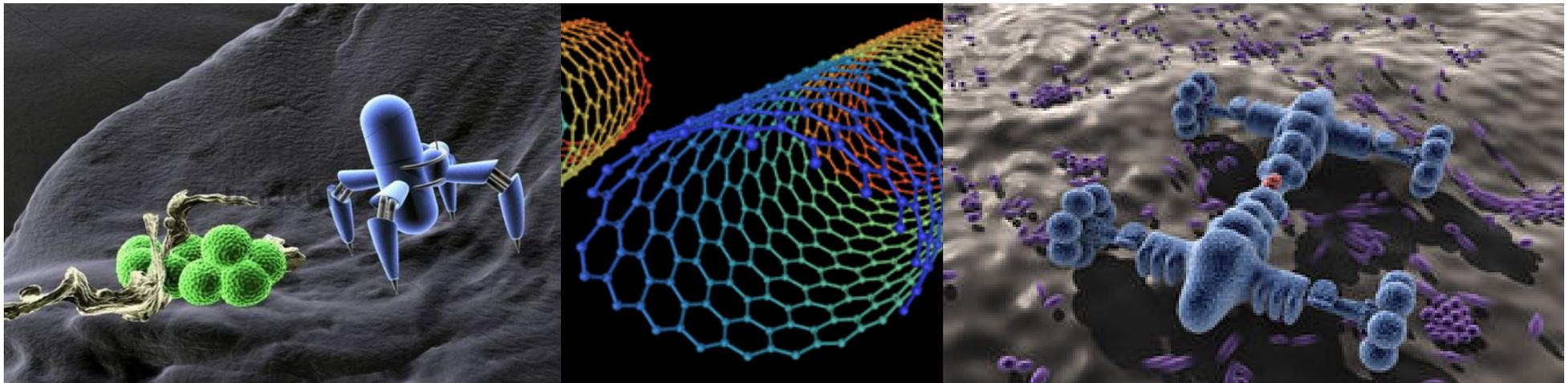


# Nanoteilchen in der Theranostik

Martin Frenz

Institut für Angewandte Physik, Universität Bern

frenz@iap.unibe.ch



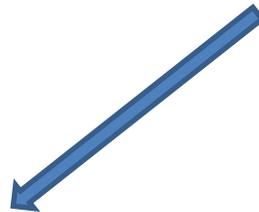
# Nanoteilchen in der Theranostik



«Nano» altgriechisch „nános“ = „Zwerg“



**Theranostik** = Diagnostik + Therapie



διάγνωσις, *diágnosis*

“Unterscheidung, Entscheidung”

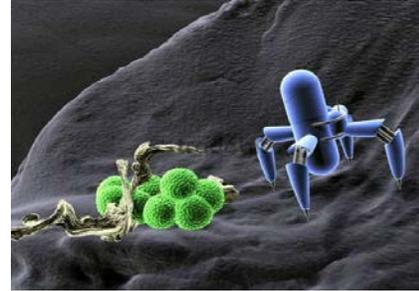
θεραπεία *therapeia*

„Dienst, Pflege, Heilung“

**erkenne und behandle**

# Nanoteilchen in der Theranostik

## ➤ Nanomedizin



## ➤ Diagnose + Therapie

- individualisierte Therapie auf molekularer Basis
- Therapie den spezifischen Bedürfnissen des Patienten anpassen
- Therapie ohne Nebenwirkungen

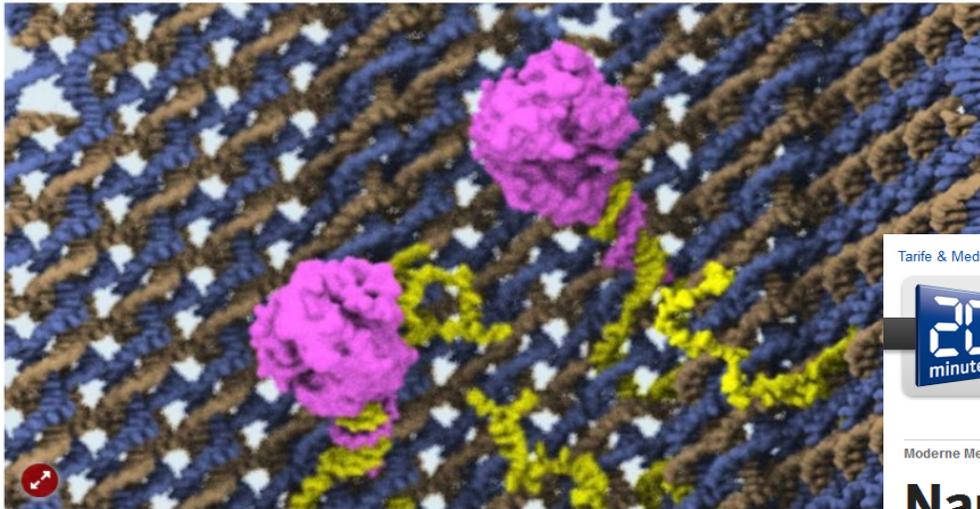


Nachrichten > Wissenschaft > Medizin > Krebs > Miniaturmaschine: DNA-Nanoroboter greift gezielt Krebszellen an

Miniaturmaschine

DNA-Nanoroboter greift gezielt Krebszellen an

Origami im Millionstel-Millimeter-Bereich: Wissenschaftler haben einen Nanoroboter entwickelt, der schädliche Zellen im menschlichen Körper aufspüren und zerstören soll. Der Laderaum des Gefährts ist mit speziellen Wirkstoffen bepackt.



Neue Zürcher Zeitung

Startseite

Mit neuartigen Objekten im Zwergformat zu präziseren Diagnosen und wirksameren Therapien

«Nano» – das Rezept für eine bessere Medizin?

von Interview: ni. / 21.5.2008

HOME » WISSENSCHAFT » Krebsbekämpfung: Wenn gesteuerte Nano-Roboter im Körper wandern

WISSENSCHAFT KREBSBEKÄMPFUNG

Wenn gesteuerte Nano-Roboter im Körper wandern

Von Harald Czycholl | Veröffentlicht am 30.01.2015 | Lesedauer: 6 Minuten



Tarife & Mediadaten E-Paper Friday Tillate Custom Images



de fir it

Zürich 13°

Schweiz Ausland Wirtschaft Sport People Entertainment Digital Wis

News Gam

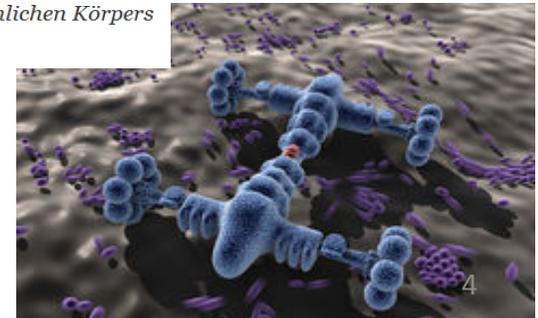
Ihre Story, Ihre Informationen, Ihr Hinweis? feedback@zominuten.ch

Moderne Medizin

08. April 2015 18:16; Akt: 08.04.2015 18:16

Nano-Roboter sollen in Körper gespritzt werden

Computer werden immer kleiner: Mini-PCs und Nano-Bots sind mittlerweile so klein, dass sie innerhalb des menschlichen Körpers agieren könnten.



# Was bedeutet Nano

- Nano ist ein Milliardstel ( $10^{-9}$ )
- Wie kann man sich einen Nanometer vorstellen?

➤ Ein Nanometer verhält sich zu einem Meter wie eine Haselnuss zur Erde.



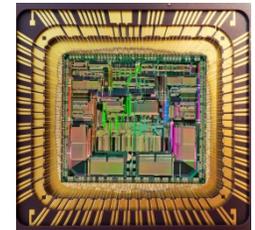
➤ Der Durchmesser eines menschlichen Haares beträgt etwa 50'000 Nanometer.



