

Nanomedicin

Medicin designet på nanoskala giver helt nye muligheder for målrettet behandling af sygdomme i mennesket som f.eks. kræft og gigt. Og det kan anvendes til at lave nye naturtro reservedele til mennesket.

Af Jørgen Kjems

■ Tænk hvis det var muligt at opdage en kræftknode, når den var mindre end et knap-penålshoved, og fjerne den ved at sende medicin ind i kroppen, der selv fandt frem til de syge celler. Tænk hvis det var muligt at sprøjte et stof ind i blodet, der få minutter senere kunne afsløre hvor ens blodårer er forkalkede, og projektere det op på et 3D-billede af patienten. Tænk hvis man kunne erstatte en knust knogle eller ødelagte nerveceller med en slags skumplast, som var programmeret til at blive nedbrudt, samtidig med at der gendannes nyt væv identisk med det ødelagte. Tænk hvis man kunne indoperere en lille beholder under huden, som var i stand til at dosere livsvigtig medicin i præcis den nødvendige mængde.

Alle disse senarier er ikke science fiction, men realistiske eksempler på nye former for nanomedicin. For øjeblikket afprøves disse behandlinger på dyr, og inden for få år vil de om alt gå vel gøre deres indtog i behandlingen af sygdomme i mennesker.

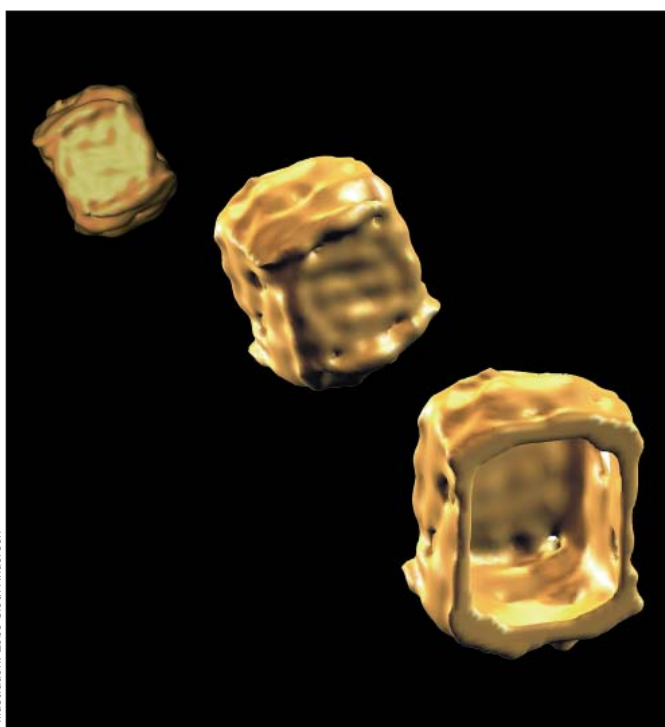


Illustration: Ebbe Sloth Andersen

Elektronmikroskopibilleder af kasser i nanostørrelse lavet af dna, som på længere sigt kan kontrollere frigivelse af medicin i syge celler.

Medicin som robotter

Udtrykket nanomedicin er opstået som et selvstændigt begreb over de senere år og tager sit afsæt i to grundlæggende strømninger i naturvidenskaben: Den hastigt voksende forståelse af, hvilke molekylære mekanismer der ligger til grund for menneskets sygdomme og udviklingen af nye avancerede teknikker til syntese af biomaterialer, der kan "tale" biologiens sprog. Som det fremgår af navnet, drejer det sig om medicin, der er designet på nanoskala (10^{-9} meter), dvs. en størrelses-

orden omkring en milliardtedel af en meter, der også er det regime, der spiller en vigtig rolle i cellernes sprog. Denne størrelsesskala er faktisk større end den, hvor almindelige kemiske processer foregår (typisk 10^{-10} meter), og hvor traditionel medicin ofte opererer. I modsætning til traditionel medicin kan nanomedicin derfor rumme en lang række avancerede egenskaber, som kan bringes til udtryk på nøje planlagte tidspunkter og steder i kroppen. Nanomedicin kan derfor med rette populært beskrives som små robotter, idet

den i nogle tilfælde er i stand til selv at vise vejen frem til de syge celler, aktivere behandlingen, og endog melde tilbage om "operationen" er lykkedes.

