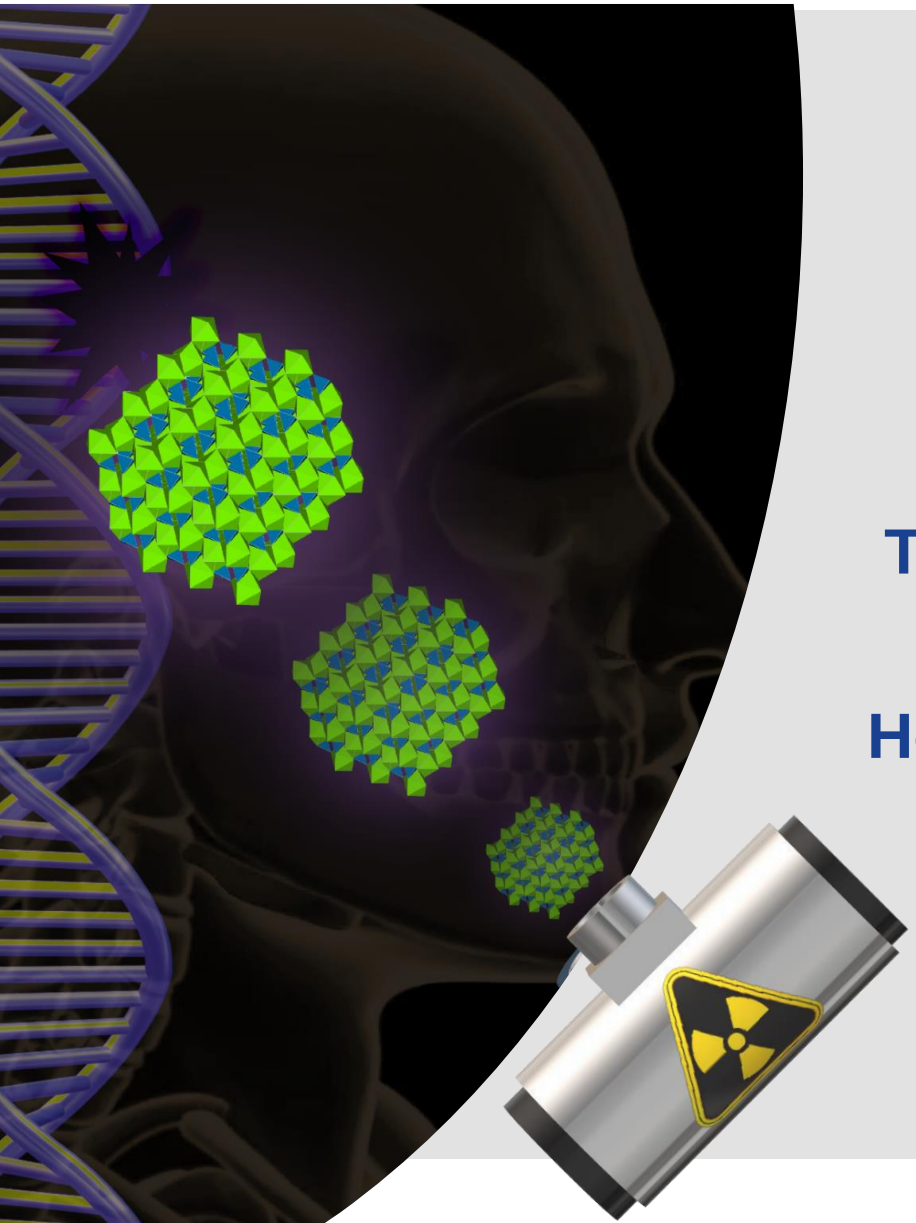
TOM Tailored Optical Materials
IOT Institut für Optische Technologien
FB Chemieingenieurwesen
Department of Chemical Engineering
FH MÜNSTER
University of Applied Sciences



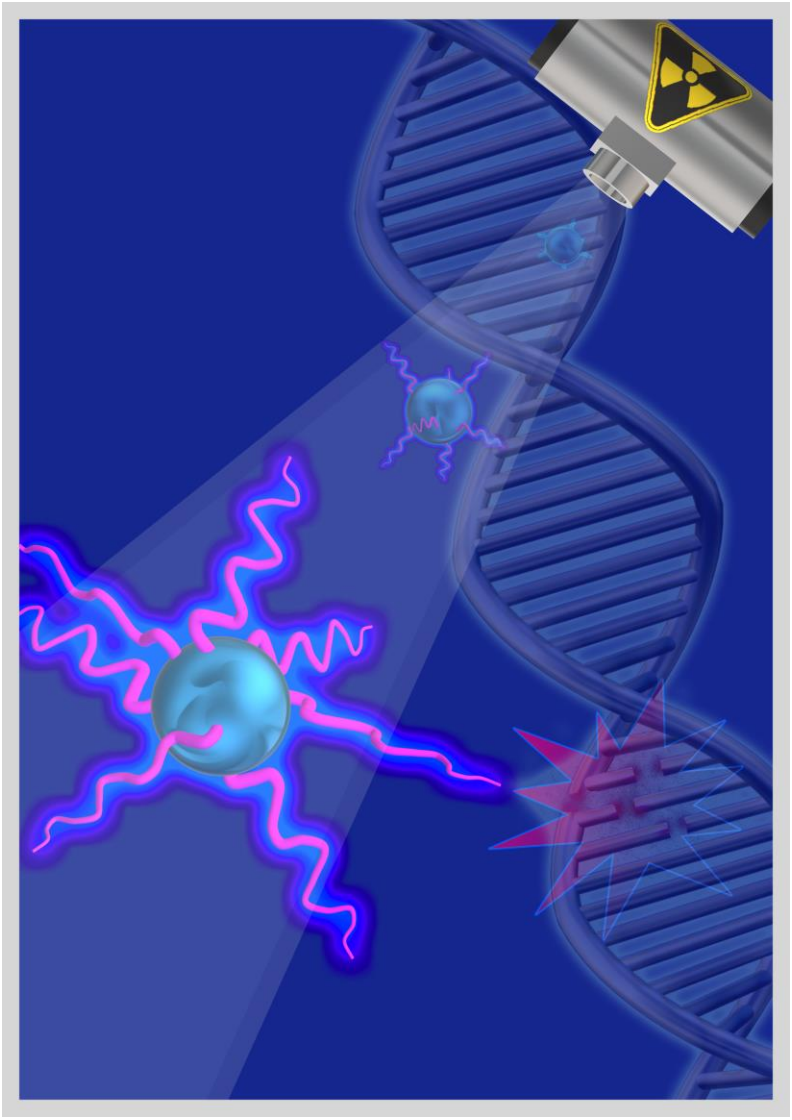
"UV Nanophors - Technology and Potential for Cancer Treatment"

Thomas Jüstel & Sara Espinoza

HealthTECH „World Cancer Day"
Münster, February 1st, 2019

RG Tailored Optical Materials, FB CIW, IOT
FH Münster, Stegerwaldstraße 39, 48565 Steinfurt
E-Mail: tj@fh-muenster.de

Inhalt

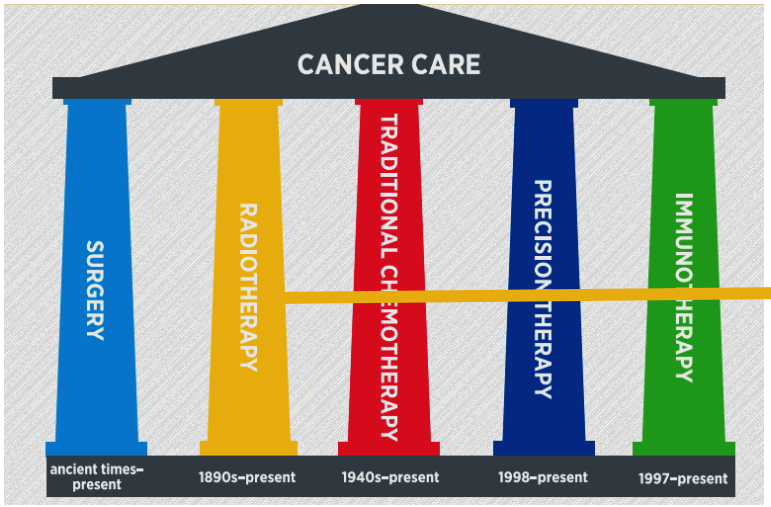


1. Strahlentherapie
2. Strahlung - Eindringtiefe & Wirkung
3. Nanopartikel in der Krebstherapie
4. Technologie und Potenzial – UV Nanophors
5. Zusammenfassung & Ausblick
6. Literatur und Kontaktdaten

