

Nanomateriály ve stomatologii – přehled poznatků

Kopecká D., Šimůnek A., Slezák R.

Stomatologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Pojmy začínající předponou „nano“ označují využití struktur v rozměrech nanometrů. Zatímco nanomateriály jsou pouze pasivní částice, nanotechnologie znamenají využití nanorobotů s aktivním chováním. Nanotechnologie mohou být v budoucnu použitelné v parodontologii, ortodontii či v diagnostice a selektivní terapii orofaciálních karcinomů. Doposud jsou ve stadiu výzkumu. Nanomateriály se již nyní uplatňují v průmyslu i v medicíně. Ve stomatologii je jejich aplikace nejdále v zachovné stomatologii, v oblasti kostních substituentů a v dentální implantologii.

Klíčová slova: nanomateriály - nanotechnologie - nanostruktury

SUMMARY

Kopecká D., Šimůnek A., Slezák R.: Nanomaterials in Dentistry – State of The Art

Terms with the prefix “nano” represent a utilization of structures in the nanometer-dimensions. Whereas nanomaterials are only passive particles, nano-technologies mean the use of nano-robots with active behavior. Nano-technologies could be used in the future in periodontology, orthodontics or for diagnosis and selective therapy of orofacial cancers. Until recently they haven't been in an investigation stage. Nano-materials are now being used in industry and medicine. In the field of dentistry its application is relatively frequent in conservative dentistry, in the area of bone substitutions and in dental implantology.

Key words: nanomaterials - nanotechnology - nanostructures

Prakt. zub. Lék., roč. 57, 2009, č. 4, s. 59–62.

ÚVOD

Věda 21. století vstupuje do nové éry – éry s předponou „nano“. Nanotechnologie, nanosystémy nebo nanostruktury jsou běžné termíny třetího tisíciletí. Nanotechnologie operuje se strukturami o rozměru 1 – 100 nm (1 nanometr, tj. 10^{-9} m, je velikost deseti atomů). Zabývá se o stupeň menšími tělesy než mikrotechnologie, která pracuje se strukturami na úrovni molekul. Pro ilustraci uvádíme rozměry některých přírodních struktur v nanometrech [7]:

| | |
|--------------------|------------------|
| molekula bílkoviny | 5 – 50 nm |
| virus | 75 – 100 nm |
| bakterie | 1000 – 10 000 nm |
| erytrocyt | 7000 nm |
| leukocyt | 10 000 nm |
| lidský vlas | 50 000 nm |

Pro tvorbu nanostruktur existují dva základní principy – „top-down“ (shora dolů) a „bottom-up“ (zdola nahoru). V prvním případě jsou zmenšovány stávající částice, z mikrostruktur se tvoří nanostruktury. Druhý přístup vytváří primárně nové

struktury syntézou z ještě menších základních stavebních jednotek jako je DNA nebo molekula bílkoviny.

HISTORIE

Za jednoho ze zakladatelů nanotechnologie je považován Richard P. Feynman, pozdější držitel Nobelovy ceny [2, 3]. Ačkoliv ještě nepoužil slovo nanotechnologie, představil hlavní myšlenky již v roce 1959 na výroční schůzi Americké společnosti fyziků. Jeho historická přednáška pojednávala o tom, že v budoucnosti bude člověk sestavovat neobyčejně miniaturní zařízení schopná manipulovat s jednotlivými atomy. Avšak v 50. letech ho málokdo ze seriózních vědců bral vážně. Miniaturizaci přinesla teprve následující dvě desetiletí, objevila se teorie uspořádání molekul a rastrovací kvantový mikroskop, který umožnil poprvé proniknout do světa nanorozměrů. Počátek 90. let znamenal první úspěšné pokusy technologií v měřítku nanometrů. Eric Drexler v roce 1986 ve

své knize „Stroje stvoření – nástup éry nanotechnologie“ podrobně popsal nanosystémy, které budou schopné postavit vše, co jim předem stanovený program zadá.

Z fantazií se postupně stává skutečnost. Takřka každý týden se ve vědeckých periodikách objevují nové nanotechnologické poznatky. Jejich použití zasahuje do mnoha oblastí, včetně medicíny. V řadě oborů byly nanotechnologie v posledních letech katapultovány z roviny teorie do praxe, mnohé jsou alespoň testovány, další se zatím nacházejí ve fázi výzkumu. Nejdále pokročily USA a Japonsko, v Evropě vede Finsko. Projekty mají často mezinárodní charakter a jsou obvykle multidisciplinární.