Og så er det billigt

Umiddelbart skulle man så tro at nanomedicin på grund af den øgede kompleksitet er meget kostbar at fremstille. Men her har forskerne forstået at udnytte en, for naturen, velkendt metode – "selsamling" – hvor simple stoffer selv finder sammen og danner veldefinerede komplekser uden menneskets indgriben. Denne "bottom-up" metode, som den også kaldes, er i dag så udviklet, at vi er i stand til på kort tid at opbygge små nano-robotter bestående af millioner af atomer og i så store mængder, at de vil kunne anvendes i behandlingen af sygdomme.

Udviklingen af nanomedicin er i dag målrettet mod fire hovedområder: medicin-aflevering (drug delivery), biosensorer (herunder 3D-billeddannelse af sygt væv), opbygning af væv (tissue engineering), samt teknologi til at forbinde mennesket med maskinen (bioin-

terfaces). Danmark er med helt med fremme inden for alle disse felter, hvilket jeg vil give nogle eksempler på i det følgende.

Måltrettet medicin

Når vores gener "udtrykkes" i vores celler, betyder det, at de omsættes til protein, der udfører en lang række fundamentale opgaver i vores celler. For meget eller for lidt udtryk af vores gener giver ofte anledning til sygdomme i mennesket. Kræft skyldes for eksempel ofte, at de såkaldte "oncogener" overudtrykkes og leddegigt skyldes, at proteiner, der normalt er med til at holde os raske, går i selvsving og overudtrykkes. Man har for nyligt opdaget en ny metode til at nedregulere udtrykket af et enkelt gen ud af de mange tusinde, der normalt udtrykkes i en celle. Metoden kaldes RNA-interferens og bygger på en naturlig proces i cellen. Den har vist sig særdeles effektiv både i dyr og mennesker, men kræver desværre, at et rimeligt komplekst molekyle bringes helt ind i de syge celler. I de tilfælde hvor kroppen mangler udtryk af bestemte gener, f.eks. i forbindelse med genetiske sygdomme, kan man indføre syntetiske gener som erstatning for de syge. Også her kræves det, at et stort dna-molekyle bringes helt ind i cellens kerne.

I begge tilfælde har nanoteknologiske metoder banet vejen for en realistisk løsning på dette "leveringsproblem". Et eksempel på en lovende metode, som er udviklet ved iNANO på Aarhus Universitet, går ud på at indbygge genmedicinen i en kapsel af et sukkerstof, der hedder chitosan. Fordelen ved denne metode er, at medicinen og sukkerstoffet samler sig selv i 50-200 nm store nanopartikler, der beskytter de skrøbelige biomolekyler mod nedbrydning, og som lokker cellerne til at optage sukkerkapslerne, hvorpå sukkerdelen nedbrydes og frigiver medicinen indvendig i cellen. Ved at koble bestemte kemiske grupper på sukkerkuglen kan man ydermere opnå, at de kun hæfter sig på de syge celler. På

