

11

NANO- ROBOTTER OG FREM TIDENS SYGDOMS- BEKÆMPELSE

Af
BRIGITTE STÄDLER
LEKTOR, PH.D.
INTERDISCIPLINARY
NANOSCIENCE CENTER
(INANO), AARHUS UNIVERSITET
MODTAGET ET CARLSBERG
FOUNDATION DISTINGUISHED
ASSOCIATE PROFESSOR
FELLOWSHIP TIL PROJEKTET
*SYNTHETIC NANOBOTS
TO OVERCOME PHYSICAL
BARRIERS TO ENHANCE
THERAPEUTIC EFFICACY*

Selvbevægende nanopartikler er genstand for stor opmærksomhed som følge af de mange lovende potentielle anvendelser. I biomedicinsk sammenhæng er der mulighed for at disse nanomotorer autonomt kan navigere på tværs af biologiske barrierer og derved fremme en mere effektiv levering og administration af medicin. De kan forsynes med enzymer til intracellulær katalyse og med magnetiske nanopartikler til varmeoverførsel. Professor Brigitte Städler skriver i denne artikel om nanorobotter og deres fremtidige potentiale i sygdomsbekæmpelse.

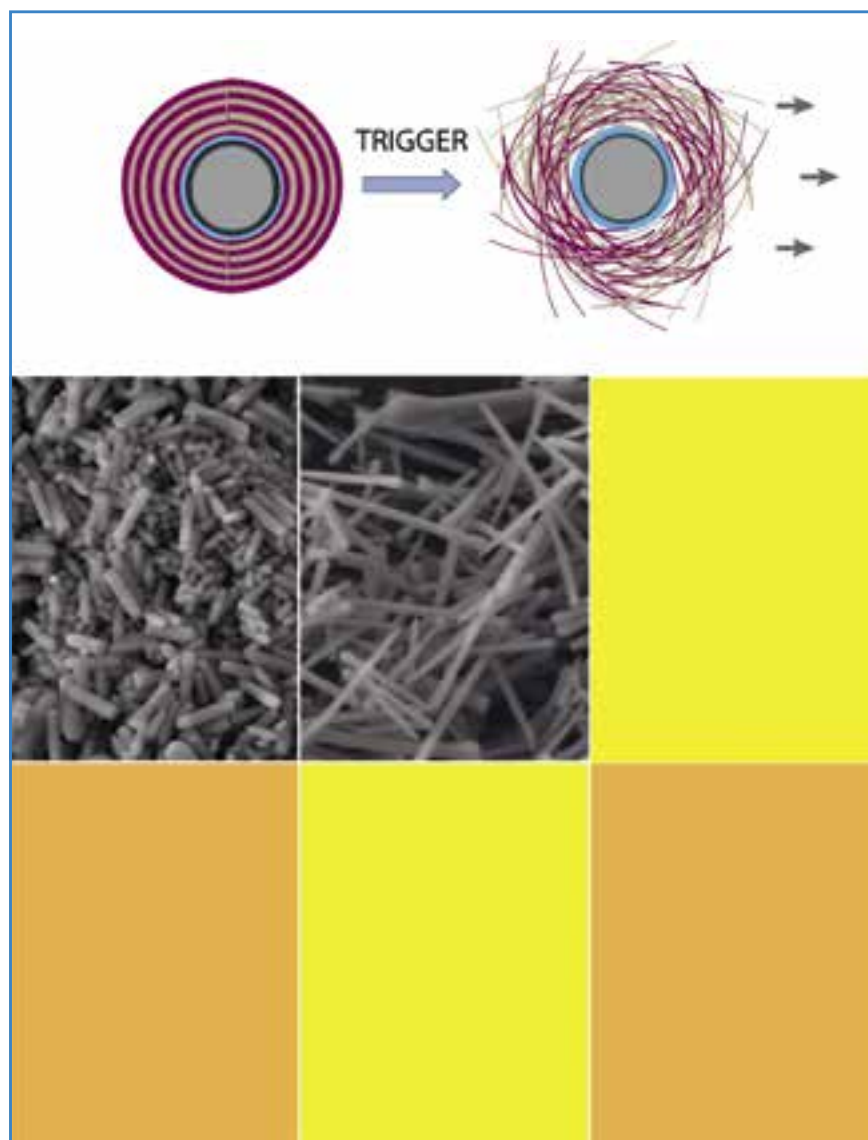
Mobilitet er en væsentlig egenskab ved liv. Fra en tidlig alder træner mennesker deres evne til at bevæge sig, og vi gør en stor indsats for at fastholde denne evne op i en sen alder. I mikroskala er mobilitet af sædceller, bakterier og pattedyrceller lige så væsentlig. Kontrolleret mobilitet i nanoskala muliggør transport, energiproduktion og celledeling, som alle er relevante for at bevare levende organismers sunde tilstand.