1. Strahlentherapie

Jährlich werden etwa 14 Millionen Krebserkrankungen diagnostiziert !
Die Radiotherapie wird trotz der bekannten Risiken in mehr als 50% der behandelten Fälle eingesetzt

(Stand 2014)

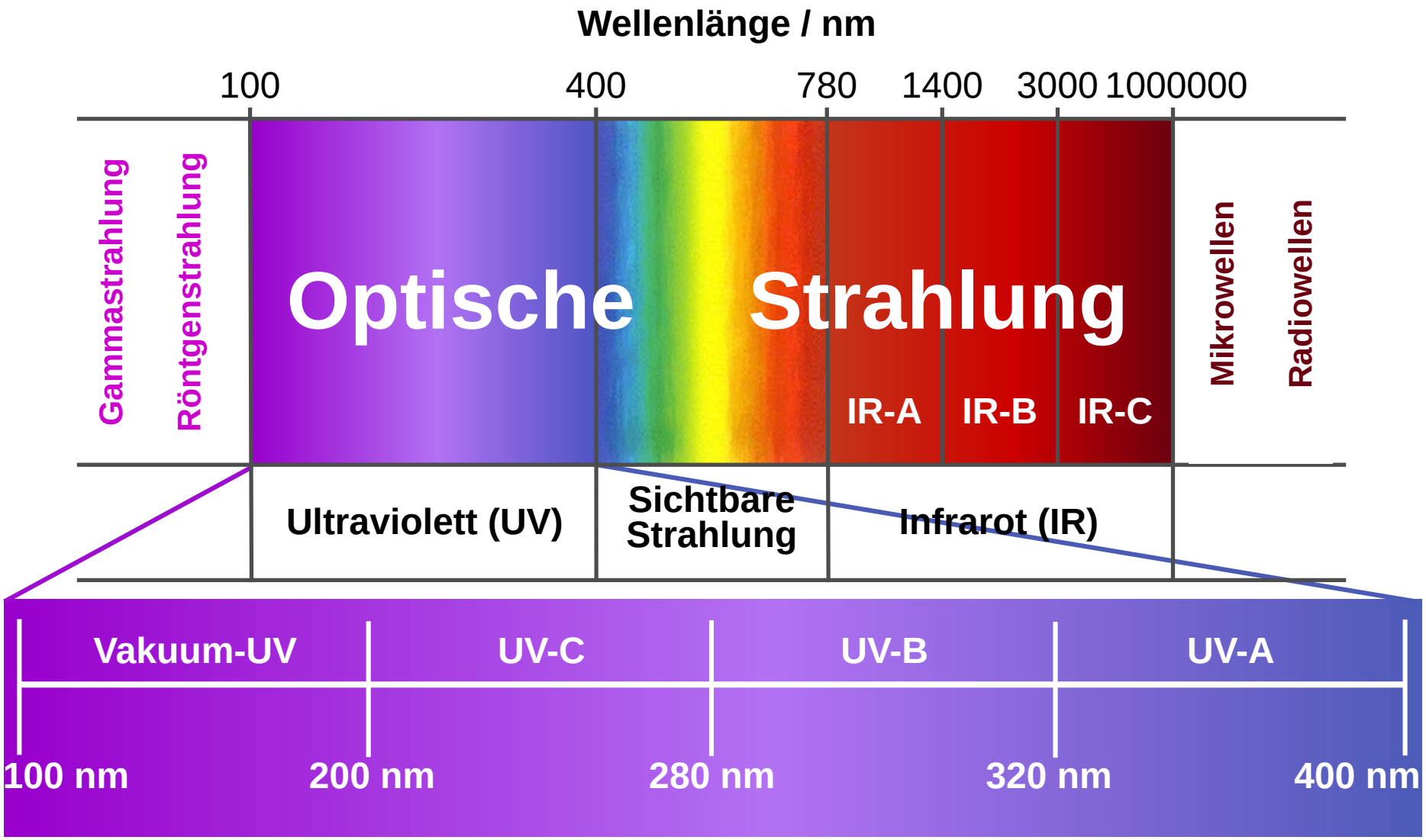


Nebenwirkungen der Strahlentherapie
Müdigkeit
Durchfall
Haarausfall
Übelkeit und Erbrechen
Unfruchtbarkeit

<u>Ziel:</u> Verbesserung der Strahlentherapie durch Reduktion der

- **Strahlendosis (30 - 70 Gray)**
- **Nebenwirkungen**
- **Behandlungszeit und -kosten**

2. Strahlung

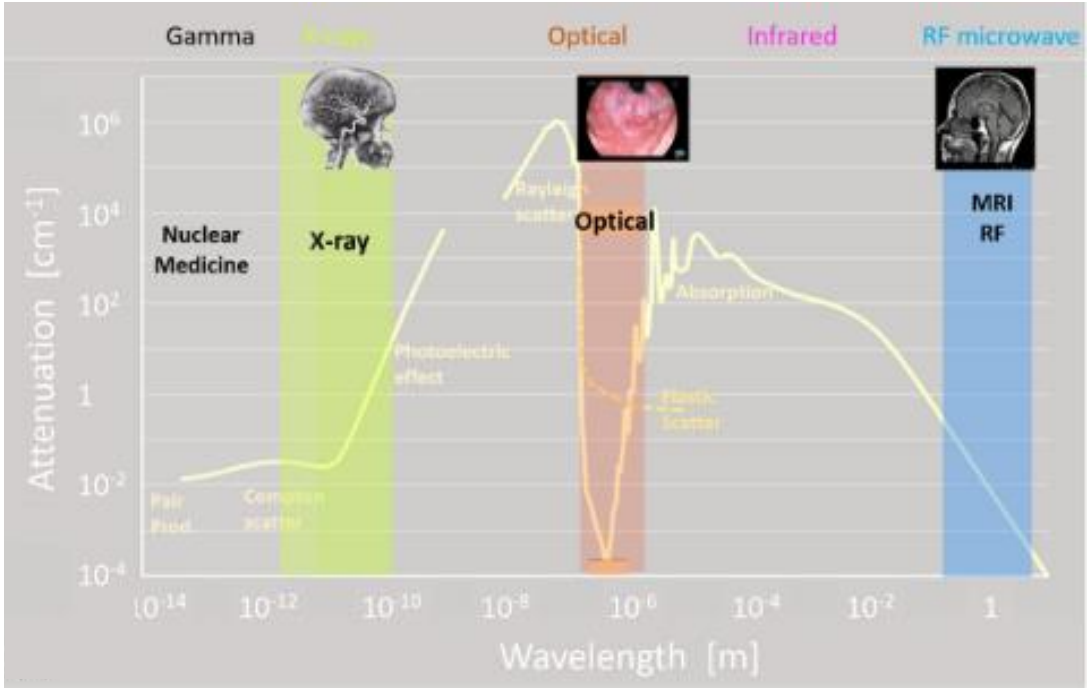

Wellenlänge / nm
100
400
780
1400
3000
1000000
Gammastrahlung
Röntgenstrahlung
Optische Strahlung
IR-A
IR-B
IR-C
Mikrowellen
Radiowellen
Ultraviolett (UV)
Sichtbare Strahlung
Infrarot (IR)
Vakuum-UV
UV-C
UV-B
UV-A
100 nm
200 nm
280 nm
320 nm
400 nm

2. Strahlung

Ionisierende Strahlung (Röntgen-, Gamma-)

Vorteile:

- **Hohe Eindringtiefe**
- **Hohe Zytotoxizität**
- **Bildgebung möglich: CT, PET und SPECT**



Brian W. Pogue, Brian C. Wilson, "Optical and x-ray technology synergies enabling diagnostic and therapeutic applications in medicine," J. Biomed. Opt. 23(12), 121610 (2018),

Optische Strahlung (UV, VIS, IR)

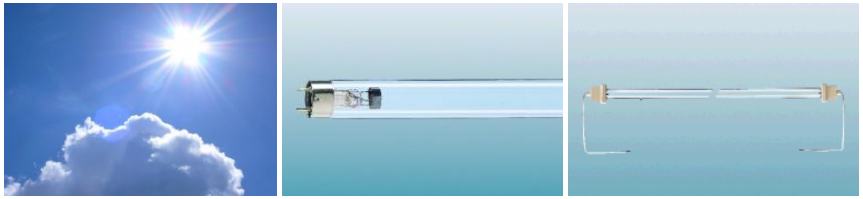
Vorteile:

- **Intrinsische Molekülspezifität**
- **Niedrige Kosten**
- **"Point-of-Use" Anwendung**
- **Hohe Gewebespezifität**

