

Toxikologische Charakterisierung und Risikoanalyse von Nanomaterialien in der Medizin - **NanoMed**

nano  med

www.nanomed-jena.de



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



1. Fachdialog Nanomedizin
13./14. November 2013 – Berlin
NanoMed



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



Friedrich-Schiller-Universität Jena



Universitätsklinikum
Jena

chemicell
NEW TOOLS IN BIOSCIENCES

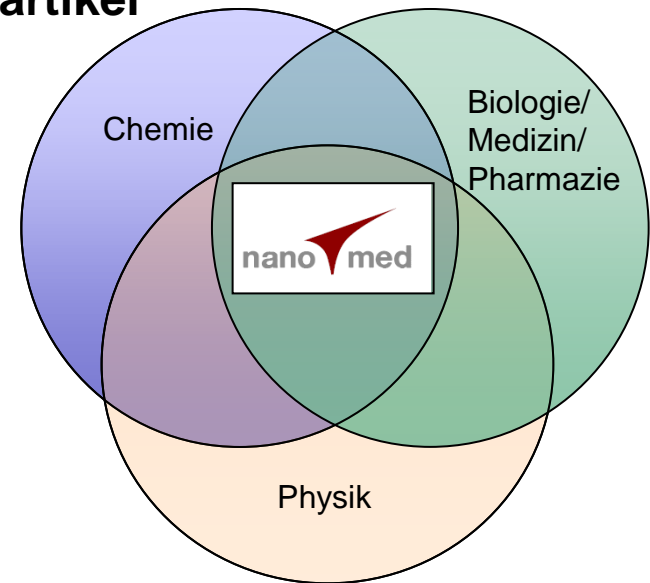


HTS-Systeme GmbH



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



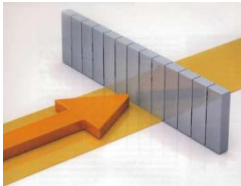
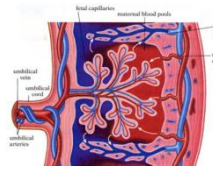
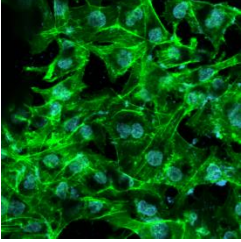
Toxikologie und Verteilung



Bildgebende Eigenschaften (CT, MRT)

