

Lysdrevne nanomotorer: fremtidens strategi mod svære infektioner

Amalie Løvind, Tijana Maric, Zhongyang Zhang, Jiayue Geng og Anja Boisen, IDUN Center of Excellence, DTU Sundhedsteknologi

Bakterielle biofilm er et velkendt problem i hospitalsverdenen, og de er skyld i en stor del af hospitalserhvervede infektioner. Biofilm er hårdføre af natur og har en evne til at modstå og tilpasse sig forskellige miljøer og behandlinger. Infektioner, der er svære at behandle, har store samfundsøkonomiske konsekvenser, idet de ofte er meget tids- og ressourcekrævende. Det er derfor vigtigt at finde nye behandlingsmetoder til at bekæmpe bakterielle biofilm. Mikro/nanomotorer er et relativt nyt forskningsfelt, med lovende muligheder inden for biomedicin. De små motorer kan omdanne forskellige typer af energi til bevægelse, hvilket gør dem i stand til, rent mekanisk, at ødelægge en biofilm. Kombineret med antibakteriel medicin forventes mikro-/nanomotorer at udgøre en ny og lovende behandlingsmetode til bekæmpelse af bakteriel biofilm.

Biofilm findes overalt i naturen, fx som belægninger på sten og i rørføringer. Hos mennesker kan der blandt andet dannes biofilm på tænderne og i lungerne. Biofilm består af samlinger af bakterier og ekstracellulært slim. Dette danner en matrix, som beskytter bakterierne, og som gør det vanskeligt at bekæmpe dem. Derfor kan biofilm langsomt udvikle sig til besværlige infektioner [1,2], som ofte kræver medicinsk behandling. En traditionel antibakteriel behandling er ofte langvarig, og er desværre ikke altid tilstrækkelig til at bekæmpe disse typer af infektioner [2].

Pseudomonas aeruginosa (PA) er en bakterie, som er kendt for at danne biofilm. Ikke alle bakterier resulterer i sygdom, og PA udvikler sig ofte ikke til sygdom hos raske personer. For svækkede individer, kan PA imidlertid udvikle sig til alvorlige og potentielt livstruende infektioner [1]. PA er specielt forbundet med lungebetændelse, som er en hyppig komplikation ved hospitalsindlæggelse. Grundet biofilms evne til at udvikle resistens overfor antibakteriel medicin, er behandlingen ofte ressourcekrævende i form af både medicin og pleje [1].

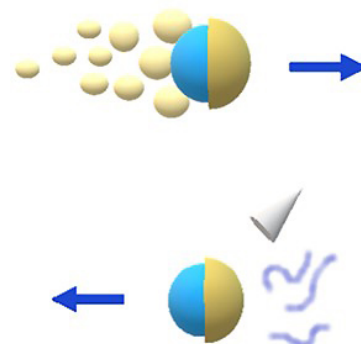
Mikro/nanomotorer

Mikro/nanomotorer kan være en ny metode til at bekæmpe biofilm. De er små enheder, som er i stand til at omdanne forskellige typer af energi til kinetisk energi, og derved bevæge sig i et medium. Idéen med behandlingen er at bryde biofilmens slimede matrix, da det forventes, at en mekanisk ødelæggelse af biofilmen vil gøre denne type infektioner mindre modstandsdygtige og dermed lettere at bekæmpe med nye eller allerede kendte behandlingsmetoder.

Typisk inddeles mikro/nanomotorer i kemiske og eksternt drevne motorer, som hver har deres styrker og svagheder [3]. En typisk mikro-/nanomotor fremstilles af sfæriske mikro- eller nanometer store partikler, hvor den halve sfære dækkes af et lag metal. Fremdriften af motorerne skyldes forskellige mekanismer, alt efter hvilke materialer, der anvendes. Afhængig af fremdriftsmekanismen vil metallaget enten fungere som katalysator eller som skjold for fremdrift, og dermed

bestemme retningen for bevægelsen [4].

En illustration af to eksempler på fremdrift kan ses på figur 1, som viser boblefremdrift og termoforese. Boblefremdrift hører under kategorien "kemisk drevne motorer". Her bevæger motorerne sig som følge af en kemisk reaktion, hvor der dannes små bobler. Hvis den kemiske reaktion sker mellem partiklen og dens omgivelser, vil metalhætten fungere som en form for skjold for bobledannelsen. Et eksempel er brugen af magnesiumpartikler, der reagerer med syre. En kontinuerlig dannelse af bobler skaber fremdriften, og får motorerne til at bevæge sig i retning af metalhætten [5].