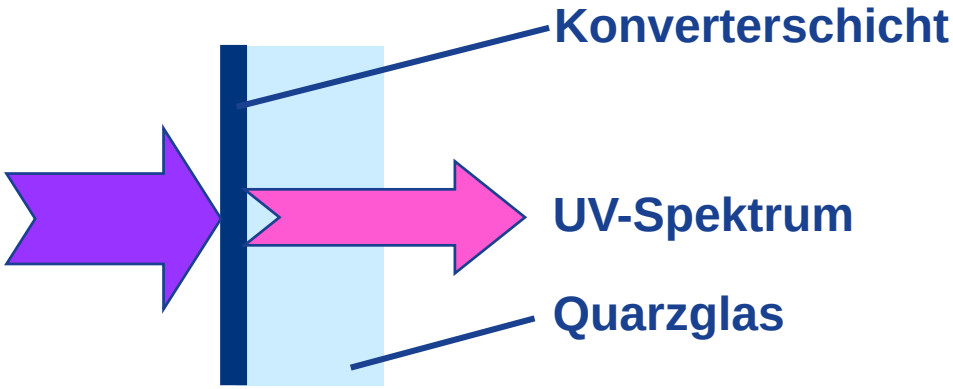
Nanopartikel können die Vorteile beider Strahlungstypen miteinander kombinieren

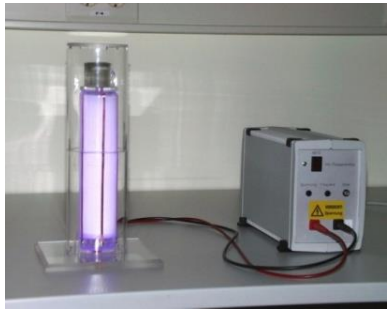
2. Strahlung - UV-Quellen

Natürliche und künstliche Quellen



Solarstrahlung	> 300 nm
D_2-Entladungslampen	110 - 400 nm
Xe/(Hg)-Entladungslampen	230 - 800 nm
Hg-Entladungslampen	
• Mitteldruck	200 - 400 nm
• Niederdruck / Amalgam	185, 254 nm
Exzimerstrahler	
• Xe_2*	150, 172 nm
• KrCl*	222 nm
• XeBr*	282 nm
• XeCl*	308 nm
Exzimerlaser	
• ArF*	193 nm
Festkörperlaser	
• $LiCaAlF_6$:Ce	285 - 305 nm
• $LiCaAlF_6$:Pr	200 - 300 nm
(Al,Ga)N LEDs	210 - 365 nm
(In,Ga)N LEDs	365 - 550 nm
Röntgenquelle + UV Szintillator	100 - 400 nm

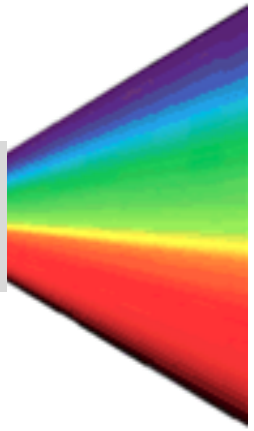




2. Strahlung - UV-Quellen

Szintillatoren

Szintillatoren absorbieren ionisierende Strahlung und wandeln diese in optische, insbesondere in UV- oder sichtbare, Strahlung um!

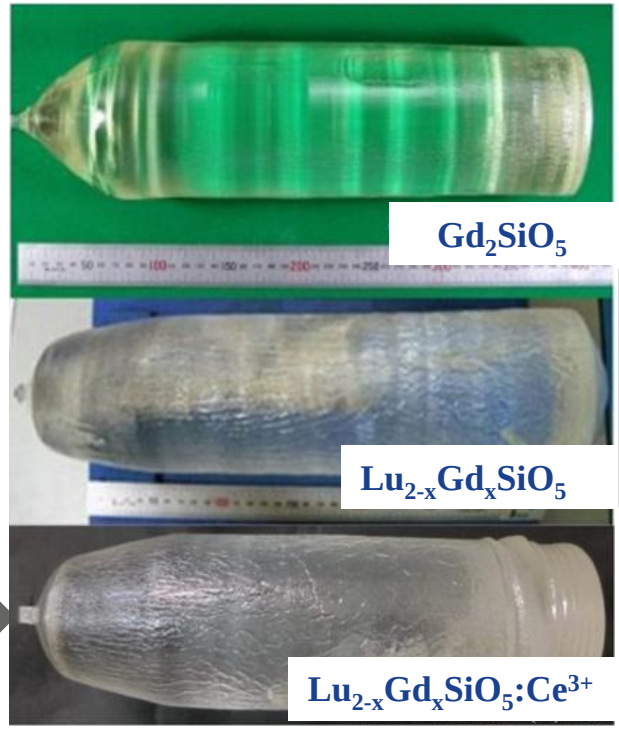


Konverter für Röntgendetektoren und für die Hochenergiephysik

- **Dosimetrie & Teilchendetektion**
- **Sicherheitsschleusen**
- **Medizinische Radiographie**

Viele etablierte Materialien, wie z.B.

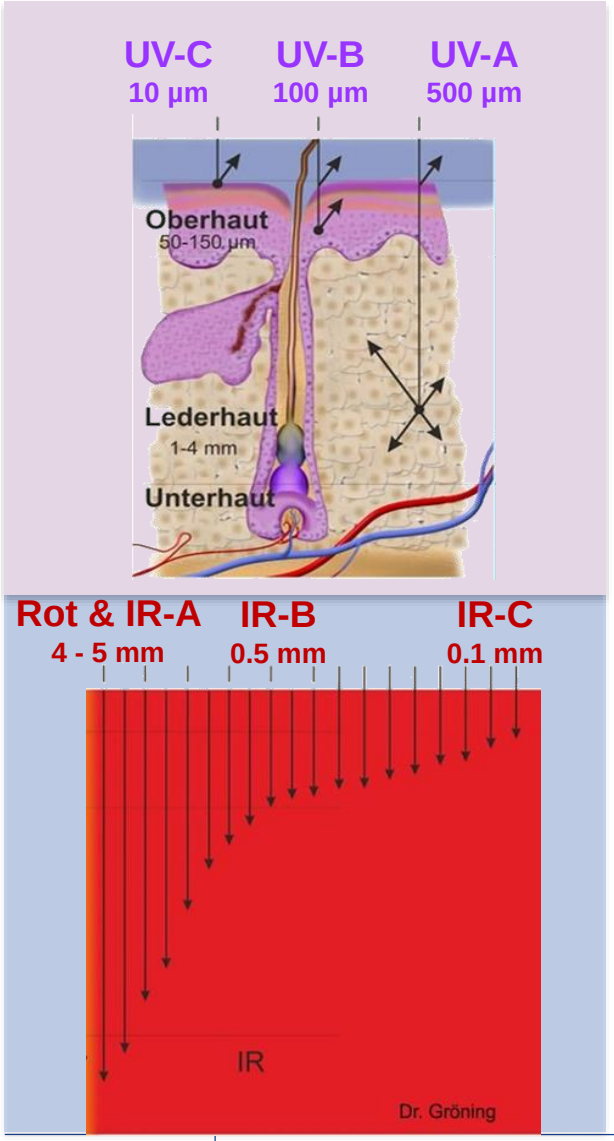
- $Lu_3Al_5O_{12}$:Ce 525 nm
- $PbWO_4$ 420 nm
- $Lu_{2-x}Gd_xSiO_5$:Ce 420 nm
- $LuPO_4$:Ce 350 nm
- $LuPO_4$:Pr 235 nm

