Tím je umožněna jejich aplikace v hlouběji uložených strukturách, tkáních. Funkce- vizualizace struktur tkání

anokrystaly : antibakteriální účinky

Podle provedených studií (*Thomas J. Webster, Brown University, USA*) je možné využít nanokrystalů oxidu zinku a titanu k úpravě povrchu implantátů - metoda nanostrukturování. Její podstata spočívá v mnohonásobném zvětšení (zdrsnění) povrchu materiálu nanosením vrstvy nanokrystalů, což např. v případě ortopedických implantátů pomáhá k zvýšenému zachytu tkáňových buněk a rychlejšímu „vhojení“. Další významnou funkcí takto upraveného povrchu je funkce antimikrobiální, kdy přítomnost nanokrystalů oxidu zinku potlačuje tvorbu mikrobiálních filmů.



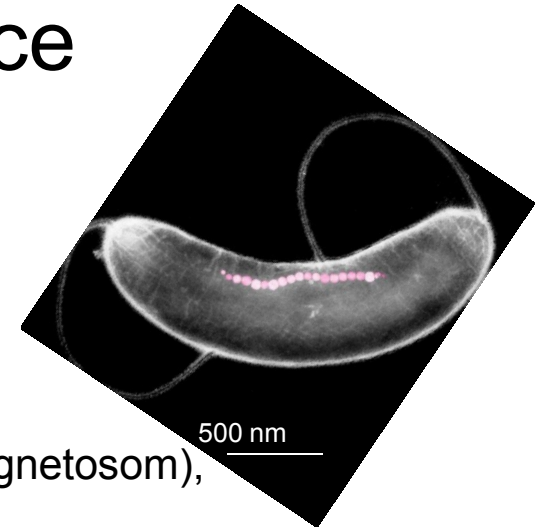
Struktura povrchu upraveného na úrovni nanostruktury. Horní povrch poskytuje kostním a vazivovým buňkám více prostoru pro uchycení a současně se zvětšením plochy pomocí materiálů se zlepšují antimikrobiální vlastnosti takto upravených materiálů. Spodní obrázek je povrch implantátů upravený stávající technologií. Stupnice je mikrometrech. (Obrázek: T.J. Webster, osel.cz)

Nanokrystaly : tekuté sklo

- „Tekuté sklo“ – surovinou je v tomto případě obyčejný křemičitý písek (oxid křemičitý) zpracovaný do podoby nanočástic, k nimž se do směsi přidává voda nebo etanol - podle povrchu, na který se zrovna tekuté sklo nanáší (např. pomocí spreje). Nic další už není potřeba, tekuté sklo se na místě aplikace drží pomocí fyzikálních sil fungujících v nanosvětě.
- Sprej s tekutým sklem vytváří vodotěsnou vrstvu o síle zhruba 100 nanometrů, což představuje pouhých 15-30 molekul.
- Tekuté sklo má mít velmi trvanlivé antibakteriální účinky. Působí antimikrobiálně, díky sníženému ulpívání mikrobů na takto ošetřeném povrchu. Kromě toho nanoskleněné povrchy odpuzují špínu i vlhkost a zdatně odolávají teple, ultrafialovému záření nebo silným kyselinám (např. žaludeční, trávící trakt, ...).
- Velmi slibně dopadl i roční test tekutého skla v nemocnici v Lancashire, kde používali chirurgické vybavení, implantáty, katetry, nitě k šití stehů i obvazy potažené tímto zajímavým nanomateriálem s výsledkem zvýšení antibakteriální ochrany

Magnetické nanočástice

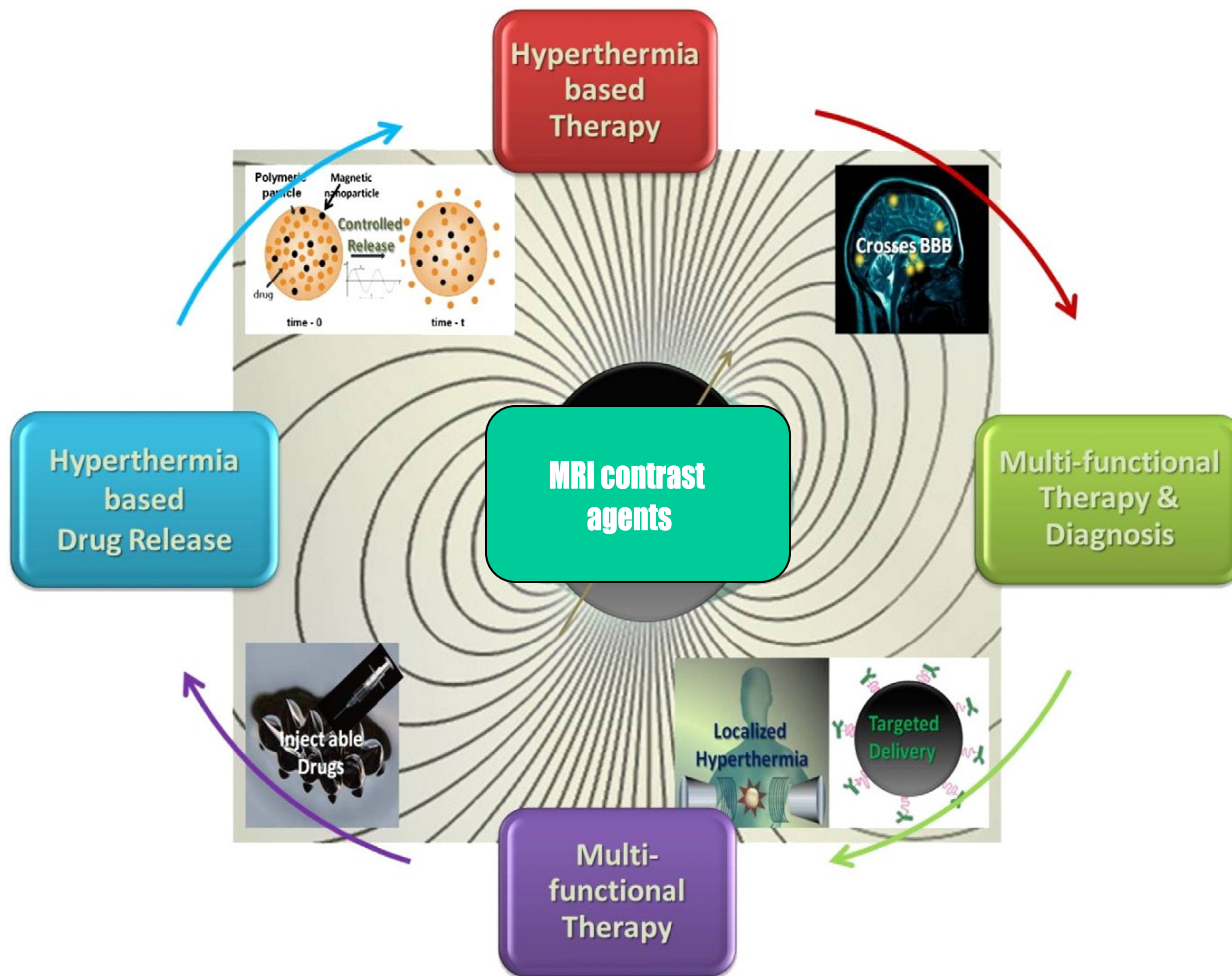
- Magnetické nanočástice – charakterizovány magnetickým momentem μ a interakcí s vnějším magnetickým polem H
- Přirozený výskyt magnetických nanočástic v přírodě – *Magnetospirillum magnetotacticum* – magnetit (organela magnetosom), včela, termiti, poštovní holub, delfín



Využití v medicíně, biomedicíně:

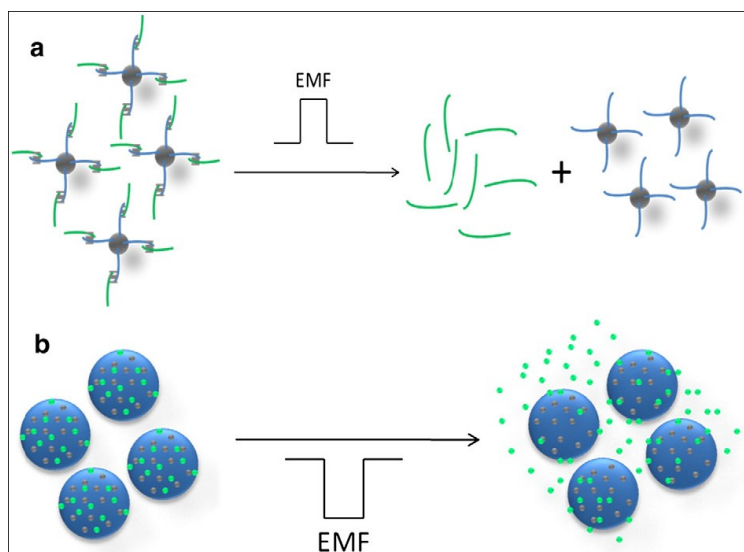
- **transport / separace / imobilizace** magnetických nanočástic či molekul s těmito částicemi konjugovaných pomocí vnějšího magnetického pole – separace DNA/RNA, cílené doručení léčiv
- **ohřev** (přenos energie z vnějšího magnetického pole na magnetickou nanočástici) – např. *magnetic intercellular hyperthermia* při nádorové léčbě
- **kontrastní zvýšení signálu MRI** – např. kontrastní látka Resovist® (oxid železa obalený karboxydextranem) pro vyšetření jater

Magnetické nanočástice



Schematické znázornění využití magnetických nanočástic v medicíně (Kumar and Mohammad, 2011)