NANOMEDICÍNA

NIH (National Institute of Health, USA) definuje nanomedicínu jako aplikaci nanotechnologie pro diagnostiku, terapii a kontrolu biologických systémů na buněčné úrovni [1]. Ve středu zájmu stojí zejména cílený transport látek, určený ke dvěma účelům: pro diagnostiku a k selektivní vysoce účinné terapii bez nežádoucích vedlejších účinků [4].

Diagnostika

Existuje řada metod, které umožňují detekci biologických analytů, ovšem za cenu destrukce buněk. Tím dochází ke zkreslení výsledků. Proto se atraktivními stávají metody nedestruktivní, které poskytují v reálném čase informaci o prostorové distribuci analytů v jednotlivých oddílech buněk. Tyto metody jsou založeny na velmi citlivé fluorescenční mikroskopii. Jako fluorescenční senzory jsou používány sloučeniny vykazující výrazné změny fluorescenčního chování v závislosti na koncentraci posuzovaného analytu. Pro nedestruktivní intracelulární analýzu je třeba vytvořit vhodný senzor, který musí být nejméně stokrát menší než buňka, tj. o rozměru nanočástice, obsahující senzorické molekuly (protilátky, enzymy) a fluorescenční sloučeniny [4]. Takové nanočástice můžeme rozdělit do několika typů: kvantové tečky (quantum dots), dendrimery, kovové a polovodičové nanočástice a magnetické nanočástice [4]. Kvantové tečky se využívají např. pro studium bodových mutací vedoucích k fenotypovému projevu onemocnění. Dendrimery jsou vysokomolekulární struktury, skládající se z mnoha větví umístěných pravidelně kolem centrálního jádra. Jsou využitelné u zobrazovacích metod, kde slouží jako kontrastní látky pro zobrazení měkkých tkání [4]. Kovové a polovodičové nanočástice mají vynikající optické vlastnosti, které byly využity například

k detekci některých toxinů. Magnetické nanočástice jsou vhodné pro magnetické navádění léčiv, radiofarmak a při vyšetření magnetickou rezonancí [4].

Terapie

Nanočástice mohou být použity jako přímá aktivní činidla, nebo jako nosiče léků. Umožňují cílený transport s maximálním terapeutickým efektem a s minimalizací vedlejších účinků. To je důležité zejména u chemoterapeutik nebo protizánětlivých léků. Obecný princip cíleného transportu spočívá v tom, že nanočástice (nosič, transportní molekula) v sobě inkapsuluje léčivo. Sama nanočástice nebo elementy jejího povrchu jsou schopny rozpoznat receptory na povrchu buňky a najít správné cílové místo. Uvnitř buňky dojde k disociaci komplexu nosič-léčivo, které se potom naváže na příslušný receptor a transportní molekula se uvolní z buňky ven. Aby tento princip fungoval, je třeba splnit některé podmínky. Nanočástice musí mít vysokou kapacitu pro dané léčivo, musí být stabilní a v cílové tkáni se musí kontrolovaně uvolňovat [4].

Jako nanonosiče léčiv jsou vhodné dendrimery, liposomy, magnetické částice, nanoslupky, fulereny nebo zeolity [4]. Dendrimery nacházejí uplatnění v protinádorové léčbě, při genové terapii, jako virostatika nebo antibakteriální látky. Účastní se také v procesu fotodynamické terapie karcinomů, kdy molekula po adsorpci světla produkuje singletový kyslík, který ničí nádorovou buňku. Pro léčbu mozkových nádorů, neurologických a očních poškození se zkoušejí liposomy, fungující jako kapsle, ze kterých se léčivo uvolňuje v organismu biodegradací. Významnou skupinou nanonosičů jsou fulereny, sestavené nejčastěji z uhlíkových atomů. Transportují chemoterapeutika nebo radiofarmaka. Fulerenové deriváty fungují jako antivirotika, a to při léčbě Parkinsonovy choroby, a počítá se s nimi i při léčbě AIDS. Nanoslupky jsou zlatem pokryté křemíkové nanočástice obsahující léčivo. Mohou adsorbovat světlo a přeměňovat ho v tepelnou energii. Zeolity jsou hliníkokřemičitany s velmi nízkou toxicitou a s vysokou stabilitou. Setkáme se s nimi při léčbě nádorů a na jejich bázi se vyvíjejí kontrastní látky pro magnetickou tomografii nebo hemostatická činidla [4].