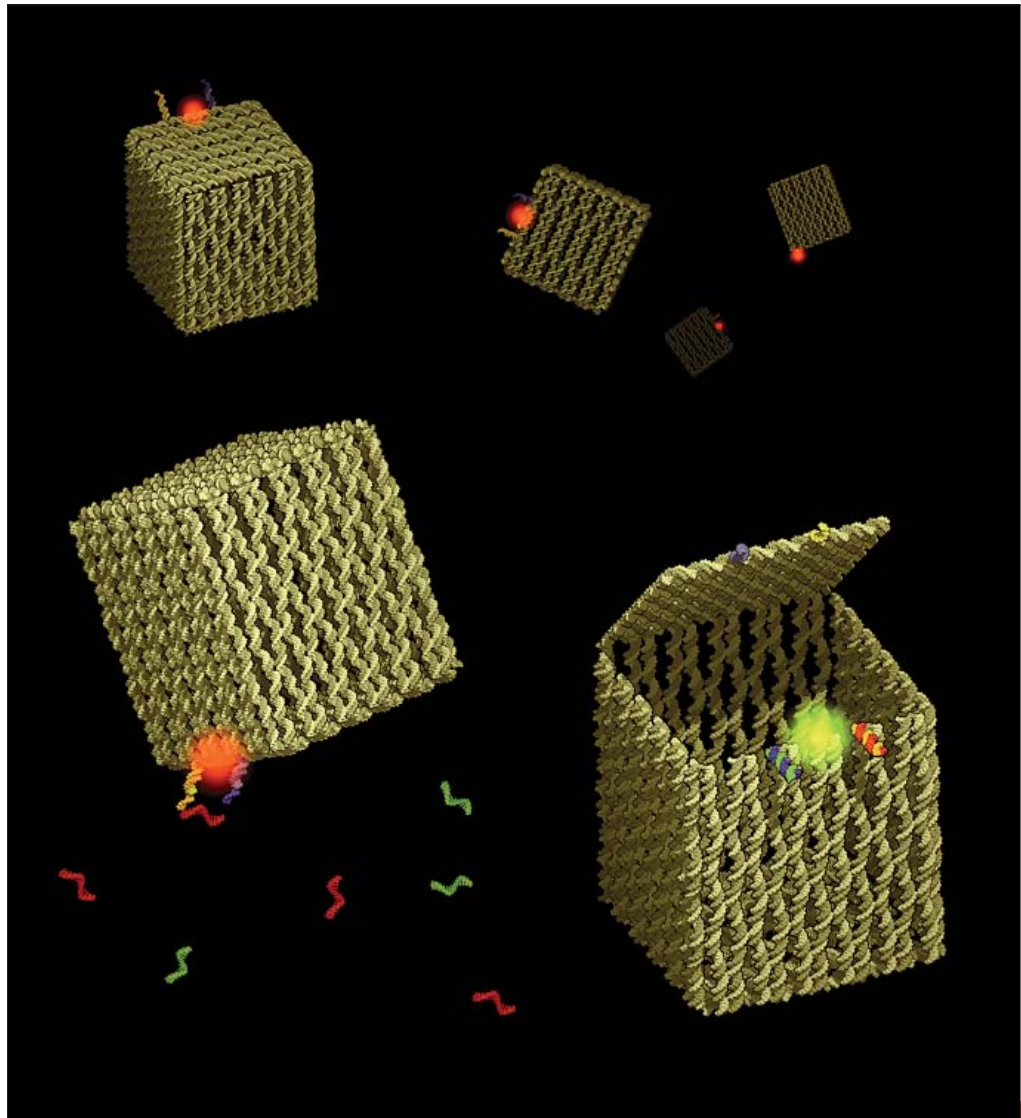


Illustration: Ebbe Sloth Andersen

Medicinkasser lavet af dna

Det er lykkedes forskere på iNANO ved Aarhus Universitet at fremstille en kasse i nanostørrelse, som er den hidtil mest komplekse, menneskeskabte nanostruktur dannet ved selvsamling af mere af 100 milliarder nanokasser af gangen. Byggeklodserne, som nano-kassen er konstrueret af, er dna-molekyler. På næsten magisk vis samler hundredvis af dna-molekyler sig selv til lige netop den struktur, som forskerne ønsker at skabe. Kassen, som forskerne har konstrueret, er 1/30.000 millimeter stor, svarende til at der kan være 100 billioner (1×10^{14}) af dem i et riskorn, og den er forsynet med et låg, som kan åbnes og lukkes. Forskerne har indbygget en låsemekanisme, som gør at kassen kun åbner sig med bestemte sygdomsspecifikke dna-nøgler. Samtidig skifter den farve fra rød til grøn, når den belyses med en laser. Dette giver mulighed for at bruge nanokassen som diagnostisk sensor til at afsløre tilstedeværelse af f.eks. virus eller kræft og, på længere sigt, kontrollere frigivelse af medicin i syge celler.