Magnetické nanočástice: teplotně řízený transport léčiva



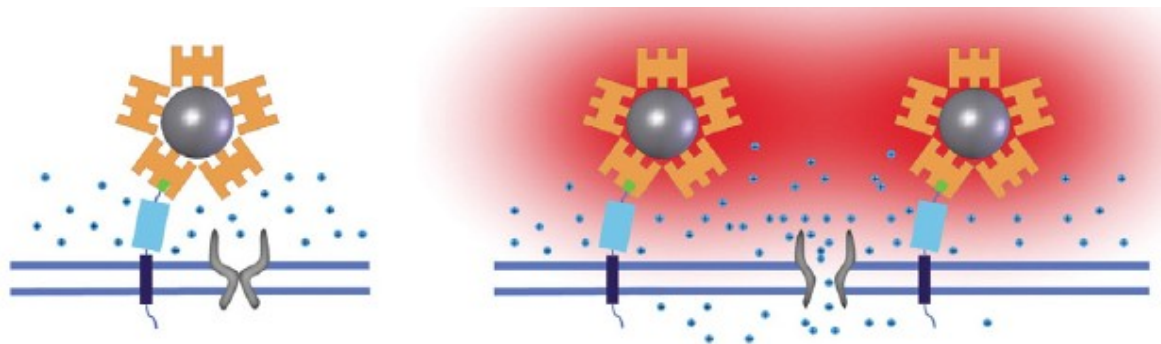
Kumar, Mohammad, Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2011)

Teplotně řízený transport léčiva využívá ohřev magnetické nanočástice a tím i jejího bezprostředního okolí v čase působení vnějšího časově proměnného magnetického pole (ohřev během hystereze).

- a) uvolnění navázané látky přes termolabilní vazbu změnou teploty nanočástice aplikací magnetického pole
- b) uvolnění látky z polymerového obalu, který obsahuje i magnetické nanočástice. Uvolnění látky realizované díky přítomnosti mikro prasklin, které vzniknou ohřevem polymeru nanočásticemi při aplikaci magnetického pole

Magnetické nanočástice: Teplotně řízený transport léčiva

Řízený přenos látky přes teplotně senzitivní membránové kanály. Specifickou vazbou magnetické nanočástice a aplikací magnetického pole dochází k ohřevu a změně konformace membránových kanálů (transportních proteinů, např. TRPV1 *) v blízkém okolí vazby nanočástice.



* - Kumar, Mohammad, Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, Adv. Drug Deliv. Rev. (2011)

Magnetické nanočástice:

Table 1

List of magnetic nanoparticles reported for application in hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery.

S. no	Type of magnetic nanoparticle	Application
1.	Fe doped Au NPs	Hyperthermia-based therapy
2.	γ -Fe ₂ O ₃ Cobalt ferrite	Hyperthermia-based therapy
3.	Fe ₃ O ₄ Fe ₃ O ₄ -poly vinyl alcohol	Hyperthermia-based therapy
4.	NiFe ₂ O ₄	Hyperthermia-based therapy
5.	γ -Fe ₂ O ₃	Hyperthermia-based therapy
7.	Fe ₃ O ₄ @chitosan	Hyperthermia-based therapy
8.	Fe ₃ O ₄ @block copolymers	Hyperthermia-based therapy
9.	Fe ₃ O ₄ -dextran stabilized Fe ₃ O ₄ @Aminosilan	Hyperthermia-based therapy
10.	Ferrite-Dextran stabilized	Hyperthermia-based therapy
11.	Fe ₃ O ₄ -dextran (mono and bilayer) stabilized	Hyperthermia-based therapy
12.	Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized	Hyperthermia-based therapy
13.	Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized MnFe ₂ O ₄ -lauric acid stabilized CoFe ₂ O ₄ -lauric acid stabilized	Hyperthermia-based therapy
14.	Fe@biscarboxyl-terminated poly(ethylene glycol) (cPEG)	Hyperthermia-based therapy
15.	γ -Mn ₂ Fe _{2-x} O ₃ coated Acrypol 934 polymer	Hyperthermia-based therapy
16.	FeCo@Au	Hyperthermia-based therapy
17.	Fe@MgO	Hyperthermia-based therapy
18.	Fe ₃ O ₄ @Si	Hyperthermia-based therapy
19.	Fe ₂ O ₃ @SiO ₂	Hyperthermia-based therapy
20.	FeNi@Au microdiscs	Hyperthermia-based therapy
21.	Fe@Fe ₃ O ₄	Hyperthermia-based therapy
22.	La _{0.56} (CaSr) _{0.44} MnO ₃ @SiO ₂	Hyperthermia-based therapy
23.	Fe ₃ O ₄ @Au	Hyperthermia-based therapy
24.	Magnetite cationic liposomes (MCL)	Hyperthermia-based therapy
25.	Fe ₃ O ₄ -lauric acid stabilized	Hyperthermia-based therapy
26.	Fe ₂ O ₃ @SiO ₂ bound LHRH	Hyperthermia-based therapy
27.	SPIOs bound fluorophore bimeane	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
28.	Porous Fe ₃ O ₄ /Fe/SiO ₂	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
29.	Fe@SiO ₂	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
30.	poly-(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP)-modified silica core@iron oxide shell	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
31.	Mg-Al layered double hydroxides (LDH) coated magnesium ferrite NPs	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
32.	Yolk-shell type nanospheres with movable cores of Au, SiO ₂ , Fe ₃ O ₄	Hyperthermia-based Controlled drug delivery
33.	γ -Mn ₂ Fe _{2-x} O ₃ coated Acrypol 934 polymer	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
34.	Fe ₃ O ₄ @lipid membrane (MCL, magnetite cationic liposome)	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
35.	Fe@carbon nanoparticles bound polymer	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
36.	Co@Au@ poly(sodium styrene sulfonate)/poly(allylamine hydrochloride)	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
37.	SPIOs@ sensitive poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
38.	Fe@Fe ₃ O ₄ loaded 4-tetracarboxy phenyl porphyrin	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
39.	Carboplatin-Fe@C-loaded chitosan	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
40.	Zinc doped iron oxide nanocrystals encapsulated mesoporous silica	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery
41.	MCL loaded 4-S-Cysteaminyphenol	Hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery

Přehled magnetických nanočástic
a jejich možné využití

Kumar, Mohammad, Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, Adv. Drug Deliv. Rev. (2011)

Magnetické nanočástice: Kontrastní prostředky pro MRI

Magnetic resonance imaging

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

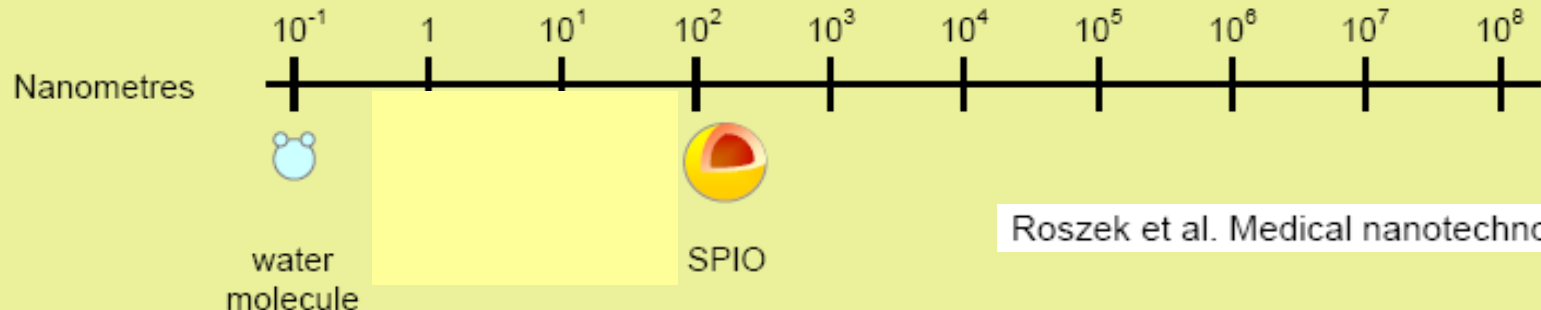
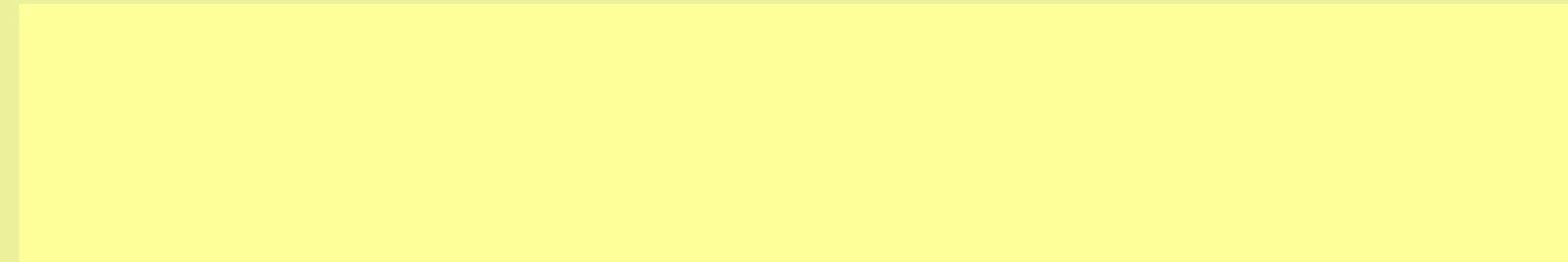
Superparamagnetic iron oxide (SPIO) (50-500 nm) – *on the market*

