

# Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie

## Application of nanoparticles and nanomaterials in medicine

JUSTYNA RZESZUTEK <sup>1/</sup>, MAGDALENA MATYSIAK <sup>2/</sup>, MAGDALENA CZAJKA <sup>1/</sup>, KRZYSZTOF SAWICKI <sup>1/</sup>,  
PATRYCJA RACHUBIK <sup>1/</sup>, MARCIN KRUSZEWSKI <sup>3/</sup>, LUCYNA KAPKA-SKRZYPCZAK <sup>1,2/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie

<sup>2/</sup> Zakład Biologii Medycznej i Badań Translacyjnych, Wydział Medyczny, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

<sup>3/</sup> Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie

Jednym z problemów współczesnej medycyny jest zbyt powszechne stosowanie antybiotyków, co powoduje pojawianie się i rozpowszechnienie szczepów bakteryjnych opornych na antybiotyki. Rozwój nanotechnologii przyczynił się do powstania alternatywnych środków przeciwbakteryjnych, takich jak nanocząstki srebra, złota oraz miedzi, które wydają się wolne od wad tradycyjnych antybiotyków. W oparciu o nanomateriały powstała także szeroka gama produktów wykorzystywanych w takich dziedzinach medycyny, jak: nanodiagnostyka, nanofarmakologia i nanoonkologia. Ze względu na bardzo małe wymiary i duży stosunek powierzchni do objętości struktury mają inne właściwości niż większe materiały, a jednocześnie są zdolne do pokonywania przeszkód biologicznych, takich jak bariera krew-mózg. Wśród najbardziej popularnych nanostruktur stosowanych w medycynie, oprócz najczęściej używanych nanocząsteczek srebra i złota, w medycynie używa się także kropki kwantowe, nanocząstki magnetyczne, nanorurki węglowe, fulereny i dendrymery. Obecnie nanomateriały są głównie stosowane w obrazowaniu tkanek patologicznych oraz w zwalczaniu komórek nowotworowych. Dzięki specyficznym właściwościom mogą być wykorzystywane w pokonywaniu ograniczeń pojawiających się w tradycyjnych sposobach diagnostyki i leczenia. Praca przedstawia przegląd obecnie dostępnych, komercyjnych nanostruktur stosowanych w naukach medycznych.

**Słowa kluczowe:** nanocząstki, nanomateriały, nowotwory, diagnostyka, medycyna

The problems of contemporary medicine include commonly used antibacterial agents, resulting in induction and spread of bacterial strains resistant to antibiotics. Dynamic progress in nanotechnology may contribute to the development of alternative antimicrobial drugs, potentially free of drawbacks of traditional antibiotics. Many nanomaterial-based products developed so far have potential use in biomedical sciences, including nanodiagnostic, nanopharmacology and nanooncology. Structures at the nanometric scale gain new physicochemical properties, but due to the small size are able to overcome biological barriers, such as the blood-brain barrier. Besides the most commonly used gold and silver nanoparticles, quantum dots, magnetic nanoparticles, carbon nanotubes, fullerenes and dendrimers are also used in biomedicine. Currently, they are mainly used in tissue imaging and cancer treatment. The article presents the currently available commercial nanostructures used in medical science.

**Key words:** nanoparticles, nanomaterials, cancer, diagnostics, medicine

© Hygeia Public Health 2014, 49(3): 449-457

www.h-ph.pl

Nadano: 01.08.2014

Zakwalifikowano do druku: 03.08.2014

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr n. med. Lucyna Kapka-Skrzypczak  
Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut  
Medycyny Wsi w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin  
e-mail: lucynakapka@gmail.com