Det kommer ikke som nogen overraskelse at udviklingen af nanoroboter også har fascineret filmbranchen, forfattere og videnskabsfolk. Sciencefiction-filmen *Den fantastiske rejse* fra 1966 og romanen *Sværmen* af Michael Crichton er populære eksempler som illustrerer henholdsvis de spændende fordele og de potentielt frygtelige perspektiver ved selvbevægende enheder. Det er først inden for de seneste 5-7 år at konstruerede nanoroboter er begyndt at vise et realistisk potentiale. I dyremodeller har man vist at nanoroboter kan bevæge simple partikler.¹ Mobiliteten frembringes via eksterne kilder såsom magnetfelter, ultralyd eller lys. I andre forsøg blev nano-robotter forsynet med en motorenhed der muliggjorde selvstændig fremdrift ved tilstedeværelse af et passende brændstof.

I sidstnævnte tilfælde blev der til de tidlige nanoroboter ofte brugt platin som katalytisk overflade i kombination med brintoverilte som brændstof til at frembringe øget mobilitet. Giftigheden af dette brændstof var imidlertid en begrænsning for anvendelsen i biomedicinsk sammenhæng. Derfor blev naturens egne katalysatorer, enzymer, og deres specifikke substrater betraget som mere biokompatible alternativer. I den sammenhæng har vi påvist øget mobilitet af mikroroboter drevet af glucose og enzymer.² For at overkomme to væsentlige begrænsninger - kravet om tilstedeværelse af glucose samt den manglende retningsbestemmelse - har vores arbejde ført til udviklingen af hybride nanoroboter der kan fungere med to slags brændstof, og som kan styres af magnetfelter.³ Nanorobotterne i vores eksperiment var forsynet med to motorer: en glukosedrevet, der kørte på en blanding af glukoseoxidase og platinanopartikler, og en peptid-drevet trypsinmotor. Ikke alene kunne vi påvise en samlet forbedring i mikrorobotternes fremdrift når begge motorenheder var aktiveret, vi kunne også bekræfte retningsbestemt mobilitet i et magnetfelt.

