Toxikologische Charakterisierung und Risikoanalyse von Nanomaterialien in der Medizin - NanoMed

www.nanomed-jena.de

Projektträger Jülich
Forschungszentrum Jülich

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

NanoMed – Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Universitätsklinikum Jena

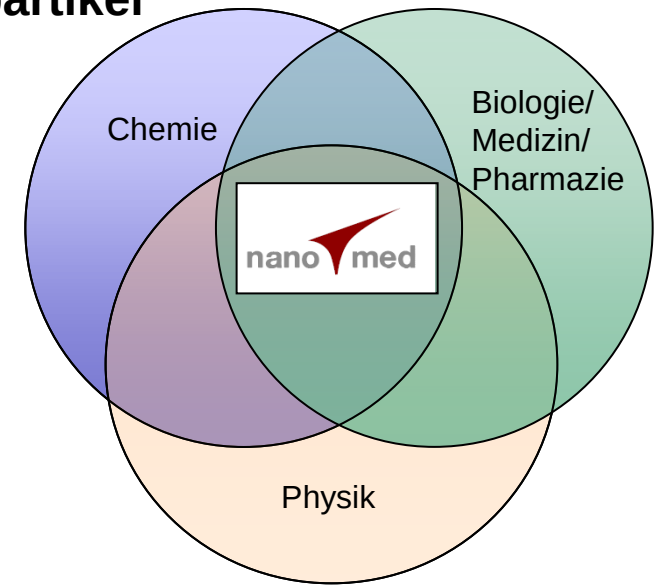
chemicell
NEW TOOLS IN BIOSCIENCES

HTS-Systeme GmbH

INSTITUT für PHOTONISCHE TECHNOLOGIEN
ipht jena

chemagen
Biopolymer-Technologie Aktiengesellschaft

- Interdisziplinäres Projekt mit Partnern aus Industrie, Klinik und wissenschaftlichen Institutionen
- Versuchsdurchführung nach internationalen Guidelines
- SOPs für alle wichtigen Methoden
- Validierung der zentralen Testsysteme mit Hilfe ausgewählter Referenzpartikel



Workflow: NanoMed

Partikelsynthese und Oberflächenmodifikation

↓

Standardisierung und Charakterisierung

↓

Zytotoxizität

↓

Hämokompatibilität

↙ ↓ ↘

Blut-Hirn-Schranke (in vitro)

Blut-Plazenta-Schranke (ex vivo)

In vivo Experimente

Ratte

↙ ↘

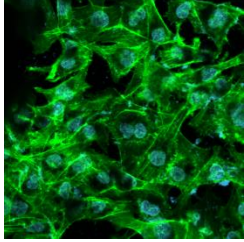
Toxikologie und Verteilung

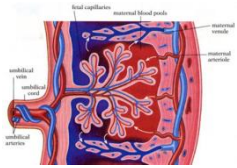
Bildgebende Eigenschaften (CT, MRT)

