

Nanotechnologie en farmacologie

‘There is plenty of room at the bottom’.¹ Deze uitspraak uit 1960 van Richard P. Feynman wordt over het algemeen gezien als het begin van de nanotechnologie in het algemeen en nanomedicijnen in het bijzonder. Hij had ongetwijfeld niet kunnen vermoeden dat nanotechnologie zo’n belangrijke plaats in zou nemen, dat de US National Science Foundation kort geleden schatte dat de markt van nanotechnologie in 2015 een biljoen (10^{12}) dollar waard zou zijn.² Dit terwijl nano niets anders is dan het Griekse woord voor dwerg en het SI (Système International d’Unités) voorvoegsel dat een miljardste (10^{-9}) aanduidt.

Voor een term die wordt gebruikt in een dergelijk grote markt en die volgens het SI niets anders is dan een maat voor een grootte, zou men verwachten dat duidelijk is wat nano(medicijnen) zijn. Echter, niets is minder waar. Zoals gezegd slaat de term ‘nano’ op een grootte, maar vanaf welke afmetingen ‘nano’ kan worden gehanteerd is niet duidelijk. Binnen verschillende vakgebieden worden namelijk zeer variërende definities gehanteerd over de maat die een product moet hebben om ‘nano’ genoemd te mogen worden. Zo wordt in het ene veld de term nano gebruikt voor deeltjes kleiner dan 100 nm, terwijl in het andere veld van nano wordt gesproken wanneer de deeltjes kleiner dan een micrometer (1000 nanometer) zijn.

Wat alle nanodeeltjes echter gemeen hebben is dat deze deeltjes niet slechts miniaturen zijn van macrodeeltjes. Zodra het formaat van bepaalde materialen wordt teruggebracht tot in de nanorange, kunnen de fysische en chemische eigenschappen van deze materialen sterk veranderen. De meeste van deze veranderingen hebben te maken met

de sterk gestegen verhouding tussen oppervlakte en volume van de deeltjes. Juist deze veranderingen van de fysische en chemische eigenschappen maakt dat nanodeeltjes zeer interessante mogelijkheden bieden. En dit niet in de laatste plaats op het gebied van de farmacologie.

Wat zijn nanomedicijnen dan eigenlijk wel? Richard Feynman stelde zich voor dat nanomedicijnen zeer kleine robots zouden zijn die in het menselijk lichaam gebracht zouden worden en vervolgens reparaties op moleculair niveau zouden kunnen uitvoeren. Men zou bijvoorbeeld een nanorobot in de bloedbaan kunnen brengen en deze het hart kunnen laten inspecteren en eventueel een beschadigde hartklep kunnen laten repareren. Dergelijke medische nanorobots zoals Richard Feynman zich voorstelde zijn echter nog geen realiteit. Het onderzoek met betrekking tot nanomedicijnen heeft zich echter in vele andere richtingen uitgespreid. Voor elk van deze richtingen geldt dat materialen en hulpmiddelen op nanometerschaal grote voordelen kunnen hebben op het gebied van precisie, controleerbaarheid, verscheidenheid, betrouwbaarheid en kwaliteit van leven.³

Een voorbeeld van een toepassing die op dit moment misschien toch een beetje in de buurt komt van de nanomedicijnen die Feynman zich voorstelde zijn de koolstof nanotubes. Koolstofnanobuisjes (Carbon nanotubes of CNT) bestaan uit één of meer lagen opgerolde enkellaagsvlakken van koolstofatomen. De diameter van buizen van één laag is 0.5-2.0 nm en de lengte 20-1000 nm. De buizen hebben interessante fysisch/chemische eigenschappen zoals een grote hoogte-breedteverhouding, zeer laag gewicht, hoge mechanische kracht, zeer goed elektrisch geleidend, metaalachtig gedrag en groot oppervlak. Deze eigenschappen maken het mogelijk om CNT te gebruiken als nanomedicijn in toepassingen variërend van sensor voor genetische of moleculaire afwijkingen, tot het gebruik als carrier of nanonaald om geneesmiddelen of andere stoffen specifiek de cel in te brengen.⁴

Er zijn echter vele andere ontwikkelingen op het gebied van nanomedicijnen. De eerste ontwikkelingen die achteraf omschreven zouden kunnen worden als nanomedicijnen, stammen zelfs al van voor de toespraak van Feynman. Zo is in 1956 al melding gedaan van lipideblaasjes die later bekend zouden worden als liposomen. Waarom zijn nanomedicijnen dan pas de laatste jaren ineens 'hot'? Waarschijnlijk komt dit met name doordat het onderzoek met betrekking tot nanomedicijnen de laatste jaren veelbelovende resultaten heeft opgeleverd. Dit heeft gezorgd voor een forse groei van de hoeveelheid geld dat beschikbaar kwam voor dit soort onderzoek. De grotere hoeveelheid geld heeft vervolgens het onderzoek weer versneld. Omdat dit principe eigenlijk geldt voor nanotechnologie in het algemeen, is de verwachting dan ook dat de continue ontwikkeling van allerlei verschillende nanotechnologieën een positieve invloed zal blijven hebben op verschillende gebieden binnen de gezondheidszorg. Voorbeelden waaraan gedacht zou kunnen worden zijn: de mogelijkheid tot het ontdekken van de moleculaire veranderingen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van ziekten, diagnostiek en beeldvorming, drug delivery, gecombineerde systemen voor diagnostische en therapeutische toepassing, middelen om de *in vivo* werking van een therapeutisch middel aan te tonen en technologieën op nanoschaal die onderzoek in het algemeen versnellen.⁵

De term 'nanomedicijnen' is dan ook een zeer breed begrip waarvan een eenduidige definitie moeilijk te geven is. Een omschrijving zou kunnen zijn dat het gaat om medische hulpmiddelen die afmetingen hebben in het nanometer gebied, die gebruik maken van een nanotechnologie en/of ontwikkeld zijn met behulp van de nanotechnologie. Er zijn echter ook geneesmiddelen of geneesmiddeldragers die door hun minuscule afmetingen nanomedicijnen genoemd zouden kunnen worden.