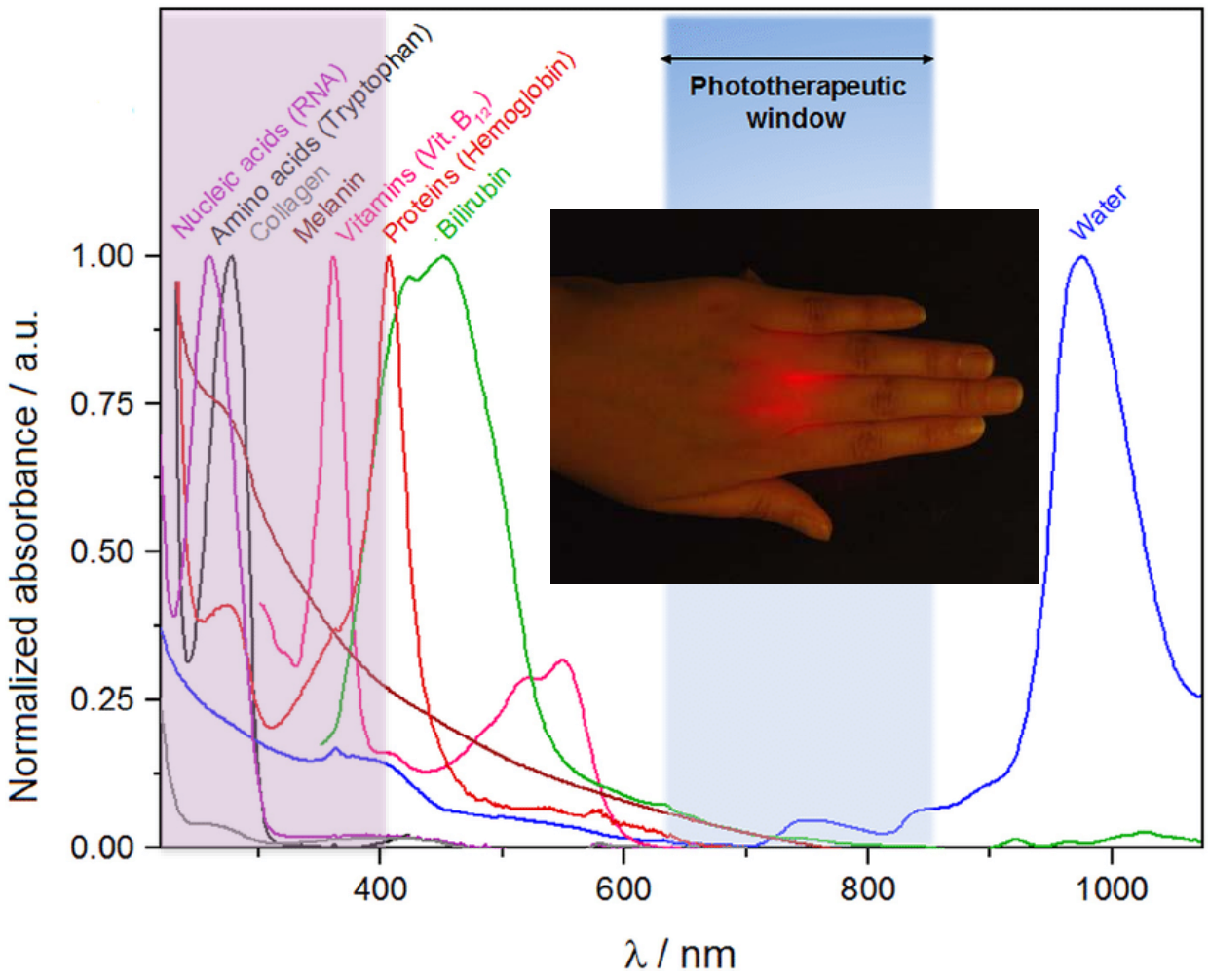


Technologisches Rückgrat moderner medizinischer Diagnosetechniken: CT, SPECT, PET

Quelle: https://www.opt-oxide.com/en/singlecrystals (03.12.2018)

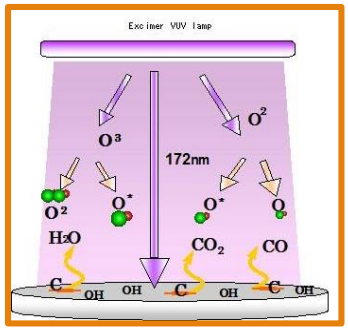
2. Strahlung - Eindringtiefe



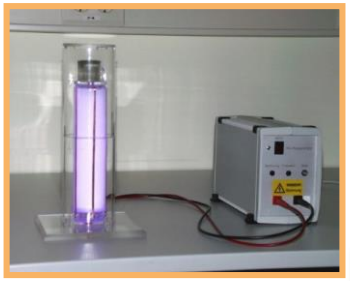


2. Strahlung - Anwendungen

UV-Strahlung kann chemische Bindungen aller Art und auch die Erbsubstanz DNA verändern, wirkt aber nur an der Oberfläche!

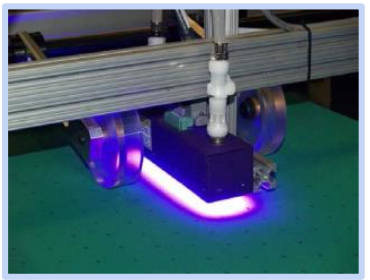


Vakuum UV



UV-C

UV-B



UV-A

Mutationen → Inaktivierung & Entkeimung

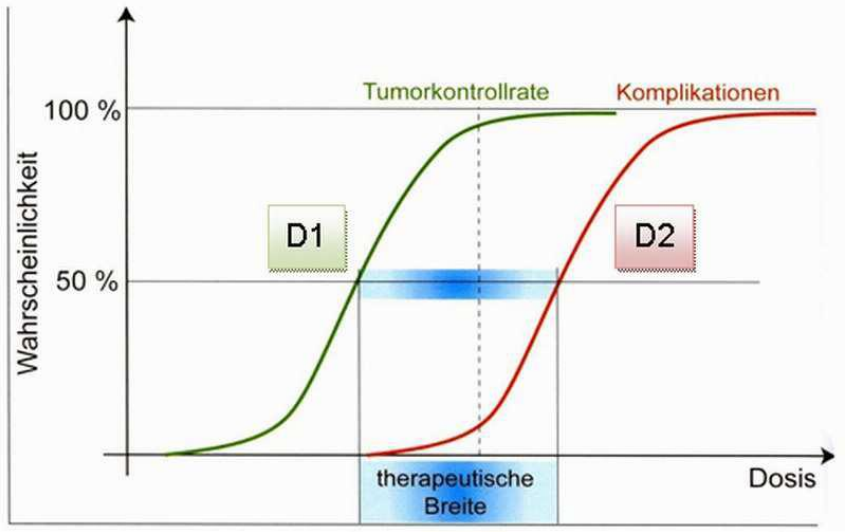
Eindringtiefe in Materie ↑

100 nm | 200 nm | 280 nm | 320 nm | 400 nm

Phototechnologie | **Entkeimung/Imaging** | **Behandlung von Hautkrankheiten**

3. Nanopartikel für die Krebstherapie

Ziel: Verbesserung der therapeutischen Breite (Holthusen-Diagramm)



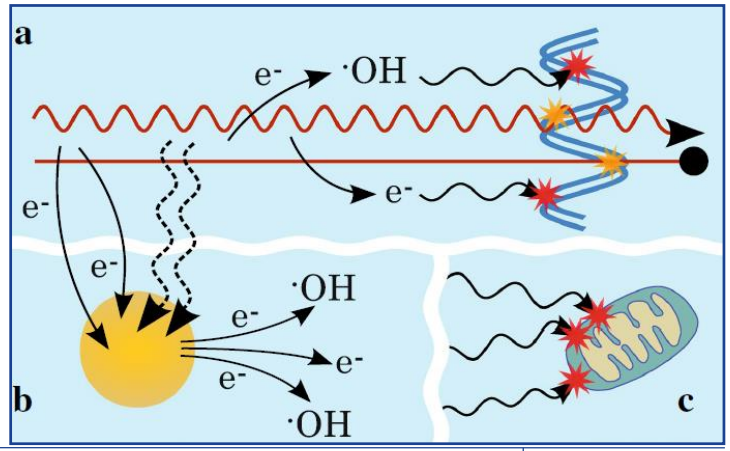
- Erhöhung des Kontrasts (Tumor- gegenüber gesundem Gewebe)
- Geringe Toxizität
- Hohe Sekundärelektronenemission

→ Au-Nanopartikel (ρ = 19,3 g·cm^{-3})

Strahlungsschäden an der DNA:

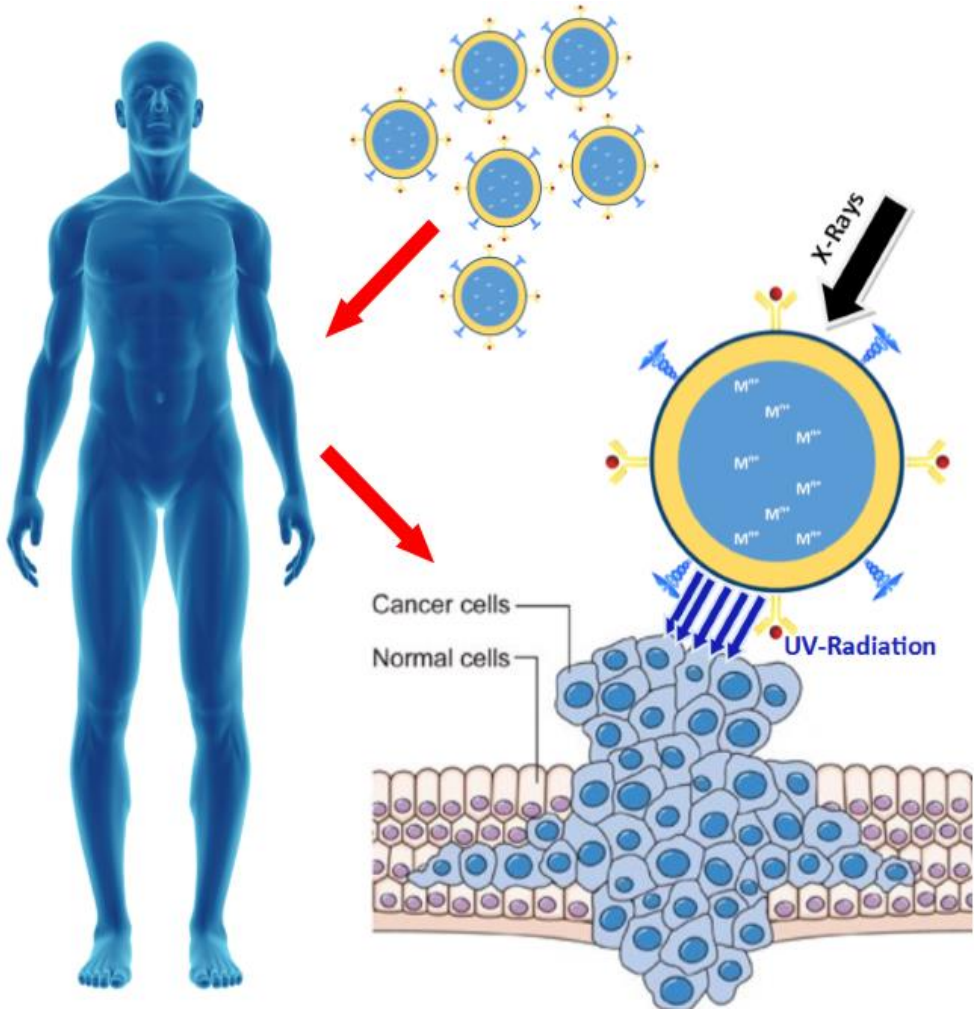
Direkte Wechselwirkung mit Strahlung

Indirekte Schädigung durch Sekundär-elektronen, Radikale ($OH^{\cdot}$, $O_2^{-\cdot}$) und Peroxide (H_2O_2, $HO_2^{\cdot}$)



4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

Projektidee: Erzeugung von UV-C Strahlung am "Point-of-Use"



$LaPO_4$	$LuPO_4$
5,08 $g \cdot cm^{-3}$	6,53 $g \cdot cm^{-3}$
Hohe chemische Stabilität	
Geringe Löslichkeit	
Strahlungsresistent	

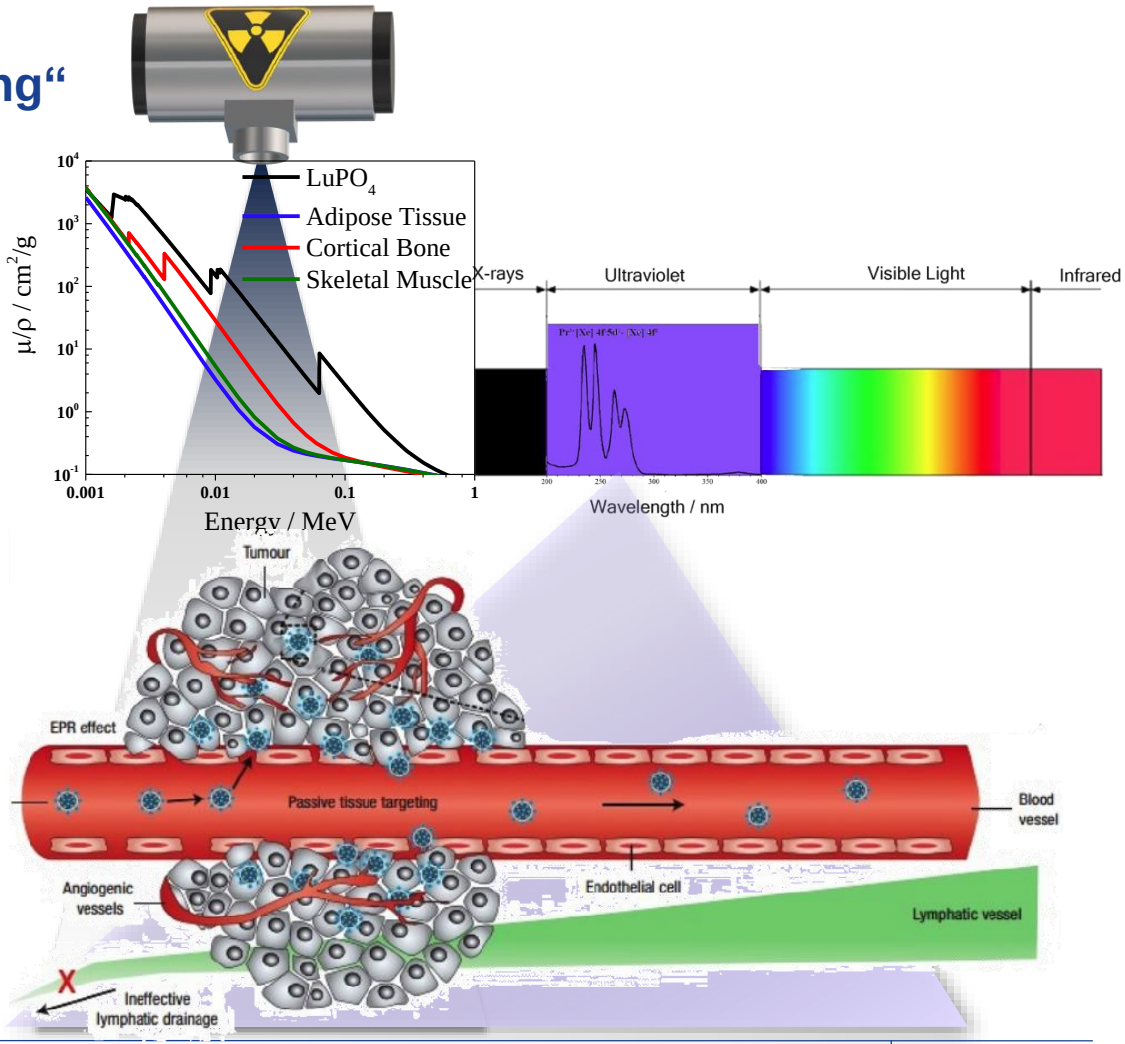
4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

Projektidee: Erzeugung von UV-C Strahlung am "Point-of-Use"

Primäres Ziel: „Passives Targeting"

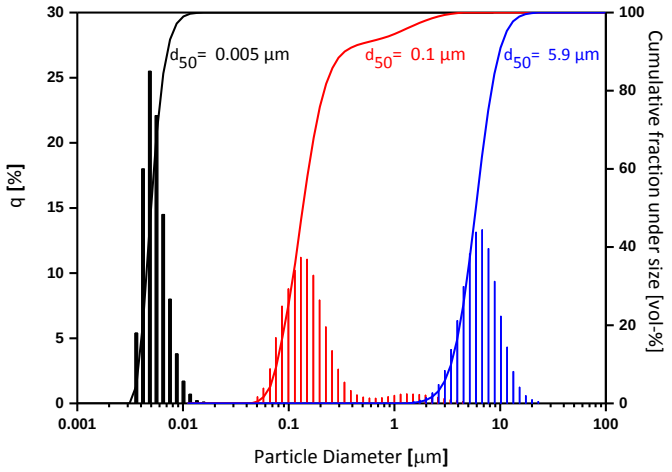
→ **Mit Hilfe des „Enhanced Permeability and Retention (EPR)" Effektes**

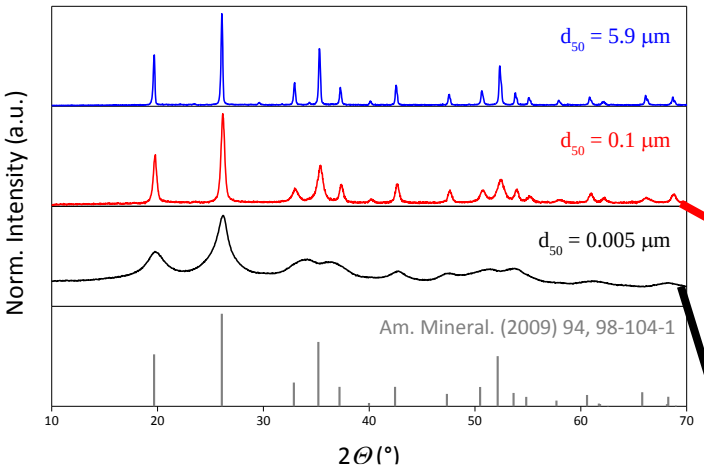
→ **Nutzung der synergistischen Wirkung von Röntgen- und UV-C Strahlung**