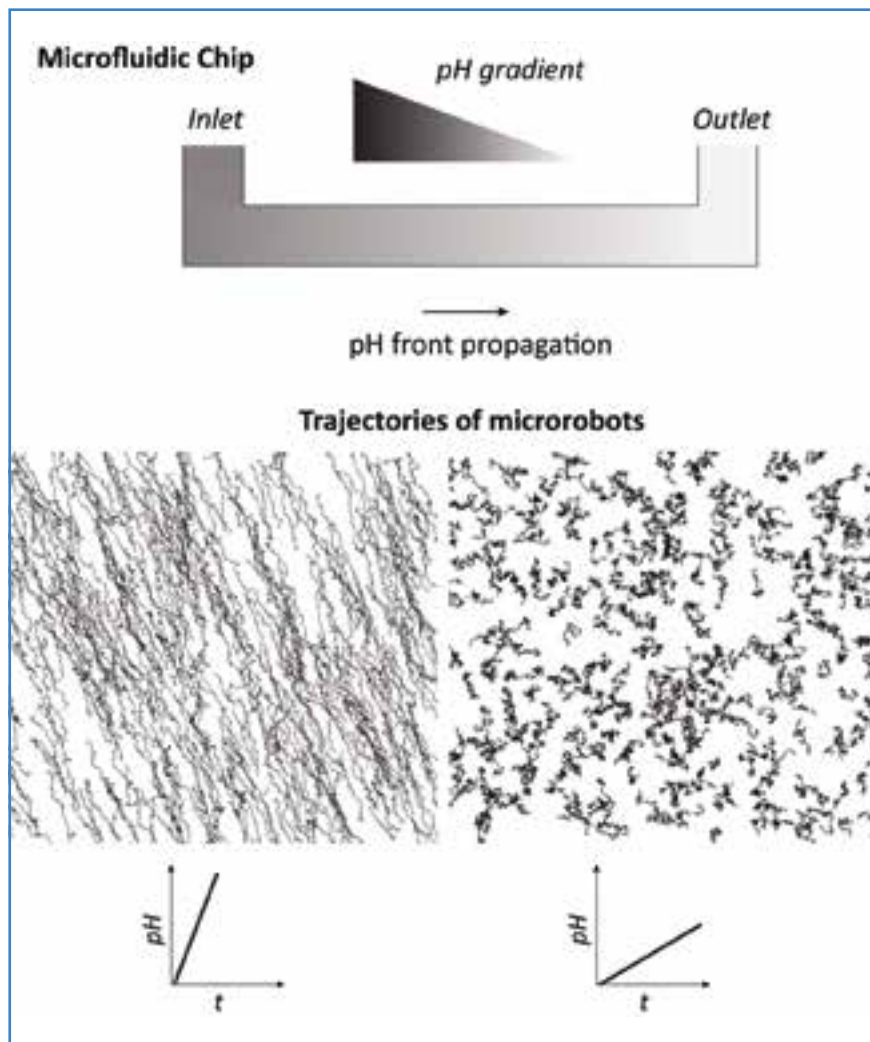
Mikromotorer med turbomotorer

De nuværende strategier for at samle nanosvømmere resulterer enten i hurtige enheder med toksicitetsproblemer eller mere biokompatible udgaver der har for lav fremdrift. Vores arbejde fokuserer



Figur 1
Skematisk illustration af vævsmikrosvømmere efter disintegration af polymertyndfilm, der resulterer i bevægelse (øverst). Scanningelektronmikroskopibilleder af forskellige typer mikrosvømmere (nederst).

“
Det er først inden for de seneste 5-7 år at konstruerede nanoroboter er begyndt at vise et realistisk potentiale
”



Figur 2
pH-gradient skabt i en mikrofluid-kanal (øverst). Mikrorobotternes baner på en stejl og en flad pH-gradient viser hhv. retning (nederst t.v.) og tilfældig bevægelse (nederst t.h.).

“
Vores arbejde fokuserer p.t. på at forsyne mikromotorer med turbomotorer der igangsættes specifikt af det lokale miljø, og som resulterer i mobile enheder med tilstrækkelig stor fremdrift til at kunne krydse cellemembraner eller slimlag
”

p.t. på at forsyne mikromotorer med turbomotorer der igangsættes specifikt af det lokale miljø, og som resulterer i mobile enheder med tilstrækkelig stor fremdrift til at kunne krydse cellemembraner eller slimlag. Vi har påvist at ændringer i pH kan kickstarte nanomotorer (Figur 1).⁴ Selv om deres mobilitet er begrænset tidsmæssigt som følge af brændstofforsyningen, er starthastigheden imponerende høj. Derudover har motorerne også god evne til at styre efter ændringer i lokal pH-værdi (Figur 2). Dette innovative koncept er også teoretisk bekræftet i samarbejde med Dr. Ondrej Hovorka fra University of Southampton, Storbritannien.

Nanosvømmerne giver således enestående muligheder for at få adgang til aktivt stof af forskellig fysisk form og sammensætning. Med polymerkemis enorme værktøjskasse kan der designes motorer ud fra den tilsigtede anvendelse, dvs. krydsning af biologiske barrierer.