Uit bovenstaande blijkt wel dat wanneer wordt gekeken naar producten of toepassingen die onder de noemer 'nano-

medicijnen' geschaard kunnen worden, de lijst vrijwel eindeloos zou zijn. In dit hoofdstuk kan daar uiteraard maar beperkt op in worden gegaan. Daarom zal in dit hoofdstuk een aantal voorbeelden beschreven worden van verschillende typen nanomedicijnen.

Allereerst zal een voorbeeld worden gegeven waarbij het geneesmiddel zelf onder de noemer 'nanomedicijn' valt omdat het is teruggebracht tot afmetingen van circa 400 nm en kleiner (nanokristallen). In een tweede voorbeeld zal drug delivery/drug targeting worden beschreven aan de hand van een geneesmiddeldrager die afmetingen van circa 100 nm heeft (liposomen). In het derde voorbeeld wordt het gebruik van quantum dots als nanomedicijnen op het gebied van diagnostiek en beeldvorming besproken. Als vierde voorbeeld wordt een materiaal besproken dat als bulkmateriaal geen biologische activiteit heeft, maar als nanodeeltjes wel degelijk als nanomedicijn gebruikt kan worden (nanodeeltjes van metallisch zilver). Vervolgens zal een voorbeeld worden gegeven van een concreet ziektebeeld, 'Inflammatory Bowel Disease', waarbij het gebruik van nanomedicijnen zou kunnen leiden tot een betere behandeling. Tot slot zal kort worden stil gestaan bij de mogelijke risico's van de toepassing van nanotechnologie in de farmacologie.

NANOMEDICIJNEN & GENEESMIDDELEN

Door nieuwe technieken binnen het geneesmiddelenonderzoek worden er steeds meer (schattingen lopen op tot circa 40 procent) slecht in water oplosbare geneesmiddelen ontwikkeld. Om deze geneesmiddelen hun werking te laten hebben, moeten ze na orale toediening eerst oplossen in de vloeistoffen in het maagdarmkanaal. Nadat deze geneesmiddelen zijn opgelost, kunnen ze veelal eenvoudig door de darmwand worden getransporteerd, opgenomen worden in de bloedbaan en hun werking uitoefenen. Het goed laten

oplossen van een geneesmiddel is daarom vaak de snelheidsbepalende stap in het opnameproces en van cruciaal belang voor de werkzaamheid. Een van de mogelijkheden om het oplossen van deze geneesmiddelen in het maag-darmkanaal te verbeteren, is het verkleinen van deze geneesmiddeldeeltjes. Wanneer deeltjes verkleind worden, neemt de verhouding oppervlak/volume sterk toe. Het beschikbare oppervlak is een van de parameters die de oplossnelheid van een geneesmiddel bepalen. Behalve de verhoogde oplossnelheid als gevolg van het vergroten van oppervlak, wat in mindere mate ook al bereikt wordt door de verkleining van macro naar micro, speelt nog een ander effect een rol. Uitsluitend wanneer deeltjes zijn verkleind tot nanodeeltjes, wordt de verzadigingsconcentratie rond een geneesmiddeldeeltje verhoogd. De verzadigingsconcentratie geeft aan hoeveel van een bepaalde stof in een bepaald volume vocht kan oplossen. Wanneer door de toepassing van nanodeeltjes de verzadigingsconcentratie verhoogd wordt, kan er meer geneesmiddel in hetzelfde volume vocht oplossen. Dit draagt er toe bij dat het oplosgedrag van het geneesmiddel sterk verbetert.

Een ander voordeel van het gebruik van nanokristallen is niet alleen dat het geneesmiddel in een verhoogde concentratie in de bloedbaan aanwezig is, maar ook dat het zogenaamde 'voedsel effect' wordt geëlimineerd. Dit effect houdt in dat voedsel de opname van een slecht in water oplosbaar geneesmiddel, wanneer dit wordt toegediend als macrodeeltjes, kan verhogen. Door de aanwezigheid van voedsel worden galzouten uitgescheiden, wordt de peristaltische activiteit van de darm verhoogd en wordt de bloedtoevoer door de darmen verhoogd. Door deze effecten kan de oplosbaarheid van het geneesmiddel verhoogd worden met als gevolg een verhoogde bloedspiegel. Het risico van het voedsel effect is dat de bloedspiegel sterk kan variëren wanneer een geneesmiddel de ene keer samen met een maaltijd en de andere keer tussen de maaltijden in wordt genomen. Doordat geneesmiddel-nanokristallen

van zichzelf al een sterk verbeterde oplosbaarheid hebben, wordt het effect van voedsel verminderd en zal de bloedspiegel onafhankelijker van de aanwezigheid van voedsel worden.⁶

