

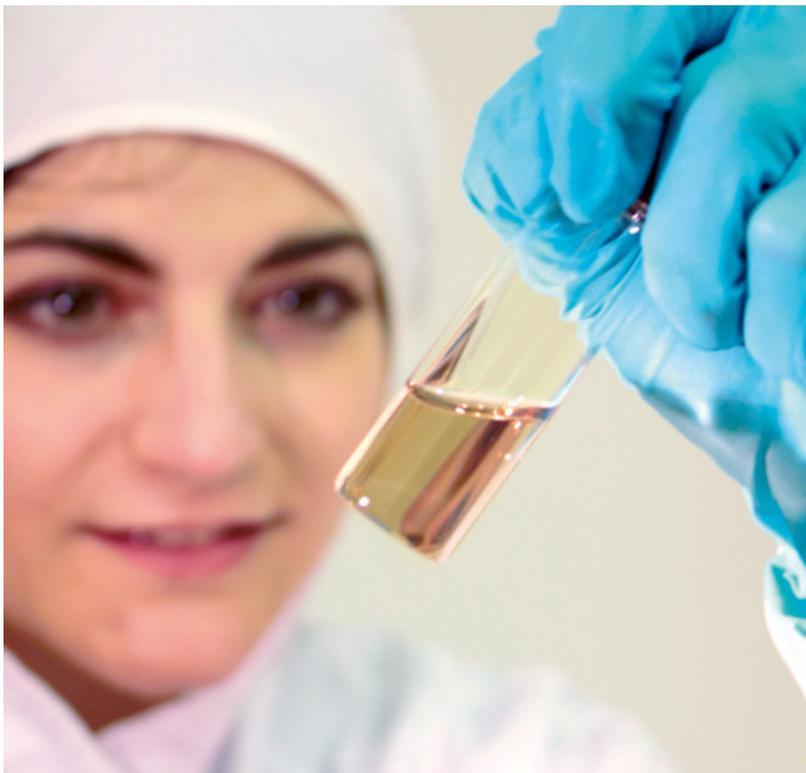


Reif für die Nanomedizin

Vorzüge von Detonations-Nanodiamanten
für biomedizinische Anwendungen

Prof. Dr. Jean-Charles Arnault, Céline Gesset, Dr. Hugues Girard, Dr. Jacques de Sanoit,
Diamond Sensors Laboratory, CEA-LIST, Saclay, Frankreich

Diamant-Nanopartikel oder Nanodiamanten (NDs) besitzen eine Reihe essenzieller Vorzüge für biomedizinische Anwendungen: ihre sehr schwache Zytotoxizität und Genotoxizität [1], ihre kohlenstoffverwandte Oberflächenchemie für die kovalente Funktionalisierung von Ziel- oder Markierungsmolekülen (Oligonukleotide, Proteine, Fluoreszenzfarbstoffe, Peptidnukleinsäuren [2],...) und ihre abstimmbare Oberflächenladung für die Wirkstoff-freisetzung [3]. Insbesondere die durch Explosion synthetisierten Detonations-Nanodiamanten [4] besitzen all diese Eigenschaften bei einer Primärgröße von 5 nm, die mit der Nierenfiltration kompatibel ist, was erwartungsgemäß für eine erleichterte Eliminierung sorgt. Gleichwohl sind die NDs extrem empfindlich in Bezug auf ihre Oberflächenbeschaffenheit.



Das Diamond Sensors Laboratory (CEA-LIST) hat seinen Kompetenzschwerpunkt auf die kontrollierte Oberflächenchemie von NDs gesetzt. Ursprüngliche Behandlungen wie die Plasmahydrierung [5] oder die Oberflächengraphitierung [6, 7] wurden optimiert, um eine homogene Oberflächenchemie zu erzeugen, welche zu spezifischen elektrischen Oberflächeneigenschaften oder Funktionalisierungswegen führt. Solche NDs besitzen eine veränderbare Oberflächenladung und eine sehr hohe kolloidale Stabilität in biologischen Medien.