## Wprowadzenie

W XXI wieku obserwowany jest intensywny rozwój różnych gałęzi nanotechnologii, wśród których wyróżnia się nanomedycynę. Wykorzystuje ona nanocząstki (NCz) i nanomateriały w takich dziedzinach jak: nanodiagnostyka, nanofarmakologia i nanoonkologia. Nanodiagnostyka opiera się głównie na szybkim rozpoznawaniu stanów chorobowych przez wykorzystanie NCz jako znaczników i wskaźników w testach diagnostycznych. Jedną z najlepiej rozwijających się

dziedzin nanomedycyny jest nanofarmakologia. Opiera się ona na tworzeniu nanosystemów nośnikowych umożliwiających selektywne dostarczenie leku oraz jego sterowane uwolnienie w patologicznych komórkach lub tkankach. Zajmuje się ona także tworzeniem nowych nanoleków oraz udoskonalaniem już istniejących [1]. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie wyników przeprowadzonych badań na nanocząstkach i nanomateriałach oraz ich zastosowania w medycynie.

## Charakterystyka i zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie

NCz są określane jako struktury „zerowo-wymiarowe”, ponieważ ich wszystkie wymiary mieszczą się w nanoskali [2]. Charakteryzują się one dużym stosunkiem liczby atomów powierzchniowych do liczby atomów w rdzeniu cząstki co zmienia ich cechy fizyko-chemiczne w porównaniu do materiałów o tym samym składzie chemicznym, ale normalnej wielkości. Skutkuje to zmianą zachowywania się NCz pod wpływem sił zewnętrznych i przyczynia się, m.in. do ich zwiększonej reaktywności chemicznej i biologicznej oraz do innych właściwości elektrycznych i optycznych [3]. Ze względu na małe rozmiary NCz przedostają się do organizmu przez skórę, drogi oddechowe, drogą pokarmową a następnie mogą gromadzić się w różnych narządach.

Nanomateriały są materiałami, których przynajmniej jeden wymiar jest mniejszy niż 100 nm [4]. Dzielą się one na zero-wymiarowe nanomateriały np. kropki kwantowe, jednowymiarowe – druty i rurki, dwuwymiarowe tworząc warstwy oraz trójwymiarowe tworzące materiały zbudowane z nanometrycznych kryształów [2, 4]. Dzięki ich nanometrycznemu rozmiarowi nabywają nowych charakterystycznych właściwości, różniących się od cech uzyskanych w skali makrometrycznej. Dodatkowymi cechami swoistymi dla tych materiałów jest m.in. duże pole powierzchni właściwej, skłonność do aglomeracji oraz zdolność do wysokiej aktywności [5].

### Nanocząstki srebra, złota i miedzi

Ze względu na szybkie uodparnianie się mikroorganizmów na antybiotyki wielu naukowców poszukuje nowych substancji o właściwościach antybakteryjnych. Intensywny rozwój nanotechnologii pozwolił na stworzenie nanocząstek takich metali jak srebro, złoto i miedź, które cechują się właściwościami przeciwbakteryjnymi.

Największym zastosowaniem cieszą się nanocząstki srebra ze względu na swoją jednorodność, stabilność i funkcjonalność. Od najdawniejszych lat srebro charakteryzowało się właściwościami przeciwbakteryjnymi, które za pomocą nanotechnologii zostało wzmocnione. NCz srebra zawierają 20-15 000 atomów pierwiastka i ze względu na strukturę (kule, pręty, kostki, druty) zazwyczaj są mniejsze niż 100 nm. Działanie toksyczne nanosrebra jako środka bakteriobójczego, grzybobójczego i wirusobójczego opiera się głównie na rozrywaniu błon komórkowych, denaturacji białka, wytwarzaniu rodników tlenowych, zakłócaniu i hamowaniu replikacji DNA oraz ekspresji białek i enzymów wchodzących w skład łańcucha oddechowego [6, 7]. W działaniu przeciwbakteryjnym nanosrebra ważne znaczenie ma budowa ściany komórkowej bakterii. Bakterie gram-do-