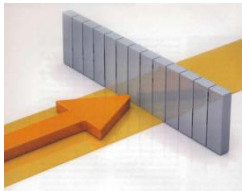
↓

↖ ↗

Schaf



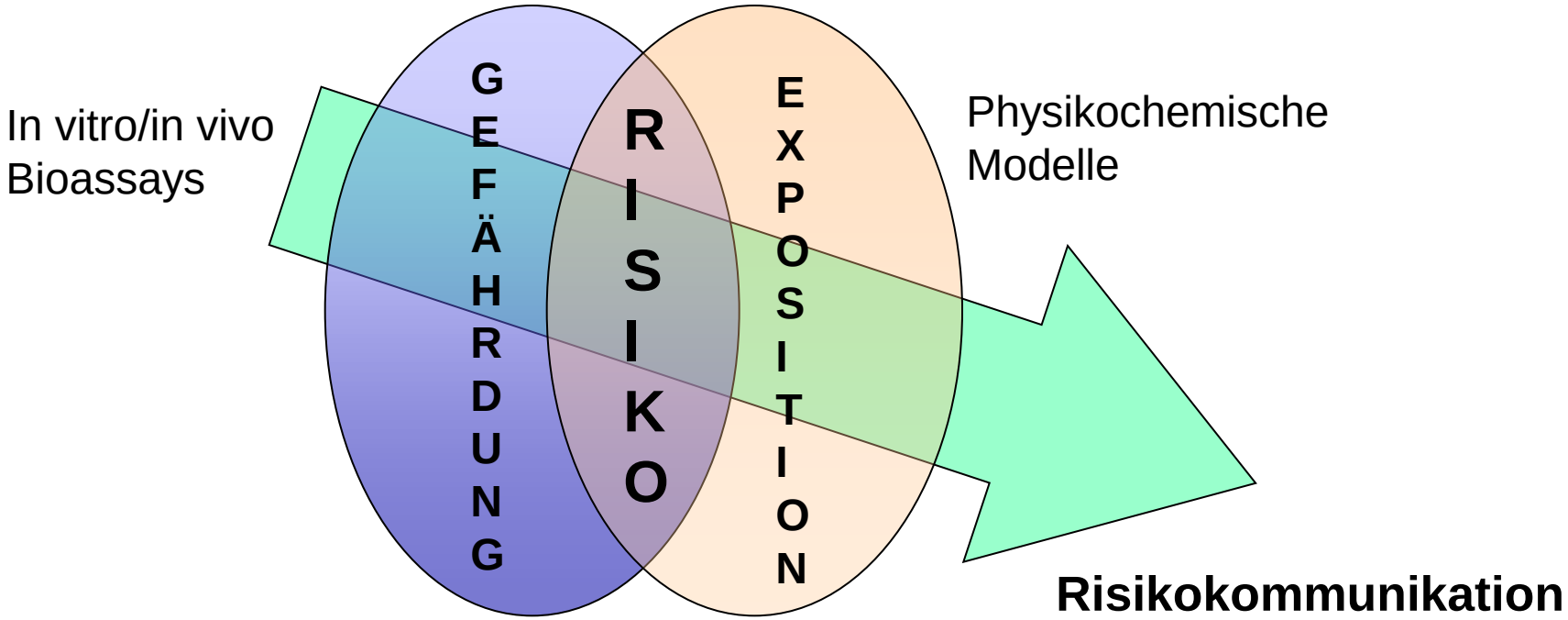




Zielsetzung der gesundheitlichen Risikobewertung ist…

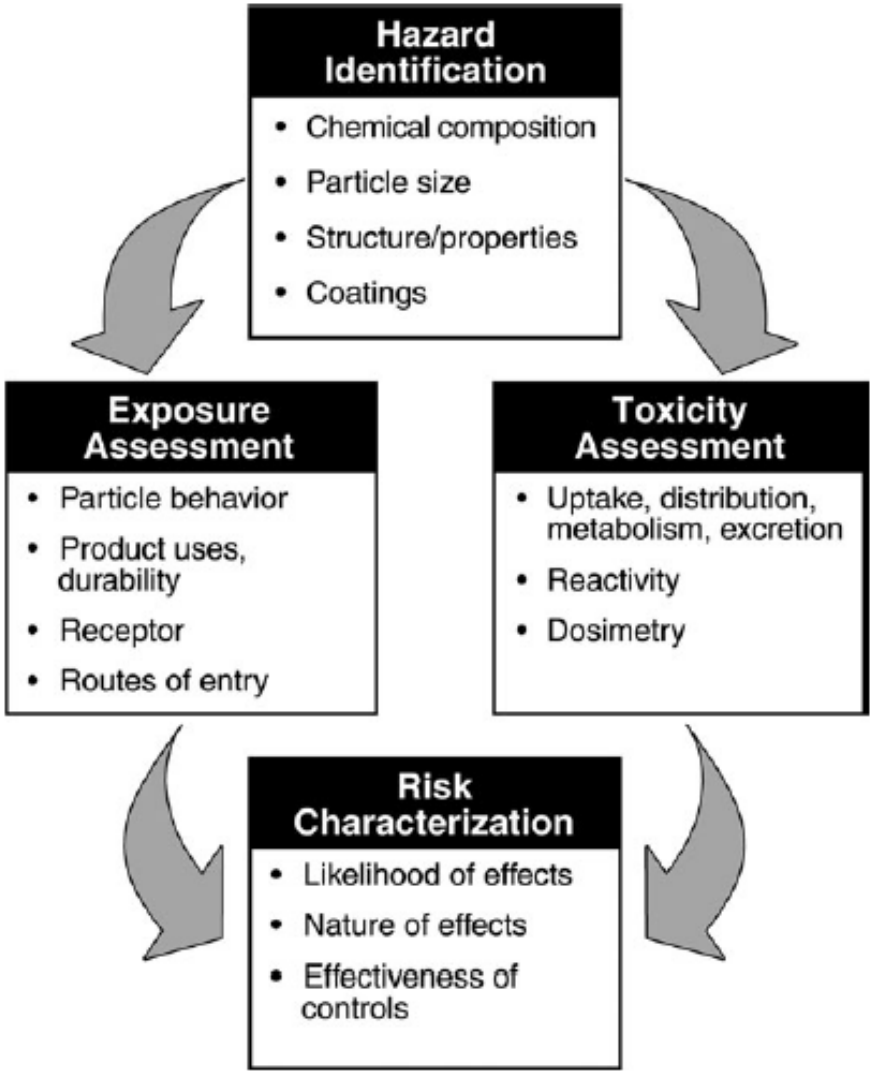
- das Erkennen und die quantitative Bestimmung der möglichen Gesundheitsgefährdung durch eine Gefahr in Abhängigkeit von der Wirksamkeit, der Expositionsdauer, der Expositionshöhe bzw. der aufgenommenen Dosis,