De meest gebruikte methodes voor het maken van nanokristallen zijn zogenaamde ‘top-down’ methodes. Hierbij worden macrodeeltjes door bijvoorbeeld fijnmalen, verkleind tot nanodeeltjes (als grens wordt over het algemeen aangehouden dat de deeltjes kleiner dan 400 nm dienen te zijn). De moeilijkheid bij het verkleinen van geneesmiddeldeeltjes tot nanokristallen, is dat er vele nieuwe oppervlakken gevormd worden en dit resulteert in een thermodynamisch ongunstige situatie. Het risico bestaat dan ook dat de nieuw gevormde deeltjes weer samenklonteren tot grotere deeltjes. Dit effect kan versterkt worden door de grote hoeveelheid energie die gebruikt wordt tijdens het fijnmalen van de deeltjes. Om voldoende kleine deeltjes te krijgen moet daarom de groei van de deeltjes tijdens het malen worden voorkomen. Daartoe wordt het geneesmiddel gemalen in een waterige omgeving in de aanwezigheid van stabilisatoren (oppervlakreactieve stoffen en/of polymeren). Het product van dit proces is een suspensie van het geneesmiddel in water. Om dit tot tabletten of capsules te kunnen verwerken, moet het in water gesuspenderde geneesmiddel gedroogd worden.

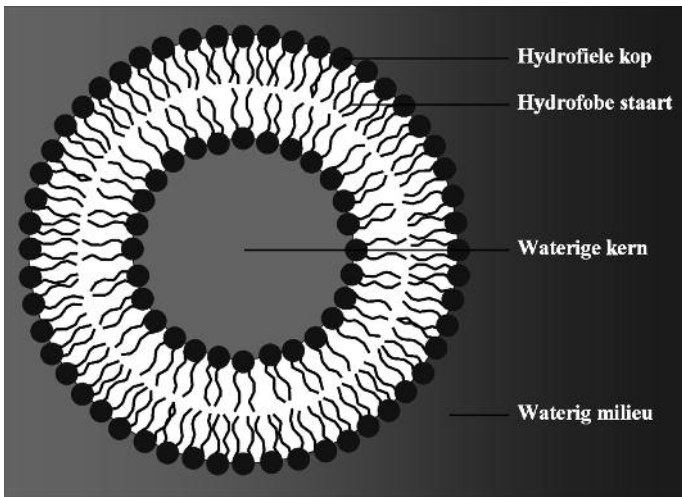
Andere manieren om nanokristallen te maken zijn zogenaamde ‘bottom-up’ methodes, waarbij kristallen worden gevormd uit individuele geneesmiddelmoleculen. Dit kan bijvoorbeeld bereikt worden door een geneesmiddel op te lossen in een geschikt oplosmiddel en vervolgens hieraan een ander oplosmiddel (een anti-solvent; vaak water) toe te voegen. Hierdoor daalt de oplosbaarheid van het geneesmiddel in het oplosmiddel en zal het geneesmiddel uit de oplossing neerslaan. Een nadeel van de meeste van deze neerslagmethodes is dat er veelal toxische oplosmiddelen gebruikt worden en dat de grootte van de uiteindelijke geneesmiddelkristallen moeilijk te controleren is.

Ondanks het feit dat er veel slecht in water oplosbare geneesmiddelen in ontwikkeling zijn, is het aantal geregistreerde geneesmiddelen waarbij gebruik is gemaakt van nanokristallen beperkt. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn Rapamune (sirolimus), Avinza (morfine sulfaat), Naprelan (naproxen natrium), TriCor (fenofibraat) en Emend (aprepitant).⁷

NANOMEDICIJNEN & DRUG DELIVERY EN DRUG TARGETING

Liposomen behoren misschien wel tot de oudste producten die nanomedicijnen genoemd kunnen worden. Liposomen zijn kleine blaasjes (typische grootte 50-1000 nm) die bestaan uit een dubbellaag van fosfolipiden en een meestal waterige kern (zie afbeelding 1). Fosfolipiden zijn moleculen die bestaan uit een waterminnende (hydrofiële) kop en een vetminnende (hydrofobe) staart. Aangezien de staarten van de fosfolipiden hydrofoob zijn, zullen de staarten in de dubbellaag zich naar elkaar richten wanneer ze zich in waterig milieu bevinden. De waterige kern wordt daarom omgeven met de dubbellaag, waarbij er zowel hydrofiële koppen zich naar de waterige kern als naar de waterige buitenzijde van het blaasje richten en waartussen een hydrofobe laag ontstaat. Liposomen worden zowel gebruikt in de 'drug delivery' (als drager voor geneesmiddelen) als in de 'drug targeting' (afgever van geneesmiddel). De reden dat liposomen veel gebruikt worden als drager voor geneesmiddelen is de bijzondere eigenschap dat er zowel een hydrofiel compartiment (de kern) als een hydrofoob compartiment (de ruimte in de lipide dubbellaag) aanwezig is.

Liposomen kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden om slecht in water oplosbare geneesmiddelen toe te dienen. Om de toediening van deze hydrofobe geneesmiddelen toch mogelijk te maken, kan het geneesmiddel worden ingesloten in



Afbeelding 1: Liposoom met twee lagen van fosfolipiden, zodat er twee compartimenten zijn: de hydrofiele kern en het (hier wit afgebeelde) hydrofobe compartiment.

de hydrofobe dubbellaag van de liposomen. De liposomen, met daarin het geneesmiddel, kunnen vervolgens worden ingespoten in een ader zonder dat sprake is van de mogelijke ongewenste effecten van de oppervlakactieve stoffen of de oplosmiddelen.