datnie, np. *Staphylococcus aureus* ze względu na grubszą warstwę peptydoglikanu są mniej wrażliwe na toksyczne działanie nanosrebra niż bakterie gram-ujemne [8, 9]. Badania prowadzone pod kierunkiem Shahverdiego wykazały, iż połączenie nanosrebra z antybiotykami wzmacnia działanie leków przeciwbakteryjnych, takich jak amoksylicyna, erytromycyna, klindamycyna, penicylina G oraz wankomycyna [10]. Wykorzystuje się je również jako środek przeciwbakteryjny w produkcji bandaży, opatrunków i masek chirurgicznych, a powlekanie nim protez i sprzętu medycznego zapewnia długą aktywność przeciwbakteryjną dzięki powolnemu uwalnianiu jonów srebra [11, 12]. Nanocząstki srebra są stosowane również w diagnostyce medycznej jako biosensory optyczne, dzięki wykorzystaniu sygnału zlokalizowanego, powierzchniowego rezonansu plazmonowego (LSPR). Metoda ta została wykorzystana w diagnostyce kolczystokomórkowego raka skóry głowy i szyi poprzez powleczenie nanosrebra przeciwciałem monoklonalnym myszy przeciw białku p53, które ulegało nadekspresji u badanych pacjentów [13].

Kolejnymi nanostrukturami wykorzystywanymi w medycynie są NCz złota. Dzięki możliwości nadawania NCz złota różnych kształtów oraz łatwości przyłączania na powierzchni NCz dodatkowych ligandów, nabierają one specyficznych funkcji. Do celów diagnostycznych stosuje się takie ligandy, jak lipidy lub przeciwciała, które wykorzystuje się w obrazowaniu komórek nowotworowych, a dla określenia ryzyka miażdżycy – makrofagów [14]. NCz złota wykorzystywane są również w leczeniu chorób nowotworowych za pomocą terapii fototermicznej (PPT). Kuracja ta wykorzystuje promieniowanie elektromagnetyczne, które skierowane jest na nanocząstki znajdujące się w tkankach patologicznych. Przekształcają one promieniowanie w energię cieplną, powodując zwiększenie temperatury w patologicznych tkankach i śmierć komórek. Nanocząstki, nanopręty złota charakteryzują się dużą absorpcją w bliskiej podczerwieni i w zakresie widzialnym oraz efektywnym wytwarzaniem energii cieplnej, dzięki czemu stają się obiecującą bronią w leczeniu nowotworów i innych chorób [15]. Szczególnie interesujące są nanocząstki typu rdzeń-powłoka (*nanoshells*). Nie wielka toksyczność rdzenia nanocząstek wykonanego ze złota i łatwość syntezy takich NCz, powoduje, że są one wykorzystywane jako nośniki leków i makromolekuł biologicznych takich jak peptydy, białka i kwasy nukleinowe. NCz takie dostarczają farmaceutyki do ściśle określonych miejsc w organizmie (np. komórek nowotworowych), zwiększając w ten sposób efektywność stosowanej terapii. Według badań Pokharkar i wsp. [16] NCz złota mogą być wykorzystywane jako nośniki insuliny. Złoto również doskonale absorbuje promienie X, co może być wykorzystane do wspomagania radioterapii [17]. Chociaż radioterapia jest wciąż ulepszana,

a współczesne metody radioterapeutyczne obejmują m.in. zastosowanie wiązki promieniowania o wysokim napięciu w celu uniknięcia uszkodzeń skóry, tomoterpię i modulowanie intensywności wiązki terapeutycznej [18], wciąż nierozwiązanym zagadnieniem jest ochrona komórek prawidłowych znajdujących się na drodze wiązki promieniowania. Rozwiązaniem tego problemu jest użycie NCz złota, które gromadząc się w miejscu występowania guza i absorbując promieniowanie jonizujące umożliwiają zastosowanie mniejszych dawek terapeutycznych, co z kolei chroni tkankę prawidłową. Szacuje się, że wzmocnienie dawki terapeutycznej przy użyciu NCz złota przed naświetlaniem sięga nawet 200%. Badania Hainfelda i wsp. [19] wykazały, że NCz złota nie powodują zahamowania wzrostu zmian nowotworowych, zaś napromieniowanie powoduje jedynie spowolnienie rozwoju guza. Natomiast napromieniowanie zaraz po podaniu NCz złota powodowało znaczące zmniejszenie się wielkości guza lub jego całkowitą eradycję. Jednak w niektórych przypadkach terapia ta nie dawała pozytywnych wyników i guzy odnawiały się.