Figur 1. Fremdriftsmekanismer for mikro/nanomotorer. Blå pile repræsenterer fremdriftsretningen. Øverst: Boblefremdrift. Nederst: Termoforese.

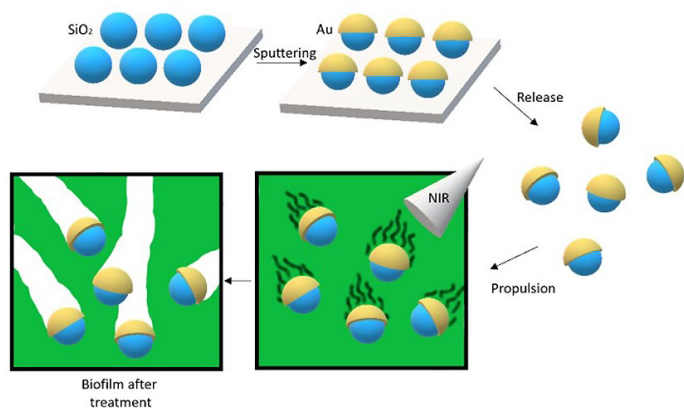
Denne metode er populær idet disse typer af mikro/nanomotorer kan opnå høje hastigheder, hvilket er vigtigt, for at kunne overvinde biologiske barrierer [6]. Kemisk drevne motorer har dog vist sig at give udfordringer med toksicitet i væv, når de anvendes i kroppen [3].

Eksternt drevne motorer er mindre invasive. Mikro/nanomotorer, der drives af nær infrarødt (NIR) lys, er interessante, da NIR-lys kan gennemtrænge huden uden at påvirke vævet [6]. Disse motorer bevæger sig ved at omdanne varmeenergi til kinetisk energi, en mekanisme kendt som termoforese. Silica/guld ($\text{SiO}_2\text{-Au}$) nanopartikler er et eksempel på NIR-drevne nanomotorer, som bevæger sig ved termoforese [3]. NIR-lys opvarmer metalhætten, hvilket skaber en

temperaturforskel i omgivelserne. Temperaturforskellen får nanomotorerne til at bevæge sig mod den lavere temperatur, altså i modsat retning af metalhætten [7], som vist på figur 1b. Motorer, hvor fremdriften er skabt ved termoforese har, modsat de kemisk drevne motorer, gode egenskaber med hensyn til biokompatibilitet, men kan bevæge sig noget langsommere [6,7].

I det følgende vil vi fokusere på, hvordan SiO₂-Au-nano-motorer kan bruges til at ødelægge en PA-biofilm.

Eksternt drevne mikro/nanomotorer, som SiO₂-Au, er meget interessante, da de ikke afhænger af kemiske reaktioner. SiO₂ bruges bredt inden for biomedicin, da disse partikler har gode biokompatible egenskaber [8]. Selvom Au er et forholdsvis dyrt materiale, bruges det ofte i forbindelse med nanomotorer på grund af materialets fototermske egenskaber. Disse egenskaber gør materialet ideelt til fremdrift ved termoforese. SiO₂-Au-partikler anses for at være en god kandidat til en nanomotor til brug inden for medicinsk behandling [8].



Figur 2. Skematisk repræsentation af fabrikation og anvendelse af SiO₂-Au-nanomotorer. Det grønne materiale repræsenterer biofilm.

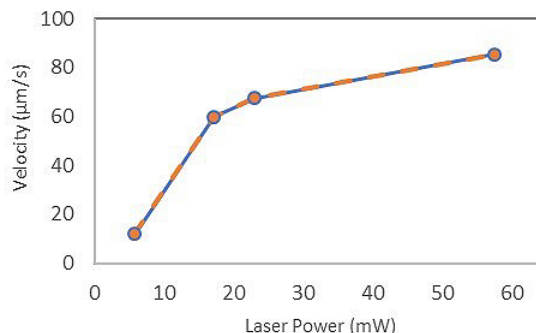
Bevægelse af nanomotorer

Før nanomotorerne kan anvendes i medicinsk behandling er det essentielt, at deres egenskaber undersøges. For at undersøge SiO₂-Au-nanomotorers bevægelse og hastighed anvendes et mikroskop med en NIR-laser. Med mikroskopet er det muligt at justere lysintensiteten målt i mW. Dvs. ud over at observere motorerne ved forskellige bølgelængder kan man undersøge, hvilken påvirkning lysintensitet har på motorernes hastighed.