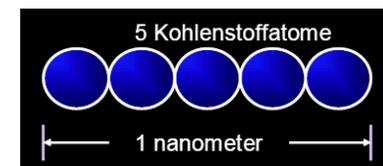
Haar



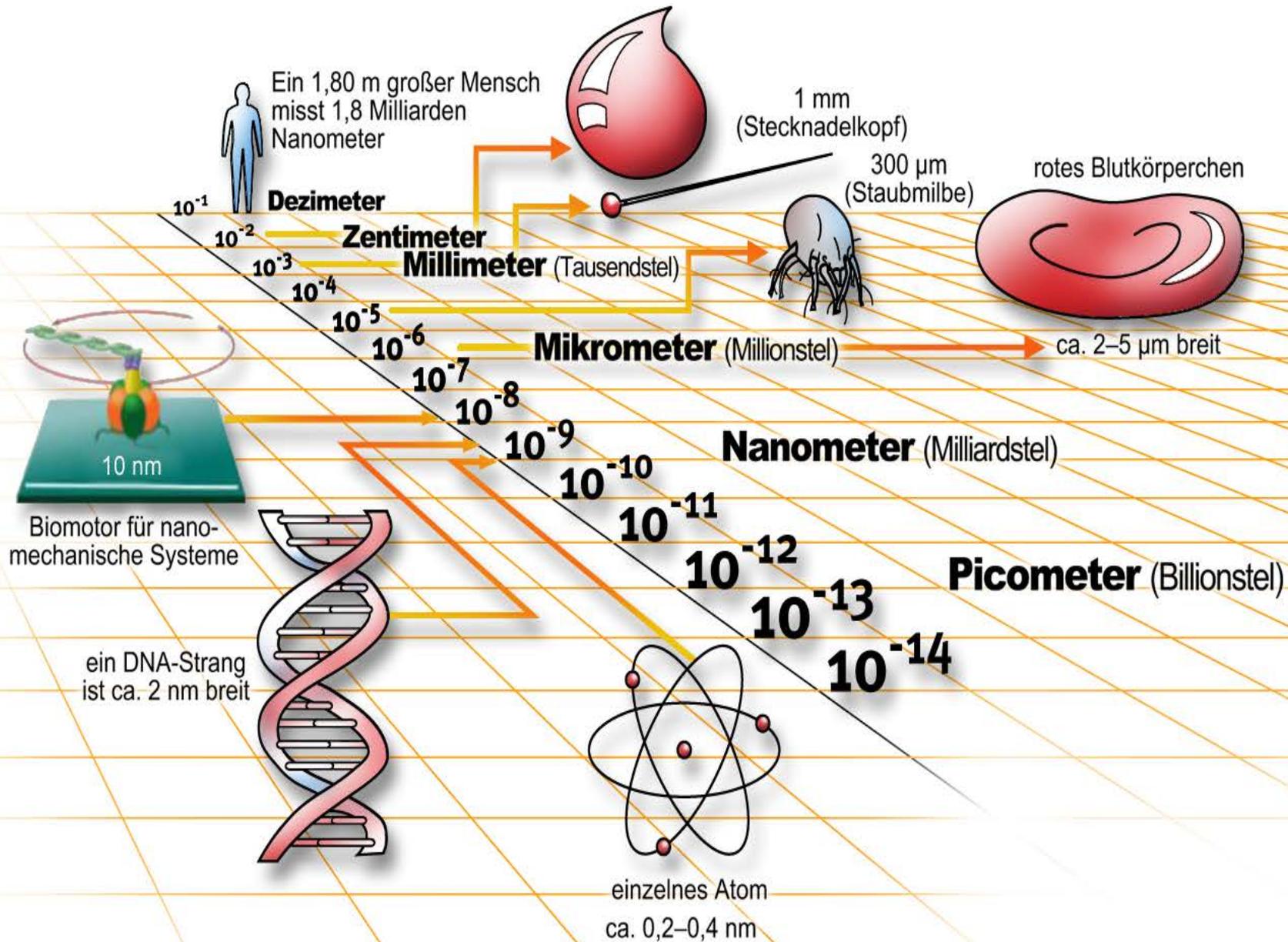
➤ Die kleinsten Schaltelemente von Mikroprozessoren sind heute zwischen 30 und 60 nm breit.



➤ Ein Nanometer hat ungefähr die Grösse von 5 gebundenen Kohlenstoffatomen



ca. 5 Millionen rote Blutkörperchen in einem Tropfen Blut



# Nanometer



Ein Bart eines Mannes wächst jede Sekunde einen **Nanometer**

Wenn eine Möve auf einem Öltanker landet, sinkt das Schiff um einen **Nanometer**



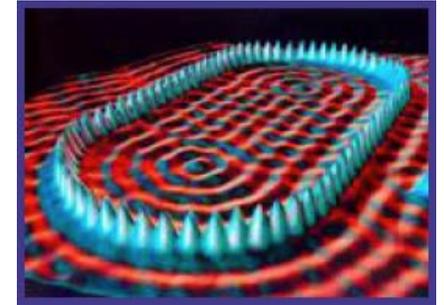
Spaziergänger macht pro Tag etwa 30 km



**Nanometer**-Mensch benötigt etwa 20 -25 Jahre

## Was ist „Nanotechnologie“ ?

1. Nanotechnologie befaßt sich mit Strukturen, die in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm sind.
2. Nanotechnologie macht sich charakteristische Effekte und Phänomene zunutze, die im Übergangsbereich zwischen atomarer und mesoskopischer (1 nm bis 1  $\mu$ m) Ebene auftreten.
3. Nanotechnologie bezeichnet die gezielte Herstellung und/oder Manipulation einzelner Nanostrukturen.
4. Für Atome und Moleküle gelten andere Gesetze als in unserer makroskopischen Welt, die Gesetze der Quantenphysik.



Fe auf Cu

## Was macht „nano“ interessant?

- Es gibt eine „kritische“ Größe, ab der bestimmte Materialien plötzlich andere Eigenschaften zeigen.
- „Hinreichend kleine Partikel eines Materials besitzen Eigenschaften, die von denen des Massivmaterials teilweise drastisch abweichen.“



Alu-Folie ist chemisch sehr stabil und  
darum wenig reaktionsfreudig



Alu-Nanopartikel verbrennen dagegen  
explosionsartig und werden als Raketen-  
treibstoff eingesetzt

# Gold-Nanopartikel

## Goldbarren



Grundlegende Veränderung der Farbe durch Veränderung der Partikelgrösse

a) Nanorods



50 nm

b) Nanoshells



140 nm

c) Nanocages



50 nm

aspect ratio  $\longrightarrow$



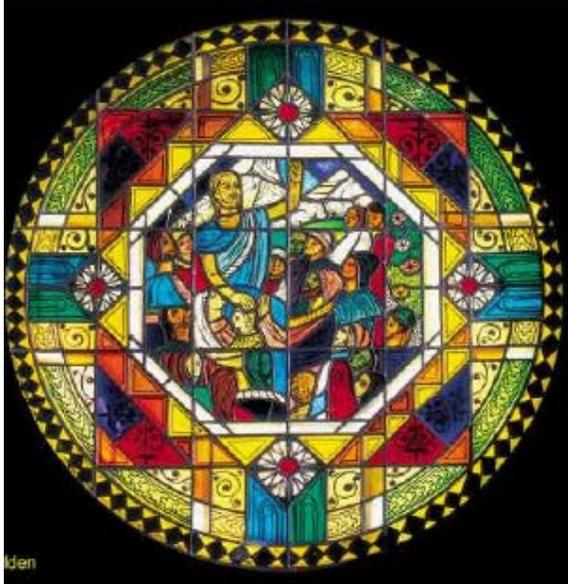
$\longleftarrow$  shell thickness



% gold  $\longrightarrow$



# Nano ist alt



Kirchenfenster

Silber → gelb  
Kupfer, Gold → rot

## Lycurgusbecher (4-ten Jahrhundert AD)

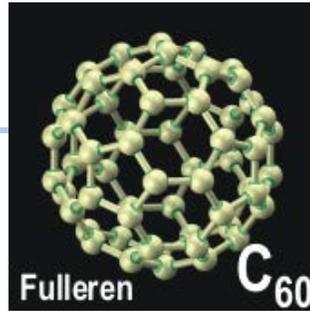


Von außen beleuchtet erscheint der Becher grün (Lichtstreuung). Von Innen beleuchtet jedoch leuchtet er Rot. Die rote Farbe ist auf einen geringen Anteil von kleinen Goldpartikeln zurückzuführen (ca. 40 Teile in einer Million), die im Glas enthalten sind und eine Absorptionslinie bei ungefähr 520 nm (grün) haben.

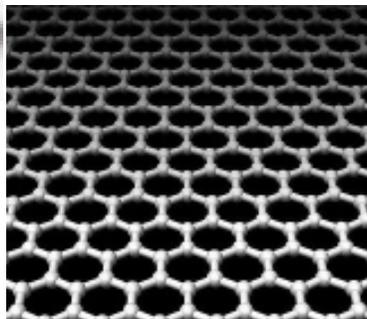
Metallische Nanopartikel werden in der Kunst seit dem 14-ten Jahrhundert BC verwendet. Älteste Funde sind aus Mesopotamien und Ägypten.