Lumirem® and Endorem™, Advanced Magnetics Inc, USA

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

Supravist™, Schering AG, Germany

Sinerem®, Guerbet SA, France



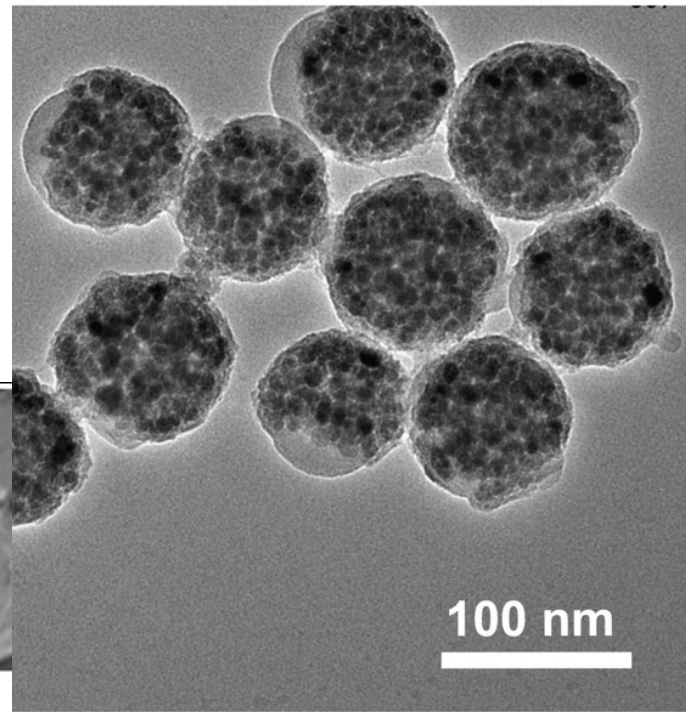
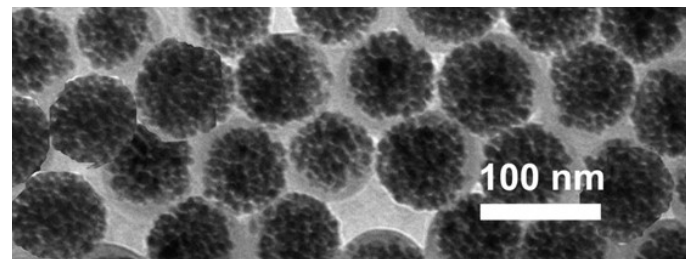
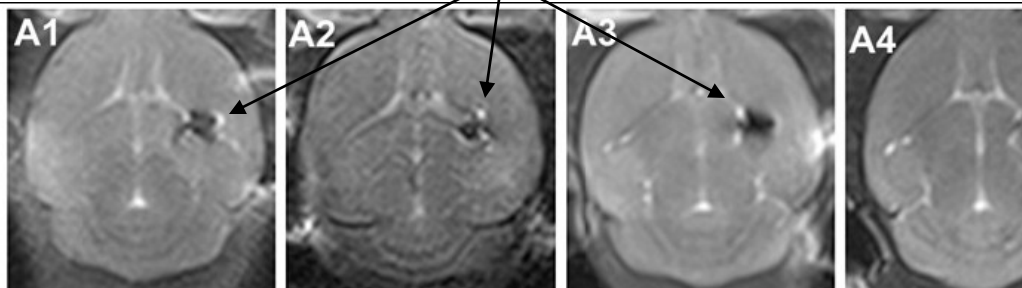
Magnetické nanočástice: Kontrastní prostředky pro MRI

TEM mikroskopie – **nanoklastr magnetitu**, skládající se z nanočástic magnetitu

Využití magnetických nanočástic jako kontrastní látky pro MRI zobrazení, v tomto případě sledování distribuce kmenových buněk (jež obsahují tyto nanoklastry) v mozku myši.

Chunfu Zhang et al., High MR sensitive fluorescent magnetite nanocluster for stem cell tracking in ischemic mouse brain, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Available online 8 April 2011

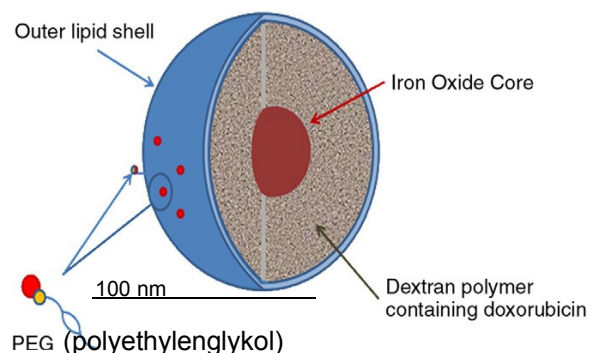
MRI signál magnetických nanočástic



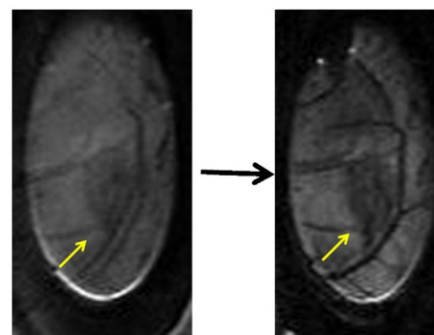
Magnetické nanočástice: Kontrastní prostředky pro MRI

- *Magnetic resonance and fluorescence imaging of doxorubicin-loaded nanoparticles using a novel in vivo model, Ahmet Erten, Wolf Wrasidlo, Miriam Scadeng, Sadik Esener, Robert M. Hoffman, Michael Bouvet, Milan Makale, Pages 797-807, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 6 (2010)*

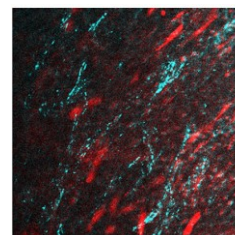
Kombinace kontrastního prostředku MRI, cíleného transportu léčiva a fluorescenční sondy



Schematic of a multifunctional nanoparticle for MR contrast and drug delivery. The inner core is composed of iron oxide encapsulated by cross-linked dextran, which is the site of drug loading. The outer shell of the nanoparticle is decorated with poly(ethylene glycol) (PEG) and can be covalently attached to targeting functional groups. The particle undergoes sterile filtration through 0.2- μm sterile filters and has a shelf-life of at least 4 weeks.



MRI kontrast
Bez a S kontrastními
nanočásticemi



Fluorescence navázaných
nanočástic v nádorové tkáni

Magnetické nanočástice- léčba infekcí

Publikováno NATURE 2014: Základem je **modifikovaný protein - manózu** vázající lektin (MBL). Ten je součástí přirozeného imunistního systému. Protein na sebe váže více jak 90 různých druhů patogenů a také toxiny které mrtvé bakterie uvolňují. Je rovněž spouštěčem imunitní reakce v případě sepse. Tímto **proteinem vědci obalili nanokuličky** z magnetického materiálu. Patogeny se na jejich povrchu přichycují. Magnetickým polem lze kuličky z krve vychytat a spolu s nimi i patogeny. Poté se vyčištěná krev do organismu zase vrací. (HIV, Ebola)

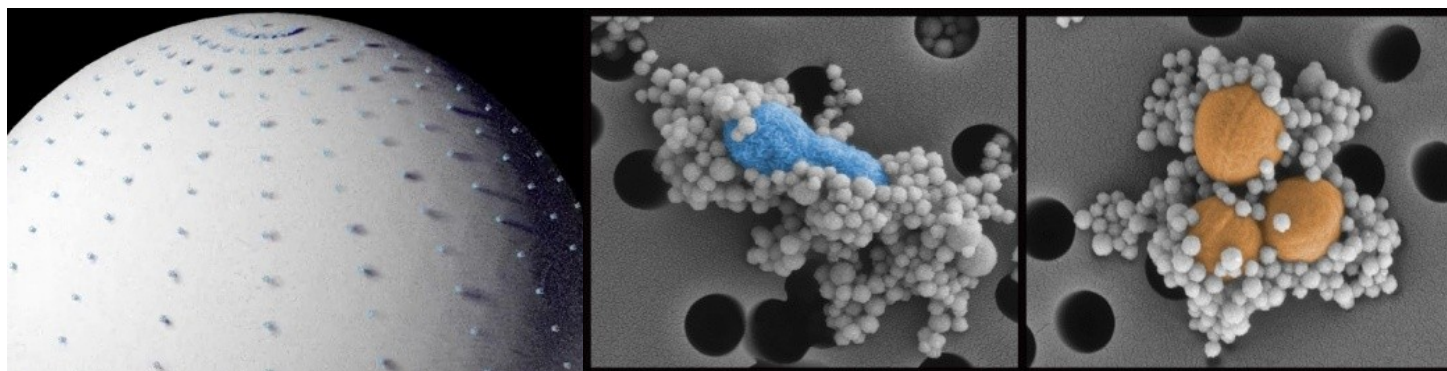
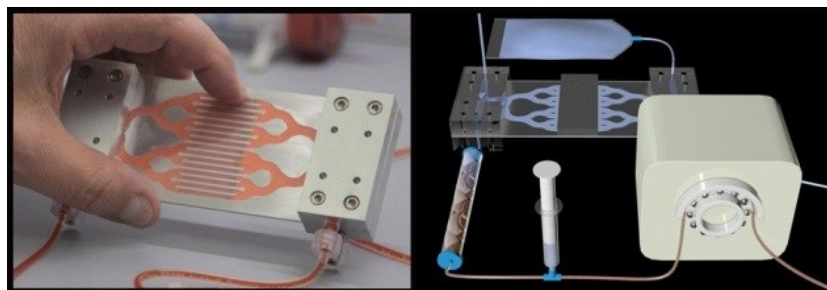