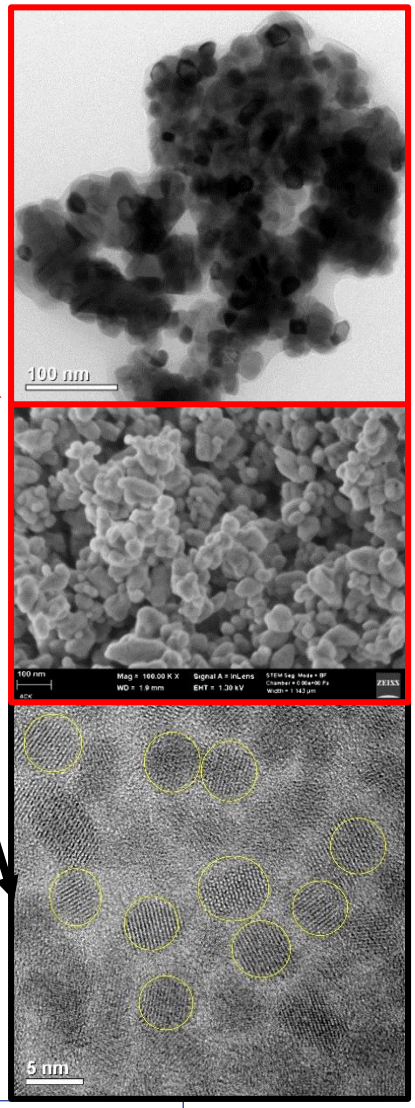


4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

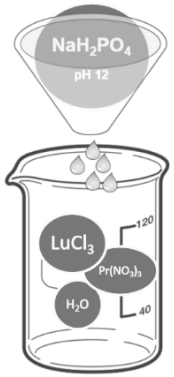
Reproduzierbare $LuPO_4$:Pr Nanopartikel mit 0,1 - 3% Pr^{3+}





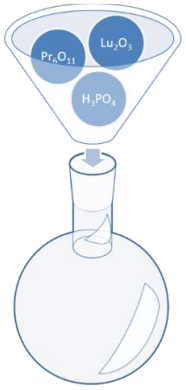


Sedimentations- und Nukleationsmethode



- 2 h 1000 °C

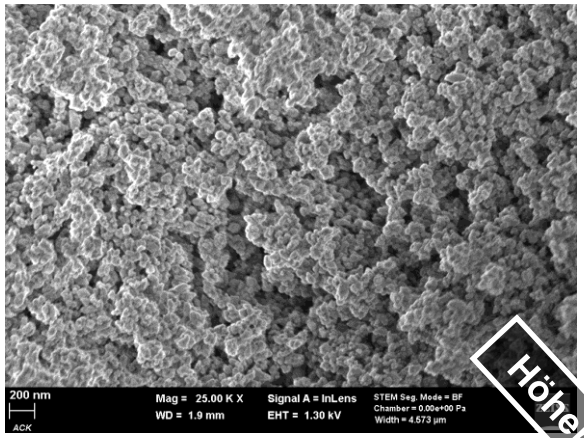
Suspensionsmethode



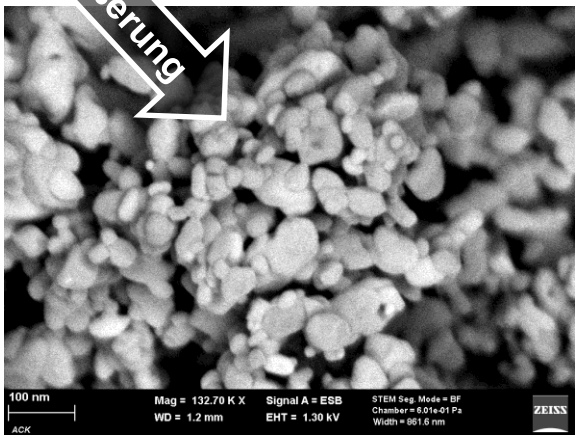
- 24 h stirring
- 2 wt.-% LiF
- 4 h 1000 °C

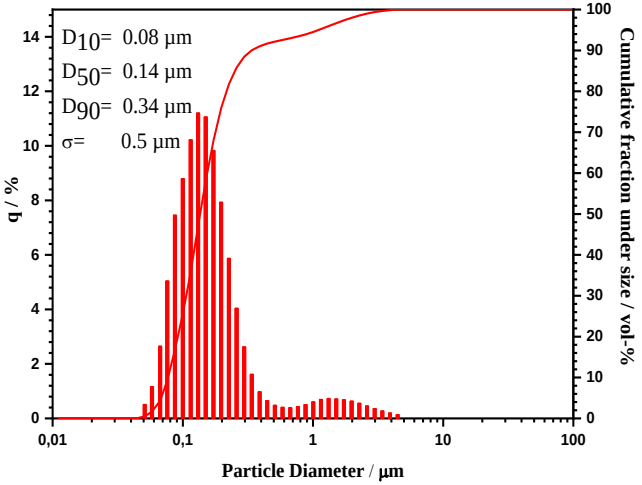
4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

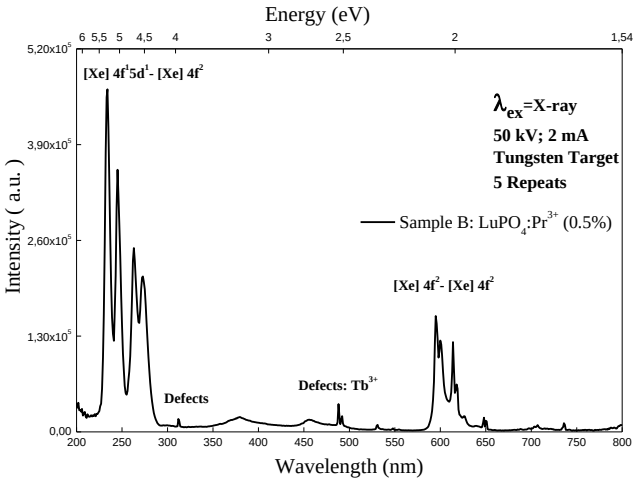
$LuPO_4$:Pr - 100 nm UV-C Szintillatoren für die Strahlentherapie



Höhere Vergrößerung





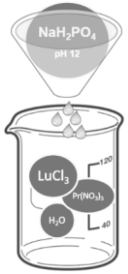


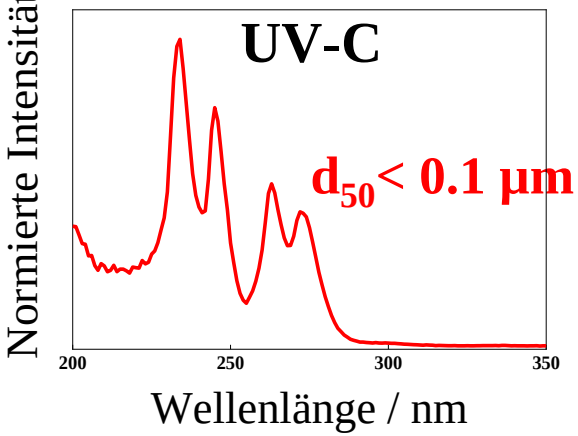
4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