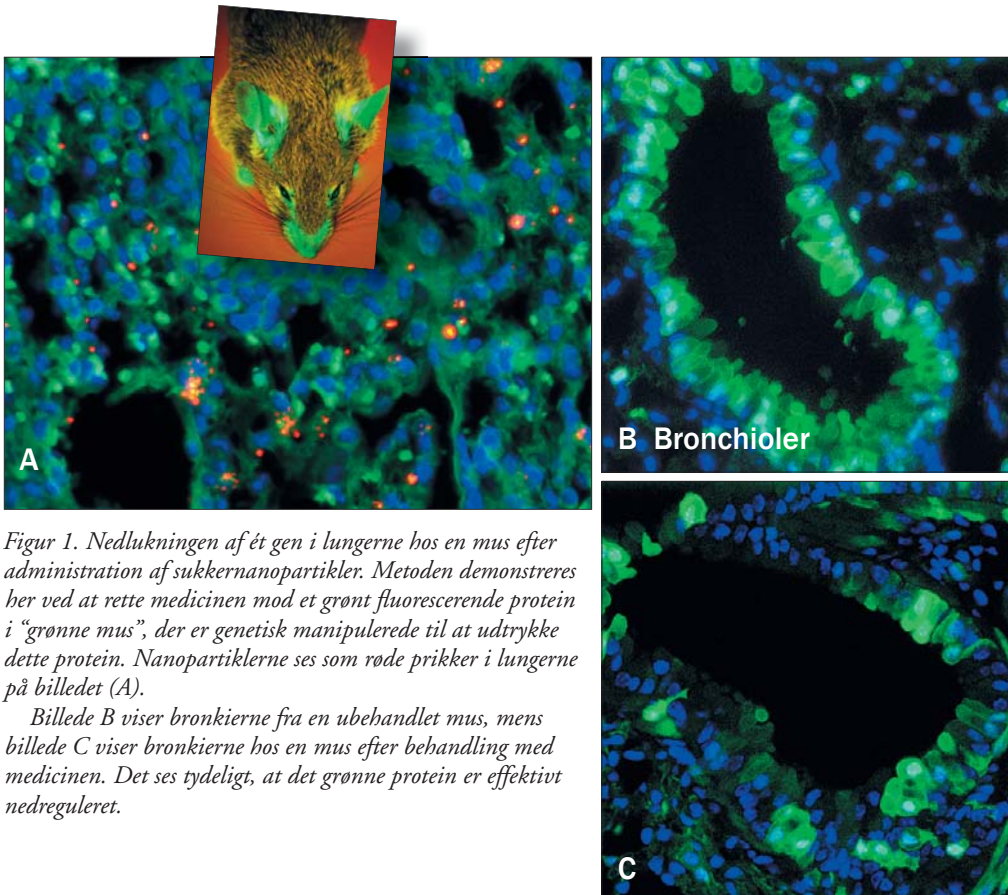
trods af disse højt teknologiske egenskaber er chitosan uhyre billig. Det udvindes primært af fiskeaffald og udgør det næstmest udbredte biostof på jordkloden.

En anden interessant egenskab ved disse partikler er, at

de kan klistre sig fast på vores slimhinder i mund, lunger og tarm, hvorved deres effektivitet øges drastisk. Det gør dem særdeles velegnede til behandling af virus- og bakterie-infektioner i lunge og tarm samt en række allergiske sygdomme (figur 1).