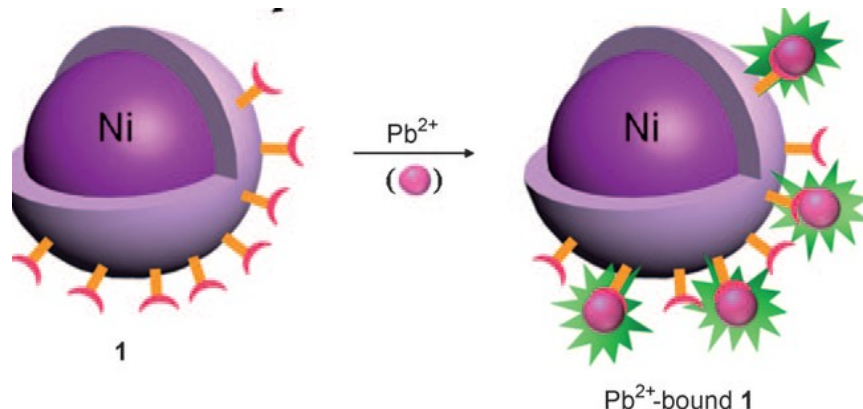
foto: Founding Director Don Ingber, Senior Staff Scientist Michael Suter



Magnetické nanočástice - detoxikace

- V případě otravy se nanočástice vstříknou do krevního oběhu, kde "sesbírají" toxické látky – pomocí specifické vazby skrze povrchovou úpravu nanočástic. Krev následně projde speciálně upraveným dialyzačním přístrojem, který z ní pomocí magnetu odstraní nanočástice i s toxickou látkou. Vedlejší účinky takové terapie údajně nehrozí. Silné magnetické pole podle dřívějších studií nemá na lidskou krev negativní efekt, a to i přesto, že krevní barvivo hemoglobin obsahuje ionty železa.

A Selective Fluoroionophore Based on BODIPY-functionalized Magnetic Silica Nanoparticles: Removal of Pb²⁺ from Human Blood, Hye Young Lee, Doo Ri Bae, Ji Chan Park, Hyunjoon Song, Won Seok Han, and Jong Hwa Jung, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1239–1243



Scheme 1. BODIPY-functionalized magnetic silica nanoparticles
1.

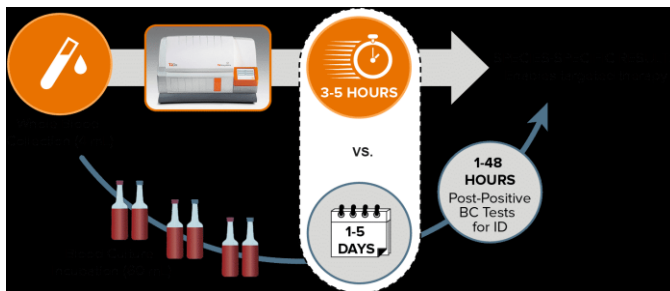
Experimentálně ověřený postup pro odstranění iontů olova pomocí magnetických nanočástic

Magnetické nanočástice

- **Přístroj T2 Biosystems T2Dx Instrument**

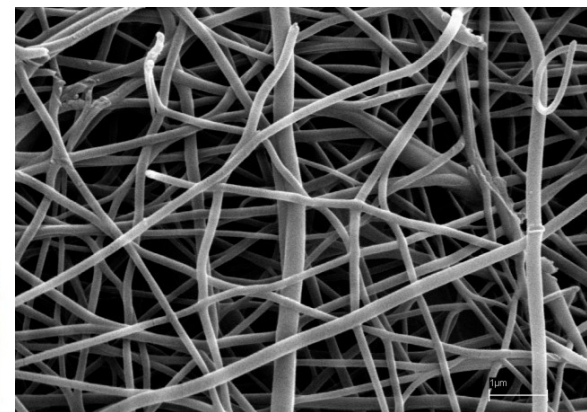
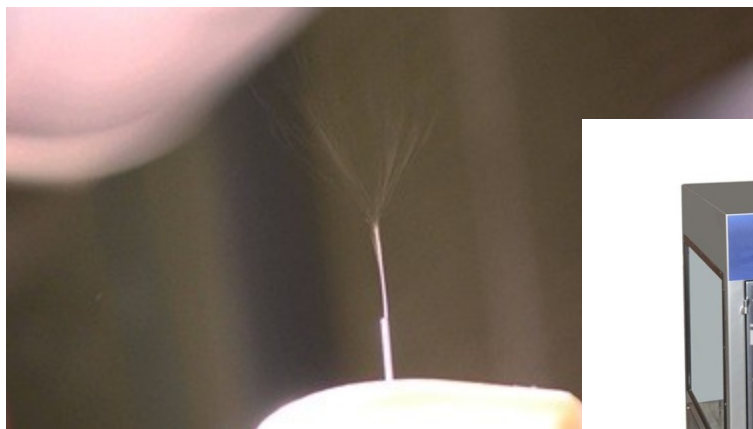
Funkce – detektor bakterií a hub způsobujících sepse organismu

- proběhne PCR reakce, čímž se namnoží antigeny patogenů
- do vzorku se přidají superparamagnetické nanočástice nesené molekulami, které se vážou na hledané antigeny
- když je antigen přítomen, komplexy antigen-molekula se shlukují
- shluky obsahující NPS ovlivňují transversální (spin-spin) relaxační čas T2 jader H v molekulách vody (NMR)
- Rychlost, velká citlivost



Nanovlákná

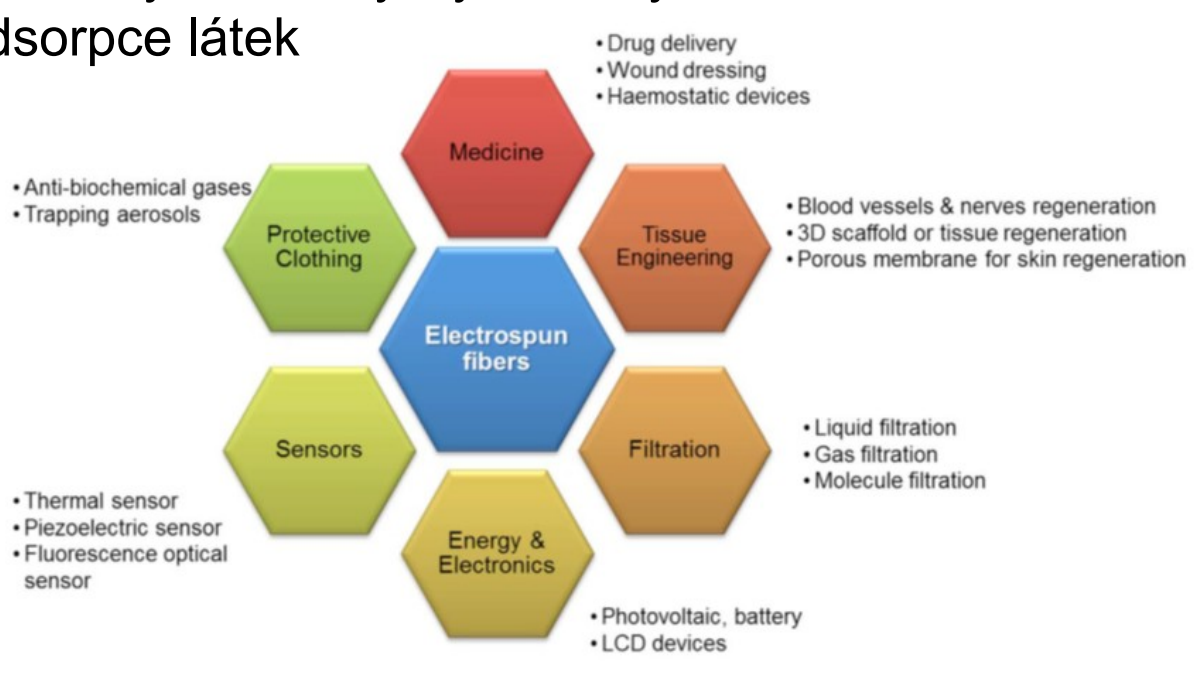
- Rozměrově desítky až stovky nanometrů v průměru
- Výroba – nejčastěji elektrohydrodynamickou atomizací roztoku polymeru – např. poly-caprolacton (biodegradabilní), chitosan, fibrogen, polyvinylalkohol, ... – (přístroj electrospinner)
- Možnost „uzavírání“ dalších látek a molekul do nitra nanovlákná -funkcionalizace



Nanovláka

Aplikace:

- 3D kultivační prostředí buněk in vitro
- Buněčný „scaffold“ – náhrada tkáně – např. kosti, cévy, chrupavky – biodegradabilní, biokompatibilní
- Obvazový a krycí materiál – „dopování“ antibakteriálními látkami (nanoAg), růstovými faktory, cytostatiky
- Filtrace, adsorpce látek
- ...