Innym metalem wykorzystywanym w nanomedycynie jest miedź. Wyniki badań Rena i wsp. wykazały, że NCz tlenku miedzi (CuONPs) mogą być wykorzystywane w zwalczaniu zakażeń szpitalnych, jednak ich aktywność przeciwbakteryjna jest mniejsza niż nanosrebra. Dodatkowo mogą być wykorzystywane przeciwwirusowo w stosunku do wirusa grypy typu A oraz wirusa SARS [20]. Dobra rozpuszczalność CuONP w środowisku o niskim pH daje możliwość wykorzystania ich w leczeniu chorób nowotworowych. Badania przeprowadzone przez zespół Studera [21] wykazały toksyczny wpływ tych NCz na komórki HeLa. Prawdopodobnie wnikać do komórki lokują się w lizosomach i zmieniając ciśnienie osmotyczne lub wytwarzając rodniki powodują uwolnienie ich zawartości do światła komórki [21]. Inny zespół badawczy wykazał, iż CuONPs hamują proliferację komórek nowotworowych czerniaka i HeLa poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1, a także uszkadzają błony mitochondrialne indukując szlaki apoptozy [22].

### Nanocząstki typu rdzeń-powłoka

Nanocząstki te zbudowane są z krzemowego rdzenia pokrytego cienką warstwą złota, do której można dodatkowo przyłączyć ligandy biologiczne. Ze względu na zdolność absorpcji i rozpraszania fal elektromagnetycznych od promieniowania widzialnego do bliskiej podczerwieni, mogą być wykorzystywane w optyce i obrazowaniu medycznym. Dodatkowym atutem jest możliwość zmiany zakresu absorbowanego promieniowania przez modyfikację grubości rdzenia i liczby powłok. Wykorzystywane są one głównie w terapii celowanej za pomocą metody fotodynamicznej. W badaniach prowadzonych przez zespół Hirscha wykorzystano je

w leczeniu guza u myszy w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* na linii komórkowej SKBR3. Nanocząstki wstrzykiwano śródmiąższowo do zmiany patologicznej a następnie naświetlano niskimi dawkami promieniowania bliskiej podczerwieni (820 nm; 4 W/cm<sup>2</sup>). Zauważono silne rozgrzanie wnętrza komórek nowotworowych powodujące ich zniszczenie przy jednoczesnym zachowaniu funkcji otaczających zdrowych tkanek. Taki sam wynik uzyskano w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* [23]. NCz te pokryte przeciwciałami są również używane do wprowadzania leków w otocze hydroksyżelowej, która pod wpływem promieniowania lasera rozpuszcza się i uwalnia substancję leczniczą w tkance nowotworowej zmniejszając jednocześnie toksyczność chemioterapii. Nanostruktury takie mają duże znaczenie również w diagnostyce medycznej, w wykrywaniu różnych molekuł, np. immunoglobulin w krwi lub osoczu [24].