Het hydrofiele compartiment van de liposomen (de kern dus) kan gebruikt worden om goed in water oplosbare geneesmiddelen in te sluiten. Een reden om dit soort geneesmiddelen in te willen sluiten in liposomen, is om de toxiciteit van geneesmiddelen te verminderen. Wanneer geneesmiddelen vrij beschikbaar zijn in de bloedbaan, kunnen deze namelijk zeer toxisch zijn. Gedacht kan bijvoorbeeld worden aan antikankergeneesmiddelen. Indien het geneesmiddel wordt ingesloten in de hydrofiele kernen van liposomen, worden de toxische effecten, nadat de liposomen in de bloedbaan zijn gebracht, beperkt. Het geneesmiddel kan immers niet zonder meer de hydrofobe dubbellaag passe-

ren en komt daarom niet zomaar vrij in de bloedbaan. De dubbellaag van de liposomen kan echter wel fuseren met een andere biologische dubbellaag, zoals een celmembran. Zodra een liposoom fuseert met een biologische dubbellaag, wordt de inhoud van het liposoom, in dit geval het opgeloste geneesmiddel, uitgestort in de cel en kan het geneesmiddel in de cel zijn werking uitoefenen.

Wanneer liposomen gemaakt worden van positief geladen fosfolipiden, kunnen deze liposomen gebruikt worden in de genterapie. Genetisch materiaal zoals DNA of siRNA (silencing RNA) zijn negatief geladen moleculen. Door de negatieve lading en de grootte kunnen de nucleïnezuren de celmembranen niet passeren. Een ander probleem is dat nucleïnezuren in de bloedbaan direct afgebroken worden. Om de nucleïnezuren toch effectief in de cel af te geven kan gebruik gemaakt worden van positief geladen liposomen. Het eerste probleem, de negatieve lading van het genetische materiaal, kan opgelost worden door liposomen te maken van positief geladen fosfolipiden. De combinatie van een positief liposoom en het negatieve genetische materiaal zorgt er voor dat de totale lading weer neutraal is. Ook het tweede probleem, de grootte van het genetische materiaal, kan opgelost worden door gebruik te maken van liposomen. Wanneer het genetische materiaal zich vrij in een oplossing bevindt, is het lang en uitgestrekt. Wanneer het genetische materiaal echter wordt ingebouwd in een liposoom, wordt het zo gevouwen dat het de ronde kleinere vorm van het liposoom aanneemt. Tot slot wordt ook het derde probleem opgelost doordat het genetisch materiaal door de liposomen wordt beschermd tegen afbraak in de bloedbaan. De complexen van liposomen met nucleïnezuren worden lipoplexen genoemd.^{8,9}

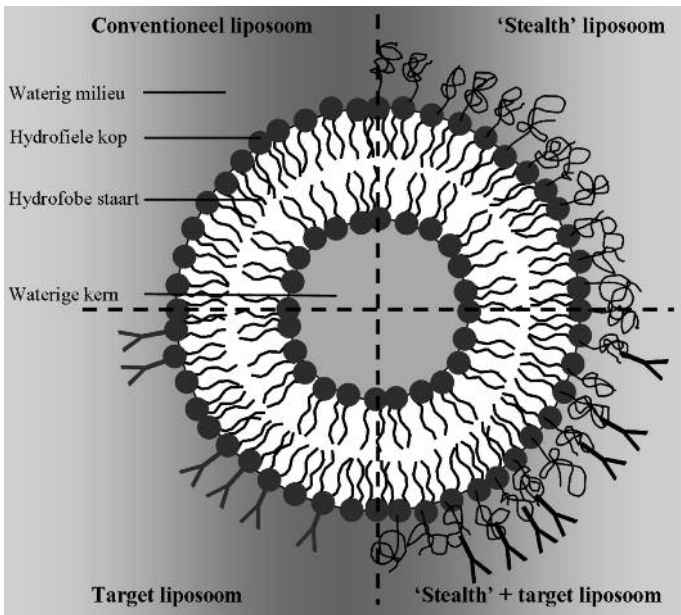
Bovenstaande voorbeelden van het gebruik van liposomen, zijn voorbeelden waarbij liposomen gebruikt worden als 'drug delivery' systeem en zich verspreiden over het gehele lichaam. Echter, idealiter komt een geneesmiddel alleen daar in het lichaam waar het zijn werking moet uit-

oefenen. Op die manier kan het gewenste effect worden verhoogd, terwijl ongewenste effecten (bijwerkingen) worden verlaagd. Liposomen lijken zeer geschikt te zijn voor het lokaal afgeven van geneesmiddelen ('drug targeting'). Er moet echter onderscheid gemaakt worden tussen actieve en passieve targeting.

In het geval van passieve targeting wordt gebruik gemaakt van het natuurlijke lot van liposomen in het lichaam. Ondanks het feit dat de membraanstructuur van liposomen erg lijkt op de membraanstructuur van lichaamseigen cellen, worden liposomen herkend als lichaamsvreemd en worden ze snel uit de bloedbaan verwijderd. De liposomen worden door specifieke cellen in de lever en in de milt verwijderd.¹⁰ Wanneer men zou willen dat een geneesmiddel juist op deze plekken in het lichaam actief is, zouden liposomen gebruikt kunnen worden om het geneesmiddel passief de plaats van werking te laten bereiken.

Liposomen kunnen ook passief naar andere delen in het lichaam gestuurd worden. Hiervoor moet echter wel eerst voorkomen worden dat de liposomen snel door de lever en de milt worden verwijderd uit de bloedbaan. De liposomen kunnen zo aangepast worden dat ze 'onzichtbaar' worden voor de kupercellen en de macrofagen (genoemde specifieke cellen in de lever en de milt). Deze zogenaamde 'stealth-liposomen' zijn liposomen waaraan polymeren zoals polyethyleenglycol (PEG) zijn bevestigd (zie afbeelding 2, rechts boven). Door de aanwezigheid van dergelijke polymeren worden de liposomen door de kupercellen en macrofagen niet meer herkend als lichaamsvreemd en blijven de liposomen langer in de bloedbaan circuleren. Vervolgens kunnen de liposomen ophopen op andere locaties die goed doorbloed zijn en die dergelijke deeltjes opnemen.