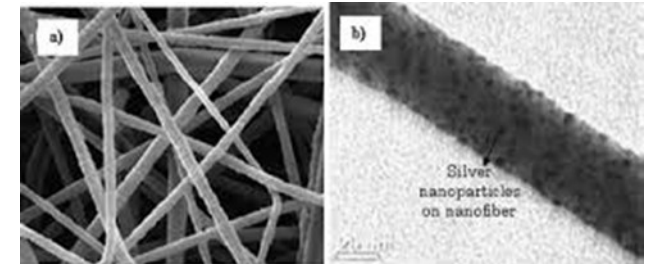




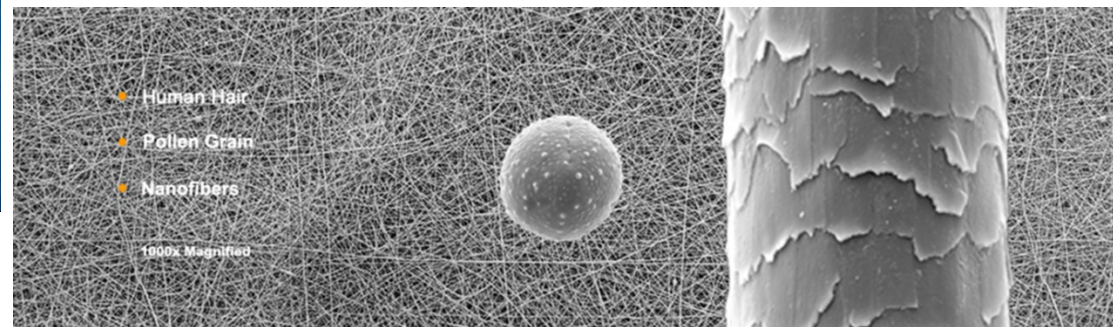
Nanovláknová náhrada prudušnice



Krycí materiál



Antibakteriální úprava nanoAg



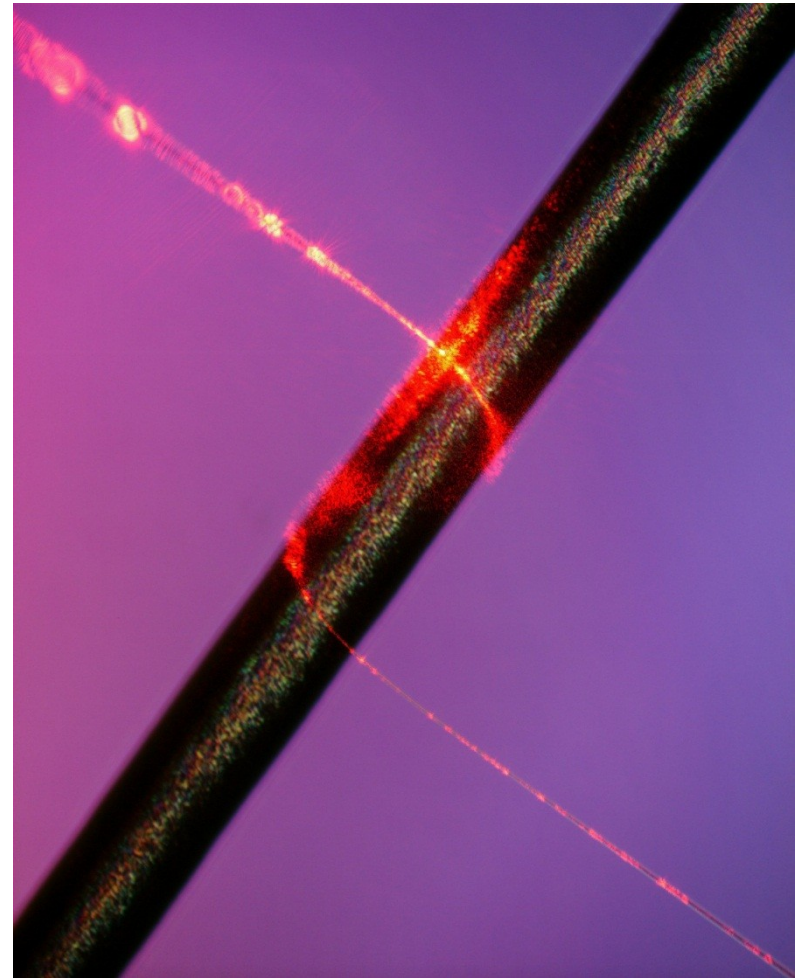
Electrospun nanofibers in energy and environmental applications, 2008

<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/articles/biowire/spring-2012/synthetic-nanofiber-trachea.jpg>

<http://nanofiberveterinary.com/Images/products-wounds/a.png>

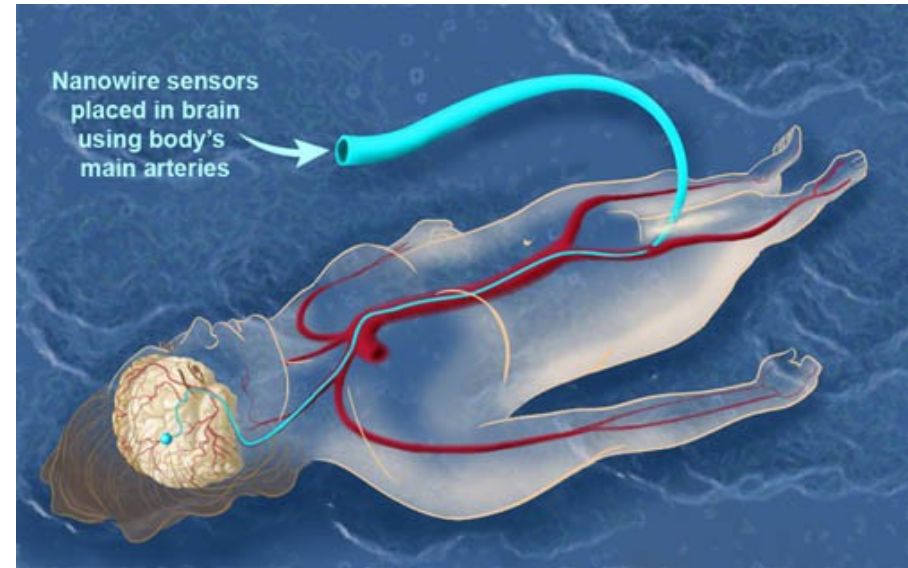
Optická nanovláčna

- Nanovláčno je vlákno o průměru řádově v nm (5-500).
- Na obrázku: Světlovodné křemenné nanovláčno ovíjející se kolem vlasu vypadá jako světelný paprsek. Nanovláčna jsou pružná a mohou být tenčí než 50 nm, tisíckrát tenčí než vlas.
- Jsou mnohem tenčí než nejmenší krevní kapiláry. To znamená, že nanovláčna 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.



Nanovlákná: Lékařské aplikace – Vyšetřování a terapie mozku (fantazie)

- 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.



Nanovlákná: Lékařské aplikace – Molekulární čidlo znečištění prostředí

- Ve srovnání s běžným optickým vláknem, které se jeví jako slabě stejnoměrně svítící čára, nanovlákná 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).

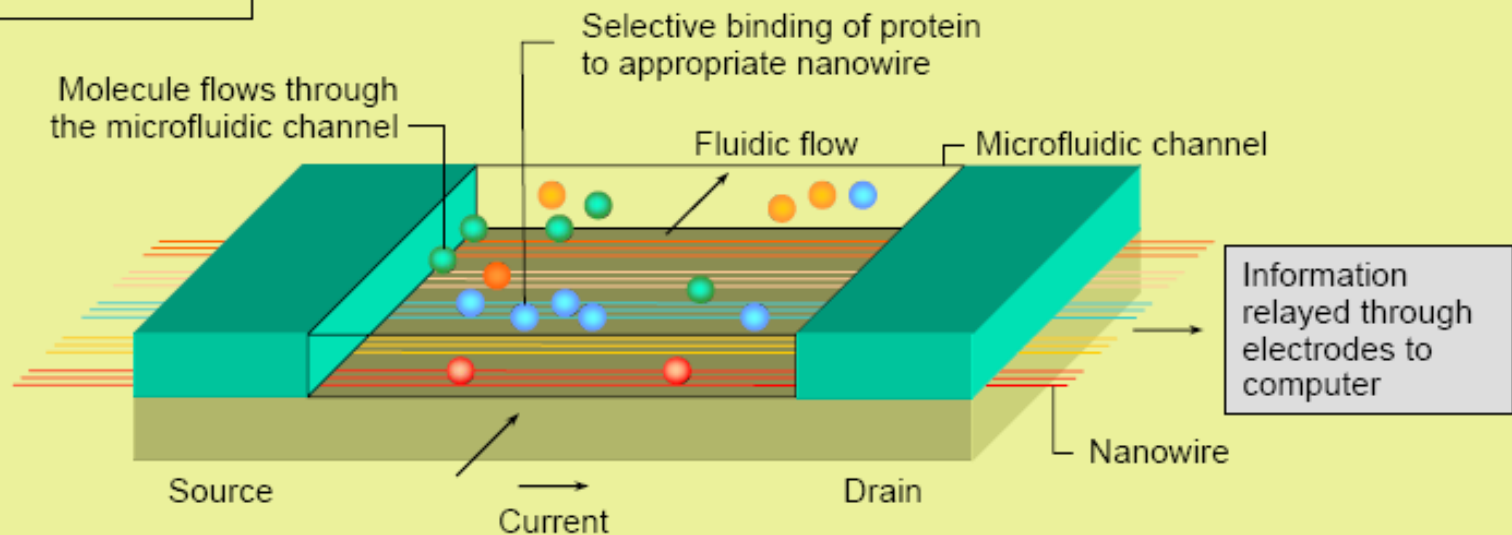
Nanovláčna: medicínské aplikace: biomolekulární senzor