- um das potentielle Risiko für den Menschen abschätzen zu können.



Nach: Krug, U-M-G 2007, 20, 44ff.

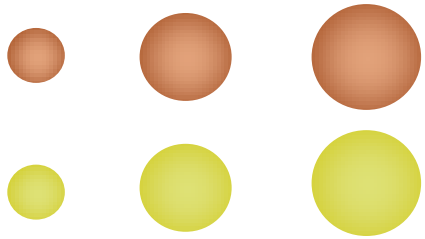
Risikobewertung von Nanopartikeln



Tsuji et al., 2006

Variationen der Partikeleigenschaften

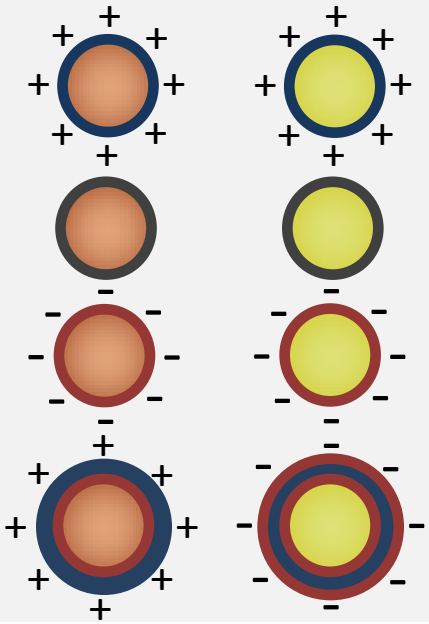
Kernmaterial



Fe_2O_3/Fe_3O_4

Au

Hüllmaterial



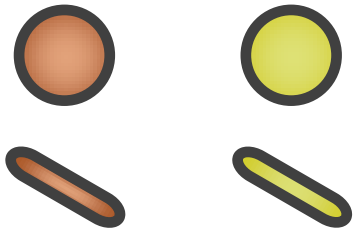
lPEI, brPEI, pDADMAC, PEA, DEAE-Stärke, Chitosan