Hohe Affinität gegenüber Wassermolekülen

Hydrierte Nanodiamanten wurden mittels Mikrowellen-unterstütztem Wasserstoffplasma erhalten. Dazu werden jeweils 80 mg Nanodiamanten (mithilfe des Quantos-Systems QB5-L von Mettler-Toledo genau abgewogen) behandelt. Der atomare Wasserstoff, der durch das Mikrowellenfeld produziert wird, führt zu einer Ätzung des Nicht-Diamant-Kohlenstoffs, zur Reduzierung von Sauerstoffderivaten und zur Bildung von $C sp^3$ -H-Bindungen. Die Kinetik dieser Hydrierungstechnik wurde mittels sequenzieller Oberflächenanalyse untersucht. Durch Nutzung eines selbst entwickelten MPCVD (microwave plasma chemical vapor deposition)-Reaktors wurden optimale Bedingungen geschaffen, um große Mengen an hydrierten Nanodiamanten (H-NDs) zu produzieren (siehe Abb. 1) [9]. H-NDs besitzen einen Diamantkern, umrundet mit stabilen C-1H-Enden. Die hohe Affinität von H-NDs gegenüber Wassermolekülen wurde durch Adsorptionsisothermen (BET) aufgezeigt, sie besitzen mehr hydrophile Stellen als ND-COOH [5]. Somit konnten stabile H-ND-Suspensionen in Wasser erhalten werden, die ein positives Zeta-Potenzial (ZP) aufweisen, + 45 mV bei pH= 7,4 (siehe Abb. 2). Dessen Ursprung steht im Zusammenhang mit einer Transfer-

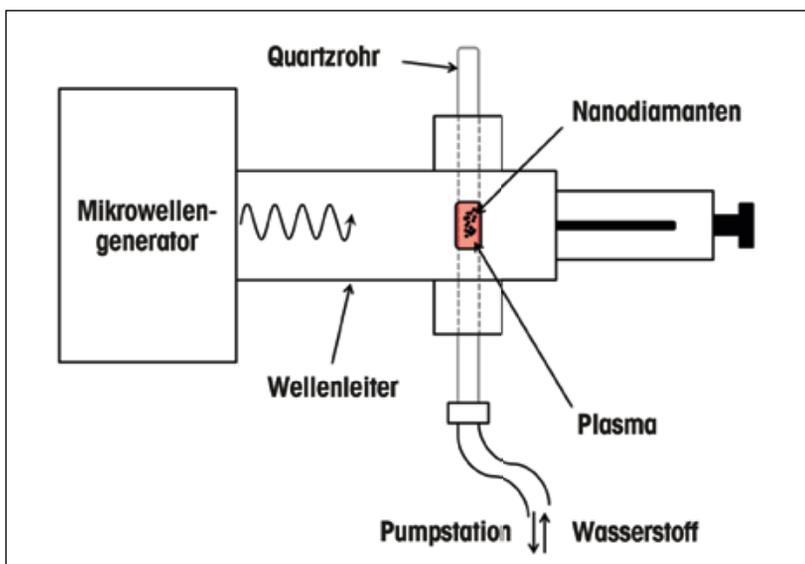


Abb. 1 Versuchsaufbau für die Hydrierung



V.l.n.r.: Dr. Hugues Girard, Prof. Dr. Jean-Charles Arnault, Dr. Jacques de Sanoit, Céline Gesset

Hugues Girard, Jg. 1979, promovierte 2008 in Chemie und Materialwissenschaften an der Universität von Versailles in Frankreich. Während seiner Doktorarbeit lag sein Forschungsschwerpunkt auf der elektrochemischen Reaktivität von Diamantelektroden. Von 2008 bis 2010 hatte er eine Postdoc-Stelle bei der französischen Kommission für Atomenergie (CEA) und der Ecole Polytechnique, wo er Erfahrung auf dem Gebiet der Oberflächenchemie von Diamant-Nanopartikeln sammelte. Seit 2010 forscht er am Diamond Sensors Laboratory (CEA), wo seine Interessen hauptsächlich auf den biologischen und technologischen Anwendungen von Diamant-Nanopartikeln liegen. Seine Expertenkompetenz führte zur Entwicklung von originellen Methoden für die Plasmabehandlung von Nanodiamanten zur Hydrierung ihrer Oberfläche und kürzlich zur ihrer radioaktiven Markierung.

Jean-Charles Arnault, Jg. 1966, ist Forschungsdirektor bei der Kommission für Atomenergie und alternative Energien (CEA). Nach Erlangung des Doktorgrades in 1993 war er Assistenzprofessor an der Universität Straßburg, bis er 2007 dem Diamond Sensors Laboratory am CEA beitrug. Sein ursprüngliches Fachgebiet waren Keimbildung und Wachstum von Diamanten, die Interaktionen zwischen MPCVD-Plasma und Oberflächen anhand von in situ-Oberflächenanalysemethoden und Elektronenmikroskopie. Seit 2008 liegt sein Forschungsschwerpunkt auf Diamant-Nanopartikeln. Er begann sein neues Forschungsfeld am CEA, indem er sich mit Oberflächenverän-

derungen von Diamant-Nanopartikeln durch Verwendung von Plasma- oder Thermobehandlungen beschäftigte, um ihre Oberflächenterminierung zu kontrollieren und sie mit neuen Oberflächeneigenschaften zu versehen. Kürzlich haben hydrierte Nanodiamanten ein solides Potenzial für biologische Anwendungen offenbart, insbesondere durch einen Radiosensitivierungseffekt.