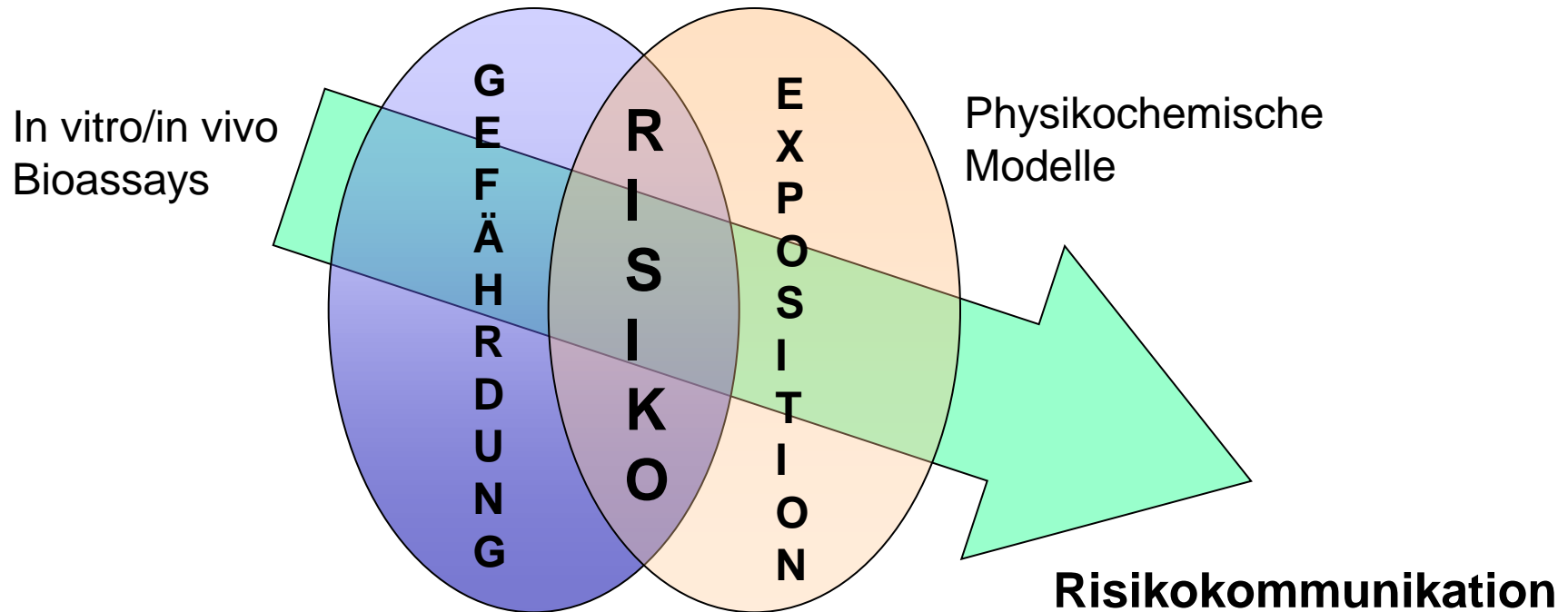


Schaf



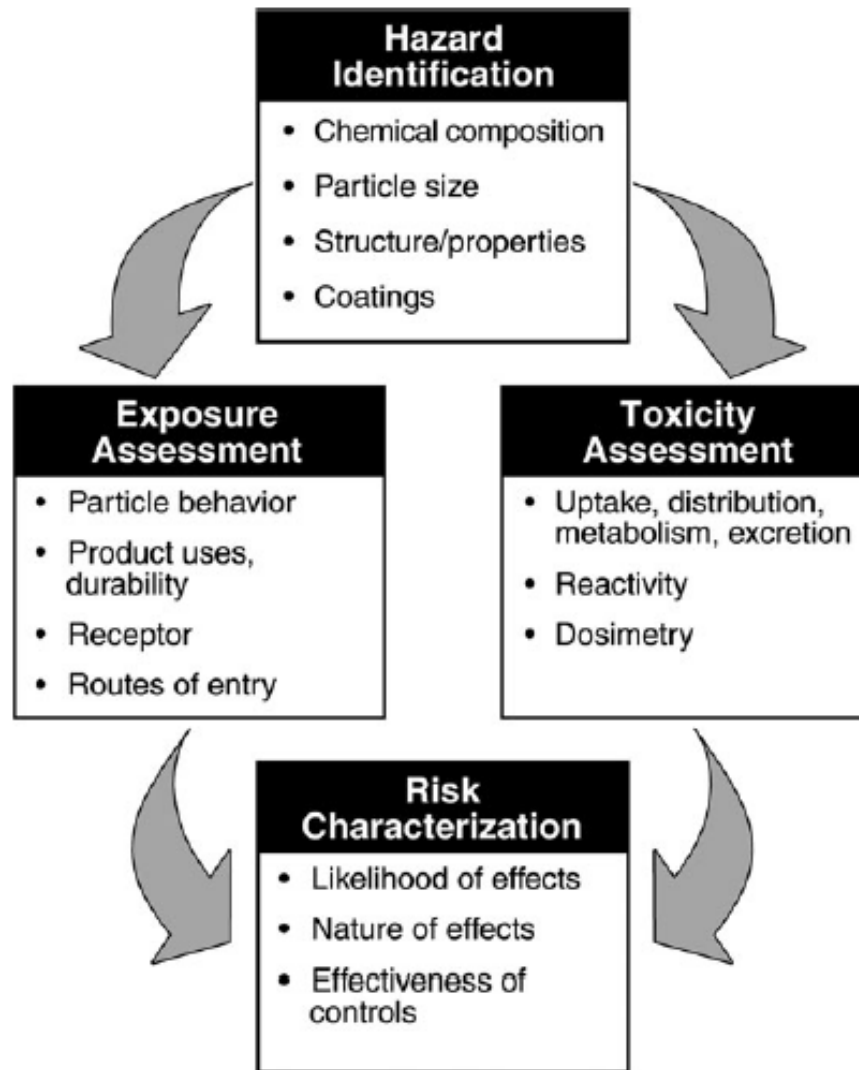
Zielsetzung der gesundheitlichen Risikobewertung ist...

- 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.