# Nanopartikel

Kroto, Smalley, Curl  
Nobelpreis 1996



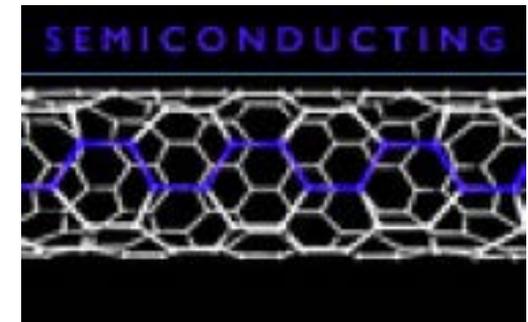
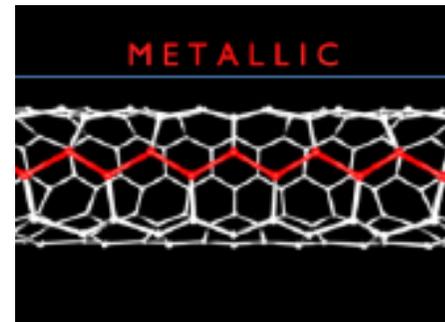
Graphiteebenen



Graphen ist spröde  
und nicht leitfähig



Kohlenstoffröhrchen sind wie gerollte  
Graphitebenen ... aber sie besitzen  
vollkommen andere Eigenschaften

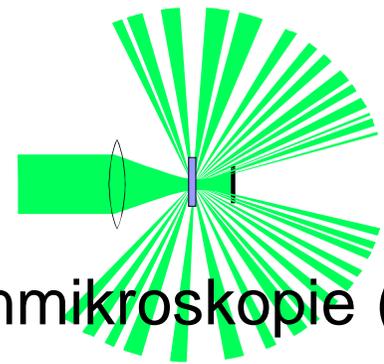


- metallische CNTs sind sehr gute Leiter (maximale Stromdichte:  $\approx 10^{13}$  A/m<sup>2</sup>)  
(Al oder Cu:  $\approx 10^{10}$  A/m<sup>2</sup>)
- CNTs haben das größte Elastizitätsmodul aller Materialien, sind also extrem steif  
 $E > 1000$  GPa ( $E_{\text{Holz}} = 1$  GPa,  $E_{\text{Stahl}} = 200$  GPa)
- Kohlenstoffnanoröhrchen sind viel härter als Stahl und dabei leichter

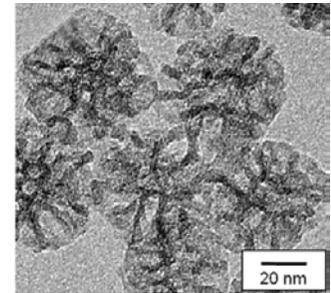
# Blick in die Nanowelt

## Messmethoden:

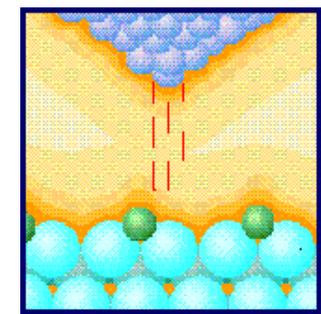
- Lichtstreuung
- Rasterelektronenmikroskopie (SEM)
- Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)
- Rastersondenmikroskopie
- Rastertunnelmikroskopie (RTM)
- Atomic Force Mikroskopie (AFM)
- Super Resolution Lichtmikroskopie (STED)
- .....



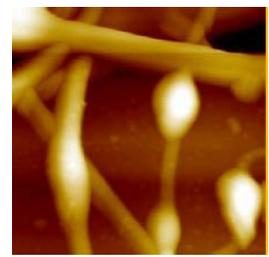
SEM



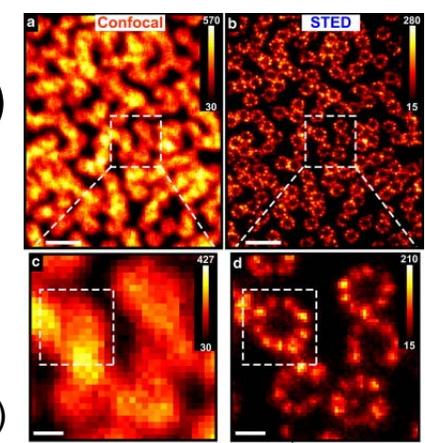
TEM



RTM



AFM



STED

STimulated Emission Depletion microscopy)

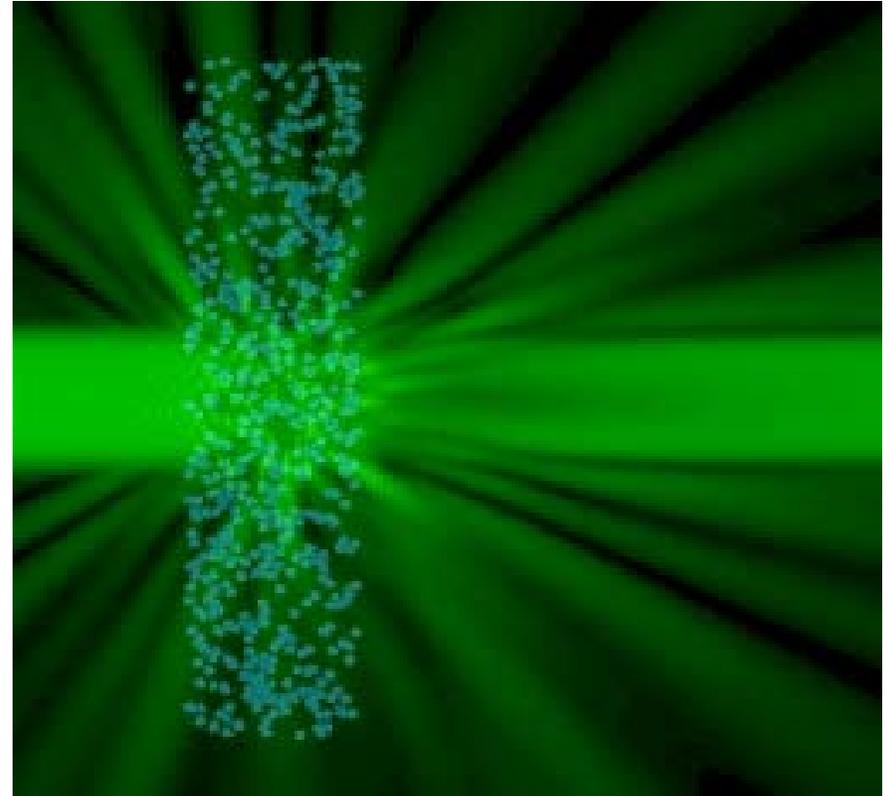
Tanzende Lichtfleckchen:

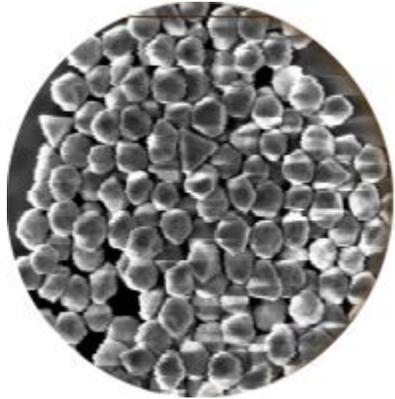
- Streuung des Laserlichtes an den einzelnen sich bewegenden Nanoteilchen
- Interferenz



Je schneller die Brownsche Bewegung der streuenden Teilchen, desto schneller tanzen die Lichtfleckchen.

Je **kleiner die Teilchen**, desto schneller ist ihre Brownsche Bewegung (Einstein 1905).





# Winzige Teile = mehr .....

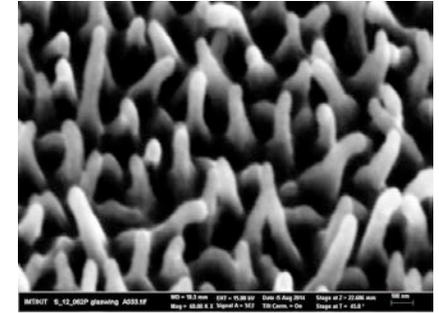
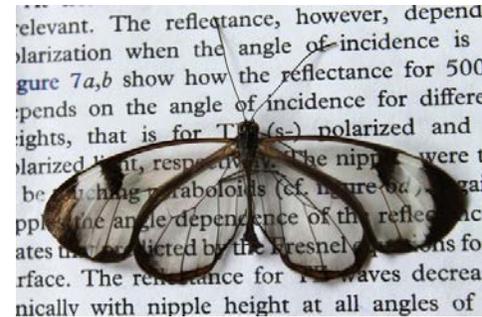
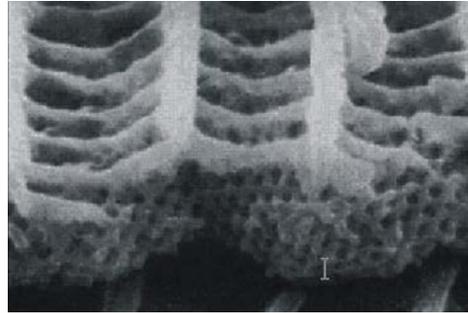
# Oberfläche

In einem Kubikzentimeter Material ist nur **jedes 10 Millionste** Atom an der Oberfläche, in einem Kubiknanometer hingegen sind **80%** der Atome an der Oberfläche und können reagieren!