Silicon nanowire-based field-effect transistor

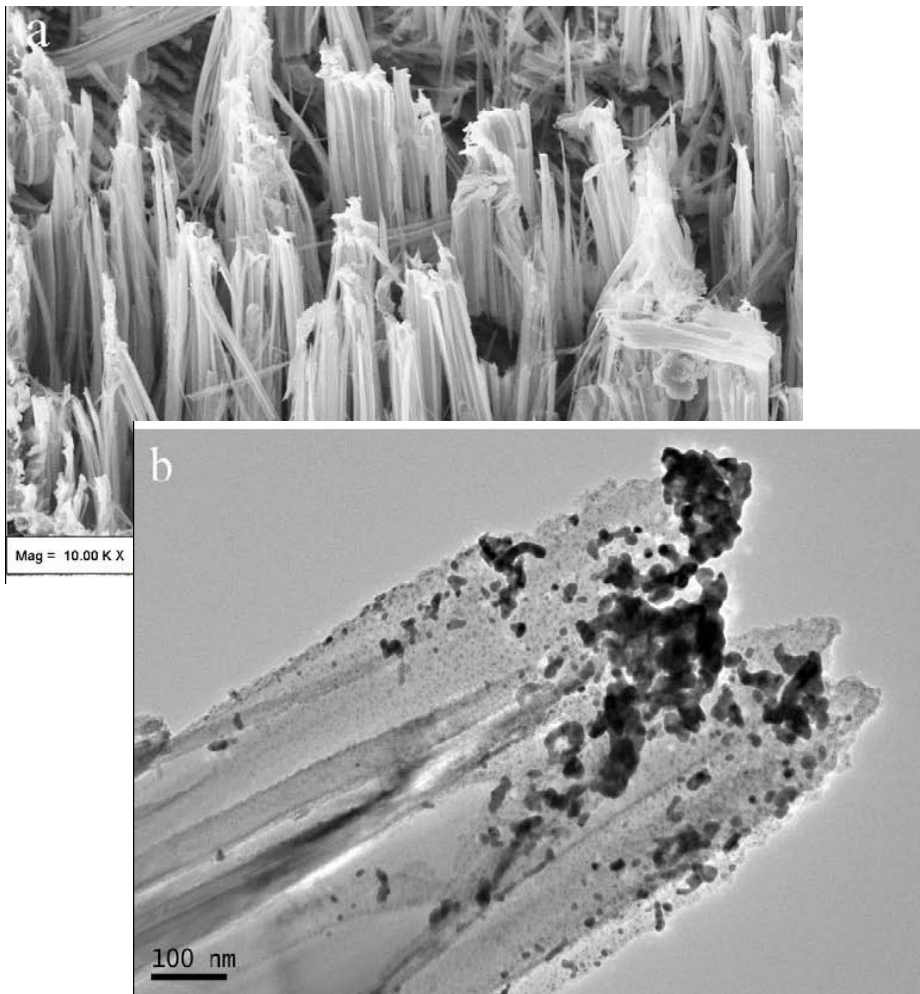
Electrical detection technology

Roszek et al.
Medical Nanotechnology

Applications:
Virus detection
Cancer markers
Cystic fibrosis



Nanovláknna: medicínské aplikace: biomolekulární senzor



obr. a,b - povrch elektrod v podobě křemíkových nanovláken - vodičů, které jsou na povrchu modifikovány nanočásticemi zlata – výsledkem je voltametrický senzor s vysokou sorpční schopností (velká aktivní plocha v poměru k velikosti senzoru) a vysokou hodnotou vodivosti (v citované práci použito senzoru k detekci sérového albuminu)

Shancheng Yan et al, A novel biosensor based on gold nanoparticles modified silicon nanowire arrays, *Journal of Electroanalytical Chemistry* 641 (2010) 136–140

Nanovlákná: medicínské aplikace: biomolekulární senzor

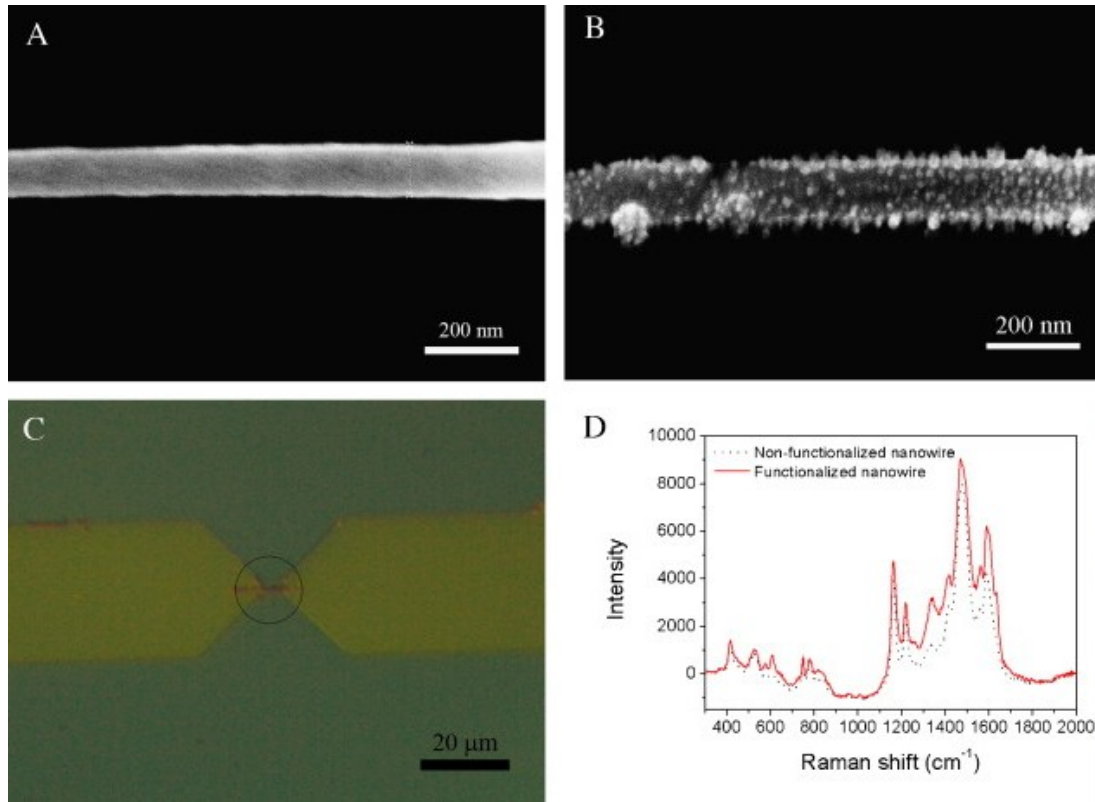


Fig. 1. (A) SEM obraz nemodifikovaného polyanilínového (PANI) nanovlákná (B) SEM obraz modifikovaného PANI nanovlákná IgG protilátkou. (C) Modifikované PANI nanovlákná protilátkou IgG značený fluorescenční sondou Texas Red (v kroužku). (D) Srovnání Ramanova spektra před a po modifikaci PANI nanovlákná

Biosenzor pro immunoglobulin G (IgG) and myoglobin (Myo) (cardiac biomarkry) tvořený polyanilínovým nanovláknem s protilátkami na svém povrchu proti IgG a Myo. Navázáním IgG či Myo dochází k změně elektrických vlastností tohoto senzoru (změna konduktance).

Innam Lee et al., Highly sensitive single polyaniline nanowire biosensor for the detection of immunoglobulin G and myoglobin, *Biosensors and Bioelectronics*, 26, 2011, p 3297-3302

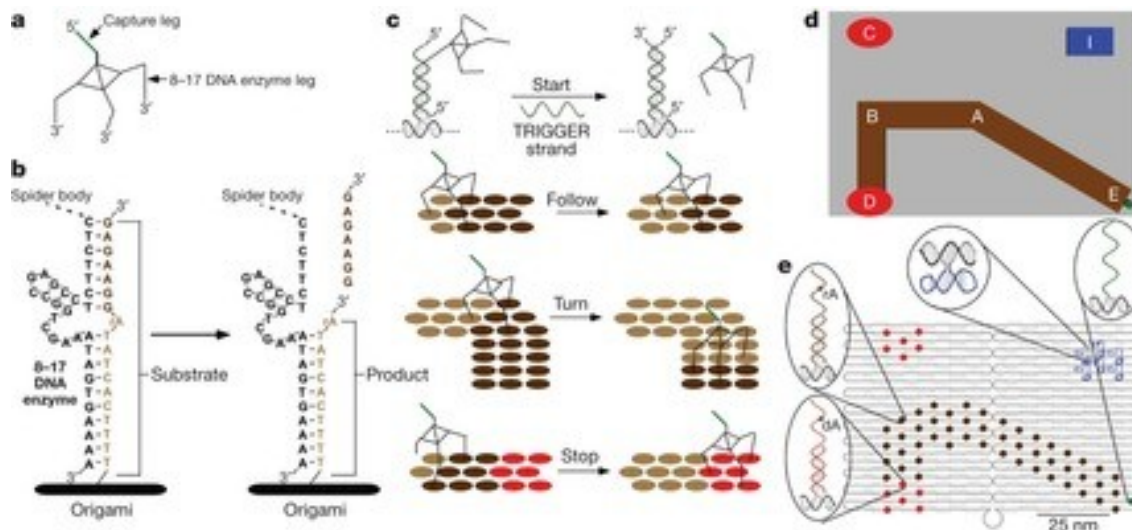
Robotický nanosvět

nanorobotika na bázi DNA

Nature 2010 - Molecular robots guided by prescriptive landscapes – Lund et al.

Autoři práce představili „nanopavouka“ z proteinu a DNA, který se dokáže pohybovat po trase předem naprogramované pomocí krátkých řetězců ss DNA.