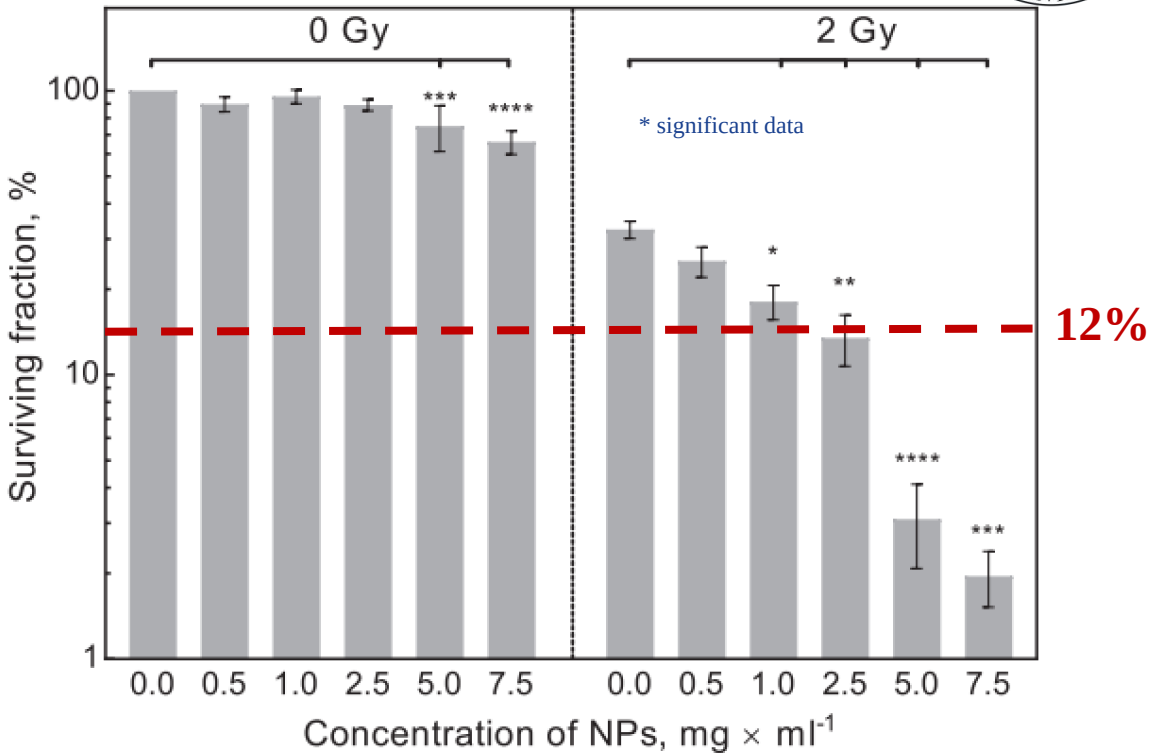
$LuPO_4$:Pr - 100 nm UV-C Szintillatoren für die Strahlentherapie

Nachweis der Wirkung: Inaktivierung von Hautkrebszellen mit UV-C Strahlung

Sedimentations- und Nukleationsmethode







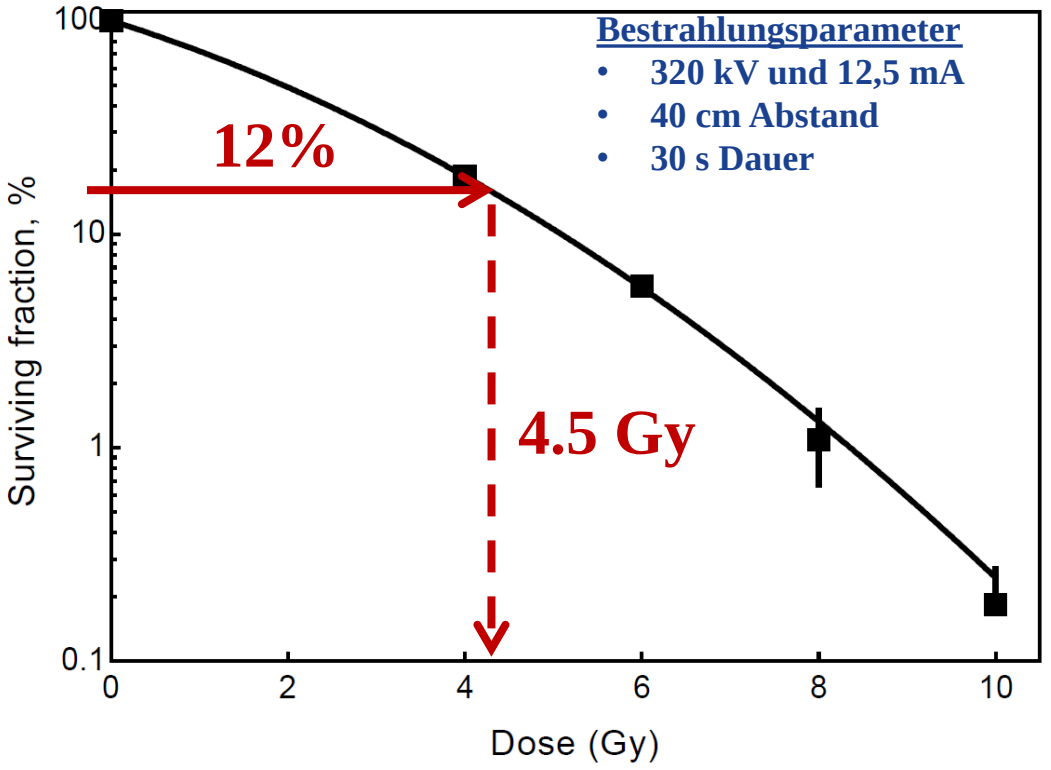
4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

$LuPO_4$:Pr - 100 nm UV-C Szintillatoren für die Strahlentherapie

Nachweis der Wirkung: Inaktivierung von Hautkrebszellen mit UV-C Strahlung

“Koloniebildungs Assay”

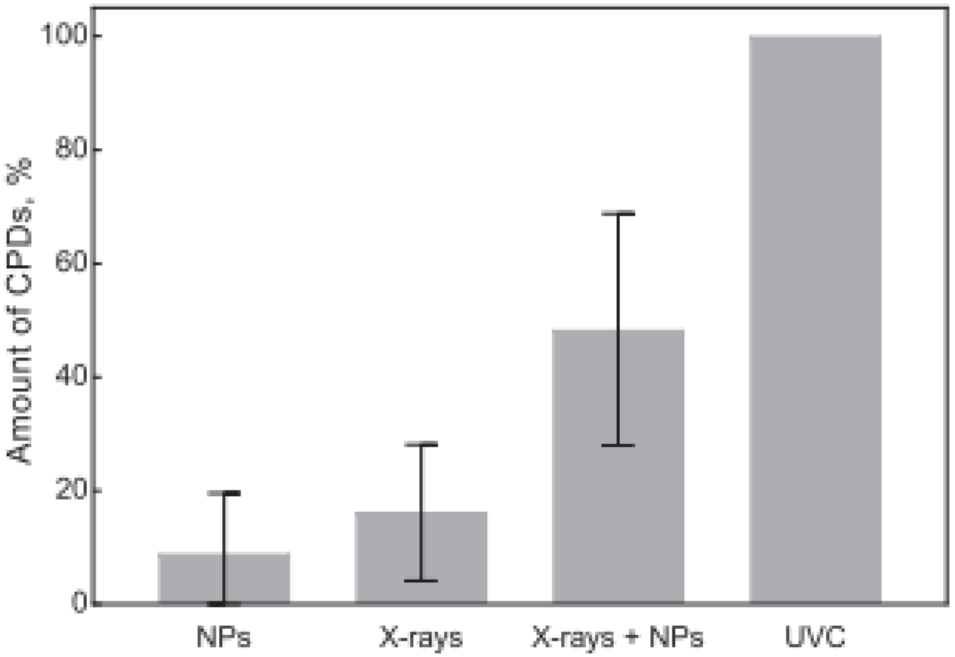
Der Effekt einer Dosis von 2 Gray Röntgenstrahlung beim Einsatz der UV Nanophors ist äquivalent zu einer Dosis von 4,5 Gray Röntgen-strahlung ohne UV Nanophors



4. UV Nanophors - Technologie und Potenzial

$LuPO_4$:Pr - 100 nm UV-C Szintillatoren für die Strahlentherapie

Nachweis der Wirkung: Inaktivierung von Hautkrebszellen mit UV-C Strahlung



“Cyclobuten-Pyrimidin Assay”

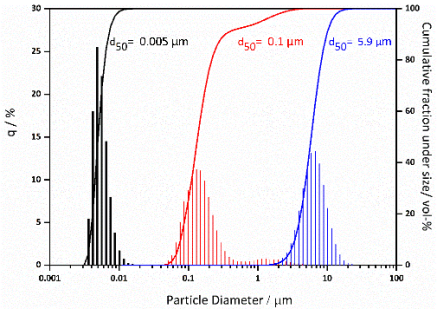
Effekt von Röntgenstrahlung (320 kV) kombiniert mit UV-Nanophors (4 Gray)

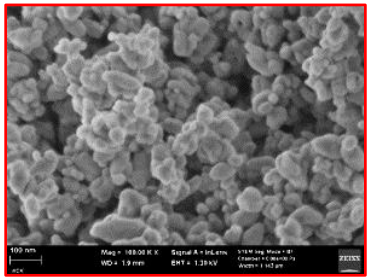
Cyclobuten-Pyrimidin-Dimerisierung um etwa 50% erhöht

5. Zusammenfassung & Ausblick

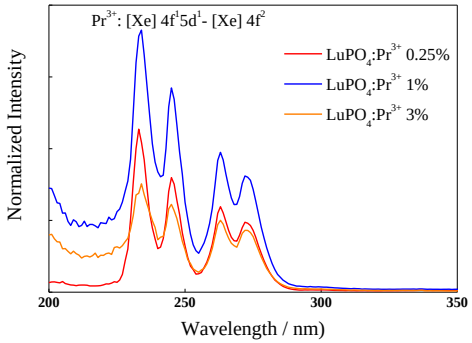
In vitro Experimente an Krebszelllinie erfolgreich …..