Stärke, Dextran

CMD, Polyarabinoesäure, Polygalakturonsäure

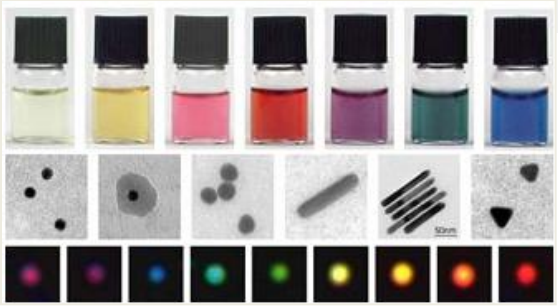
layer-by-layer mit CMD und pDADMAC

Form

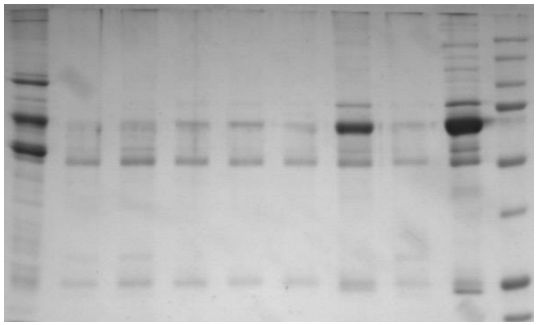


rund

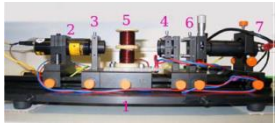
stäbchenförmig



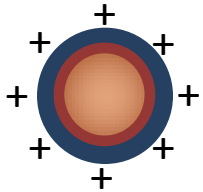
Charakterisierung der Nanopartikel



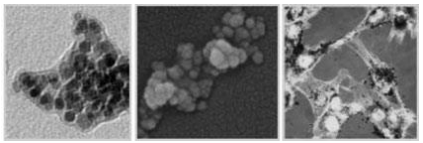
Wechselwirkungen mit Proteinen: Corona



MORFF

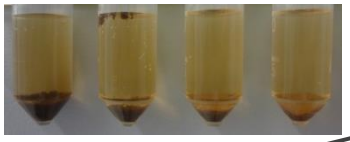


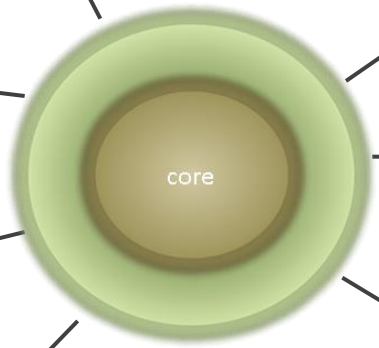
Chemische Zusammen-setzung



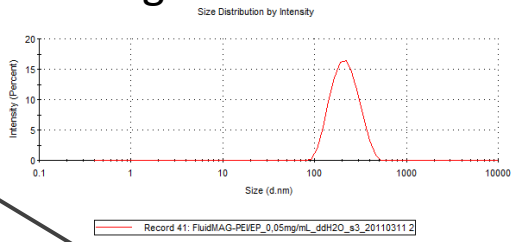
Morphologie (Form)

Aggregations- und Sedimentations-verhalten

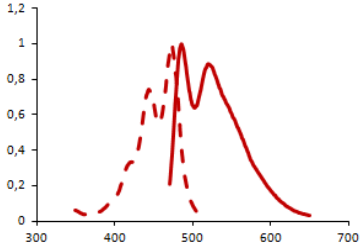




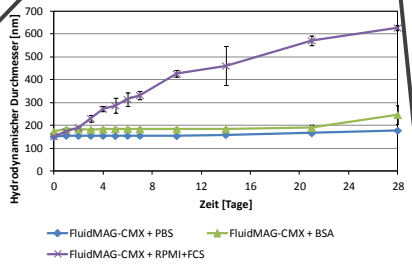
Größenverteilung



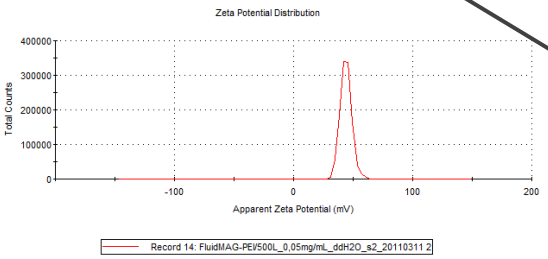
Bildgebende Eigenschaften



Kurz- und Langzeit-stabilität



Oberflächen-ladung



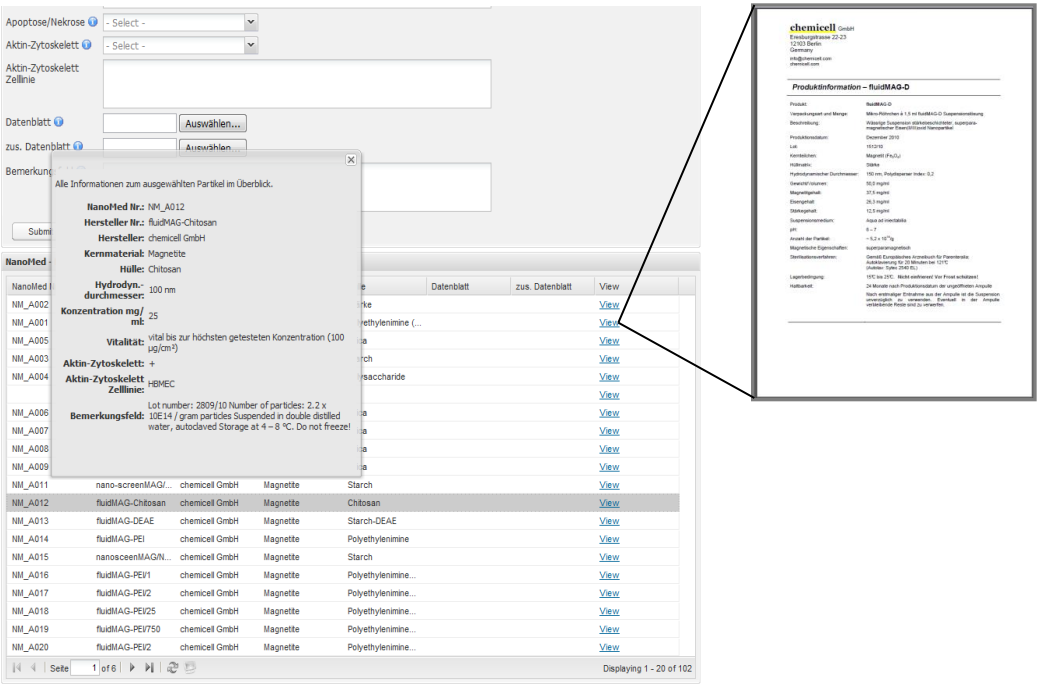
Risikobewertung Zytotoxizitätstests: Die Herausforderungen