Nanopavouk má tělo z bílkoviny streptavidin. Přes biotin (vitamin H) jsou k němu navázány čtyři krátké jednovláknové úseky DNA/enzym, celková velikost nanopavouka 4 nm. Trajektorie dána kompatibilitou ss DNA řetězců podložky a ss DNA řetězců tvořících „končetiny“. Je tedy řízen povelů: „start“, „změň směr“ a „stop“

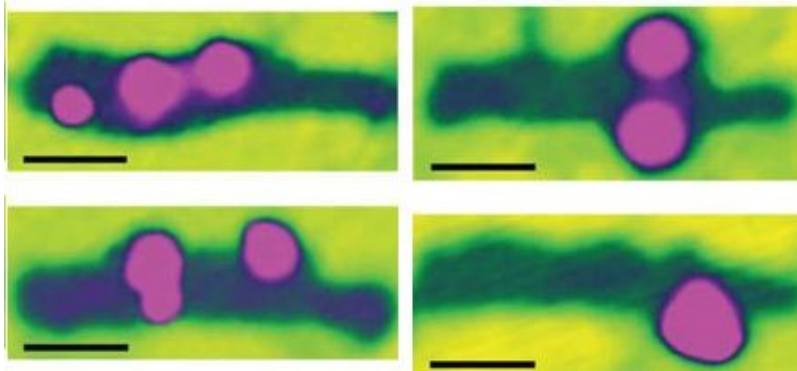


Robotický nanosvět

nanorobotika na bázi DNA

***Nature 2010 - A proximity-based programmable DNA nanoscale assembly line
- Hongzhou et al***

Veřejnosti byl autory představen nanorobot (obdoba předešlého „nanopavouka“), realizovaný zkomponováním tří různých DNA struktur. Jeho jedinečnost spočívá v schopnosti přemístit z předem daného místa na předem dané místo až tři nanočástice zlata. Ke svému pohybu opět potřebuje matici sestavenou z úseků ss DNA. Vzdálenost, kterou se tomuto kráčejícímu nanonosiči dosud podařilo překonat, nepřesáhla 200 nm.



DNA přepravník – snímky z rastrovacího mikroskopu sledují pohyb zlatých nanočástic, které po předem naprogramované trase přepravuje miliontiny milimetru drobný kráčející nanorobot. Černá úsečka představuje měrku 50 nm.

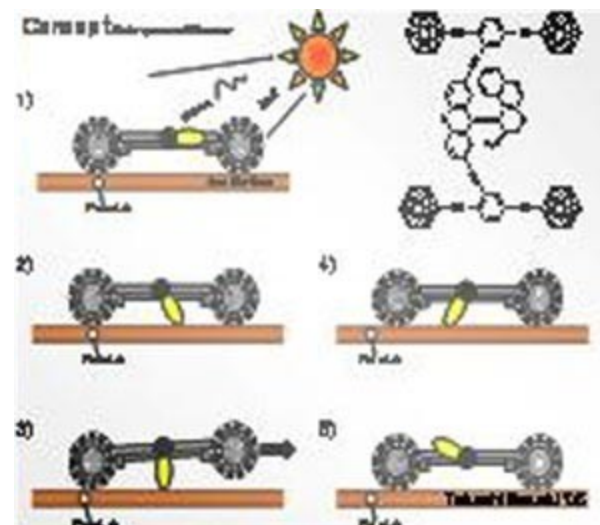
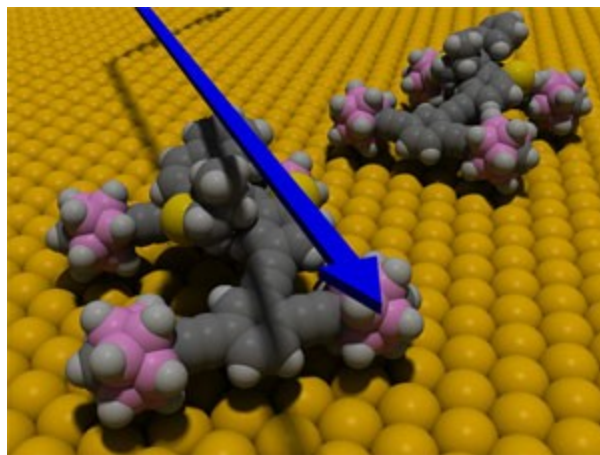
Robotický nanosvět

nanorobotika na bázi organických molekul

Velikost molekuly „nanoauta“ jsou necelé 4 nm, „kola“ jsou tvořena molekulami p-karboranu, „motor“ kombinací benzenových jader. Při ozáření elektromagnetickou vlnou dojde k jejímu pohlčení centrální molekulou a tato začne rotovat a odrážet a postrkovat po podložce celé „nanoauto“.

Údajná rychlost pohybu je 2 nm za minutu.

www.newscientist.com



Princip pohybu nanoauta (Rice University)

Robotický nanosvět

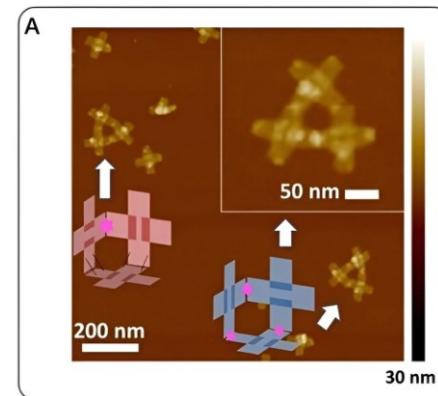
DNA-folding nanorobots can manufacture limitless copies of themselves, Zhou, Chaikin at al,
Science Robotics, 6 Dec 2023, Vol 8, Issue 85

DNA nanoroboti mohou „donekonečna“ replikovat sami sebe

„Mezinárodní tým odborníků postavil nového programovatelného nanorobota, kterého tvoří celkem 4 řetězce DNA. Tento nanorobot, jehož velikost je pouhých 100 nanometrů, dokáže sbírat z okolního prostředí kusy DNA a vyrábět z nich nové nanoroboty, včetně svých vlastních kopií.“

„Kolem podobných nanobotů se objevují velká očekávání. Mohli by vyrábět léky, enzymy a další potřebné látky, ideálně uvnitř buněk v těle. Chaikin a spol. zdůrazňují, že tyto nanostrojky mohou plně replikovat sami sebe, včetně 3D struktury a funkce.“

„Noví DNA nanoroboti nejsou zcela samostatní ani soběstační. Jsou sice „programovatelní,“ ale zároveň reagují na okolní teplotu prostředí ovládanou vnějšími faktory. Ke „svažení“ kusů DNA při výrobě potřebují UV záření a také řetězce DNA s přesnou sekvencí nukleotidů.“



Nanotechnologie v onkologii (1)

(NPO – Nano Particle Oncology)

Některé konkrétní z využívaných nanotechnologií v onkologii:

- Zapouzdřené zlaté nanočástice – zlaté nanočástice zapouzdřené např. polyaminoaminy. Modifikace pouzdra - na aminových skupinách obalu může být navázána např. kyselina listová. Tato má funkci zprostředkovatele cílené vazby na folátové receptory na buněčném povrchu některých nádorových buněk (např. epitelální karcinom). Využití – fototermická ablace
- Polymerové micely s cytostatikem – využití micel například jako nosičů cytostatik (adriamycin, doxorubicin), která jsou vázána v micelách pomocí pH senzitivních vazeb. Využití - cílené doručení a vyvázání léčiva lokální změnou pH
- Oxidy kovů – nanočástice, obsahující feromagnetickou látku po vystavení časově proměnnému magnetickému poli výrazně zvyšuje svoji teplotu (teplotní změna při mag. hysterezy) – terapie hypertermií
- Krystaly oxidu železa – zapouzdřené dextranem, na povrchu dextranového obalu modifikované peptidové řetězce, umožňující specifickou vazbu. Využití – onkologická diagnostika - kontrastní specificky se vážající látka pro MRI

Nanotechnologie v onkologii (2)

(NPO – Nano Particle Oncology)

Popis nanomateriálů využívaných v onkologii z strukturního a funkčního hlediska – tři hlavní složky:

- vlastní nanočástice
- komponenty dotvářející nanočástici a ovlivňující celkové chemické vlastnosti
- chemicky aktivní látky funkcionalizující nanočástici

Další možný popis složek z hlediska: molekulární struktury, biochemické aktivity, existencí vzájemných chemických vazeb, vzájemného prostorového uspořádání složek, tvaru a struktury, fáze (skupenství), fyzikálních a chemických vlastností, druhu aktivace/stimulace, druhu odpovědi/reakce na stimul

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.



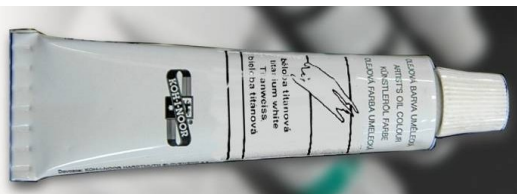
<http://www.nanotechproject.org/cpi/>

Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products, Weir A et al, Environ Sci Technol. 2012, 46

Průměrná dávka připadající na dospělého američana - 1 mg nano TiO₂ na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

Přibližně 5000 tun (5 000 000 kg) nano TiO₂ bylo použito v prostředcích pro osobní péči v roce 2010.

Titanová běloba aneb E 171, průměrný člověk 80 kg * 365 dní * 1 mg = 29 200 mg = 29,2 g TiO₂ (jedna kostka cukru cca 10 g, lžička mouky cca 7 g)



TITANOVÁ BĚLOBA KA-100

Oxid titaničitý (Anatas) typ KA 100 (výrobce Scheruhn Industrie Mineralien)

Klasifikace: ISO 5911:1977

Titanová běloba je bílý jemný prášek bez zápachu. Titanová běloba A 01 je nemikronizovaný, nemodifikovaný, povrchově neupravený anatasový pigment. Titanová běloba je nejedovatá.

Použití:

- Pro výrobu vnitřních, na vzduchu schnoucích nátěrových hmot, vodních i nevodných systémů.
- Pro výrobu základních i podlahových barev.
- K přímému plnění papíroviny a stavebních materiálů.
- Při výrobě plastových hmot, pro výrobu podlahových krytin.