1) $LuPO_4$:Pr - Drei verschiedene Partikelgrößen realisiert

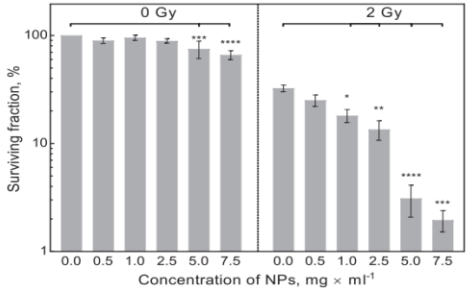




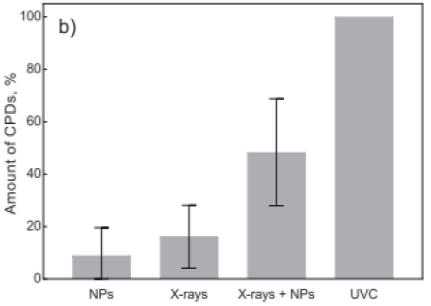
2) $LuPO_4$:Pr - 100 nm Partikel bzgl. UV-C Ausbeute optimiert



3) Kombination von Röntgen- und UV-C Strahlung verbessert Inaktivierung der Tumorzellen

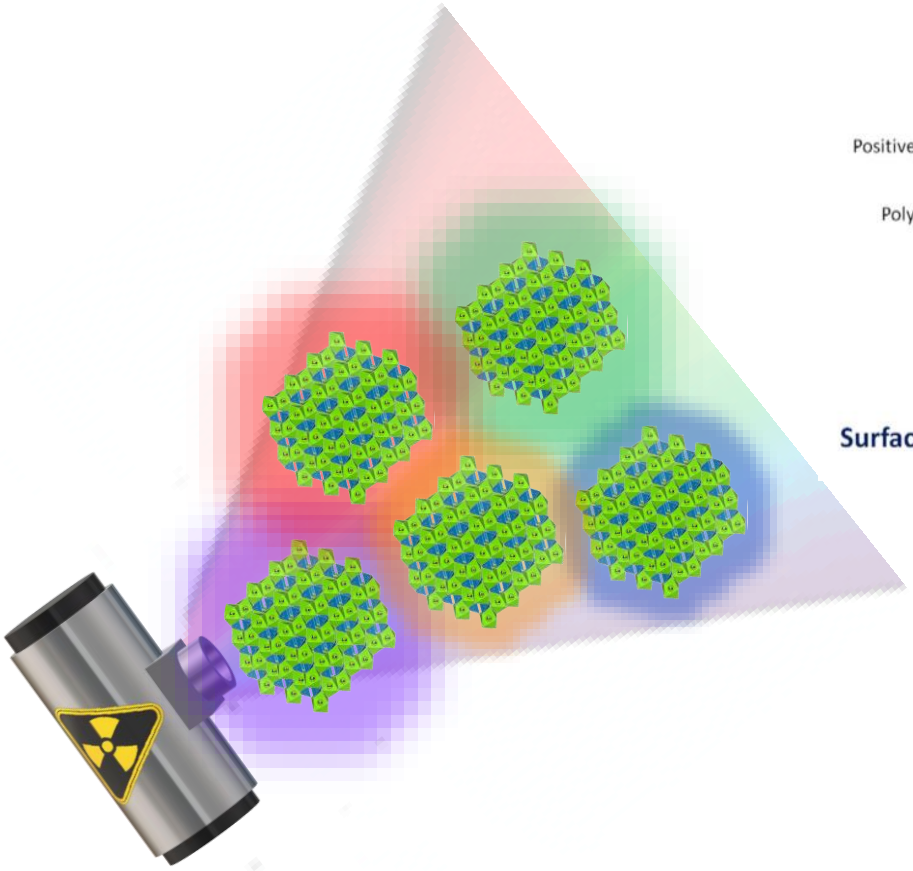


4) Erhöhte Inaktivierung wird durch UV-C Strahlung verursacht

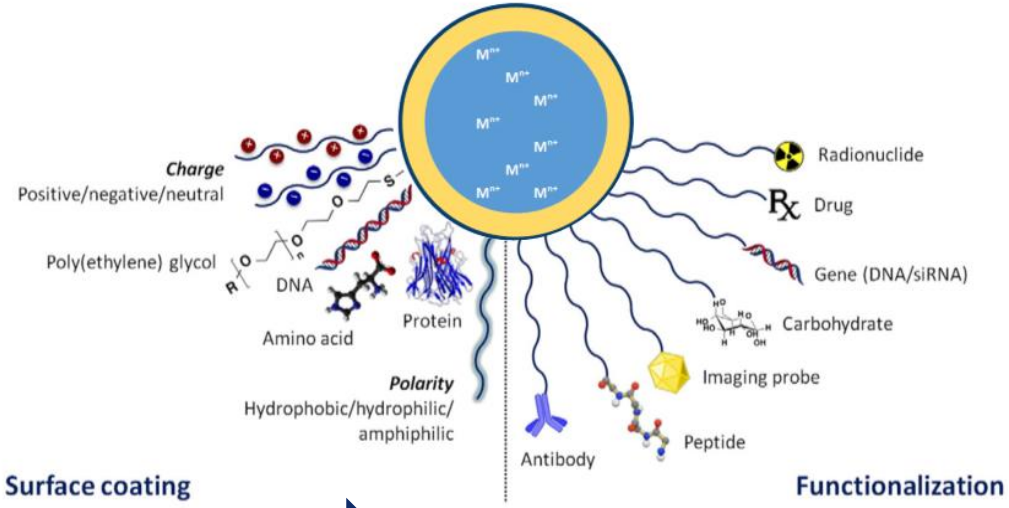


5. Zusammenfassung & Ausblick

$LuPO_4$ und $LaPO_4$ lassen sich mit anderen optisch aktiven seltenen Erden dotieren
→ Co-Dotierung z.B. mit Tb^{3+}, Sm^{3+}, Eu^{3+}
→ Multimodale Anwendungen



Stabilisierung/Lokalisierung: Kern-Schale-Partikel
→ Beschichtung mit CaPP, PEG, $GdPO_4$ etc.
→ Multimodale Anwendungen



→ Diagnose

→ Bildgebung

→ Therapie

→ Wirkstofftransport

6. Literatur und Kontaktdaten

1. Bray, Freddie, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a* cancer journal for clinicians (2018)
2. T. Jüstel, C. Feldmann, Philips Patent EP03104756, WO2005058360
3. M.R. Squillante, T. Jüstel, R.R. Anderson, C. Brecher, D. Chartier, J.F. Christian, N. Cicchetti, S. Espinoza, M. Purschke, Optical Materials 80 (2018) 197
4. S. Espinoza et al. "Deep Ultraviolet Emitting Scintillators for Biomedical Applications: The Hard Way of Downsizing $LuPO_4:Pr^{3+}$ " Particle & Particle Systems Characterization (2018) 1800282
5. M. Müller et al. "UV scintillating particles as radiosensitizer enhance cell killing after X-ray excitation" Radiotherapy and Oncology (2018)
6. Homepage T. Jüstel www.fh-muenster.de/juestel

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Jüstel
Stegerwaldstr. 39, 48565 Steinfurt
Tel: 02551 9-62100
Fax: 02551 9-62502
E-Mail: tj@fh-muenster.de

M. Sc. Sara Espinoza
Stegerwaldstr. 39, 48565 Steinfurt
Tel: 02551 9-62891
Fax: 02551 9-62844
E-Mail: sara.espinoza@fh-muenster.de

Danksagung

- RG Tailored Optical Materials Members, FH Münster
  - Heike Jenneboer, Heike Kätker, Beata Malysa, Max Volhard, David Enseling and Mike Broxtermann
- Prof. Markus Haase, Institut für Chemie neuer Materialien, Uni Osnabrück
  - Frederike Heiker, Christian Homann, Kerstin Rücker and Henning Eickmeier
- Dr. Martin Purschke, Dr. Matthias Müller, and Prof. Dr. Rox Anderson, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
- Prof. Dr. Klaus Langer, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, WWU Münster