

Mit kleinen Magneten Großes bewirken

Nanobiotechnologie – zwischen Realisierung und Vision

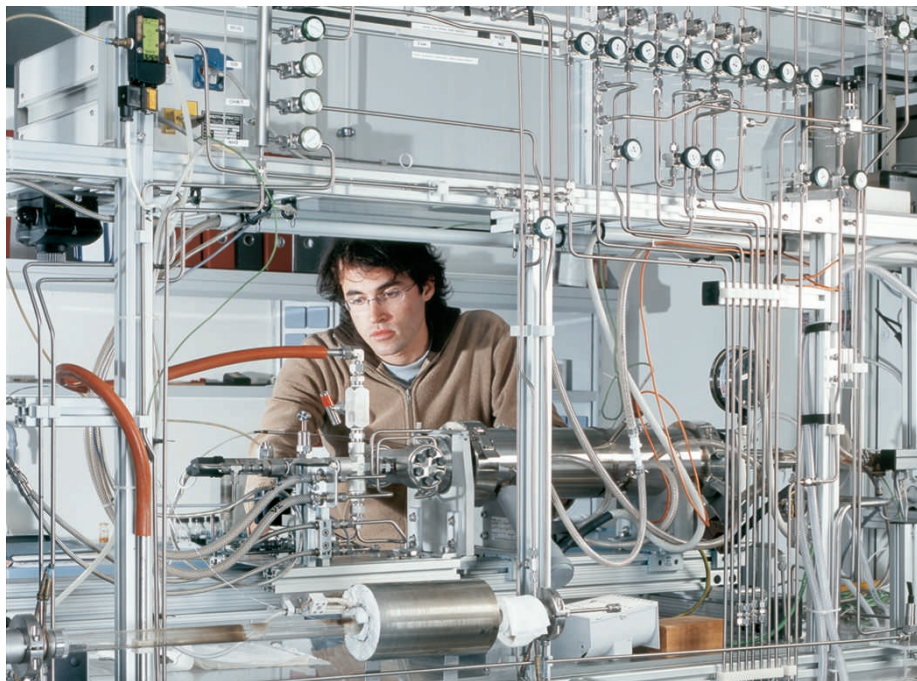


Bild: C. Preussel

Rüdiger Klingeler

In der Nanobiotechnologie werden nanotechnologische Methoden und Werkstoffe – d. h. Materialien, bei denen in mindestens zwei Dimensionen die äußeren Abmessungen im Nanometerbereich liegen – in einem interdisziplinären Ansatz in biologischen Systemen eingesetzt. Eine Zukunftsvision ist dabei die Steuerung grundlegender intrazellulärer Prozesse durch nanoskalige Maschinen. Tatsächlich sind „Nano-Maschinen“ für biologische Systeme bereits seit langem bekannt: die Natur selbst realisiert die verschiedensten „nanotechnologischen“ Fabriken, Motoren oder Kraftwerke in Form molekularer Funktionselemente wie Ribosomen, Mikrotubuli oder Mitochondrien.

Autor: Dr. R. Klingeler, Koordination CARBIO, Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung, Dresden, www.CARBIO.eu

Während im Laufe der Evolution bereits optimierte Biomoleküle entstanden sind und für biologische Prozesse zur Verfügung stehen, ermöglichen die Fortschritte in der Nanotechnologie als einem der technologischen Zukunftsfelder seit einiger Zeit auch die gezielte Herstellung künstlicher Nanoteilchen für den Einsatz in der Biologie. Voraussetzung für diesen technologischen Ansatz ist die Möglichkeit, nanoskalige Funktionsmaterialien herzustellen und zu biofunktionalisieren. Das heißt, sie so zu modifizieren, dass sie mit biologischen Systemen kompatibel werden, sie als einzelne Objekte zu charakterisieren und sie letztlich kontrolliert zu manipulieren.

Die dazu benötigten materialwissenschaftlichen Hilfsmittel und Materialien stehen heute zur Verfügung: Nanomaterialien wie z. B. Kohlenstoffnanoröhren (Carbon Nanotubes – CNT) können hergestellt und mittels Kraftmikroskopie untersucht sowie bearbeitet werden, wozu eine Vielzahl geeigneter Mikroskope und Nano-Manipulatoren eingesetzt werden kann. Während in ihren physikalischen Eigenschaften weitgehend verstandene Nanomaterialien zur Verfügung stehen, ist die Frage nach ihrer Adaptation an biologische Systeme oftmals ungeklärt. Dies wird am Beispiel der CNT deutlich, die als künstliche, hoch symmetrische Strukturen ohne eine Modifikation ihrer Außenhülle nicht in der Biotechnologie eingesetzt werden können.