## Mehr Oberfläche = mehr Reaktivität



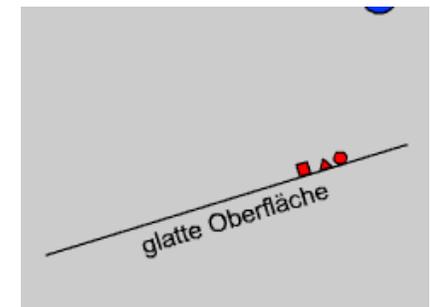
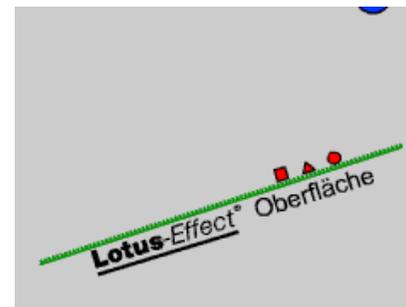
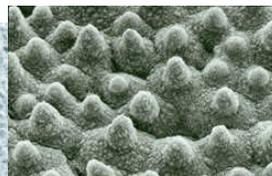
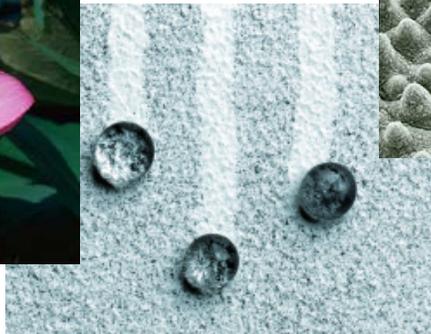
**Die Natur ist Spezialist im Herstellen von Nanostrukturen. Deshalb nutzen die WissenschaftlerInnen die Natur als Inspiration bei ihrer Forschung im Nanobereich.**



«Farbeindruck» beim Schmetterling entsteht durch eine nanostrukturierte Oberfläche

## Lotus-Effekt

Nanostrukturierte Oberflächen mit selbstreinigenden Eigenschaften

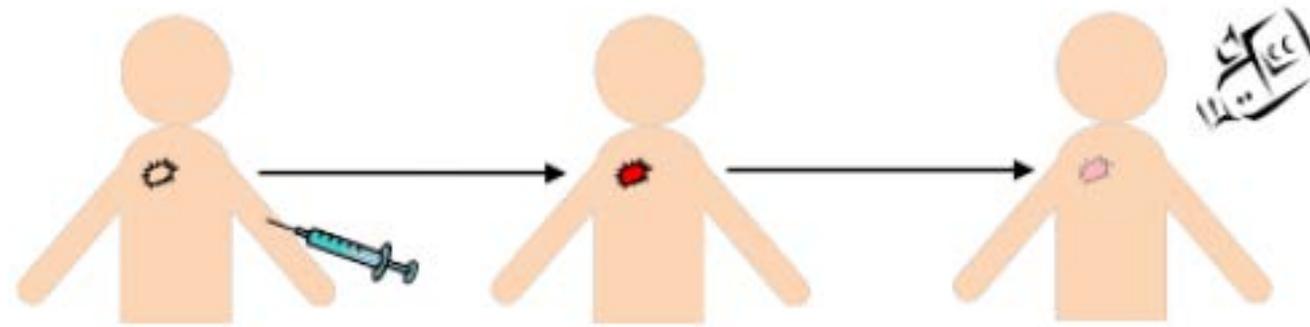


- Oberfläche mit Lotus-Effekt, vollständige Reinigung durch einen Wassertropfen
- Glatte, hydrophobe Oberfläche ("easy to clean"), Schmutz wird durch Wasser nur verlagert

## Tumor Diagnose und Behandlung

- heute:
- Diagnose wenn Tumor bereits sehr gross (→ Metastasen)
  - schwierig, gutartiges von bösartigem Tumorgewebe zu unterscheiden (→ Biopsie)
  - Therapie: Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie (→ Schädigung von gesundem Gewebe)
- morgen:
- Diagnose einzelner bösartiger Tumorzellen
  - Therapie auf zellulärer Ebene

**➔ Nano-Theranostik**

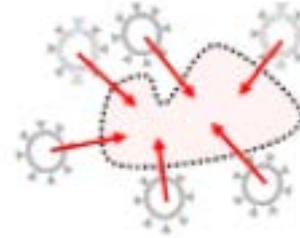
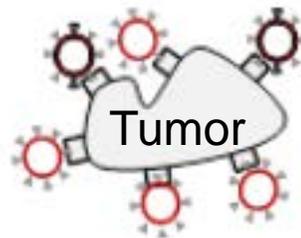
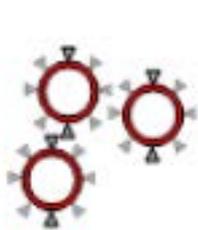


Bildgebung

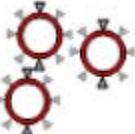
Nanoteilchen

Anreicherung

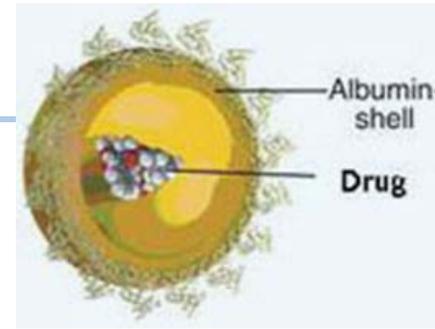
Diagnose und Therapie



 MRI, CT, PET, Ultraschall, Optoakustik, optische Tomographie, Endoskopie, .....

 Nanopartikel designed für hohen Kontrast (Diagnose) und hohe selektive Wirkung (Therapie)