Jacques de Sanoit, Jg. 1955, war Forscher am CEA und besitzt 35 Jahre Erfahrung. Nach 10 Jahren Forschung und Entwicklung im Bereich der Wiederaufbereitung vom atomaren Brennstoffen und der radiochemischen Trennung von minoren Aktiniden verbrachte er 15 Jahre am Henri Becquerel National Laboratory (CEA-LIST), wo er für die Vorbereitung der radioaktiven Quellen für die primäre Metrologie von ionisierenden Strahlungen verantwortlich war. Seit 10 Jahren ist er beim Diamond Sensors Laboratory (CEA-LIST) und erforscht elektrochemische Sensoren.

Céline Gesset, Jg. 1979, absolvierte die Télécom Sud-Paris in 2004 mit einer Spezialisierung in Optik und Hochfrequenzsensoren. Sie kam 2005 zum CEA und entwickelte ein neues Design für Sensoren. Seit 2008 ist sie Teammitglied am Diamond Sensors Laboratory, wo ihre Haupttätigkeit die Erforschung von Nanodiamanten für Sensoren und biologische Anwendungen umfasst. Ihr Focus liegt auf der Erforschung der Oberflächenveränderungen von Diamant-Nanopartikeln durch verschiedene Behandlungen (Chemikalien, Gas etc.), deren Charakterisierung und die Messung ihrer kolloidalen Eigenschaften.



Abb. 2 Kolloidale Suspension von hydrierten Nanodiamanten in Wasser (3 mg/mL)

dotierung der 5 nm-Diamant-Nanopartikel, die auf das Halbleiterverhalten von Diamant zurückzuführen ist.

Die chemische Reaktivität von H-NDs wurde mittels photochemischer Reaktion mit Alkenen oder mit Diazoniumreaktionen untersucht. Ihr Verhalten ist dem von hydrierten Diamantschichten ähnlich [10].

Effizient gegen Tumorzellen

Die terminalen Wasserstoffe können den NDs auch neue Eigenschaften verleihen, die bis zum Radiosensitivierungseffekt für die Krebstherapie führen können. Tatsächlich wurde ein In-Vitro-Radiosensitivierungseffekt von hydrierten 5-nm-NDs bei strahlenresistenten Zelllinien unter Gammastrahlung bewiesen (Zusammenarbeit mit dem Experimental Cancerology Laboratory; CEA iRCM) [11]. Unter Röntgenstrahlung können H-NDs hohe Konzentrationen an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) generieren, die effizient gegen Tumorzellen eingesetzt werden könnten. Die ROS-Generierung könnte mit den spezifischen Eigenschaften der hydrierten Oberfläche zusammenhängen, d. h. mit ihrer Elektronenaffinität und ihrer hohen Reaktivität gegenüber Wassermolekülen [5]. Biologische Effekte werden derzeit in Forschungsarbeiten untersucht [12].

Nanopartikel-Radiotracer werden zurzeit häufig eingesetzt zur quantitativen Untersuchung der Gesundheitsrisiken von Nanotechnologien oder als Theranostika [13]. Wird das Wasserstoffgas bei der Plasmahydrierung durch Tritiumgas ersetzt, kann die Oberflächenchemie leicht zu C-³H geändert werden, wodurch den Partikeln inhärente Radiotracing-Eigenschaften verliehen werden, die eine wesentliche Voraussetzung für Biodistributionsstudien darstellen. Eine radioaktive Markierung des Diamantkerns erscheint als eine vielversprechende Herangehensweise zur Nachverfolgung von NDs. Eine solche direkte radioaktive Markierung durch Plasmabehandlung wurde kürzlich erreicht [14]. Die durch Flüssigszintillation gemessene Gesamtradioaktivität besteht zu 93 % aus ³H-Atomen, die an der Oberfläche der NDs gebunden sind, und 7 %, die im Diamantkern eingebunden sind. Eine solche ³H-Dotierung gewährleistet hochstabil radioaktiv markierte Nanodiamanten, auf deren Oberfläche eine Funktionalisierung noch möglich ist.

Fazit

Durch das Tragen eines positiven Zeta-Potenzials, das für die Wirkstoffabgabe erwünscht ist, und einem Diamantkern mit therapeutischem Potenzial sind H-NDs nun reif für die Anwendung in der Nanomedizin. Nanodiamanten wurden bisher als effiziente, aber inerte Plattform angesehen. Wir haben aufgezeigt, dass NDs und insbesondere H-NDs jetzt als aktives Nanomaterial betrachtet werden sollten.