NANOMATERIÁLY VE STOMATOLOGII

I ve stomatologii najdeme mnoho názvů s předponou „nano“. Nejde většinou o nanotechnologie ani nanočástice v pravém slova smyslu, ale pouze o využívání partikulí v nano-

rozměrech, kterými se zlepšují vlastnosti materiálů. Jde tedy o jakousi terminologickou nepřesnost a směšování pojmů. Určitě všichni známe nanoplndla používaná v materiálech **záchovné stomatologie**. Vznikají tak nanokompozita a nanionomery [8]. Obecně lze říci, že tyto nanomateriály mají lepší mechanické, chemické a optické vlastnosti než materiály klasické. V praxi to znamená zvýšenou odolnost proti abrazi, přirozenější estetiku – více se podobají sklovině, zajišťují kvalitnější okrajový uzávěr výplně, lepší leštitelnost, umožňují dlouhodobé uvolňování fluoridů a znovuzasycení fluoridů z topického zdroje, např. při čištění zubů fluoridovou zubní pastou.

K ošetření citlivých zubních krčků se jako slibné jeví uzavření obnažených dentinových tubulů okrouhlými nanočásticemi, např. hydroxyapatitu. Bylo zjištěno, že hypersenzitivní zuby mají osmkrát více otevřených tubulů a ty jsou dvakrát širší než u nepostižených zubů. Nanomateriály jsou schopny selektivně a precizně okludovat tubuly a rychle přinést pacientovi úlevu [8].

Velké naděje jsou vkládány v nanomateriály využitelné v **parodontologii** [5]. Zatímco kompletní regenerace parodontálních tkání byla s tradičními metodami iluzorní, současné práce hovoří o možnostech léčby chorob parodontu za pomoci speciálních nanopartikulí a nanotubulů. Vyvíjejí se nové materiály k náhradě cementu, parodontálních ligament i alveolární kosti.

Materiálem pro moderní **dentální implantáty** je tzv. komerčně čistý titan (cpTi), který je velmi dobře snášen, ale je příliš měkký [9]. Naopak titanové slitiny užívané ve stomatologii (např. Ti6Al4V) jsou mechanicky odolnější, ale nemají tak dobré biologické vlastnosti [9]. Negativní vlastnosti obou těchto materiálů odstraňuje použití nanostrukturálního technicky čistého titanu (nTi), který patří mezi objemové nanostrukturální kovové materiály, tj. materiály s velmi jemným zrnem v rozměrech řádově 1 – 100 nm. Vyznačuje se mimořádnými mechanickými vlastnostmi, z nichž jsou pro dentální implantáty důležité zejména vysoká pevnost a vysoká mez kluzu [6, 7]. Úprava povrchu implantátu na nanoúrovni výrazně zkvalitňuje oseointegraci. Nanostruktura titanového povrchu ovlivňuje buněčnou adhezi k titanu, morfologii, migraci, proliferaci a diferenciaci buněk, expresi genů a RNA, syntézu proteinů a sekreci extracelulární matrix. Protože jsou takto ovlivněny i osteoblasty, tvorba kosti v okolí implantátu, a tím i oseointegrace implantátů, je kvalitnější a rychlejší (accelerated osseointegration). Ve světě existuje jen několik firem vyrábějících objemové nanomateriály. Cena nTi je desetkrát vyšší než cpTi. Existují i implantáty, které jsou povlakovány jemnou nanostruktúrou kalciumfosfátu [6].

Protetické materiály se vylepšují přidáním nanoplndel. Otiskovací hmoty mají pak lepší fyzi-

kální vlastnosti a otisk je detailnější. Zdokonalují se mechanické vlastnosti keramických i pryskyřičných materiálů, např. tvrdost umělých zubů do protéz [8].

Ve fázi reálného použití jsou **nanokrystalické kostní substituenty** na bázi nanopartikulí hydroxyapatitu a trikalciumfosfátu [9]. Běžné kostní substituenty, které slouží k reparaci nedostatečně objemné nebo defektní kosti, mají obvykle mikrokrytalickou strukturu. Nově byly vyvinuty podobné materiály, které však mají jemnější, tedy nanokrystalickou strukturu. Tyto materiály mají odlišné chemické, fyzikální i biologické vlastnosti, přestože jsou chemicky totožné. Mimo jiné jsou lépe rozpustné. Například komerčně vyráběný nanokrystalický hydroxyapatit Ostim je složený z částic velkých průměrně 18 nm. Na rozdíl od mikrokrytalických materiálů stejného chemického složení je rychleji nahrazen vitální kostí a je v organismu beze zbytku resorbován.