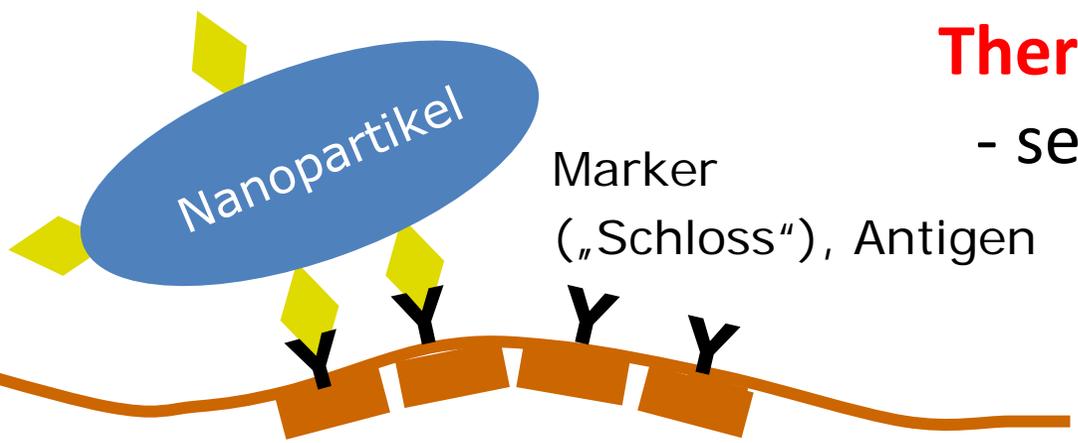
# Molekulare Selektivität



Nanopartikel

Gold NP, Eisen NP,  
Quantenpunkte (Dots),  
Nanokapsel

+  
Zielfindungsmolekül  
(„Schlüssel“)  
z.B. Antikörper



krankes Gewebe oder Krankheitserreger

## Diagnose

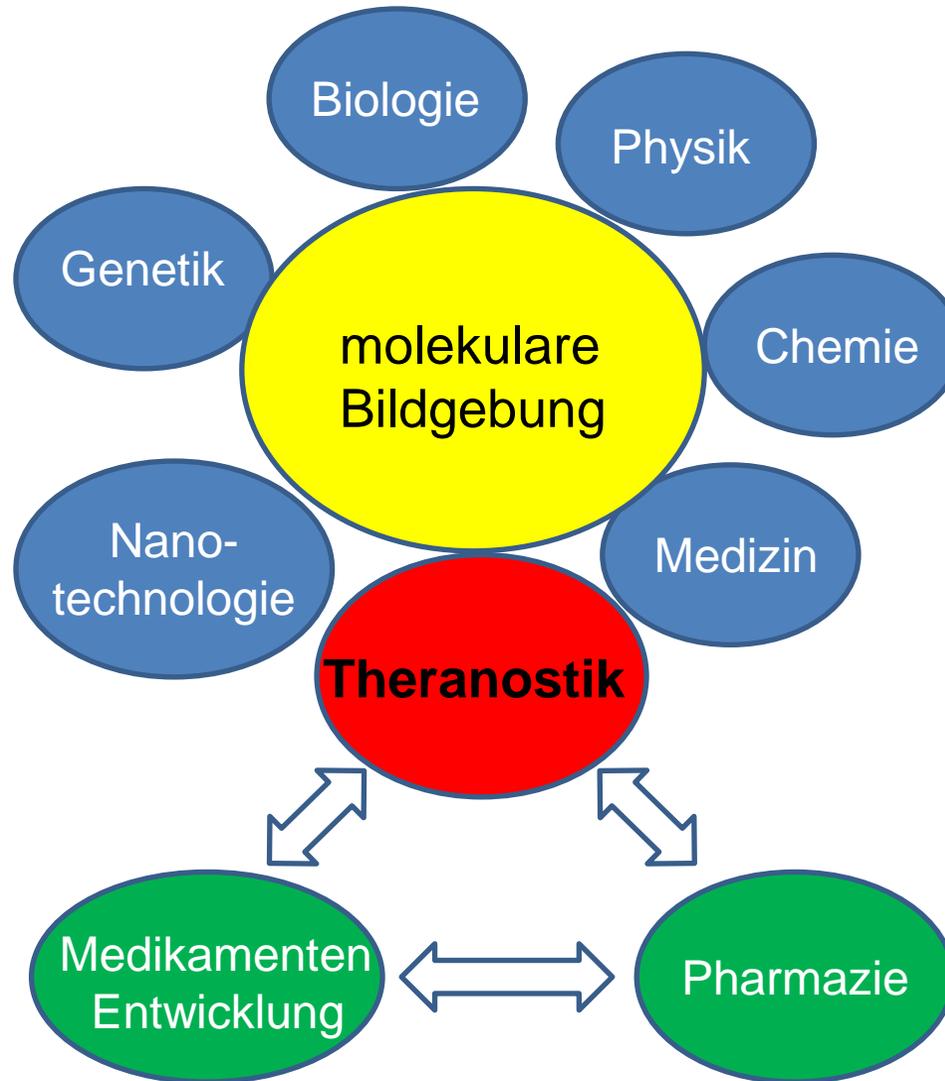
- Früherkennung
- Einzelzelle als Behandlungsziel

## Therapie

- selektive Zerstörung von Zellen
- Medikamentenfreisetzung
- Hyperthermie
- freie Radikale
- Strahlung

## Anforderungen an Nanopartikel:

- völlig ungiftig und biologisch abbaubar
- vom körpereigenen Immunsystem nicht als fremd erkennbar und bekämpft
- keine allergischen Reaktionen
- nicht krebserregend