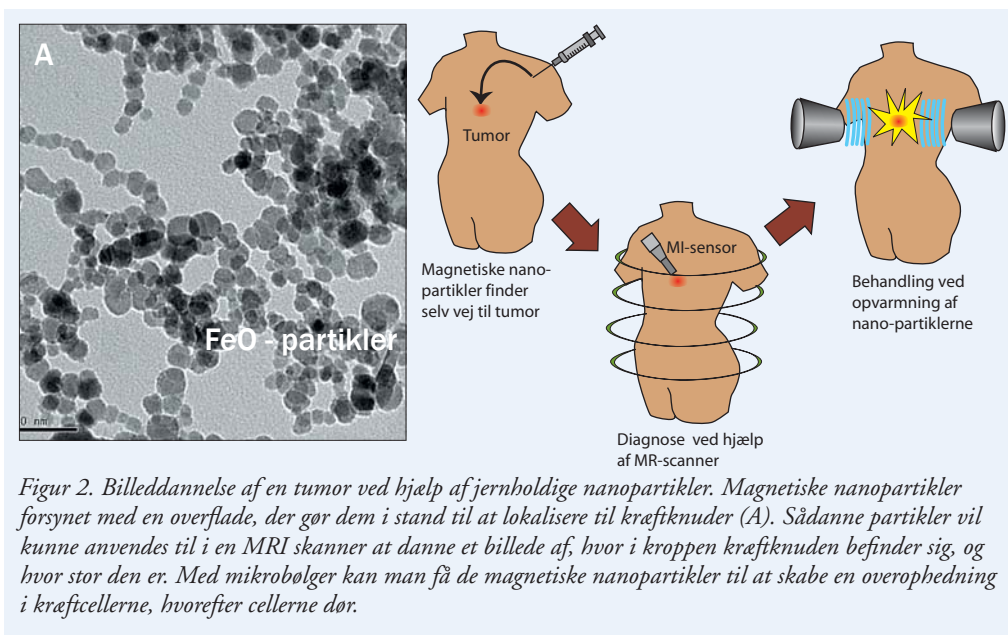
Tidlig cancerdiagnostik

Hvis kræft blev opdaget i tide, vil det i de fleste tilfælde kunne helbredes. I dag er det desværre ofte for sent, når diagnosen stilles. En række tiltag inden for nanomedicinen vil inden for det næste årti flytte græn-



Figur 1. Nedlukningen af ét gen i lungerne hos en mus efter administration af sukkernanopartikler. Metoden demonstreres her ved at rette medicinen mod et grønt fluorescerende protein i "grønne mus", der er genetisk manipulerede til at udtrykke dette protein. Nanopartiklerne ses som røde prikker i lungerne på billedet (A).

Billede B viser bronkierne fra en ubehandlet mus, mens billede C viser bronkierne hos en mus efter behandling med medicinen. Det ses tydeligt, at det grønne protein er effektivt nedreguleret.



Figur 2. Billedannelse af en tumor ved hjælp af jernholdige nanopartikler. Magnetiske nanopartikler forsynet med en overflade, der gør dem i stand til at lokalisere til kræftknuder (A). Sådanne partikler vil kunne anvendes til i en MRI skanner at danne et billede af, hvor i kroppen kræftknuden befinder sig, og hvor stor den er. Med mikrobølger kan man få de magnetiske nanopartikler til at skabe en overophedning i kræftcellerne, hvorefter cellerne dør.

sen for detektion af tumorer og skabe mulighed for rutinemæssige scanninger. Traditionel cancerdiagnostik er som oftest symptomdrevet – når man bliver syg går man til lægen. Præventive scanninger gives som oftest kun til specielt disponerede personer, idet masse-

screeninger anses for at være for dyre og metoderne for dårlige. Ny nanoteknologi vil drastisk ændre diagnostikken i fremtiden. En metode går i retning af at indsprøjte nanopartikler i blodet, som selv finder frem til svulsten og binder sig til den. Ved at indsætte få nano-

meter store metalkerner eller fluorescerende stoffer kan man efterfølgende visualisere, hvor tumoren sidder ved at scanne patienten i 3D. Disse metoder kan også kombineres med behandling af tumoren. Metalterne eller lysfølsomme stoffer kan opvarmes ved hjælp af

henholdsvis mikrobølger eller laserstråler til en temperatur, hvor tumorcellerne dræbes (figur 2).