Biologiske barrierer er kroppens yderste forsvarsværker mod sygdomsfremkaldende invasioner i form af f.eks. bakterier, svampe og vira. Barriererne udgøres af bl.a. huden, slimhinderne, blod-hjerne-barrieren, tårer, ørevoks samt tilbageholdelsen af fremmedlegemer i fordøjelsesorganellerne (lysosomerne) inde i pattedyrceller. Disse forsvarsmekanismer er særdeles effektive i sunde individer, men de er samtidig den største hindring for at lægemidler kan nå frem til deres mål på en effektiv måde. I modsætning til nuværende fremgangsmåder, som hovedsagelig bygger på en passiv diffusion af bærerne (partikler) og/eller lægemidler, åbner nano- og mikromotorer op for en yderst lovende alternativ optagelsesmekanisme.

Mikromotorer der drives af disintegrerende polymertyndfilm, er perfekt udstyret til at undgå nedbrydning og dermed den relativt høje toksicitet der er forbundet med de fleste nuværende metoder. Det sure miljø i organellerne er perfekt til at igangsætte nedbrydningen af polymererne. Den deraf følgende boostede mobilitet letter gennemtrængningen af cellemembranen, der adskiller lægemiddelbæreren og cellens indre.

Kunstige organeller

At nå ind til cytosolen er en vigtig opgave. Den anden udfordring der skal klares, er at levere den funktionelle ladning. Vores forskning fokuserer primært på tuberkulose, en yderst smitsom sygdom der hvert år rammer millioner af mennesker verden over og medfører mange dødsfald. *Mycobacterium tuberculosis*, den bakterie der forårsager tuberkulose, er i stand til at undgå/overvinde kroppens helt enestående forsvarssystem bestående af celler der

spiser dem, såkaldte makrofager. Antibiotika er stadig den mest gængse metode til behandling af tuberkulose, men det hastigt stigende antal af patienter med multiresistent tuberkulose viser hvor meget det haster med at udvikle alternative strategier. Vi arbejder på at forsyne nanomotorer med en katalytisk aktivitet der vil muliggøre intracellulær produktion af stoffer som dræber eller svækker de invaderende bakterier samtidig med at makrofagerens levedygtighed fastholdes. I vores indledende arbejde har vi anvendt såkaldte hybride polymer-lipidvesikler som enzymlærere.

Sådanne bærere er reaktorer i nanostørrelse med intracellulær biokatalytisk aktivitet der giver værtscellerne en ikke-medfødt eller en manglende/tabt funktion. I vores igangværende forsøg er reaktorerne ladet med enten enzymet glukoseoxidase eller enzymet β -galaktosidase med henblik på at producere de ønskede stoffer ved eksponering for det krævede substrat (Figur 3).

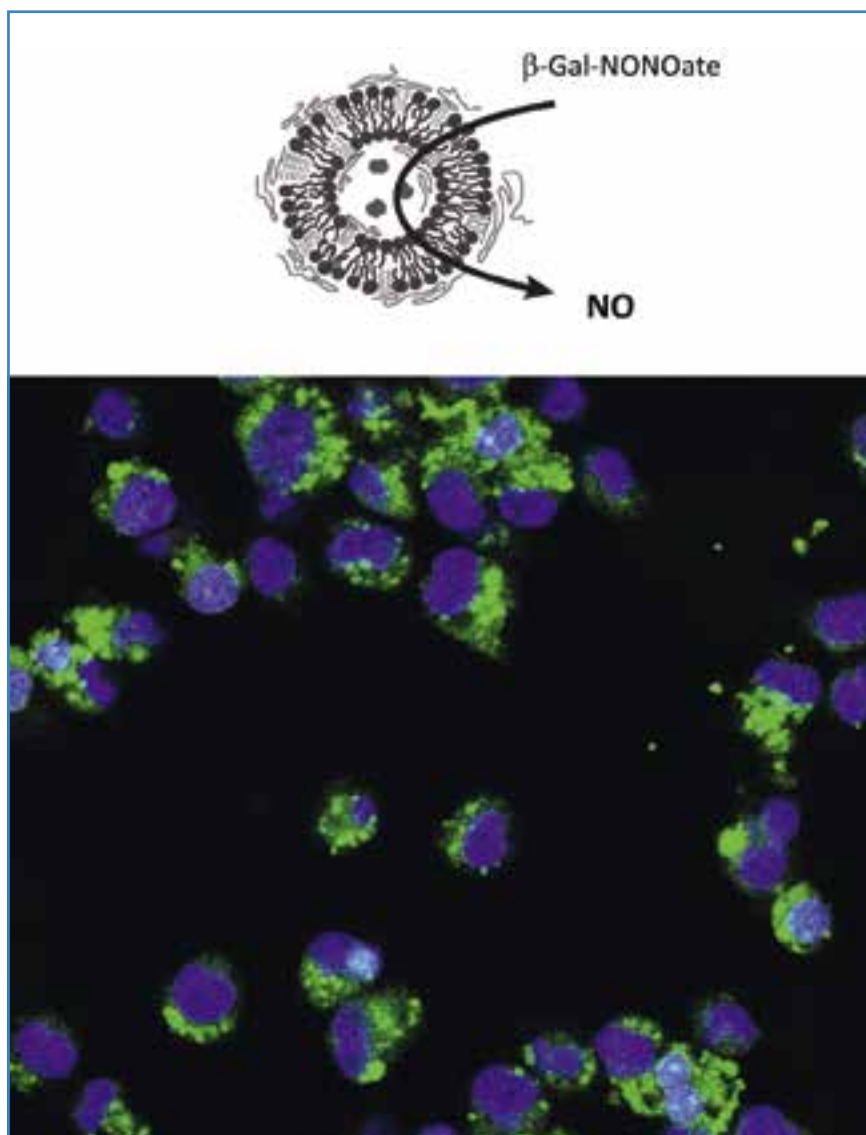
Nanosvømmere til kemoterapi?