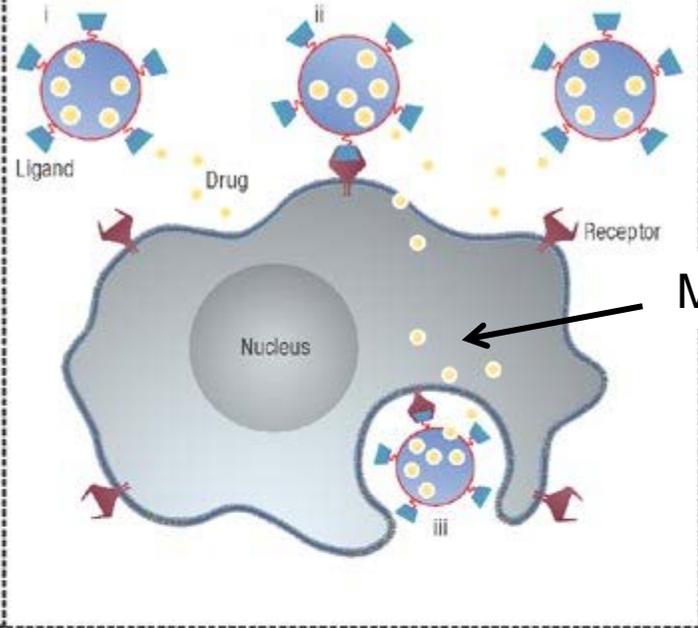


# Anreicherung

## selektive Hyperthermie

- Zerstörung einzelner Zellen

## selektive Chemotherapie



durchlässige  
Gefäßwand

Tumor

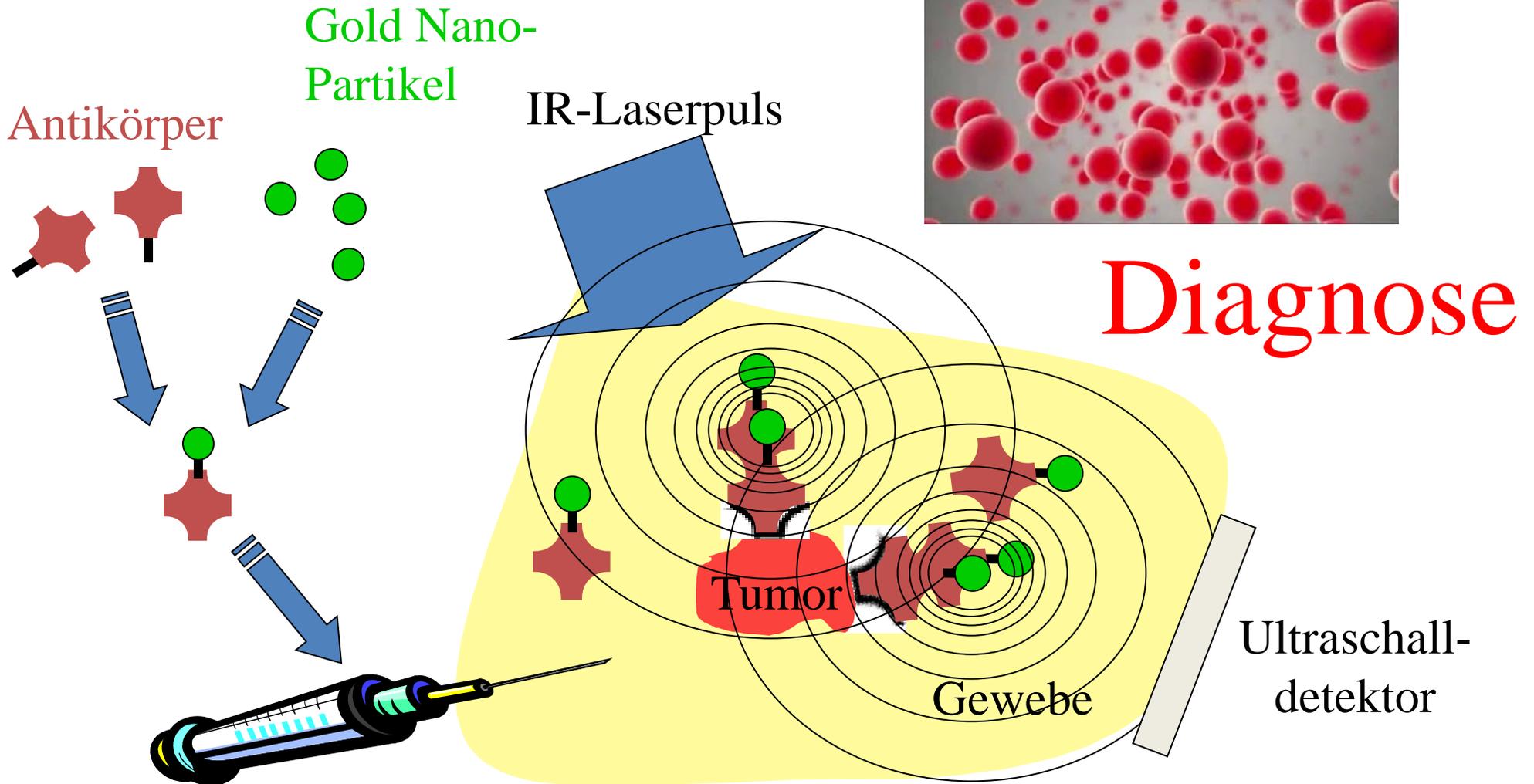
Nanoteilchen

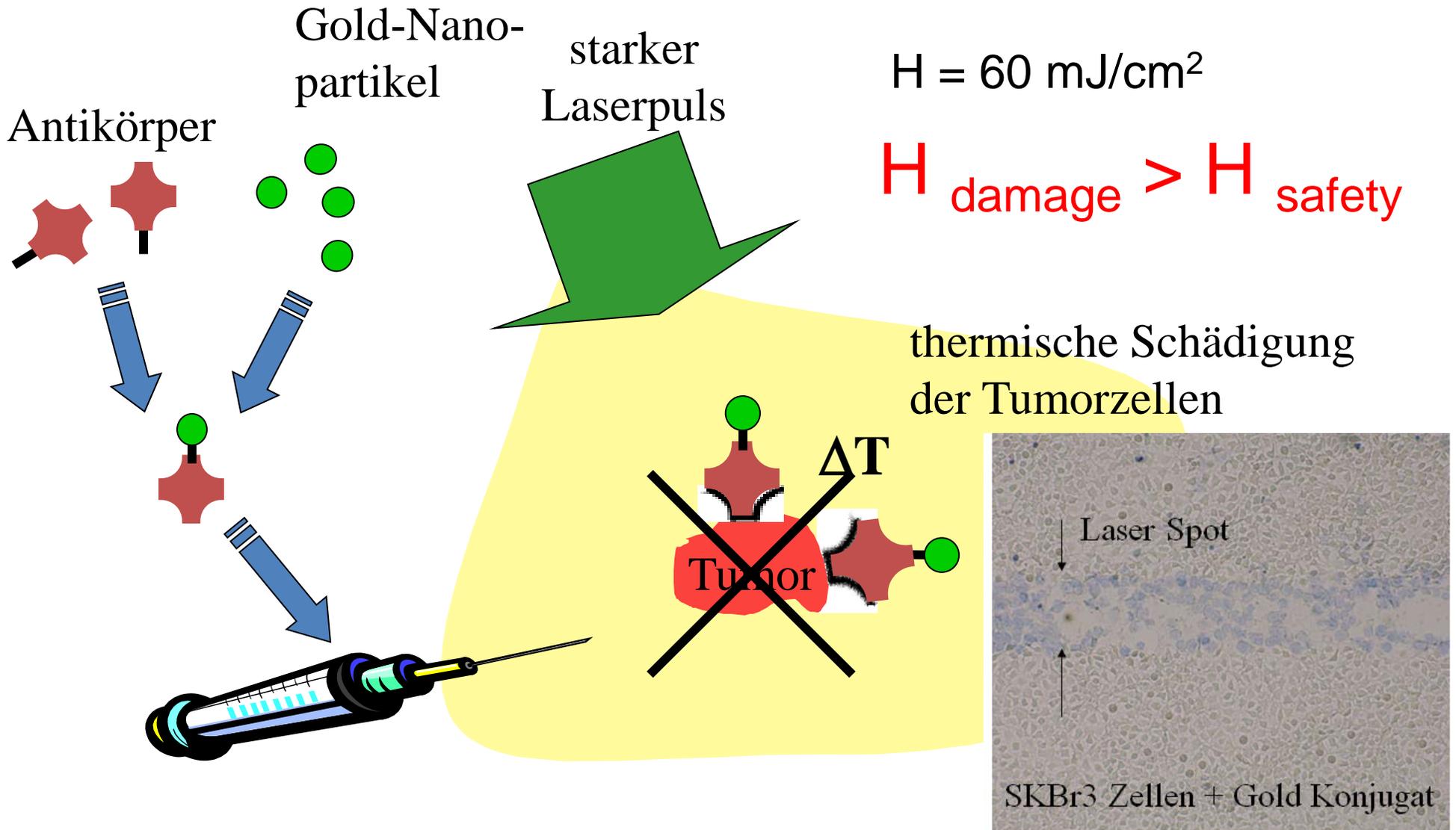
Passive tissue targeting

Blutgefäß

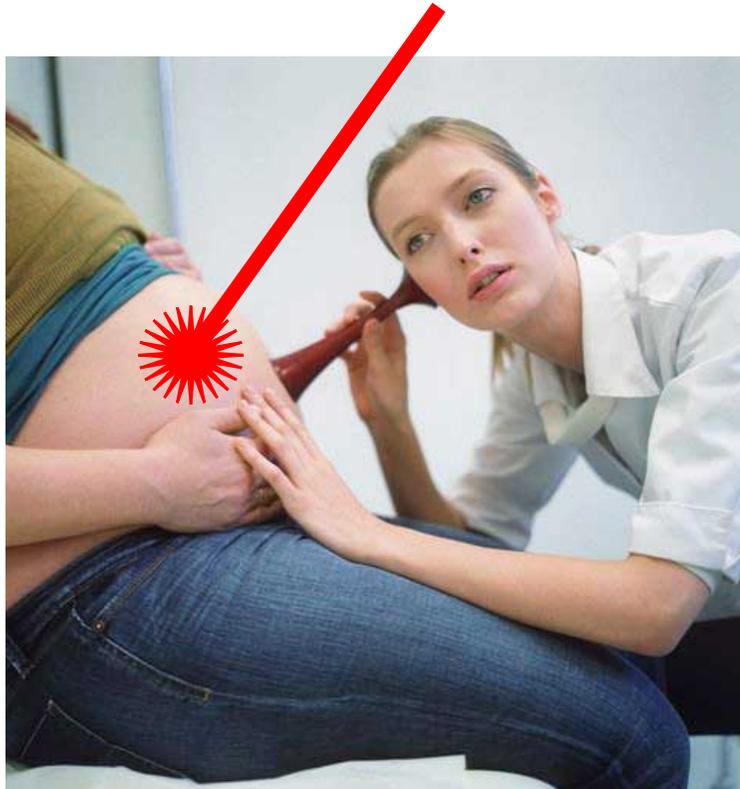
Kapillare

Endothel Zellen





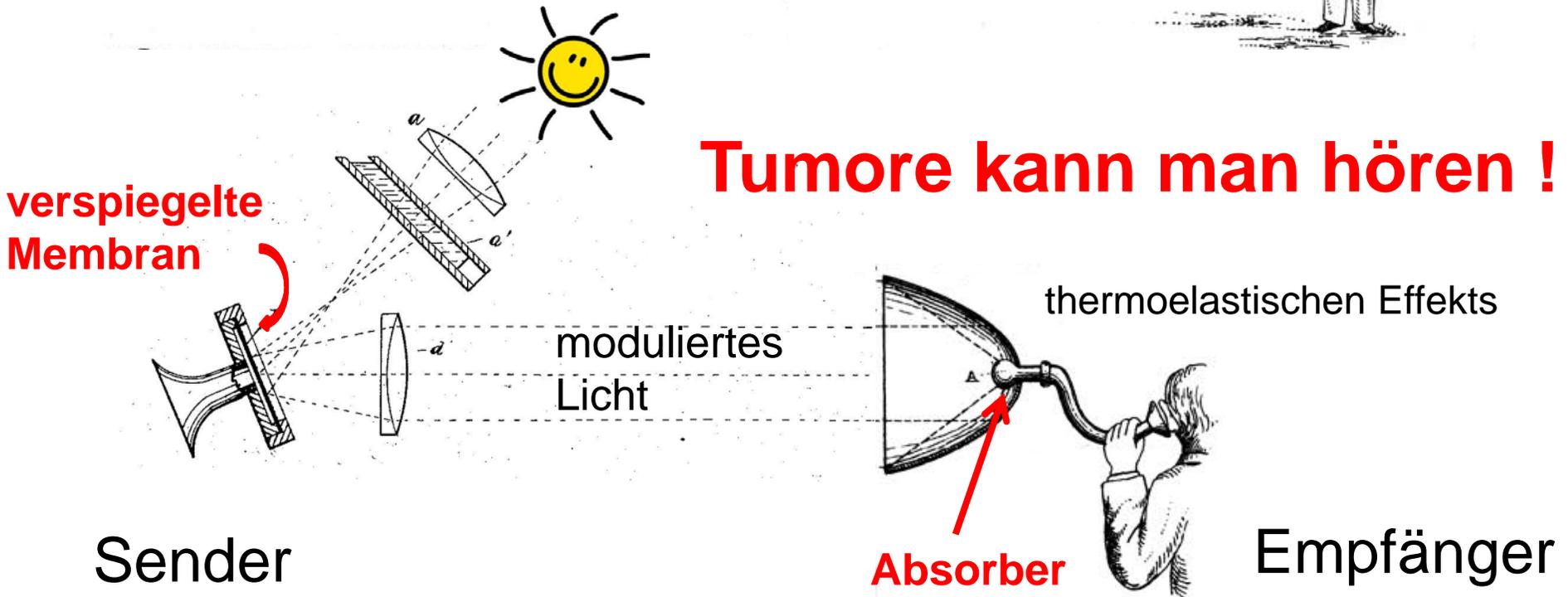
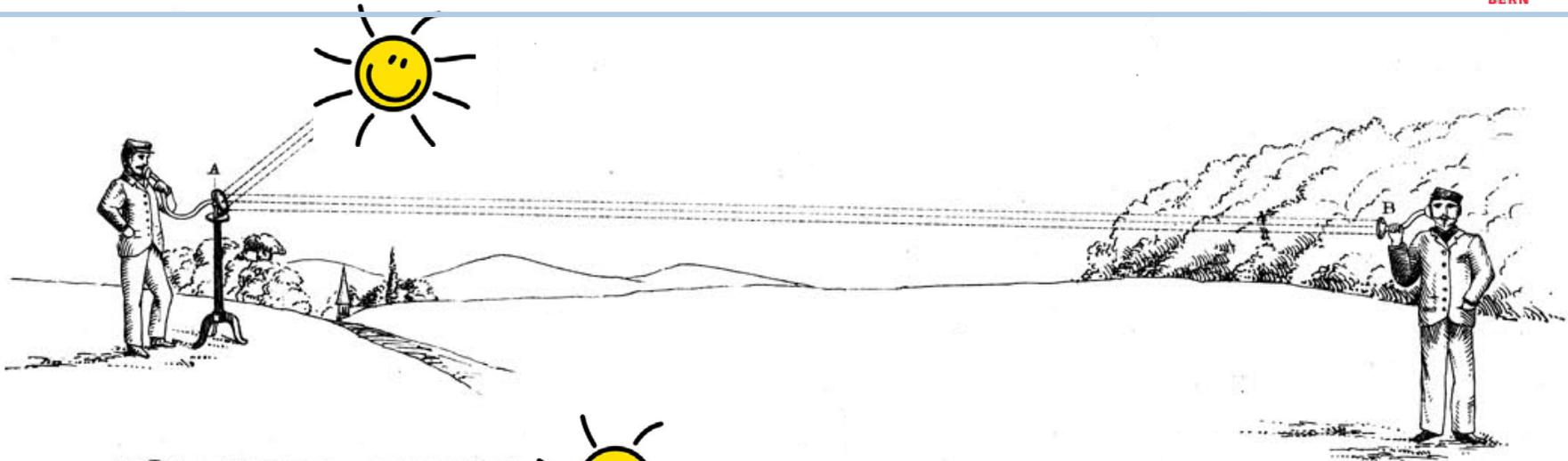
Wie können wir den Tumor hören?