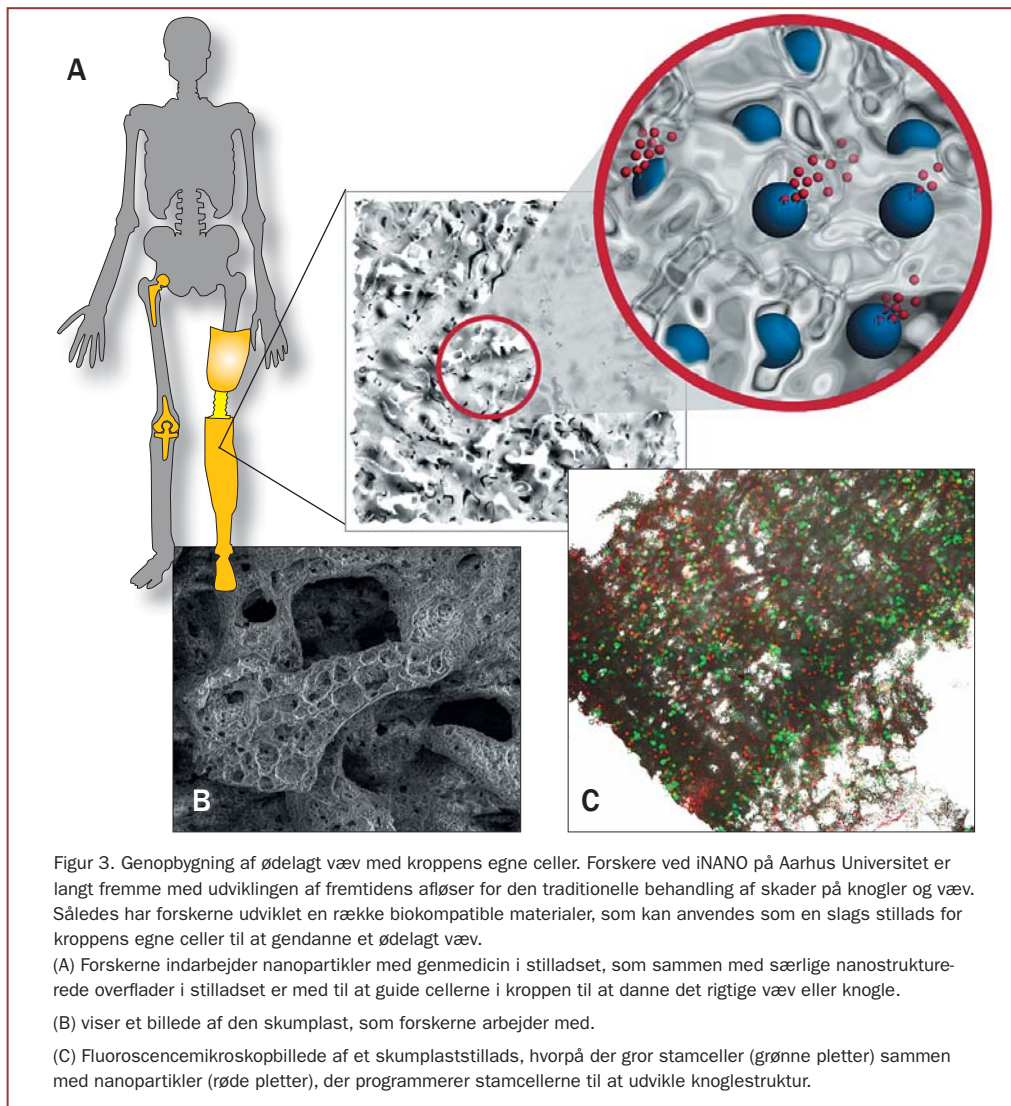
Andre metoder indebærer ekstremt følsomme nanosensorer, der er i stand til at måle på patientens blod, urin eller udåndingsluft, om der er kræftceller tilstede.

Ud over tidlig diagnostik går udviklingen også mod hurtigere og billigere metoder til at kortlægge patientens genom og dets udtryk. Hvor det i år 2000 tog 10 år at sekventere arvemassen hos ét menneske, kan det i dag gøres på få dage. Denne udvikling vil fortsætte og ved hjælp af nye nanoteknologiske metoder baseret på enkelt molekyle-sekventering, vil man inden for få år kunne sekventere en patient på få sekunder uden forudgående opformering af dna-materiale. Lægen vil således kunne diagnosticere eller forudsige, om man er disponeret for bestemte sygdomme, samt planlægge og optimere en individuel behandling på grundlag af den enkelte patients genetiske sammensætning.

Nanomaterialer til erstatning for væv

Rekonstruktion og gendannelse af ødelagte legemsdele og organer har altid hørt til en af de fornemste opgaver inden for lægevidenskaben. Traditionel behandling foregår ved at erstatte det ødelagte væv med kunstige reservedele ofte bestående af metal eller plastik. Disse stoffer opfattes som fremmedlegemer af kroppen og sammen-smeltningen med det levende væv er ofte problematisk.