Et andet indsatsområde er kræft, hvor forekomsten stiger i takt med den aldrende befolkning. En vellykket medicinsk intervention hæmmes af lægemidternes ineffektive indtrængning i tumoren. Her kunne nanosvømmere være en mere effektiv metode til at give kemoterapi eller varmebehandling. Det er lykkedes os at konstruere nanomotorer med enzymet kollagenase som motor. Kollagenase er i stand til at kløve kollagen, som er en vigtig bestanddel af den ekstracellulære matriks.

Som følge af kollagens fremragende affinitet for kollagenase har disse nanorobotter vist sig at have kraft nok til at udvise uovertruffen mobilitet, selv i højviskøse miljøer. Nok så vigtigt er det at nanorobotterne med stor effektivitet kan gennemtrænge en 3D-sferoid i cellekultur. Derfor er de i stand til at udvikle varme lokalt når de udsættes for et skiftende magnetfelt, og til at påvirke cellernes levedygtighed, dvs. væsentligt nedsætte kræftcellernes overlevelse.

Noter

1 Medina-Sánchez, M.; Magdanz, V.; Guix, M.; Fomin, V.M.; Schmidt, O.G., Swimming Microrobots: Soft, Reconfigurable, and Smart. *Advanced Functional Materials* 2018, 28 (25), 1707228. 2 Schattling, P.; Thingholm, B.; Städler, B., Enhanced Diffusion of Glucose-Fueled Janus Particles. *Chemistry of Materials* 2015, 27 (21), 7412-7418. 3 Schattling, P.S.; Ramos-Docampo, M.A.; Salgueiriño, V.; Städler, B., Double-Fueled Janus Swimmers with Magnetotactic Behavior. *ACS Nano* 2017, 11 (4), 3973-3983. 4 Fernández-Medina, M.; Qian, X.; Hovorka, O.; Städler, B., Disintegrating polymer multilayers to jump-start colloidal micromotors. *Nanoscale* 2019, 11 (2), 733-741.



Figur 3
Nanoreaktorer bestående af polymerer og fosfolipider med indkapslede enzymer (β -galaktosidase) som anvendes til produktion af NO med β -Gal-NONOate som udgangsstof (øverst). Fluorescensmikroskopibillede af makrofager der er forsynet med nanoreaktorer som producerer NO i cellernes indre (blå: cellekerner, grøn: indikator for tilstedeværelse af NO) (nederst).

“
Vores forskning fokuserer primært på tuberkulose, en yderst smitsom sygdom, der hvert år rammer millioner af mennesker verden over og medfører mange dødsfald
”