Dit principe wordt bijvoorbeeld toegepast bij de passieve targeting van antikankergeneesmiddelen. Deze middelen zijn over het algemeen zeer toxisch en een systemisch effect van deze middelen leidt dan ook vaak tot ernstige bijwerkingen. Deze kunnen verminderd worden door een



Afbeelding 2: conventioneel liposoom en stealth-liposoom, zonder en met de specifieke 'sleutels' (Y's) voor de targeting

antikanker geneesmiddel te laden in de hierboven beschreven 'stealth-liposomen'. Deze liposomen blijven vervolgens in de bloedbaan rondcirculeren tot ze worden opgenomen door bijvoorbeeld het tumorweefsel. Door de zeer snelle groei van tumorweefsel is de wand van de bloedvaten in de tumor van slechte kwaliteit. Hierdoor wordt deze wand beter doorlaatbaar voor macromoleculen, zoals de liposomen, dan de wand van bloedvaten in normaal weefsel. Liposomen van het juiste formaat passeren specifiek de wand van tumorbloedvaten en hopen vervolgens op in het tumorweefsel. Het geneesmiddel in de liposomen kan nu een meer lokaal effect uitoefenen. Deze specifieke opname van deeltjes van 10-200 nm in tumorweefsel wordt het 'enhanced permeability and retention effect (EPR)' genoemd.¹¹ Een voorbeeld van een geneesmiddel dat momen-

teel op de markt is en bestaat uit ‘stealth-liposomen’ geladen met een antikankergeneesmiddel is Doxil[®] (met de actieve stof doxorubicine).

Tot dusver is alleen gesproken over passieve targeting, terwijl liposomen ook zeer geschikt zijn bij actieve targeting. Hierbij wordt gebruik gemaakt van specifieke kenmerken van de cellen in het doelwitweefsel (‘target’). Op cellen in verschillende weefsels bevinden zich verschillende zogenaamde receptoren. Dit zijn ‘antenneachtige’ structuren die verschillen in uiterlijke kenmerken voor verschillende typen weefsels. Aan de liposomen kunnen moleculen (zoals onder andere antilichamen en suikers) gebonden worden die als een sleutel in een slot op de receptoren van de gewenste doelwitcellen passen (zie afbeelding 2, links-onder de γ 's). Wanneer dit wordt gecombineerd met de hierboven beschreven ‘stealth’-technologie (afbeelding 2, rechtsonder) (waardoor de liposomen dus niet als lichaamsvreemd herkend worden door lever en milt), dan circuleren de liposomen lang in het bloed tot hun sleutel bindt aan het slot (receptor) van het doelwitweefsel. De liposomen kunnen vervolgens in dit doelwitweefsel hun geneesmiddel afgeven en zo lokaal hun werking uitoefenen.

De toepassing van geneesmiddelen gebaseerd op dit principe bevindt zich tot dusver nog in de onderzoeksfase. Toch is het zo veelbelovend dat er al wel een geneesmiddel, geladen in liposomen die specifiek gestuurd worden naar maag-, dikkedarm- en borstkankercellen, wordt getest in een klinische studie.¹²

NANOMEDICIJNEN, DIAGNOSTIEK EN BEELDVORMING

Afbeeldingstechnieken als positron emissie tomografie (PET), magnetic resonance imaging (MRI) en optische imaging spelen een sleutelrol op het gebied van diagnostiek

en beeldvorming. Conventionele contrastmiddelen die bij enkele van deze, maar ook bij andere imagingtechnieken gebruikt worden zijn organische fluoroforen. Deze fluoroforen hebben vaak een slechte lichtstabiliteit, lage intensiteit en onvoldoende *in vitro* en *in vivo* stabiliteit. Deze nadelen zouden voorkomen kunnen worden door de toepassing van nanocontrastmiddelen zoals quantumdots. Quantumdots zijn halfgeleider nanokristallen van 2-10 nm in grootte.

Een voordeel van quantumdots als contrastmiddel is dat ze een zeer groot deel van het geabsorbeerde licht weer uitzenden en daarom goed detecteerbaar zijn. Een ander voordeel van quantumdots is dat ze licht uitstralen met een zeer nauwe bandbreedte. Door de nauwe bandbreedte van het door de quantumdots uitgezonden licht is dit goed te onderscheiden van het licht dat wordt gebruikt om ze aan te stralen. De golflengte van het uitgestraalde licht is afhankelijk van het materiaal en de grootte van de quantumdots. Deze eigenschap zorgt ervoor dat wanneer quantumdots van de juiste grootte en het juiste materiaal gekozen worden, licht met voor de specifieke toepassing meest ideale golflengte verkregen wordt.

Quantumdots hebben niet alleen een nauwere bandbreedte, hogere intensiteit en betere stabiliteit dan de conventionele organische fluoroforen, maar er kunnen ook moleculen aan gekoppeld worden die de quantumdots gericht naar specifiek weefsel sturen. De quantumdots zijn echter zeer hydrofoob en moeten eerst door koppeling van hydrofiele moleculen biocompatibel (verenigbaar met biologische systemen, in dit geval de mens) gemaakt worden. Vervolgens kunnen er antilichamen, peptiden of oligonucleotiden (genetisch materiaal) aan gekoppeld worden om de quantumdots actief richting het gewenste doelwit-weefsel te sturen.