Vi har længe vidst, at menneskets stamceller i princippet kan gendanne det ødelagte væv, men hvordan denne proces styres i 2 eller endog 3 dimensioner har hidtil været en uoverstigelig udfordring. Muligheden for at styre de enkelte gener med genmedicin og derved programmere stamceller til at danne nyt væv er nu blevet en mulighed. Metoden går i alt sin enkelhed ud på, at det ødelagte væv formes i en slags skumplast, hvor et fint



Om forfatteren



Jørgen Kjems er professor ved iNANO, Institut for Molekylærbiologi Aarhus Universitet
Tlf.: 8982 2686
E-mail: jk@mb.au.dk

Figur 3. Genopbygning af ødelagt væv med kroppens egne celler. Forskere ved iNANO på Aarhus Universitet er langt fremme med udviklingen af fremtidens afløser for den traditionelle behandling af skader på knogler og væv. Således har forskerne udviklet en række biokompatible materialer, som kan anvendes som en slags stillads for kroppens egne celler til at gendanne et ødelagt væv.

(A) Forskerne indarbejder nanopartikler med genmedicin i stilladset, som sammen med særlige nanostrukturerede overflader i stilladset er med til at guide cellerne i kroppen til at danne det rigtige væv eller knogle.

(B) viser et billede af den skumplast, som forskerne arbejder med.

(C) Fluorescencemikroskopbillede af et skumplaststillads, hvorpå der gror stamceller (grønne pletter) sammen med nanopartikler (røde pletter), der programmerer stamcellerne til at udvikle knoglestruktur.

forgrenet net at kanaler sørger for, at de nødvendige næringsstoffer kan føres frem. Stamceller fra patienten selv indpodes i skumplasten sammen med nanopartikler indeholdende forskellige former for genmedicin. Det bliver derved muligt at programmere stamcellerne til at danne en bestemt type væv samtidig med, at skumplasten langsomt nedbrydes. Resultatet bliver dannelsen af nyt væv, som er fuldstændig identisk med det ødelagte.

Udover reguleringen af generne med medicin har forskerne også fundet ud af, at celler kan "styres" ved hjælp af fysiske påvirkninger på overfladen. F.eks. har det vist sig, at stamceller kan programmeres til at lave knogleceller ved at gro dem på overflader bestående af små bjælker, som er placeret med nanop-

ræcision i forhold til hinanden. Ved at kombinere sådanne nanostrukturerede overflader og bioaktive stoffer, håber forskerne en dag at kunne opbygge mere komplicerede organer som f.eks. hjertes, nyre og lever.

Etiske overvejelser

Nanomedicinen har afstedkommet en del debat. Hvor farlige er nanopartikler, når de direkte indsprøjtes i blodet, og vil informationsstrømmen omkring vores genetiske sammensætning afstedkomme problematiske dilemmaer for patienten – det er nogle af de relevante spørgsmål, vi bør stille os selv. Autonomien for den enkelte patient bør respekteres, men samtidig rummer den nanomedicinske udvikling så mange fordele, at mange vil se det som en forjættende

mulighed for at leve et sundere og aktivt liv.

Som næsten al anden teknologi kan nanomedicinen misbruges. Man kan forestille sig forsøg på at forbedre menneskelige egenskaber som f.eks. livsforlængende medicin, øget hjernekapacitet eller muskelmasse. Omvendt kan man også fremføre, at nanomedicinen vil afhjælpe etiske dilemmaer, idet alternativerne er mere problematiske – f.eks. vil nanomedicin måske kunne erstatte genterapi baseret på virus evne til at kopiere sine egne gener ind i andre væsners arvemasse med risiko for skader på vores arveanlæg. Det er derfor forskernes ypperste pligt at sørge for grundig debat i befolkningen omkring anvendelsen af nanomedicinen i menneskets bestræbelser på et bedre liv. ■

Videre læsning

Andersen, E.S. et al 2009: Self-assembly of a nano-scale DNA box with a controllable lid. *Nature* 459:73-76.

Howard, K.A., Kjems, J., 2007: Polycation-based Nanoparticle Delivery for Improved RNAi Therapeutics. *Expert Opin Biol Ther.* 7:1811-22.

Larsen E.K., et al.: Size-Dependent Accumulation of PEGylated Silane-Coated Magnetic Iron Oxide Nanoparticles in Murine Tumors. *ACS Nano* 3 (7), pp 1947–1951. 2009.

Howard, K.H. et al. 2009: Chitosan/siRNA nanoparticle-mediated TNF α knockdown in peritoneal macrophages for anti-inflammatory treatment in a murine arthritis model. *Mol Ther.* 17:162-8.