### Kropki kwantowe

Kropki kwantowe (*Quantum Dots*, QDs) są półprzewodnikami nanostrukturalnymi, w których ruch elektronów jest zahamowany w trzech kierunkach przez bariery potencjału tworząc tzw. „pułdo potencjału”. Pojedyncza QD zbudowana jest z rdzenia składającego się z 100-100 000 atomów, głównie tellurku lub selenku kadmu o charakterze półprzewodnika. Rdzeń otoczony jest płaszczem ochronnym z siarczku cynku, do którego można przyłączyć różne ligandy, tj. kwasy nukleinowe, białka i przeciwciała wykazujące powinowactwo do ściśle określonych struktur w organizmie, np. guzów. Dodatkowo płaszcz może być wzbogacony o różne związki chemiczne np. polietylenoglikol (PEG) lub kwas dihydroliponowy (DHLA), które chronią QDs przed działaniem enzymów i hydrolizą. Aby ograniczyć agregację kropek kwantowych w zawiesinie, dodaje się dodatkową warstwę zewnętrzną z tlenku tri-n-oktylofosfiny (TOPO) nadając nanostrukturze charakter hydrofobowy. QDs powstają w wyniku złożonego procesu technologicznego, który można tak dopasowywać, żeby uzyskać różną wielkość i kształt nanostruktur. Jest to ważna właściwość kropek kwantowych, gdyż długość emitowanych fal elektromagnetycznych zależy od wielkości nanocząstki [25-27], co jest wykorzystywane w wielowymiarowej detekcji, w której można wykorzystać mieszaninę QDs o różnych kolorach. QDs charakteryzują się szerokim zakresem absorpcji promieniowania od ultrafioletu (400 nm) do podczerwieni (2 000 nm), wąskim, symetrycznym widmem emisji oraz wydajną, długą i stałą intensywnością świecenia [28]. Wykazano, że kombinacja 6 kolorów w 10 intensywnościach wystarczy do zakodowania ponad miliona kombinacji. Ze względu na posiadane cechy QDs są szeroko wykorzystywane w medycynie, m.in. do wykrywania komórek nowotworowych przy pomocy



mikroskopu fluorescencyjnego [29]. Markery nowotworowe wykrywane są przez specyficzne przeciwciała przyłączone do płaszcza kropek kwantowych, które po wstrzyknięciu pacjentowi przed operacją ułatwiają pracę chirurgowi, polepszając uwidocznienie operowanego guza. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych przez Kim i wsp. [30] wykazano wyższą specyficzność QDs powleczonych przeciwciałami do komórek nowotworowych niż do melanocytów, w wyniku czego obserwowano wysoką specyficzność detekcji, która jest bardzo ważna przy diagnostyce nowotworów o trudnej ocenie cytologicznej. Za pomocą kropek kwantowych powleczonych specyficznymi biomolekułami można wykryć i śledzić wędrówkę pasożytów, wirusów i bakterii wewnątrz gospodarza (tab. I). Wykorzystywane są one również do znakowania DNA i tworzenia nanosensory w celu określenia kinetyki reakcji biochemicznych zachodzących w komórkach oraz stężenia różnych trujących związków chemicznych przy określaniu stopnia zatrucia organizmu [27]. Kropki kwantowe mogą być wykorzystywane jako czynniki kontrastowe w tomografii komputerowej oraz w rezonansie magnetycznym.

### Nanocząstki magnetyczne

Nanocząstki magnetyczne (MNPS) zbudowane są z nieorganicznego rdzenia np. tlenku żelaza, kobaltu lub niklu pokrytego powłoką wykazującą kompatybilność w stosunku do tkanek, do których został wprowadzony [33]. W zależności od składu, wielkości rdzenia oraz obecności i modyfikacji ligandów powierzchniowych zmieniają się właściwości magnetyczne nanocząstek. Jedną z najważniejszych cech MNPS jest zdolność do superparamagnetyzmu wykorzystywanego w klinicznych technikach diagnostycznych. Wprowadzenie do badanej tkanki nanocząstek magnetycznych skutkuje zaburzeniem ich lokalnego pola magnetycznego powodując zmniejszenie czasu relaksacji, zjawiska