Vooral in het zichtbaar maken van tumoren lijkt deze toepassing veelbelovend te zijn. Borstkankercellen zijn bijvoorbeeld te herkennen aan zogenaamde HER-2 recept-

oren. Wanneer de quantumdots gecoat worden met het eiwit streptavidin, worden de quantumdots herkend door de receptoren op de borstkankercellen. De quantumdots hopen zich vervolgens op in dit weefsel, zodat de cellen goed te herkennen zijn met behulp van fluorescentie microscopie.¹³ Over de hier beschreven toepassing moet echter wel worden opgemerkt dat deze toepassing zich nog in de experimentele fase bevindt. Toch moet gezegd worden dat binnen het gebied van nanomedicijnen, quantumdots een belangrijk onderdeel vormen bij de ontwikkeling van nieuwe diagnostische technieken door de unieke optische eigenschappen en de mogelijkheid de quantumdots zo aan te passen dat ze gericht naar het doelwit-weefsel gestuurd kunnen worden.¹⁴

NANOMEDICIJNEN & METALLISCH ZILVER

Geïoniseerd zilver werd lang geleden al gebruikt als behandeling van bacteriële infecties in met name open wonden en brandwonden. Het gebruik hiervan is echter grotendeels in de vergetelheid geraakt door de opkomst van de antibiotica. Door de groei van resistente bacteriestammen is er grote vraag naar andere antibacteriële middelen. Een van deze nieuwe antibacteriële middelen zijn nanodeeltjes van metallisch zilver. Zilver nanodeeltjes zijn een typisch voorbeeld van een nanomedicijn waarbij de macrodeeltjes geen biologische werking hebben, maar waar de nanodeeltjes door hun veranderde eigenschappen wel degelijk gebruikt kunnen worden als nanomedicijn.

Zoals ongetwijfeld bekend, is metallisch zilver niet reactief (denk bijvoorbeeld aan zilveren sieraden). Echter, zodra de zilverdeeltjes worden verkleind tot nanodeeltjes, kunnen deze door hun vergrote oppervlak beter in contact komen met micro-organismen. De zilver nanodeeltjes kunnen zich vervolgens hechten aan de celmembranen van de bacteriën en zelfs de bacteriën binnen dringen. Eenmaal

in de cel kunnen de zilverdeeltjes zich binden aan bepaalde eiwitten of het DNA, wat kan leiden tot celdood. Verder geven de nanodeeltjes in de bacteriën zilverionen af die ingrijpen op het ademhalingsstelsel van de bacteriën en op die manier een antibacteriële werking hebben. De zilver nanodeeltjes kunnen mogelijk gebruikt worden in bijvoorbeeld crèmes of gels tegen bacteriële infecties in open wonden, bij waterfiltratie of op medische hulpmiddelen.

Ondanks de aanwezige kennis over de effectiviteit van de zilver nanodeeltjes bij de behandeling tegen bacteriële infecties, is er slechts beperkte kennis over de risico's van deze deeltjes wanneer ze na behandeling in het lichaam achter blijven. Enkele tot dusver uitgevoerde studies hebben aangetoond dat de nanodeeltjes wel degelijk schadelijke effecten kunnen hebben op verschillende celtypen. Deze studies zijn echter niet uitgevoerd na een behandeling, maar met behulp van geïsoleerde cellen. In hoeverre deze mogelijk toxische effecten daadwerkelijk een rol spelen na een behandeling met zilver nanodeeltjes, is op basis van deze studies nog onvoldoende duidelijk.¹⁵

NANOMEDICIJNEN & 'INFLAMMATORY BOWEL DISEASE'

Inflammatory bowel disease (IBD) slaat op een aantal ontstekingsziekten in de darm, waarvan colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn de bekendste zijn. De meeste van de huidige therapieën richten zich op het onderdrukken van de ontsteking door middel van het toedienen van ontstekingsremmers. Wanneer dit oraal gebeurt wordt het geneesmiddel met name in de dunne darm opgenomen, waarna het zich via de bloedbaan over het hele lichaam verdeelt. Slechts een klein deel van de toegediende hoeveelheid geneesmiddel komt echter in het ontstoken deel in de lagere delen van de darm terecht. Het overige deel van de toegediende dosis werkt op een andere dan de gewenste plek in

het lichaam en kan bijvoorbeeld tot gevolg hebben dat er spontane infecties ontstaan (het afweersysteem wordt immers onderdrukt). Om de effectiviteit van het geneesmiddel te verhogen en de negatieve bijwerkingen te vermindere-
ren, zou het geneesmiddel alleen moeten worden toege-
diend in het ontstoken deel van de darm. Rectale toedie-
ning van het geneesmiddel is meestal geen optie omdat dan
alleen het rectum en het laagste deel van de dikke darm be-
reikt worden, terwijl de ontsteking zich vaak hoger bevindt.