Stand der Literatur

Methodik:
Auswahl der Testmethode
Positiv- und Negativkontrollen
Zelltyp
Referenzmaterialien

Versuchsbedingungen:
Relevante Dosen und Einheiten:
mg/Anzahl/Oberfäche pro ml/cm^2
Einzelpartikel vs. Agglomerate
Inkubationsdauer
Endpunkte

Datenbank-Konzepte



DaNa
www.nanoobjects.info

Methodik der Auswahl, Erfassung und Bewertung von Publikationen im Projekt DaNa

Bewertungskriterien – zwingend notwendig:

1. *zur phys.-chem. Charakterisierung des Materials:*
   - Substanzname (oder CAS-Nr.), Lieferform (Pulver, Suspension), Chemische Zusammensetzung: Reinheit, Kontaminationen (z. B. Elemente, Elementverteilung)
   - Partikelgröße und -größenverteilung (inkl. Angabe des Dispergierungsmediums und der Dispergierzusätze)
   - Oberflächencharakteristika (z. B. BET-Oberfläche)
   - Oberflächenchemie (Funktionalisierungen, hydrophob, hydrophil,...) / Coatings/Anhänge
   - Morphologie (Form)

2. *Biolog. Parameter*
   - Kontrollen (Positiv- und Negativkontrollen), Interferenzen
   - Konzentrationsangaben: in µg/ml, µg/cm²; N (Partikel)/Zelle oder pg/Zelle
   - klare Angabe zu Dosierung/Überdosierungen
   - Methode 1 für biolog. Endpunkte

3. *Allgemeines*

Datenauswertung/Statistik

Bewertungskriterien – wünschenswert:

1. *zur Phys.-chem. Charakterisierung des Materials:*
   - Kristallographie (kristallin oder amorph); Phasenanalyse (reine oder Mischphase)
   - Umfang der Agglomeration/Aggregation resp. Partikelgrößenverteilung unter experimentellen/biologischen Bedingungen (z.B. Zellkulturmedium/Nährlösung w/o Proteine)
   - Löslichkeit in Wasser (Unterscheidung zwischen löslich, metastabil, partikulär; metastabil: löslich innerhalb von Tagen und Wochen); Kommt es dadurch zu evtl. chemischer Veränderung (Oxidation/Reduktion)?
   - Oberflächenreaktivität und/oder Oberflächenladung (Zetapotenzial, isoelektrischer Punkt)
   - Bildung von Radikalen, (photo)katalytische Aktivität

Für Ökotoxikologie relevant:
- Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

Limitierungen:

- unsystematische Erhebung
- fehlende Vergleichbarkeiten
- fehlende Kriterienkataloge
- ungeprüfte Claims

Herausforderungen in der Risikobewertung

Administrativ:

- Harmonisierung der Datengewinnung unter Berücksichtigung der NP-Spezifika
- Etablierung von Standards (Referenzmaterialien, SOP)
- Konzepte zur Datensammlung
- Harmonisierung der Terminologie

Wissenschaftlich:

- Verständnis von Wirkmechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene (Weiterentwicklung von Modellsystemen, Bildgebenden Verfahren)
- In vivo-Aspekte: Proteincorona, Deposition, Akkumulation, Toxikokinetik
- Life-Cycle-Management und Langzeiteffekte
- Erkrankte vs. gesunde, juvenile vs. adulte Organismen
- Sensitive Nachweismethoden
- Mathematische Modelle

Sanhai et al., Nature Nanotechnology, 2008, 3, 242
Krug, Fleischer, U-M-G, 2007,20, 44ff.

Danksagung

Florian Schlenk
Franziska Bähring
Joachim Clement
Christian Bergemann
Rainer Quaas

und alle NanoMed-Partner

nano med

www.nanomed-jena.de

Bundesministerium für Bildung und Forschung

funding code 03X0104D

chemagen Biopolymer-Technologie Aktiengesellschaft
chemicell NEW TOOLS IN BIOSCIENCES
HTS-Systeme GmbH
ipht jena INSTITUT für PHOTONISCHE TECHNOLOGIEN
Universitätsklinikum Jena
Friedrich-Schiller-Universität Jena