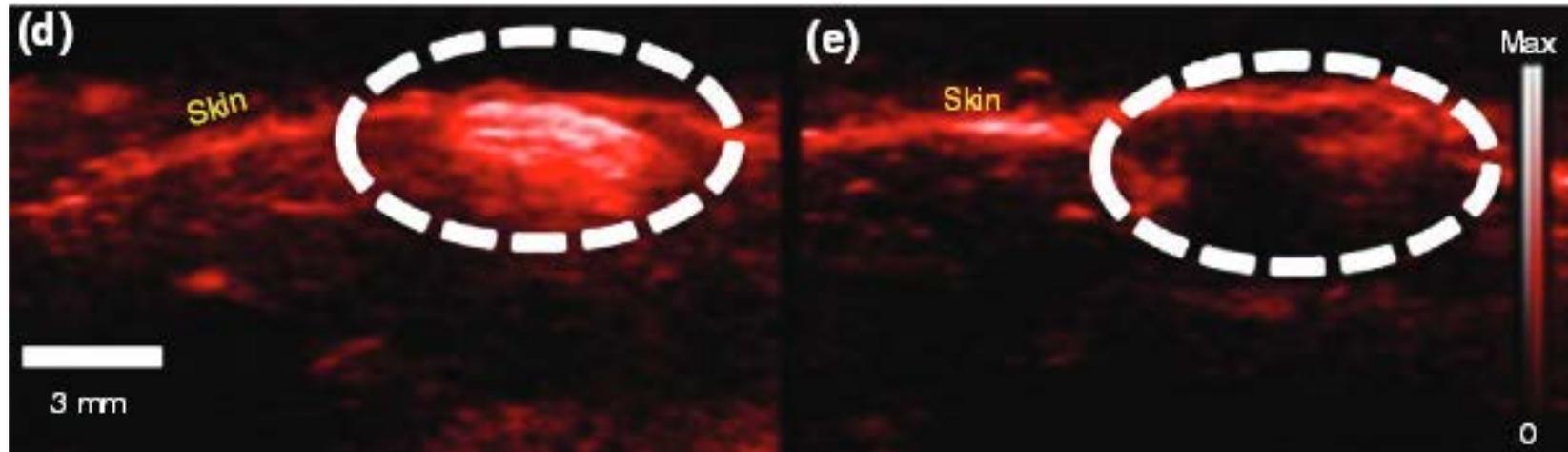


Alexander Graham Bell  
1847 - 1922

1876 erstes marktreifes Telefon  
→ Photophone (Patent)

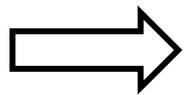
# Photophon (1. Handy)