Mit ausschließlich materialwissenschaftlichen Ansätzen ist dies allerdings schwer realisierbar; die Lösung besteht in der Verwendung komplexer Biomoleküle, die bereits optimal an die jeweiligen Probleme angepasst sind. Es zeigt sich, dass Hybridstrukturen wie z. B. RNA-umhüllte oder mit dem Protein Albumin funktionalisierte CNT leicht die Zellmembran überwinden und in Zellen eindringen können.

Vielzahl an Möglichkeiten

Die verschiedenen Anwendungsfelder der Nanobiotechnologie weisen sehr unterschiedliche Entwicklungsstände in Bezug auf die technologische Umsetzung auf. Das Spektrum reicht von bioaktiven Materialien mit nanostrukturierten Oberflächen, Tissue Engineering, intelligenten Implantaten und Kontrastmitteln für bildgebende Verfahren bis zur Verwendung von Nanopartikeln als Nanovektoren zum gezielten Transport therapeutischer Substanzen, die biologische Barrieren überwinden und vorgegebene Zielgebiete erreichen können. Beispiele für bereits etablierte Anwendungen sind die seit etwa einem Jahrzehnt in der Krebstherapie als nanoskalige Transporter für Zytostatika eingesetzten Liposomen oder die Anwendung Palladium-ummantelter Gold-Nanopartikel für die Trinkwasserreinigung.

Ein grundlegendes Problem der Nanobiotechnologie betrifft die Frage nach der Toxizität und den mit dem Einsatz künstlicher Nanomaterialien verbundenen Umweltrisiken. Generell ist aufgrund der neuen größenbedingten physikalischen Eigenschaften von Nanomaterialien eine besondere Vorsicht geboten, wobei die Vielzahl der Materialien und der unterschiedliche Erkenntnisstand in den einzelnen Anwendungsfeldern jeweils eine differenzierte Betrachtung erfordert. Auch über bereits etablierte Nanoteilchen hinaus gibt es viele Einzelstudien an neuartigen Materialien, und die Frage der Nebenwirkungen wird zurzeit weltweit intensiv untersucht – in Deutschland z. B. im Rahmen des DFG Schwerpunktprogrammes 1313. Allerdings existieren in vielen Bereichen (noch) zu wenige Informationen, um die Risiken verantwortungsvoll abschätzen zu können.

Diagnose und Therapie

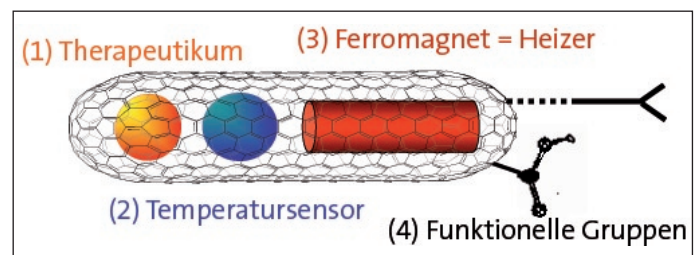
Ein viel versprechender Ansatz zur Untersuchung und Manipulation biologischer Systeme

me ist der Einsatz magnetischer Nanoteilchen. Nanoskalige Magnete können als Sonden für externe Magnetfelder dienen und durch diese kontaktfrei lokalisiert, bewegt, fixiert oder sogar erhitzt werden. Der zentrale Vorteil magnetischer Felder besteht dabei darin, dass sie einerseits biokompatibel sind, d. h. biologische Systeme nicht schädigen, andererseits durch organische Materie kaum abgeschirmt werden und somit langreichweitig und in tiefen Gewebeschichten wirksam sind. Dies spiegelt sich in den Vorteilen der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (MRI) wider, in der superparamagnetische Nanoteilchen – z. B. seit 1996 Eisenoxid-Nanoteilchen in der klinischen Bildgebung bei Leberkarzinomen – als Kontrastmittel eingesetzt werden.

Die Vorteile magnetischer Sonden werden auch in der Krebsdiagnose deutlich: Injiziert man Eisenoxid-Teilchen in Brustkrebstumore, so reichern sich die Nanomagnete in befallenen Lymphknoten an und lassen sich durch ein ausreichend sensitives Magnetometer leicht nachweisen. Magnetische Nanoteilchen können konventionelle Radioisotope somit als Sonden ersetzen, wobei die Detektion des Signals weitaus schneller und preiswerter ist. Eine Anwendung in der Krebstherapie ist die magnetische Hyperthermie. Transferiert man nanoskalige magnetische Sonden in Tumorgewebe, können Krebszellen kontaktfrei erhitzt und durch Hyperthermie (d. h. die lokale Wärmebehandlung mit Temperaturen von 42–45 °C) bzw. Thermoablation (>45 °C) zerstört werden. Dieser Effekt beruht darauf, dass ein äußeres alternierendes Magnetfeld durch die auftretenden Dissipationseffekte zu einem induktiven Aufheizen magnetischer Nanopartikel führt. Da Magnetfelder den menschlichen Körper durchdringen, können auch tief liegende Tumore nach vorheriger magnetischer Funktionalisierung therapiert werden. Ein solches Verfahren wurde in der Gruppe von Andreas Jordan unter Verwendung superparamagnetischer Eisenoxid-Nanoteilchen entwickelt und wird in der „Magnetischen Flüssigkeits-Hyperthermie“ eingesetzt.