Der optages korte time-lapse-videoer, hvorefter nanomotorerne følges manuelt. Ved at følge motorernes bane er det muligt at beregne hastigheden. De to stiplede grafer på figur 3 viser gennemsnitshastighederne for de fulgte nanomotorer, undersøgt ved laser-bølgelængder på henholdsvis 800 nm (orange) og 900 nm (blå). Fra graferne kan man se, at hastigheden stiger, når lysintensiteten øges, og laserintensiteten er således en afgørende faktor for SiO₂-Au-nanomotorers hastighed. Grafen viser, at nanomotorerne kan opnå hastigheder på mellem 10 og 85 $\mu\text{m/s}$ for NIR-lysintensiteter mellem 6 og 57 mW. I dette interval ses hastigheden at have en logaritmisk sammenhæng med lysintensiteten. Det kan derfor tyde på, at nanomotorernes hastighed har en øvre

grænse, og at denne ikke er opnået ved de undersøgte intensiteter.

Undersøgelsen her fokuserede på SiO₂-Au-nanomotorer i vand, men da nanomotorerne er tiltænkt anvendelse i medicinsk behandling, vil det være relevant at kigge på, hvordan nanomotorernes hastighed observeres i forskellige kropslige miljøer, som for eksempel blod og slim.



Figur 3. Gennemsnitshastighed af SiO₂-Au-nanomotorer for 800 nm (orange) og 900 nm (blå).

Aktive SiO₂-Au-nanomotorers effekt på *Pseudomonas aeruginosa*-biofilm

Udover SiO₂-Au-nanomotorernes hastighed har vi også undersøgt deres evne til at ødelægge biofilm. Til dette blev PA-biofilm kultiveret i fire nætter, hvorefter en vandig opløsning af nanomotorer blev tilsat biofilmen. Dernæst blev biofilmen udsat for NIR-lys i henholdsvis 30, 60 og 180 sekunder. Resultaterne fremgår af figur 4, som også inkluderer et kontrolresultat fra en biofilm, som ikke blev udsat for behandling.

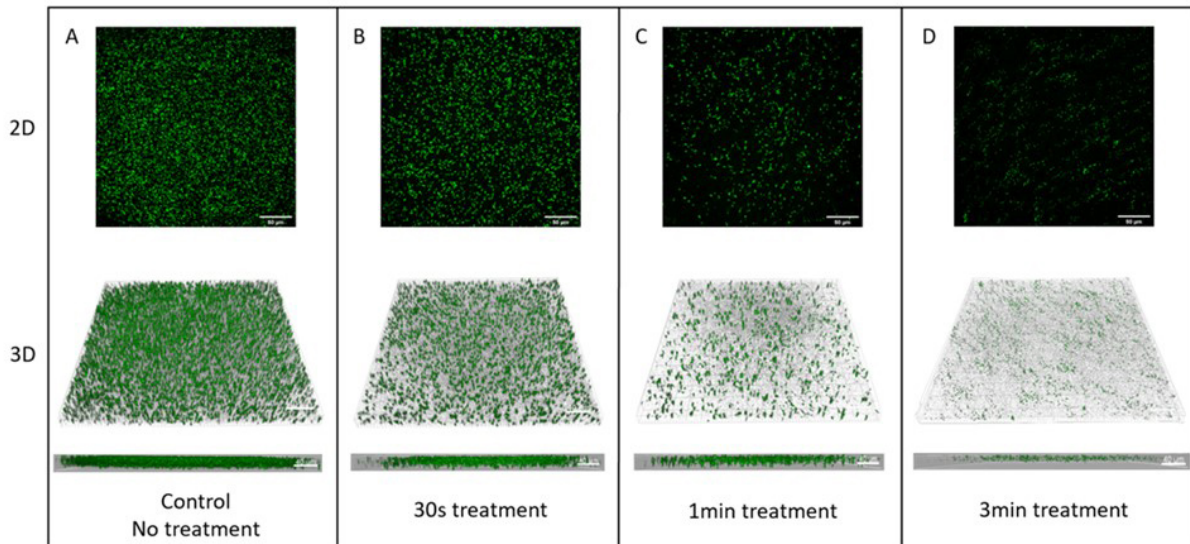
Efter kun 30 sekunders behandling kan man se en synlig forskel i biofilmens densitet (figur 4B), mens et tydeligt fald i biofilmens densitet kan ses efter tre minutters behandling (figur 4D) med aktive SiO₂-Au-nanomotorer. Det kan dermed forventes, at en længere behandlingstid vil ødelægge biofilmen yderligere, og der er mulighed for fuldstændigt at destruere biofilmen. Disse resultater indikerer en god effekt af behandlingen. Det er dog vigtigt at huske, at faktorer som biofilmens tykkelse, samt koncentrationen af nanomotorer, kan have indflydelse på effekten af behandlingen.