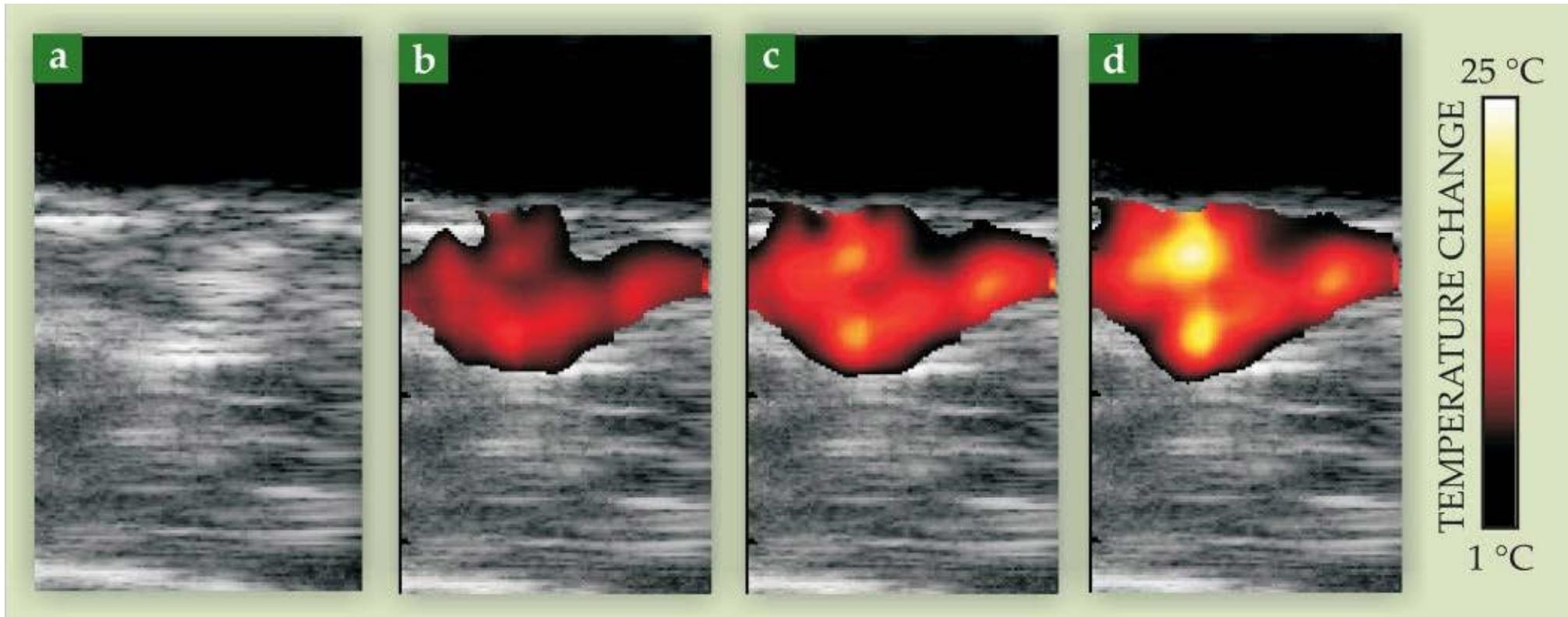


mit Nanopartikel

ohne Nanopartikel



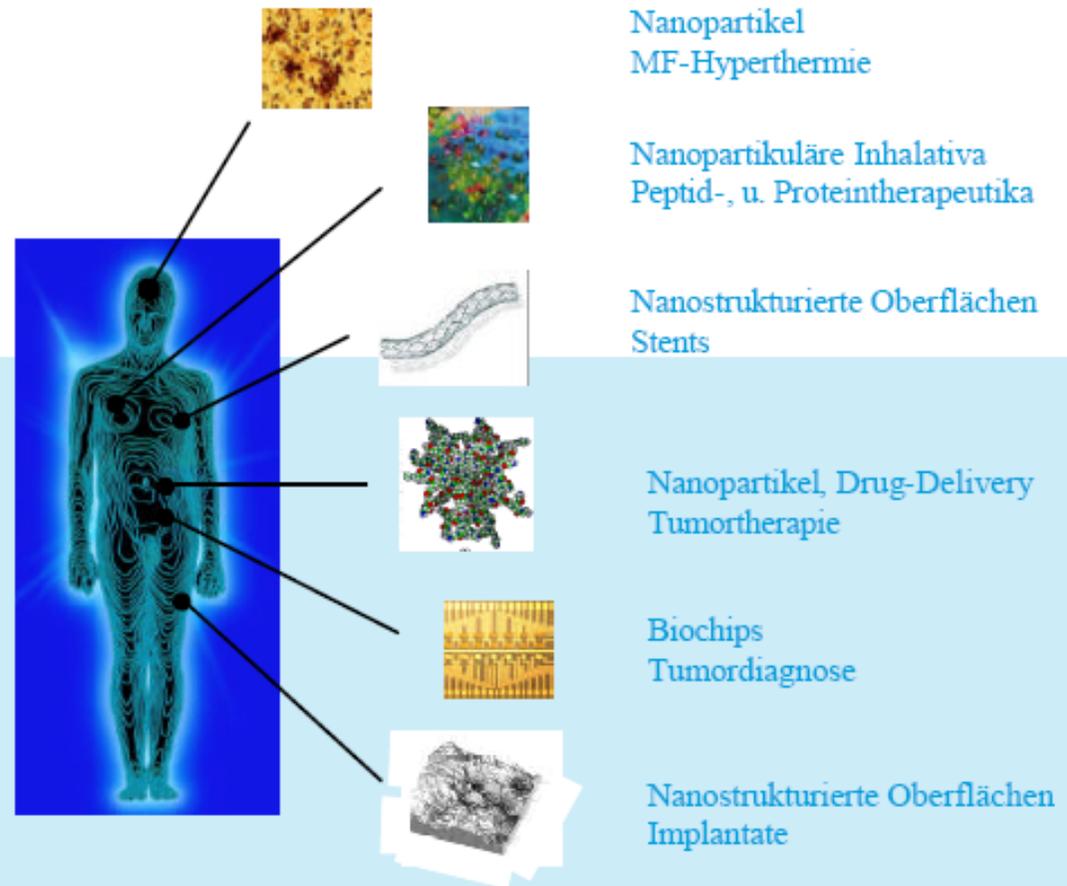
Optoakustische Bildgebung eines Hauttumors mit Hilfe von Nanoteilchen



⇒ thermische Zerstörung des Tumors

# Nano-Theranostik

## Potenziale der Nanotechnologie in der Medizin:



- Entwicklung neuer **Diagnostika und Therapeutika** (z.B. Nanopartikel zur Behandlung von Krebs, verbesserte bildgebende Verfahren)
- **Reduzierung unerwünschter Nebenwirkungen** durch spezifischen Wirkstoff-Transport und geringere Dosierung (Drug-Delivery-Systeme, „Theranostik“)
- Langfristig: **Kostensenkung** im Gesundheitswesen durch niedrigere Herstellungskosten, bessere Prävention, langlebigerere Implantate

# Risiken?

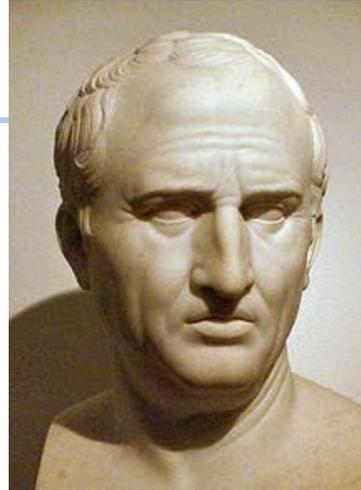


## Nano-Roboter

Medizinische Fortschritte sind immer **viel versprechend**, aber sie bergen auch **Risiken**, die erforscht werden müssen.

Es ist die Tatsache, dass sie so klein sind, die ihnen das einzigartige Potenzial verleiht, **zielgerichtet** eingesetzt zu werden. Aber wir müssen mit diesem Potenzial sorgsam umgehen.

So sind einige nano-medizinische Geräte z.B. 100 bis 10.000 Mal kleiner als menschliche Blutzellen. Deshalb muss untersucht werden, wie sie sich im Körper verhalten, bevor sie **gefahrlos** eingesetzt werden können.



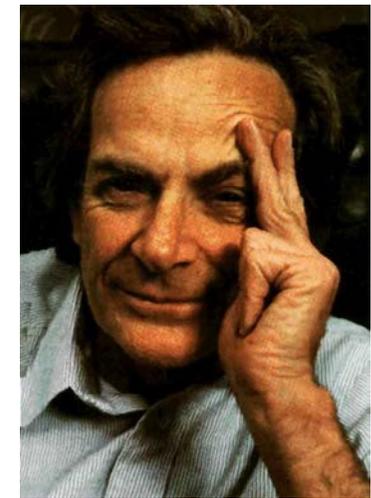
**„Der Ursprung aller Dinge ist klein.“**

**Marcus Tullius Cicero (106–43 v. Chr.)**

**“There's Plenty of Room at the Bottom”**

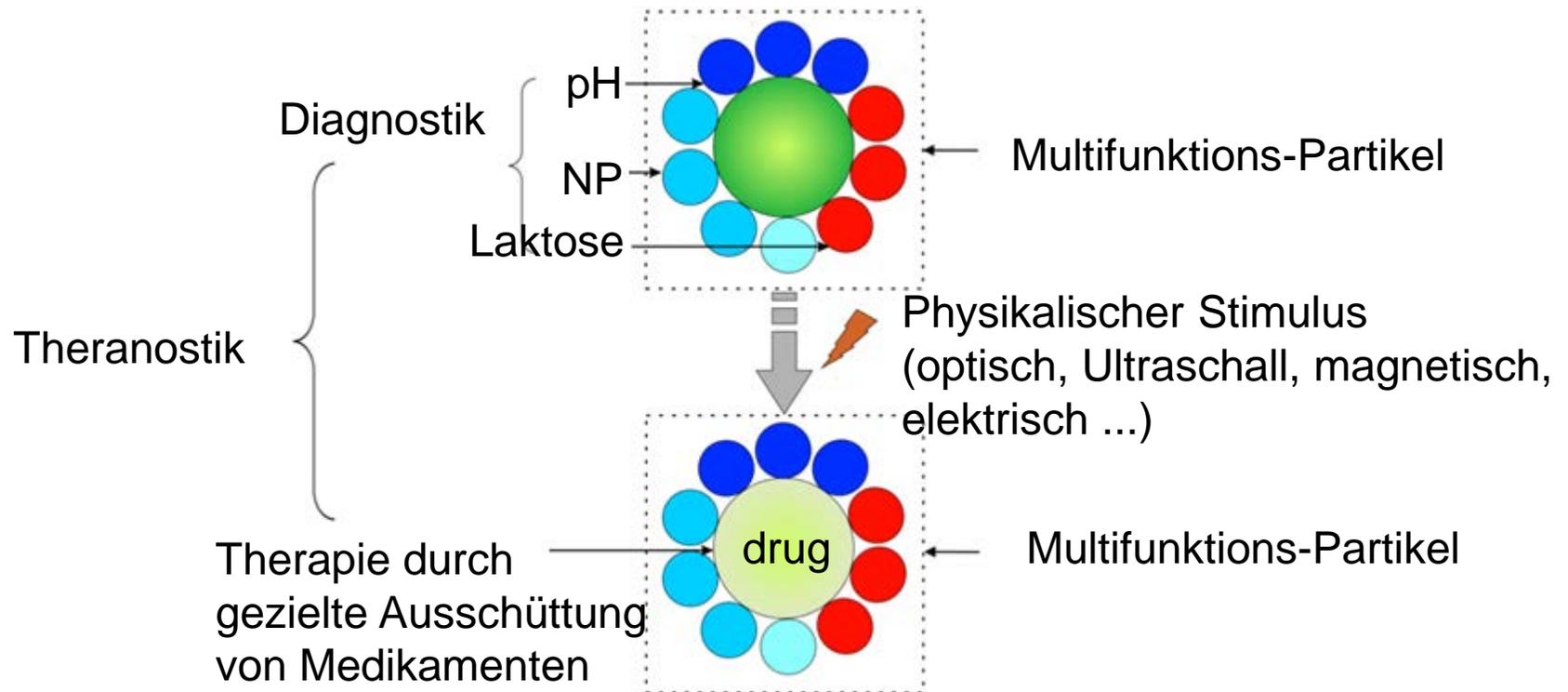
**„... Aber ich scheue mich nicht, die Frage aufzuwerfen, ob wir schließlich – in der fernen Zukunft – die Atome in einer gewünschten Weise anordnen können; die einzelnen Atome, ganz da unten!“**

29.12.1959



**Richard P. Feynman**  
(1918 - 1988)

- Nano-Theranostik bietet eine Plattform für personalisierte, minimal-invasive Diagnose, gezielte Therapie von Tumorzellen, sowie Therapiekontrolle.
- Design von funktionalisierten multifunktions Nanoteilchen



- selektive Wechselwirkung passiert auf molekularer Ebene
- gezielte Anwendung reduziert Nebenwirkungen
- reduziert Gesundheitskosten durch Früherkennung
- nichtspezifische Aufnahme von Nanoteilchen durch Zellen muss noch detailliert untersucht werden

# Die Zukunft ist Nano