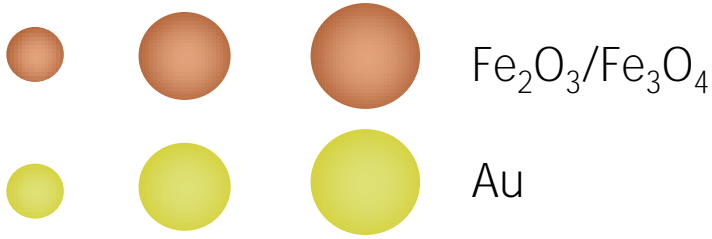
Risikobewertung von Nanopartikeln



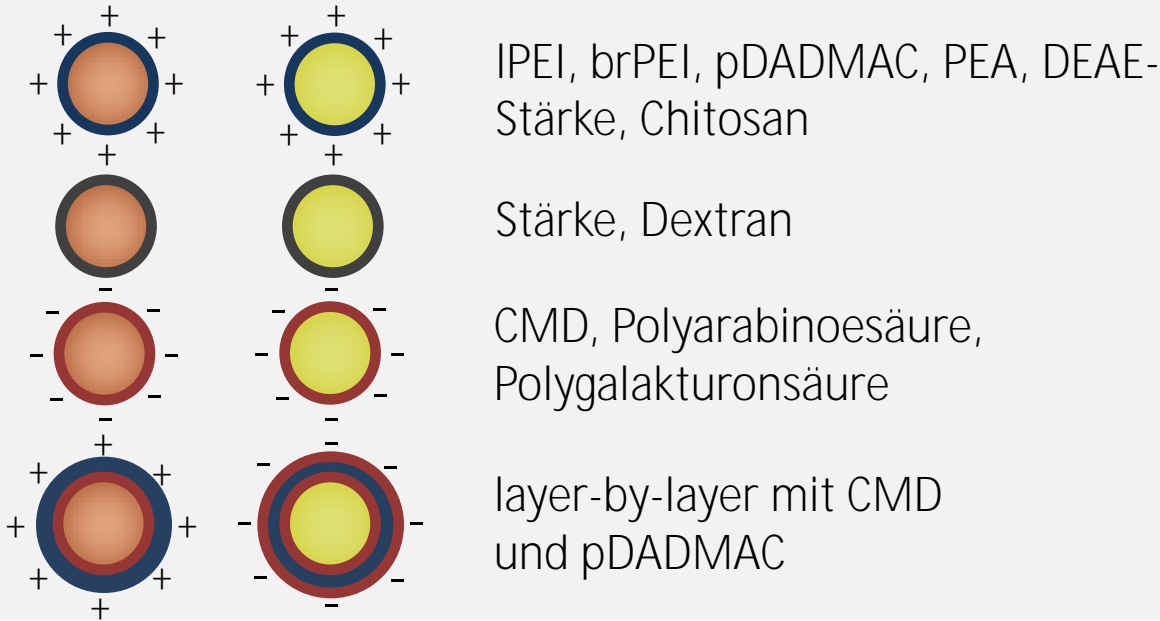
Tsuji et al., 2006

Variationen der Partikeleigenschaften

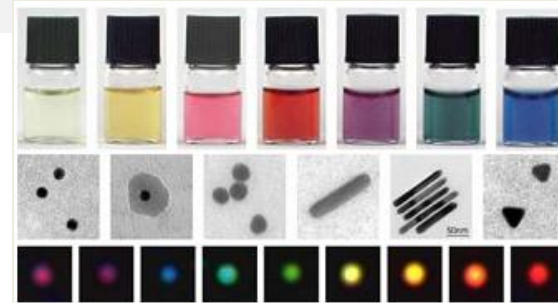
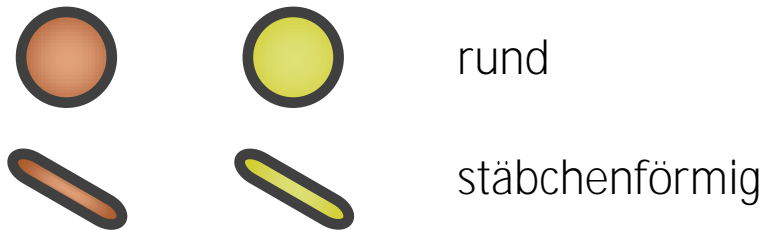
Kernmaterial



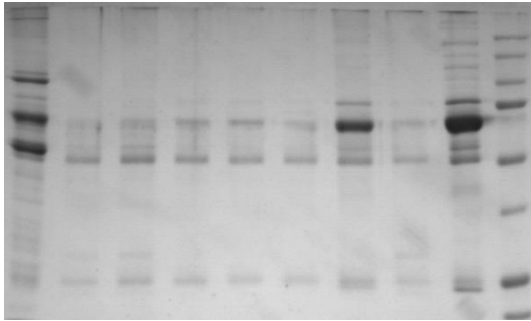
Hüllmaterial



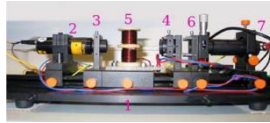
Form



Charakterisierung der Nanopartikel

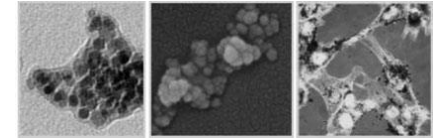
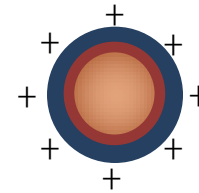