Det vil i fremtiden være interessant at kigge på behandlingsmetoder, som kombinerer nanomotorer med antibakteriel medicin for at vurdere effekten i forhold til nuværende behandlingsmetoder.

Fremtiden for nanomotorer til bekæmpelse af biofilm

Med deres lille størrelse og brugervenlige natur viser SiO₂-Au-nanomotorer stort potentiale inden for bekæmpelse af PA-biofilm under NIR-lys. Disse nanomotorer bevæger sig på baggrund af termoforese, hvor en temperaturforskel i omgivelser får SiO₂-Au-nanomotorerne til at bevæge sig. Denne mekanisme, sammen med NIRs evne til at gennemtrænge menneskeligt væv uden at gøre skade, gør SiO₂-Au-nanomotorer idéelle til brug i biomedicin.

Det er dog vigtigt at nævne, at dette ikke dræber bakterierne, men blot ødelægger den matrix, bakterierne



Figur 4. *Pseudomonas aeruginosa*-biofilm behandlet med SiO₂-Au-nanomotorer A) før og B-D) efter behandling. Behandlingstid B) 30 sekunder, C) 1 minut og D) 3 minutter.

danner. Idet biofilmen ødelægges, vil bakterierne blive mindre modstandsdygtige overfor behandling, og vil derfor formegentlig lettere kunne bekæmpes med antibakteriel medicin. Det vil være interessant at tilføje medicin til nanomotorerne for en samlet kombinatorisk effekt – eller blot kombinere nanomotorbehandlingen med kendte antibakterielle behandlingsmetoder.

Litteratur

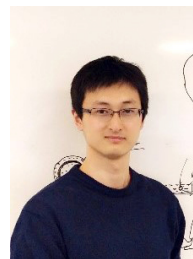
- [1] M.T.T. Thi m.fl. (2020) “*Pseudomonas aeruginosa* biofilms”, *International Journal of Molecular Sciences*, bind **21**, side 8671.
- [2] L.K. Vestby m.fl. (2020) “Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease”, *Antibiotics*, bind **9**, side 59.
- [3] C. Gao m.fl. (2020) “Biomedical micro-/nanomotors: from overcoming biological barriers to in vivo imaging”, *Advanced Materials*, bind **33**, side 2000512.
- [4] H. Wang og M. Pumera (2015) ”Fabrication of micro/nanoscale motors”, *Chemical Reviews*, bind **115**, side 8704–8735.
- [5] Q. Chi m.fl. (2018) “A review of fast bubble-driven micromotors powered by biocompatible fuel: Low-concentration fuel, bioactive fluid and enzyme”, *Micromachines*, bind **9**, side 537.
- [6] X. Zhou m.fl. (2021) ““Light/gas cascade-propelled Janus micromotors that actively overcome sequential and multi-staged biological barriers for precise drug delivery”, *Chemical Engineering Journal*, bind **408**, side 127897.
- [7] L. Xu m.fl. (2017) ‘Light-driven micro/nanomotors: From fundamentals to applications’, *Chemical Society Reviews*, bind **46**, side 6905–6926.
- [8] S. Wang m.fl. (2019) “Biocompatibility of artificial micro/nanomotors for use in biomedicine”, *Nanoscale*, bind **11**, side 14099–14112.



Amalie Løvind er kandidatstuderende ved DTU og KU inden for Medicin og Teknologi.



Tijana Maric er postdoc ved Institut for Sundhedsteknologi på DTU. Hun forsker i mikromotorer til oral medicinafgivelse.



Zhongyang Zhang er postdoc ved Institut for Sundhedsteknologi på DTU. Hans forskning er fokuseret på tekniske anvendelser af nano-bio-grænsefladen til oral medicinafgivelse.



Jiayue Geng er ph.d-studerende ved College of Marine Life Sciences, Ocean University of China. Hun var gæstestuderende ved Institut for Sundhedsteknologi på DTU fra 2021-2022.



Anja Boisen er leder af grundforskningscentret Center for Intelligent Drug Delivery and Nanomechanical Sensors (IDUN).