Kvalitativní a fyzikální parametry:

Obsah TiO ₂	min. 98,5%
Vlhkost při 105 °C	max. 0,4%
Zbytek na síti(0,045 mm)	max. 0,05%
Spotřeba oleje	max. 22g/100g
pH vodného výluhu	— 6,5-8,0
Jasnost	min. 98%

Balení:

papírové pytle 25 kg netto, na paletě 1000kg

Země původu suroviny:

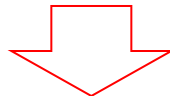
Čína

EU ...například...

- KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,
s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na články 152 a 153 této smlouvy vydala rozhodnutí komise 2008/721/ES o zřízení poradní struktury vědeckých výborů a odborníků v oblasti bezpečnosti spotřebitele, veřejného zdraví a životního prostředí

Zřízeny tři vědecké výbory:

- Vědecký výbor pro spotřební zboží (VVSZ),
- Vědecký výbor pro zdravotní a environmentální rizika (VVZER)
- **Vědecký výbor pro vznikající a nově zjištěná zdravotní rizika (VVVNZZR).**



- Poskytuje stanoviska v otázkách vznikajících nebo nově zjištěných zdravotních a environmentálních rizik a v obecných, komplexních nebo multidisciplinárních otázkách vyžadujících souhrnné posouzení rizik pro bezpečnost spotřebitele nebo veřejné zdraví, jakož i v souvisejících otázkách, kterými se nezabývají jiné subjekty Společenství pro posouzení rizik. **nanotechnologie**....

Oblast nanotechnologií legislativně v souladu s EU řešena např. :

Parlament České republiky, POSLANECKÁ SNĚMOVNA, 2008, 5. volební období, 294.

USNESENÍ výboru pro evropské záležitosti ze 40. schůze konané dne 6. listopadu 2008 ke Sdělení Komise Evropskému parlamentu, Radě a Evropskému hospodářskému a sociálnímu výboru – regulační aspekty nanomateriálů /kód dokumentu 11010/08, KOM(2008) 366 v konečném znění/ ...mimo jiné říká že ...**V ČR neexistuje národní program pro nanotechnologie a jejich využívání. Největším programem v této oblasti je výzkumný program Nanotechnologie pro společnost, který byl schválen usnesením vlády ČR č. 1006 ze dne 17. srpna 2005 na období 2006 – 2012 a který je realizován na půdě Akademie věd ČR. ...**

EU



Usnesení Evropského parlamentu ze dne 24. dubna 2009 o regulačních aspektech nanomateriálů (2008/2208(INI))



v znění usnesení... bod 25. ...domnívá se, že **je třeba zavčas vypracovat přísné etické pokyny, zejména pokud jde o nanomedicínu**, které by se týkaly např. práva na soukromí, svobodného a informovaného souhlasu či neterapeutických zásahů prováděných na lidském těle, avšak zároveň je třeba podpořit tuto perspektivní mezioborovou oblast, která uplatňuje průlomové technologie, jako jsou molekulární zobrazování a diagnostika, což může velmi výrazně napomoci včasnému stanovení diagnózy a inteligentní a účinné léčbě mnoha chorob; žádá Evropskou skupinu pro etiku ve vědě a nových technologiích o vydání stanoviska na toto téma, v němž naváže na své stanovisko č. 21 ze dne 17. ledna 2007 o etických aspektech nanomedicíny a přihlédne k etickému názoru, jež uveřejnily subjekty zabývající se etikou v jednotlivých členských státech EU, a k práci vynaložené mezinárodními organizacemi jako např. UNESCO;

Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics

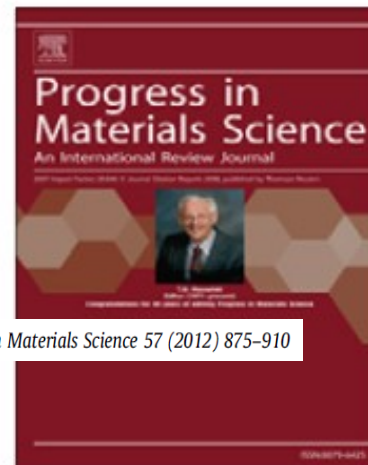
Albert Mihranyan*, Natalia Ferraz, Maria Strømme*

Nanotechnology and Functional Materials, Department of Engineering Sciences, Uppsala University, Box 534, 75121 Uppsala, Sweden

Table 2

Examples of nanomaterials currently marketed as cosmetic products.

Class	Material	Action	Product example
Active Metals and metal oxides	Arbutin	Whitening	Nano Bright™
	ZnO	Sunscreen	ZinClear-IM™
	Ag	Antibacterial	GNS Nanogist; Susie-K Nano Beauty Soap
	Fe _x O _y	Concealer	Mineral foundation
	Au	Conjugated silk microfiber	Chantecaille Nano Gold Energizing Cream; Nanorama
	Pt/Ag	Absorptive NP	Platinum Silver Nanocolloid Milky Essence
	ZnO/Ti _x O _y	Concealer	Face Brushes™ After Glow Brush and Brush Colores; Sunforgettable™
	Ti _x O _y	Sunscreen	Soltan®
	Al/Al ₂ O ₃	Concealer	Alusion™
	Ag/Ti/Ti _x O _y	Hair care	Nano Weight Pro 1800
Carbon	Fullerenes	Free radical inhibition	Zelens®; Radical Sponge®
	Fullerosomes	Free radical inhibition	Sircuit®
Nanoclays and silica	SiO ₂	Tightens skin, delivery of active ingredients	LEOREX®; Rénergie®
	SiO ₂ /Me _x O _y	Sunscreen	Eusolex® UV Pearls
	Mica/ZnO/ Ti _x O _y		Dual Finish Pressed Compacts
Vesicular lipid nanocarriers	Liposomes, ceramides, nanoemulsions	Delivery of active ingredients	Revitalift®; Lyphazome®; Celazome®; Psorinel Lotion; Hydra Zen®
		Ethosomes	anti-cellulite
Solid lipid nanoparticiles	Solid lipids	Delivery of active ingredients	Lipopearl™; Nanopearl™
	Wax	Hair styling	Pureology®
	Solid lipids	Delivery of active ingredients	Swiss Cellular™ White Illuminating Eye Essence; Olivenöl™ Anti Falten Pflege; IOPE™ Super Vital Cream; SURMER™ Creme Legere
Native and modified polymers	Modified polyaminoacids	Skincare	Collamin_G™
	Hyaluronic acid Collagene	Moisturiser Skincare	PowerMoist™ Nano Hyaluronic acid b̄m-ānē®
Synthetic polymers	Nanocapsules	Delivery of active ingredients	Primordiale Intense; Hydra Flash® Bronzer



Progress in Materials Science 57 (2012) 875-910

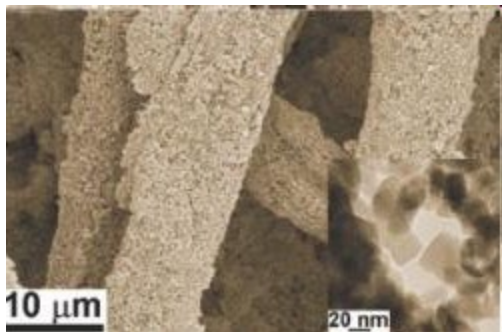
Zdravotní rizika ...například...

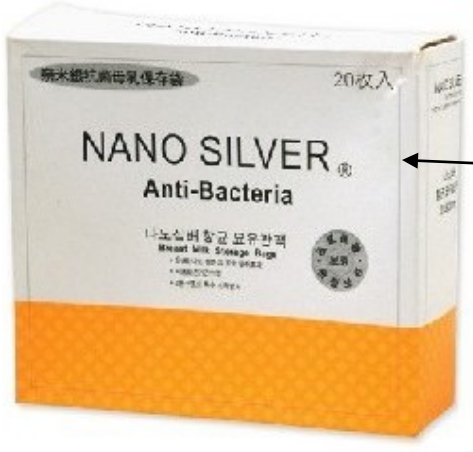
Silver nanoparticles as a safe preservative for use in cosmetics, Satoshi Kokura et al., Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 6 (2010) 570–574

Autoři této práce studovali účinky a působení stříbrných nanočástic v dermatologickém krému z hlediska baktericidního, fungicidního působení, jejich toxicity a průniku do tkáně.

Výsledek studie: „**In this study, the effects of recently synthesized Ag nanoparticles were investigated on microorganisms, along with the skin permeability and the cytotoxicity in human keratinocytes under UVB-irradiation. Ag nanoparticles were found to be verystable, showed sufficient preservation efficacy against mixed bacteria and mixed fungi, and did not penetrate normal human skin. Ag nanoparticles appear to be suitable for use as a preservative in cosmetics.**“

Jiná studie autorů **Gulson a Wright** (*Small Amounts of Zinc from Zinc Oxide Particles in Sunscreens Applied Outdoors Are Absorbed through Human Skin, Toxicological Sciences, Volume 118, 2010, 140-149*), zaměřená na opalovací krémy s krystaly **oxidu zinečnatého** (UV ochrana) ukazuje, že tyto nanočástice pronikají přes kůži do tkání organismu. Daná studie ale poukazuje na fakt, že při vhodných koncentracích nejsou tyto nanočástice pro organismus toxické (*Independent cytotoxic and inflammatory responses to zinc oxide nanoparticles in human monocytes and macrophages, Feltis et al., Nanotoxicology 1-9*), protože jsou v dostatečném množství organismem odstraňovány s dalšími metabolity.





Autoři:
Vladan Bernard

Obsahová spolupráce:
Vojtěch Mornstein

rev.: 2023