O „pravých“ nanotechnologiích lze hovořit v souvislosti s následujícími postupy. **V prevenci zubního kazu a parodontopatii** by bylo ideální využívat nanorobotické **čištění zubů**. Ústní vody a zubní pasty by byly schopné kontrolovat supra - i subgingivální povrch zubu, metabolizovat škodlivé organické látky v neškodné a nepáchnoucí páry, likvidovat plak a zubní kámen. Nanotechnologie se jistě významně uplatní i při bělení zubů.

Ortodoncie plánuje využití nanotechnologií, které by dovolily rychlé a nebolestivé pohyby zubů během hodin nebo dokonce minut.

Pomocí nanostruktur bude možné v **lokálních anestetikách** realizovat řízenou anestezii pro jednotlivé zuby s aktivním ukončením anestezie dle potřeby.

Nanotechnologie se pravděpodobně budou i ve stomatologii využívat k detekci bakterií, hub a virů a k cílenému dopravování léčiv. Uplatnění budou mít nanostruktury v **diagnostice a léčbě orálních karcinomů**. Některé tyto systémy jsou již ve fázi klinického testování [3].

ZÁVĚR

Konvenční medicína dosáhla velmi vysoké úrovně a zdá se, že se začíná přibližovat maximu svých možností. Její posunutí na kvalitativně vyšší úroveň vyžaduje likvidaci některých mantinelů, které ji omezují v dalším rozvoji. Využití nanotechnologií by mohlo tento proces umožnit. Nové perspektivy se otevírají zejména v oblasti zdokonalení diagnostických metod a v selektivní terapii s minimem vedlejších účinků. Přestože se první kroky zatím odehrávají spíše mimo oblast chorob ústní dutiny, nanomedicína nepochybně budoucí stomatologii zásadně pozitivně ovlivní.

Ve stomatologické odborné literatuře, zvláště má-li poněkud reklamní podtext, se s předponou „nano“ stále častěji setkáváme již dnes. Jedná se však o pouhé vyjádření velikosti použitých partiкул, o terminologickou příbuznost, která nemá s nanomedicínou v pravém slova smyslu nic společného.

LITERATURA

1. <http://www.sweb.cz/nanomedicina>
2. <http://www.techtydenik.cz/nanotechnologie>
3. **Karavana, K. R., Viyalakshmi, R.:** Nanotechnology in dentistry. *Ind. J. Dent. Res.*, 17, 2006, s. 62-65.
4. **Král, V., Šotola, J., Neuwirth, P., Kejík, Z., Záruba, K., Matrásek, P.:** Nanomedicina – současný stav a perspektivy: velký potenciál, nebo jen módní slogan? *Chem. Listy*, 100, 2006, s. 4-9.
5. **Ling, X. K. et al.:** Nanotechnology and its role in the management of periodontal diseases. *Periodontology*, 2000, 40, 2006, s. 184-196.

6. **Meirelles, L., Arvidsson, A., Albrektsson, T., Wennerberg, A.:** Increased bone formation to unstable nano rough titanium implants. *Clin. Oral Impl. Res.*, 18, 2007, s. 326-332.
7. **Petrželka, J., Dluhoš, L., Hrušák, D., Sochová, J.:** Nanostrukturní titan – nový materiál pro dentální implantáty. *Čes. Stomat.*, 106, 2006, s. 72-77.
8. **Sumita, B. M., Dong, W., Brian, N. H.:** An application of nanotechnology in advanced dental materials. *JADA*, 134, 2003, s. 1382-1390.
9. **Šimůnek, A. a kol.:** Dentální implntologie. 2. vyd., Nucleus HK, Hradec Králové, 2008.

Práce byla podpořena projektem Národní program výzkumu č. 2B06104 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

*MUDr. Dana Kopecká, Ph.D.
Stomatologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopecdan@fnhk.cz*

ZÁVAZNĚ OBJEDNÁVÁM ČASOPIS

ČESKÁ STOMATOLOGIE A PRAKTICKÉ ZUBNÍ LÉKAŘSTVÍ

Jméno, příjmení, organizace:

Zasílatel adresa:

Fakturační adresa:

IČO: DIČ:

E-mailová adresa:

Podpis, razítko: Datum:

Objednávku zasílejte na adresu:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně – Sokolská 31, 120 26 Praha 2
případně na e-mail: spalova@cls.cz, nebo tel.: 296 181 805