De specifieke opname van nanodeeltjes in het ontstoken
deel van de darm zou een interessant therapeutisch concept
zijn. Immers, wanneer nanodeeltjes oraal worden toege-
diend, hopen ze zich met name op in het ontstoken deel van
de darm. Dit komt door veranderingen in de darm als
gevolg van de ontsteking. Ten eerste kunnen de nanodeel-
tjes zich gemakkelijk aan het ontstoken deel van de darm
hechten, doordat er in dit deel van de darm meer mucus
(‘slijm’) geproduceerd wordt. Ten tweede worden de nano-
deeltjes gemakkelijk opgenomen in dit deel van de darm,
doordat de darm door de ontsteking meer doorlaatbaar
is geworden en er zich veel macrofagen bevinden. Deze
macrofagen spelen een cruciale rol in het ontstekingspro-
ces door onder andere het ‘opeten’, fagocyteren, van scha-
delijke stoffen en het reguleren van de ontstekingsreactie
door middel van het uitscheiden van signaalstoffen. In het
geval van IBD is de ontstekingsreactie echter uit de hand
gelopen en moet het gedrag van de macrofagen weer genor-
maliseerd worden. De macrofagen herkennen de nanodeel-
tjes als ‘schadelijke stof’ en zijn daarom in staat nanodeel-
tjes efficiënt op te nemen door middel van fagocytose.
Nadat de nanodeeltjes zijn opgenomen door de macrofa-
gen, kunnen de nanodeeltjes zelf of het geneesmiddel dat
aan de nanodeeltjes zit, de activiteit van de macrofagen
terugbrengen tot het normale niveau. De nanodeeltjes
komen dus niet alleen in het doelwitweefsel, maar worden
ook nog eens opgenomen door cellen die een zeer belang-
rijk onderdeel vormen van het ontstekingsproces. In expe-

rimentele setting zijn polyester nanobolletjes met daarin rolipram, een ontstekingsremmer, getest op ratten met IBD. Uit het experiment bleek dat het geneesmiddel zich meer effectief ophoopte in het ontstoken weefsel, dan wanneer het geneesmiddel als oplossing werd toegediend. Wanneer dit vertaald zou kunnen worden naar toepassing in de mens, zou door het gebruik van nanodeeltjes het geneesmiddel effectiever op de plaats van werking kunnen worden toegediend. Hierdoor zou eventueel de totale dosis verlaagd kunnen worden, zodat bijwerkingen vermindere-¹⁶

NANOMEDICIJNEN & RISICO'S

Nanotechnologie in het algemeen en nanomedicijnen in het bijzonder zouden kunnen bijdragen aan medische interventies waarbij meer van het gewenste effect bereikt wordt, terwijl de ongewenste effecten, bijwerkingen, afnemen. Eerder dit hoofdstuk is bijvoorbeeld gesproken over liposomen geladen met antikanker-geneesmiddelen. De liposomen zorgen er mogelijk voor dat het lichaam beschermd wordt tegen het geneesmiddel, terwijl aan de andere kant het geneesmiddel actief naar de plaats van werking wordt gebracht.

Toch moet niet alleen die positieve zijde van de medaille bekeken worden. De toepassing van nanotechnologie brengt namelijk ook risico's met zich mee. Dit geldt zeker ook voor nanomedicijnen. Immers, wanneer nanodeeltjes als nanomedicijn gebruikt worden, worden de nanodeeltjes bewust in het menselijk lichaam gebracht. De afmetingen en daarmee gepaard gaande specifieke eigenschappen die de nanomedicijnen hebben, zorgen ervoor dat nanomedicijnen zich anders in het lichaam kunnen gedragen dan conventionele geneesmiddelen. Juist om die reden geeft het gebruik van nanomedicijnen nieuwe mogelijkheden, maar betekent dit ook dat er zich nieuwe risico's aandienen. Daarom moet

bij het bestuderen van de therapeutische mogelijkheden van nanomedicijnen, een gedegen studie naar de mogelijke toxische effecten een vast onderdeel zijn.

Bij het bepalen van de toxiciteit van nanodeeltjes kan uiteraard niet zomaar uit gegaan worden van de fysisch-chemische en toxicologische eigenschappen van de corresponderende macrodeeltjes. De nanodeeltjes zijn immers juist ontworpen omdat ze andere fysisch-chemische eigenschappen bezitten dan de corresponderende macrodeeltjes. Ze hebben bijvoorbeeld een veel grotere oppervlak/volume verhouding. Aangezien juist dit oppervlak het deel is dat in contact komt met de omgeving, bestaat de kans dat er andere reacties met die omgeving optreden wanneer nanodeeltjes van een bepaald materiaal worden gebruikt in plaats van de macrodeeltjes.¹⁷

Een ander risico van dergelijk kleine deeltjes is dat onbekend kan zijn hoe ze zich over het lichaam verdelen. Dit kan bijvoorbeeld als voordeel gebruikt worden wanneer anti-kanker geneesmiddelen passief worden opgenomen in tumorweefsel. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat de nanodeeltjes in andere biocompartimenten terecht komen dan de macrodeeltjes. Wanneer de nanomedicijnen zich in andere weefsels ophopen dan verwacht werd op basis van de kennis van de macrodeeltjes, kunnen onverwachte en eventueel zeer toxische bijwerkingen optreden.

Bij het schatten van de risico's van het gebruik van nanomedicijnen moet niet alleen gekeken worden naar de invloed van nanomedicijnen op hun omgeving, maar ook naar de invloed van de omgeving op nanomedicijnen. Omgevingsfactoren als temperatuur, druk, vochtigheidsgraad en elektrostatische lading kunnen de stabiliteit en eigenschappen van nanomedicijnen veranderen. En daarmee zouden eigenschappen als de toxiciteit van de veranderde nanomedicijnen wederom anders kunnen zijn dan deze van de originele nanomedicijnen. Om dit risico te kunnen beperken moet men goed op de hoogte zijn van de instabiliteit van nanomedicijnen onder verschillende omstandigheden.¹⁸

CONCLUSIE

Ondanks het feit dat niet geheel duidelijk is wat wordt verstaan onder de term 'nano' in 'nanomedicijnen', zijn er inmiddels vele toepassingen die als nanomedicijnen gekwalificeerd zouden kunnen worden. Vele van deze toepassingen bieden nieuwe mogelijkheden op het gebied van de farmacologie. Zo kunnen geneesmiddelen die normaliter niet oraal toegediend kunnen worden wegens hun slechte oplosbaarheid verkleind worden tot nanodeeltjes en daardoor toch de bloedbaan bereiken. Verder zou de werking van een geneesmiddel verbeterd en de bijwerkingen verminderd kunnen worden door het geneesmiddel in te bouwen in liposomen en gericht naar het doelwitweefsel (target) te sturen. Bovendien zou beter bekend kunnen zijn wat het doelwitweefsel is, wanneer nanodeeltjes worden gebruikt bij bijvoorbeeld het in kaart brengen van tumoren.