■ jean-charles.arnault@cea.fr

Literatur

- [1] Paget, V. et al. (2013), *Nanotoxicology*, DOI: 10.3109/17435390.2013.855828
- [2] Gaillard, C. et al. (2014) *RSC Advances* 4, 3566–3572
- [3] Krueger, A. & Lang, D. (2012) *Advanced Functional Materials* 22, 890
- [4] Dolmatov, V. Y. (2007) *Russian Chemical Reviews* 76, 339
- [5] Petit, T. et al. (2013) *Nanoscale* 5, 8958–62
- [6] Petit, T. et al. (2011) *Phys. Rev. B* 84, 233407.v
- [7] Petit, T. et al. (2012) *Nanoscale* 4, 6792
- [8] Arnault, J. et al. (2011) *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13, 11481
- [9] Girard, H. A. et al. (2010) *Diam. Relat. Mater.* 19, 1117
- [10] Girard, H. A. et al. (2011), *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13, 11511
- [11] Petit, T. et al., *Proceedings of the 13th IEEE International Conference on Nanotechnology*, Beijing, China, 5.–8. August 2013
- [12] Grall, R. et al. (noch einzureichen)
- [13] Hong, H. et al. (2009) *Nano Today* 4, 399
- [14] Girard, H. A. et al. (2014) *Chem. Comm.* 50, 2916

Bild: © istockphoto.com | Tempura, Simfo

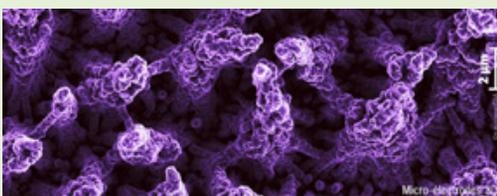
Diamond Sensors Laboratory, CEA-LIST, in Saclay

Die Forschungsaktivitäten des Diamond Sensors Laboratory haben ihren Schwerpunkt auf dem CVD-Diamant-Wachstum und seiner innovativen Anwendungen. Mit ihren herausragenden Eigenschaften können Diamanten verschiedene industrielle Herausforderungen meistern: Sensoren für schwierige Umgebungen, funktionelle Beschichtungen, Bioschnittstellen, ...

Hergestellt werden Diamantschichten für Schutzbeschichtungen, tribologische oder biologische Anwendungen und als qualitativ hochwertige Substrate für die Entwicklung von Sensoren und Detektoren. Unsere Forschungsthemen betreffen auch die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Diamantschichten und Nanodiamant-Oberflächen (Funktionalisierung, Plasma/Oberflächen-Interaktion, Bioschnittstellen, ...).

Unsere technologische Plattform, unsere wissenschaftliche Kompetenz und unsere vielfältigen Kooperationen erlauben es uns, Anwendungen in sehr unterschiedlichen Bereichen zu entwickeln: Sicherheit, Gesundheit, Nanotechnologie, Synchrotronanlagen etc.

■ [http://cnanoidf.org/fr/recherche/nanochimie-nc/equipes/equipes-paris-sud-orsey-palaiseau/article/laboratoire-capturs-diamant-cea](http://cnanoidf.org/fr/recherche/nanochimie-nc/equipes/equipes-paris-sud-orsay-palaiseau/article/laboratoire-capturs-diamant-cea)



Alles im Blick

Registrieren Sie sich kostenlos auf www.q-more.com und nutzen Sie folgende Vorteile:

- ▶ individuellen Newsletter konfigurieren
- ▶ Beiträge in der Merkleiste speichern
- ▶ Autorennetzwerk nutzen
- ▶ kostenloses q&more Abonnement



**Jetzt
kostenlos
registrieren!**

Das Wissensnetzwerk für Labor und Prozess

Mit dem neuen q&more-Onlineportal sind Sie jetzt ganz nahe dabei. Aktuelles Know-how in Wissenschaft und Forschung geht Hand in Hand mit neuesten technologischen Entwicklungen. Das neue q&more-Onlineportal bietet über das Journal hinaus die Möglichkeit sich über aktuelle Entwicklungen zu informieren – im Fokus steht ein Arbeitsumfeld, in dem Qualitätsanforderungen von zentraler Bedeutung sind. Die Fachbeiträge der internationalen renommierten Autoren präsentieren den aktuellen Wissenstand.

**Tauschen Sie sich mit Fachautoren aus und erfahren Sie, was wissenwert ist.
Profitieren Sie von q&more – dem Wissensnetzwerk.**

▶ www.q-more.com

In Zusammenarbeit mit:

