



beeld: TU Twente

Minilabs, slimme pillen en gerichte chemo zijn geen sciencefiction

Dokteren met nanotechnologie

Mensje Melchior,
freelance journalist

Nanotechnologie is ook in de geneeskunde de grote belofte. Vroege diagnostiek en *drug targeting* zijn de hete nano-onderwerpen. Maar pas op, zeggen toxicologen tegelijkertijd. Hoe kleiner de deeltjes, hoe gevaarlijker ze zijn.

Oncoloog Bob Pinedo is officieel met emeritaat, maar hij doet het nog lang niet rustig aan. 'Ik heb tijdens mijn werkzame leven veel ellende gezien bij patiënten met uitgezaaide darmkanker. Daarom wil ik nu iets helpen ontwikkelen waarmee we darmkanker goedkoop en makkelijk in een vroeg stadium kunnen opsporen.' Pinedo stapte

op Albert van den Berg af, hoogleraar nanotechnologie aan de TU Twente, met de vraag of hij een nanopil voor darmkankerscreening kan ontwikkelen. Die zag daar wel wat in. Van den Berg: 'We hebben de laatste jaren veel geëxperimenteerd in onze laboratoria, nu wordt het tijd voor mooie, medische toepassingen.' Al voordat een tumor zichtbaar is, zijn er

‘Met een pilletje kun je de kans op darmkanker bekijken’

in de darmvloeistof veranderingen in het DNA te zien, vertelt Van den Berg. ‘Wij ontwikkelen nu een pil met speciale nanodraadjes waaraan dat veranderende DNA zich bindt. Een minuscule hoeveelheid darmvloeistof wordt in de pil gezogen en daar door de nanodraadjes gedetecteerd. De data die de nanodraadjes geven, worden naar een ontvanger gestuurd, bijvoorbeeld een mobieltje. Sciencefiction? Nee hoor, met een camerapil kan het al, dus het moet met deze pil ook kunnen.’

Potje ontlasting

Het zal nog jaren duren voordat de pil klinisch wordt getest. ‘Pas over vijf tot tien jaar kunnen artsen de pil gebruiken’, zegt Pinedo. ‘Maar dan heb je wel iets heel bijzonders: een vroege diagnose zonder gebruik te maken van monsters ontlasting. Met de signalen die de uitslag verklappen, kunnen artsen de noodzaak voor een coloscopie vaststellen. Patiënten hoeven voor de eerste tests niet meer met een potje ontlasting in de rij van het ziekenhuislab te staan. Als je met een pilletje kunt bekijken of mensen grote kans hebben op darmkanker, is betaalbare en weinig belastende darmkanker-screening mogelijk.’

De nanopil is een van de beloftes van de nanogeneeskunde. Nanotechnologie werkt met speciaal ontworpen deeltjes die kleiner zijn dan honderd nanometer. Ter vergelijking: een

mensenhaar is ongeveer 80.000 nanometer dik, een rode bloedcel 7000 nanometer groot. Nanotechnologen manipuleren atomen en moleculen en maken zo nieuwe materialen en structuren. Ze maken met gewone koolstofatomen bijvoorbeeld nieuwe moleculen in de vorm van buisjes, bolletjes of laagjes. De ontworpen deeltjes krijgen speciale eigenschappen mee. Ze zijn bijvoorbeeld vederlicht en ijzersterk tegelijkertijd (nanokoolstofbuisjes) of hebben een sterke antibacteriële werking (nanozilverdeeltjes). Consumenten gebruiken al nanotechnologie als ze tennissen (in tennisrackets en -ballen zitten nanodeeltjes), zonnebrandcrème opsmen of hun kinderen laten spelen met speelgoed dat met bacteriedodende zilvernanodeeltjes is geïmpregneerd. Het is een ongekende groeiemarkt; in 2007 ging er wereldwijd 147 miljard dollar om in nanotechnologie. Naar schatting zal dat in 2015 op zijn gelopen tot maar liefst 3100 miljard dollar. Met nano in de geneeskunde gaat het veel langzamer. Nanogeneeskunde heeft zijn weg naar de artspraktijk wel gevonden (zie *kader*), maar nog mondjesmaat. Het ontwikkelen en testen van medische toepassingen kost nu eenmaal meer tijd. Maar er zitten wel mooie dingen in de pijplijn. Vooral op het gebied van snelle diagnostiek en de gerichte afgifte van medicijnen.

Lithiumwaardes meten

Vanaf 2010 zal één van Van den Bergs vindingen in de praktijk worden gebruikt, door patiënten met een bipolaire stoornis. Het idee ontstond in de skilift. ‘Terwijl we uitkeken op de besneeuwde bergkammen, vroeg een bevriende psychiater of ik niet een klein apparaatje kon ontwikkelen waarmee patiënten zelf hun lithiumwaardes kunnen meten. Toen ik begreep dat patiënten binnen twee uur na het innemen van lithium hun waardes in het ziekenhuis moeten laten meten, drong tot me door hoe ingrijpend zo’n thuistest hun leven zou veranderen.’

Zo ontstond het idee voor het *lab-on-a-chip*, waarmee hij dit jaar de Spinozapremie van 2,5 miljoen euro won. Op zijn kamer bij de Universiteit Twente ligt een glazen chip op zijn bureau. Die is ongeveer even groot als een paperclip en kan een kleine bloeddruppel supersnel testen. De druppel komt terecht in een systeem van kanaaltjes en uiteindelijk bij meetpunten die meten hoeveel lithium erin zit. Het grote voordeel van deze nanochips is dat ze goedkoop te maken zijn; de kostprijs ligt rond 15 euro. Bovendien werkt het veel sneller; door de kleine afmetingen van de micro- en

Nu al in de praktijk

Nanogeneeskunde kent al aardig wat toepassingen. De antibacteriële eigenschappen van nanodeeltjes van zilver worden bijvoorbeeld gebruikt in wondverband. In wondverzorgingsproducten zitten nanokristallijne zilverdeeltjes die een verbeterde antibacteriële en antischimmelactiviteit hebben.

Implantaten zoals kunstheupen zijn slijtvaster door nanocoatings. Het lichaam verdraagt de implantaten beter, omdat de nanomaterialen meer lijken op de natuurlijke extracellulaire matrix. Het nano-oppervlak kan de groei van het omringende weefsel zelfs bevorderen, waardoor een betere hechting ontstaat. Implanteerbare apparaten zoals een pacemaker hebben steeds vaker batterijcomponenten met nanomaterialen; de batterij gaat zo langer mee.

In de operatiekamer is nano ook al doorgedrongen: chirurgen gebruiken met diamant gecoate mesjes die een superglad oppervlak hebben. En in hecht-naalden zitten roestvrijstalen nanodeeltjes.



beeld: Corbis



Een lab-on-a-chip (boven) en een Medimate Multireader voor het meten van lithiumwaardes.

beeld: TU Twente

‘Het gevaar van medicalisering ligt op de loer’

nanostructuren in de chip kan de meting in een paar minuten of zelfs een paar seconden worden gedaan.

Ook Philips heeft zich gestort op de ontwikkeling van een slim diagnoseapparaat. Steve Klink, directeur voorlichting: ‘Met een draagbaar apparaatje kunnen artsen straks binnen

enkele minuten testen of iemand een hartinfarct heeft gehad.’ Philips ontwikkelde biosensoren die specifieke eiwitten kunnen meten in een druppel bloed. ‘Als iemand op de SEH binnenkomt met pijn

op de borst, geeft een arts met het apparaatje een prikje in de vinger. Het bloed gaat op een stip die eiwitten meet die vrijkomen als de hartspier is beschadigd. Inmiddels hebben we aangetoond dat de techniek werkt. Nu zullen de eerste klinische studies snel van start gaan.’

Op de juiste plek

Drug delivery en *drug targeting* zijn andere ‘hete’ onderwerpen in de nanogeneeskunde. Verschillende bedrijven en universiteiten wereldwijd ontwikkelen nanopillen die gericht medicijnen afgeven, bijvoorbeeld bij chemotherapie. Een van de onderzoekers die zich met *drug delivery* bezighoudt is George Robillard. De directeur van de Stichting Biomade Technology en hoogleraar Biochemie aan de Rijksuniversiteit Groningen ontwikkelt coatings die ervoor zorgen dat medicijnen alleen op de juiste plek hun werk doen. ‘We maken bolletjes met speciale kanaaleiwitten in het membraam. Door middel van signalen uit de omgeving gaan die kanalen open en worden de medicijnen op de juiste plek losgelaten. Dat kunnen signalen van buitenaf zijn, zoals een sterke lichtpuls, maar ook een verandering in de zuurgraad van het weefsel, zoals we vaak bij tumoren zien.’

Er zijn op dit moment al medicijnen voor kankertherapie die gericht werken dankzij nanotechnologie. De bloedvaten in tumorweefsel hebben een grotere permeabiliteit. Kleine nanobolletjes die daar doorheen kunnen, maar niet door andere bloedvaten, komen zo op de juiste plek terecht. Maar tot nu toe blijven de cytostatica in deze bolletjes ook op andere plekken in het lichaam hangen, waar ze schade toebrengen. Robillard: ‘Daarom willen we nóg gericht(er) gaan werken, met speciale richtmoleculen.’

Nog een stapje verder gaat de pil waar het biotechnologieconcern DSM in investeert. Deze nanopil heeft magnetische bolletjes van zilverdioxide met aan de buitenkant moleculen die zich alleen aan kankercellen binden. De patiënt krijgt dit medicijn ingespoten en wordt in een magnetisch veld gebracht. De magnetische bolletjes worden warm en geven warmte af, waardoor de tumorcellen sneuvelen. Ook elektronicaproducent Philips richt zich op lokale medicijnafgifte, met hulp van beeldvormende technieken. Afbreekbare nanodeeltjes – zogenoemde liposomen – die medicijnen bevatten voor chemotherapie, worden in de bloedbaan gespoten. Deze deeltjes hebben ook contrastmideleigenschappen zodat met MRI kan worden nagegaan waar ze zich in het lichaam bevinden. Zodra de nanopillen bij het gezwel zijn aangekomen, worden de liposomen verwarmd met gerichte ultrasound. Ze smelten en het medicijn komt alleen op de juist plek vrij.

Schadelijke effecten

Allemaal heel mooie uitvindingen natuurlijk, maar hoe zit het met de risico's? Hoe kleiner de

SAMENVATTING

- Belangrijke ontwikkelingen in de nanogeneeskunde zijn de nanopil voor darmkankerscreening, *labs-on-a-chip* voor het eenvoudig meten van waarden, en gerichte toediening van medicatie (*drug targeting*).
- Deze vindingen kunnen pijnlijke diagnostische ingrepen en gesleep met potjes poep of sperma overbodig maken.
- Proefdierstudies tonen echter aan dat nanodeeltjes DNA-schade kunnen veroorzaken. Toxicologen manen daarom tot voorzichtigheid.
- Andere critici wijzen erop dat vroegdiagnostiek met behulp van nanotechnologie kan leiden tot medicalisering.



Links naar websites over nanotechnologie en rapporten hierover van het RIVM en het Rathenau Instituut vindt u bij dit artikel op onze website www.medischcontact.nl.

deeltjes, hoe gevaarlijker ze zijn, waarschuwen toxicologen. Vooral losse, niet-afbreekbare nanodeeltjes zouden DNA-schade kunnen veroorzaken of zich kunnen ophopen in het menselijk lichaam. Vorig jaar ontstond veel ophef toen *Nature Nanotechnology* een onderzoek publiceerde over mogelijke schadelijke effecten van nanokoolstofbuisjes. Uit onderzoek met muizen die aan zeer hoge concentraties nanokoolstofbuisjes werden blootgesteld, bleek dat de buisjes even schadelijk kunnen zijn als asbestvezels. Ze veroorzaakten bij de knaagdierjes beschadigingen en ontstekingen van het longvlies. Ondertussen vrezden vakbonden voor de gezondheid van werknemers die met nanodeeltjes werken. Als de deeltjes in groten getale los rondzweven, kan dit misschien gevaarlijk zijn voor hun gezondheid.

Het probleem met het inschatten van de risico's is dat er geen standaardtesten zijn om de toxiciteit te meten. Het Kennis en Informatiepunt Risico's Nanotechnologie van het RIVM doet in-vitrotests. Daarbij zijn nog geen schadelijke effecten gezien, maar er is nog veel onduidelijk. Zo is er maar weinig informatie over de snelheid waarmee het lichaam nanodeeltjes uitscheidt. Waarschijnlijk is de eliminatiehalfwaardetijd voor nanodeeltjes lang. Bij muizen die intraveneus werden geïnjecteerd met nanodeeltjes, waren de deeltjes na 133 dagen nog steeds detecteerbaar in de lymfeknopen en het beenmerg.

Gelukkig bouwen de meeste *drug delivery*-technieken die nu op de markt komen voort op ervaring met liposomen als medicijn dragers. Deze nanodeeltjes zijn afbreekbaar en hopen

zich niet op in het lichaam. Maar dat ligt anders bij de nanodeeltjes van zilverdioxide die worden gebruikt voor het verhitten van tumoren. Ook worden er nu al zilvernano-deeltjes in antibacteriële coating voor implantaten gebruikt. Het is nog onduidelijk wat het effect van deze slecht afbreekbare synthetische deeltjes op het lichaam is.

Medicalisering

Ira van Keulen is senior researcher bij het Rathenau Instituut, dat sinds 2003 de gevolgen van nanotechnologie voor de samenleving onderzoekt. Het instituut wil het publieke debat over nanotechnologie aanzwengelen. Van Keulen vindt dat er een paar stevige medische dilemma's kleven aan nanogeneeskunde.

'*Labs-on-a-chip* en andere nanotoepassingen maken vroegdiagnostiek mogelijk: ze zoeken naar kleine aanwijzingen dat iemand ziek gaat worden. Grijpen artsen dan meteen in, ook al is nog niet zeker dat de afwijkende cellen zich ook echt tot tumoren zullen ontwikkelen? Het gevaar van medicalisering ligt op de loer.'

Een andere belofte is die van continue monitoring van onze gezondheid. Kleine therapeutische apparaatjes die je altijd bij je kunt dragen, geven patiënten meer vrijheid. Maar Van Keulen vreest vervaging van de grens tussen therapie en onderzoek. 'Wat gebeurt er met al die verzamelde data? Willen wetenschappers die ook gebruiken voor bevolkingsonderzoek? Is de privacy goed gewaarborgd? Over deze vragen heeft het grote publiek nog helemaal niet nagedacht, maar ondertussen komen de apparaatjes wel al op de markt. Het is belangrijk om de discussie over dit soort vragen met ontwikkelaars aan te gaan.'

Proefdiervrij testen

Niet alleen de mens profiteert van nanotechnologie, ook dieren worden er beter van. George Robillard: 'Wij hebben speciale nanovezels ontwikkeld die een natuurlijke omgeving van weefsel nabootsen en waarin cellen zich lekker voelen. Voor eind 2010 brengen we een matje op de markt dat de manier waarop proeven met medicijnen worden gedaan voorgoed gaat veranderen. Het zijn platen met gaatjes erin, waar het nanovezel inzit. Omdat menselijke cellen goed gedijen in die omgeving, kunnen we op dat matje testen uitvoeren die we nu alleen met dieren kunnen doen. Zo kunnen we straks met een paar menselijke levercellen testen of medicijnen giftig zijn, zonder dat daar proefdieren aan te pas komen.'

Ook in Twente werken de natuurkundigen aan testen met menselijke cellen, dit keer op het *lab-on-a-chip*. Albert van den Berg: 'We proberen de menselijke cellen op de chip zo te manipuleren dat er snel nieuwe medicijnen op getest kunnen worden. Ook kunnen we straks op de chip testen hoe bijvoorbeeld tumorweefsel van een bepaalde patiënt reageert op een medicijn.'

Geen gênant gedoe

Nanotechnoloog Van den Berg ontwikkelt ondertussen rustig verder. Hij werkt alweer aan nieuwe *labs-on-a-chip* voor het meten van kalium en calcium. Ook ontwikkelt een van zijn promovendi een nanochip waarmee mannen met een druppeltje sperma zelf kunnen testen of ze vruchtbaar zijn. Gewoon thuis, dus zonder gênant gedoe met bekertjes die in een ziekenhuiskamer moeten worden gevuld. Van den Berg: 'Natuurlijk moeten we ervoor waken dat de privacy wordt geschonden en dat de data bij de verkeerde personen terechtkomen. Maar we werken aan praktische oplossingen, geven de patiënt meer vrijheid en artsen krijgen beter gereedschap om de gezondheid van hun patiënten in de gaten te houden. Dat is toch juist prachtig?' 