Al deze mogelijkheden lijken zeer veelbelovend en zouden grote voordelen kunnen bieden op allerlei terreinen in de farmacologie. Het aantal nanomedicijnen dat momenteel daadwerkelijk wordt toegepast is echter nog beperkt. Zo zijn er bijvoorbeeld slechts enkele geneesmiddelen in de vorm van nanokristallen en geneesmiddelen in liposomen op de markt. Veel van het onderzoek met betrekking tot nanomedicijnen bevindt zich nog in de preklinische fase. Daarom lijkt er voorlopig nog veel onderzoek gedaan te moeten worden naar de vertaling van het gebruik van nanomedicijnen in dieren naar het gebruik van nanomedicijnen in mensen. Een ander aspect waar zeker naar gekeken dient te worden voordat een nanomedicijn daadwerkelijk gebruikt wordt bij mensen, is de toxicologie. De veranderde eigenschappen van nanodeeltjes in vergelijking met de bulkeigenschappen bieden immers niet alleen bruikbare mogelijkheden, maar kunnen ook leiden tot onverwachte toxische effecten of bijwerkingen.

Wanneer echter de toepassing van nanomedicijnen van dier naar mens vertaald kan worden en het in kaart brengen

van de eventuele risico's van nanomedicijnen een vast onderdeel vormt binnen het onderzoek, biedt het gebruik van nanomedicijnen veelbelovende mogelijkheden om zeer uiteenlopende ziektebeelden beter te behandelen.

NOTEN

- 1 R.P. Feynman, 'There is plenty of room at the bottom', in: *Engineering and Science*, 23(1960), p. 22-36.
<http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>
- 2 'Nanomedicine. Grounds for optimism, and a call for papers', in: *Lancet*, 362(2003), p. 673.
- 3 R.A. Freitas Jr., 'What is nanomedicine?', in: *Nanomedicine*, 1(2005), p. 2-9.
- 4 L. Lacerda, A. Bianco, M. Prato & K. Kostarelos, 'Carbon nanotubes as nanomedicines. From toxicology to pharmacology', in: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2006), p. 1460-1470.
- 5 O.C. Farokhzad & R. Langer, 'Nanomedicine. Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities', in: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2006), p. 1456-1459.
- 6 Y. Wu, A. Loper, E. Landis, L. Hettrick, L. Novak, K. Lynn, et al., 'The role of biopharmaceutics in the development of a clinical nanoparticle formulation of MK-0869. A Beagle dog model predicts improved bioavailability and diminished food effect on absorption in human', in: *International Journal of Pharmacology*, 285(2005), p.135-146.
- 7 R. Nijhara en K. Balakrishnan, 'Bringing nanomedicines to market. Regulatory challenges, opportunities, and uncertainties', in: *Nanomedicine*, 2(2006), p. 127-136.
- 8 A. Sharma & U.S. Sharma, 'Liposomes in drug delivery. Progress and limitations', in: *International Journal of Pharmacology*, 154(1997), p.123-140.
- 9 M.A. Mintzer & E.E. Simanek, 'Non-viral vectors for gene delivery', in: *Chemical Reviews*, 109(2009), p. 259-302.
- 10 T.M. Allen & A. Chonn, 'Large unilamellar liposomes with low uptake into the reticuloendothelial system', in: *F E B S Letters*, 223(1987), p. 42-46.

- 11 M. Yokoyama, 'Drug targeting with nanosized carrier systems', in: *Journal of Artificial Organs*, 8(2005), p. 77-84.
- 12 M.L. Immordino, F. Dosio & L. Cattel, 'Stealth liposomes. Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential', in: *International Journal of Nanomedicine*, 1(2006), p. 297-315.
- 13 H.M.E. Azzazy, M.M.H. Mansour & S.C. Kazmierczak, 'From diagnostics to therapy. Prospects of quantum dots', in: *Clinical Biochemistry*, 40(2007), p. 917-927.
- 14 W.A. Hild, M. Breunig & A. Goepferich, 'Quantum dots – Nano-sized probes for the exploration of cellular and intracellular targeting', in: *European Journal of Pharmacology and Biopharmacy*, 68(2008), p. 153-168.
- 15 M. Rai, A. Yadev & A. Gade, 'Silver nanoparticles as new generator antimicrobials', in: *Biotechnology Advances*, 27(2009), p. 76-83.
- 16 Y. Meissner & A. Lamprecht, 'Alternative drug delivery approaches for the therapy of inflammatory bowel disease', in: *Journal of Pharmacological Sciences*, 97(2008), p. 2878-2891.
- 17 W.H. de Jong & P.J.A. Borm, 'Drug delivery and nanoparticles. Applications and hazards', in: *International Journal of Nanomedicine*, 3(2008), p. 133-149.
- 18 A.S. Barnard, 'Nanohazards: Knowledge is our first defence', in: *Nature Materials*, 5(2006), p. 245-248.