Wechselwirkungen mit Proteinen: Corona



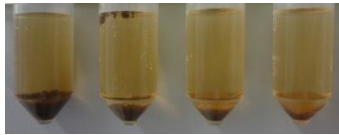
MORFF

Chemische Zusammensetzung

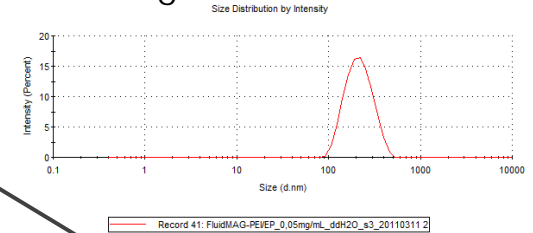


Morphologie (Form)

Aggregations- und Sedimentationsverhalten



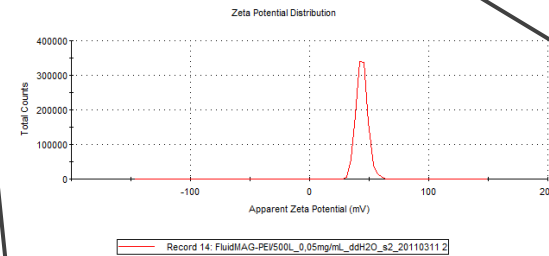
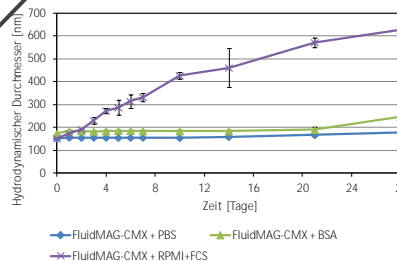
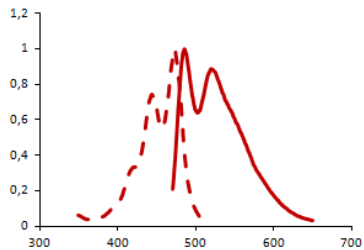
Größenverteilung



Bildgebende Eigenschaften

Kurz- und Langzeitstabilität

Oberflächenladung



Risikobewertung Zytotoxizitätstests: Die Herausforderungen

Stand der Literatur

Methodik:

Auswahl der Testmethode
Positiv- und Negativkontrollen
Zelltyp
Referenzmaterialien

Versuchsbedingungen:

Relevante Dosen und Einheiten:
mg/Anzahl/Oberfläche pro ml/cm²
Einzelpartikel vs. Agglomerate
Inkubationsdauer
Endpunkte

Datenbankkonzepte

The screenshot shows a database search interface. On the left, there are filters for 'Apoptose/Nekrose', 'Aktin-Zytoskelett', and 'Zelllinie'. A search for 'NanoMed' has been performed, resulting in a list of 20 entries. The entry 'fluidMAG-DEAE' is selected. A detailed view of this entry is shown on the right, including its manufacturer (chemical GmbH), product information, and a list of properties such as 'Hydrodyn. Durchmesser' (100 nm) and 'Konzentration mg/ml' (25). A table below the detailed view shows the properties of various NanoMed entries.

ID	Name	Hersteller	Material	Matrix	View
NM_A002	fluidMAG-DEAE	chemical GmbH	Magnette	Starch-DEAE	View
NM_A001	fluidMAG-PEI	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A005	nanoscreenMAGN...	chemical GmbH	Magnette	Starch	View
NM_A003	fluidMAG-PEV1	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A004	fluidMAG-PEV2	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A006	fluidMAG-PEI25	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A007	fluidMAG-PEI750	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A008	fluidMAG-PEI2	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A009	fluidMAG-PEI2	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View
NM_A010	fluidMAG-PEI2	chemical GmbH	Magnette	Polyethylenimine...	View



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

Bewertungskriterien – zwingend notwendig:

- 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)
- Biolog. Parameter**
 - Kontrollen (Positiv- und Negativkontrollen), Interferenzen
 - Konzentrationsangaben: in $\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/cm}^3$; N (Partikel)/Zelle oder pg/Zelle
 - klare Angabe zu Dosierung/Überdosierungen
 - Methode 1 für biolog. Endpunkte

3. Allgemeines Datenauswertung/Statistik

Bewertungskriterien – wünschenswert:

- 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




www.nanomed-jena.de



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

funding code 03X0104D

 chemagen
Biotopomer-Technologie Aktiengesellschaft

chemicell
NEW TOOLS IN BIOSCIENCES

 HTS-Systeme GmbH

 ipht jena
INSTITUT für
PHOTONISCHE
TECHNOLOGIEN



Universitätsklinikum
Jena



Friedrich-Schiller-Universität Jena



1. Fachdialog Nanomedizin
13./14. November 2013 – Berlin
NanoMed

 nano med