Die wenigen bislang existierenden magnetischen Verfahren verwenden oftmals superparamagnetische Nanopartikel, unter anderem deshalb, weil diese aufgrund ihrer Verwendung als MRI-Kontrastmittel ohne weitere regulatorische Verfahren bereits klinisch anwendbar sind. Die Optimierung magnetischer Marker ist daher eine wichtige Herausforderung für den Einsatz nano-

Schema einer multifunktionalen Kohlenstoffnanoröhre



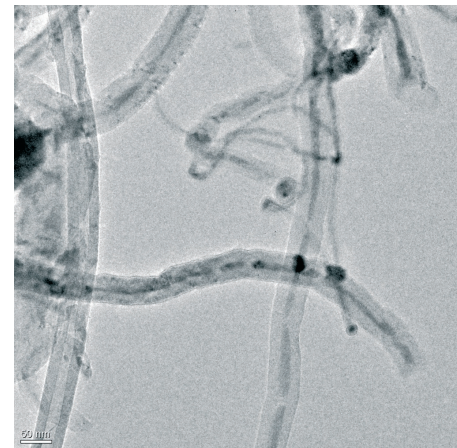
technologischer Methoden in der Medizin und Biologie. Im EU Marie Curie Research Training Network CARBIO (Multifunctional Carbon Nanotubes for Biomedical Applications) werden Kohlenstoffnanoröhren für diagnostische und therapeutische Verfahren angewendet, mit einem besonderen Fokus auf der Entwicklung nanoskaliger ferromagnetischer Sonden.

Das CARBIO-Netzwerk setzt sich interdisziplinär aus den Forschungsbereichen Physik, Chemie, Biologie, Ingenieurwissenschaften und Medizin zusammen und wird durch das Leibniz-Institut für Festkörper- und Werkstoffforschung (IFW) Dresden koordiniert; weitere Partner sind neben der TU Dresden die Universitäten Toulouse, Stettin, Oxford, Twente, Linz und Surrey.

Universelle Transporter

Kohlenstoffnanoröhren sind hohle, röhrenförmige Kohlenstoffstrukturen mit einem Durchmesser im Nanometerbereich. Sie besitzen eine chemisch und mechanisch sehr stabile Hülle aus einer oder mehreren „aufgerollten“ und an den Enden verschlossenen Graphitschichten, die geöffnet, mit Funktionsmaterialien gefüllt und wieder verschlossen werden kann. Die Kohlenstoffhülle bietet dabei zum einen einen festen, intrinsisch nanoskaligen Käfig, in dessen vorgegebene Geometrie sich ein Material bei der Synthese einpasst, und zum anderen kann diese Hülle je nach Anwendung auch mit unterschiedlichen Materialien und ggf. verschiedenen Materialien gleichzeitig gefüllt und letztlich gezielt in einzelne lebende Zellen transferiert werden.

Die CARBIO-Partner nutzen CNT dementsprechend als stabile „Nano-Container“, in die Funktionsmaterialien für „nanomedizinische“ und zellbiologische Anwendungen hineingegeben werden. Solche Materialien können neben Magneten auch Sensoren oder Medikamente sein. Am IFW Dresden wurde zusammen mit der TU Dresden bereits gezeigt, dass CNT



Mit Kupferiodid gefüllte Kohlenstoffnanoröhren werden zur kontaktlosen Temperaturmessung auf der Zellebene eingesetzt und dienen somit als „Nanothermometer“

in menschliche Krebszellen eindringen können, ohne dass signifikante toxische Effekte zu beobachten sind.

Als therapeutische Anwendungsmöglichkeiten sind der Einsatz als magnetische Nano-Heizer für die Hyperthermie, als Transporter für Medikamente sowie als Sensoren auf der Ebene einzelner Zellen zu nennen, um z. B. in der Krebstherapie erkrankte Zellen gezielt mit Hitze und/oder Medikamenten behandeln zu können. Am IFW Dresden wird zudem an einem analytisch-diagnostischen Einsatz als „Nano-Thermometer“ gearbeitet, indem temperatursensitive Füllmaterialien mittels Kernspinresonanzspektroskopie ausgelesen und somit zur lokalen Temperaturbestimmung verwendet werden. Eine hohe Bedeutung kommt Untersuchungen der Wechselwirkung von CNT mit biologischen Systemen (Durchgang durch Zellmembranen, Immunresponse, Toxizität) zu. Diese Studien sowie die exakte Untersuchung der physikalischen und chemischen Eigenschaften bilden die Basis für die geplanten Anwendungen.

CARBIO

305

www.vfmz.de/153059