wykorzystywanego w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego [34]. Użycie MNPS znacznie usprawnia odróżnienie tkanek nowotworowych od zdrowych. Wśród dostępnych nanomateriałowych środków kontrastowych wyróżnia się superparamagnetyczne tlenki żelaza (SPIO) o nazwie handlowej Feridex IV, używane w obrazowaniu wątroby lub ultramałe SPIO o nazwie Combindex stosowane w diagnozowaniu przerzutów nowotworowych o średnicy 5-10 nm w węzłach chłonnych [35, 36]. Oprócz obrazowania tkanek nowotworowych MNPS są wykorzystywane do obserwacji układu sercowo-naczyniowego, głównie w wykrywaniu płytek miażdżycowych i innych chorób układu sercowo-naczyniowego [37, 38]. MNPS można dodatkowo łączyć z barwnikami organicznymi i fluorescencyjnymi, np. rodaminą lub izotiocyanianem fluoresceiny (FITC), co pozwala na określenie rozległości resekcji tkanki nowotworowej w badaniu śródoperacyjnym. Kolejnym zastosowaniem MNPS jest dostarczanie farmaceutyków do konkretnych patologicznych tkanek poprzez wykorzystanie powinowactwa użytych ligandów powierzchniowych, przyciągania magnetycznego oraz poprzez manipulowanie zewnętrznym polem magnetycznym [34]. Biogodność, brak toksyczności i wysoka akumulacja w guzach nowotworowych powodują, że NCz magnetyczne wykorzystywane są również w tzw. „wewnątrzkomórkowej” hipertermii. Terapia ta polega na użyciu MNPS i zmiennego pola magnetycznego do wytworzenia znacznej ilości ciepła w komórkach nowotworowych. Zależnie od wytworzonej temperatury i czasu ogrzewania obserwuje się bezpośrednio śmierć komórek nowotworowych lub zwiększenie ich wrażliwości na radioterapię lub chemioterapię [39].

### Fulereń i nanorurki węglowe

Fulereń są nanostrukturami o kształcie zbliżonym do sfery powłoki złożonej z sprzężonych pierścieni składających się z pięciu lub sześciu atomów węgla. Do najpopularniejszych należą sześćdziesięcio-atomowe nanostruktury o kształcie ściętego dwudziestościanu. Natomiast nanorurki węglowe (CNTs) przyjmują kształt pustego walca zbudowanego ze zwiniętego grafenu. Może on tworzyć struktury o średnicy kilku nanometrów i długości paru centymetrów. Ze względu na ilość warstw budujących ścianę nanorurki, dzieli się na nanorurki jednościenne (SWNT) oraz wielościenne (MWNT). CNTs są wykorzystywane jako nośniki leków umożliwiające ich ciągłe i stałe dozowanie w komórkach patologicznych. Dodatkowo mogą zawierać przeciwciała lub enzymy specyficznie ukierunkowujące ich działanie [40]. Przykładem może być wykorzystanie MWNT zawierającej cisplatynę, których zastosowanie doprowadziło do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych [41]. Podobne wyniki otrzymano w wyniku połączenia doksorubicyny

Tabela I. Kropki kwantowe opaszczone substancjami i przeciwciałami służącymi do wykrycia specyficznych antygenów bakterii, pasożytów i grzybów  
Table I. Quantum dots for detection of specific antigens of bacteria, parasites and fungi

Mikroorganizm	Nazwa	Kropki kwantowe	Literatura
Bakterie	<i>Staphylococcus aureus</i>	QD-lektyna (WGA)*	[31]
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	QD-transferyna QD-lektyna (WGA)	[31]
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	QD-lektyna (WGA)	[31]
	<i>Staphylococcus warneri</i>	QD-lektyna (WGA)	[31]
	<i>Micrococcus luteus</i>	QD-lektyna (WGA)	[31]
Pasożyty	<i>Giardia lamblia</i>	QD-streptawidyna-przeciwciało	[32]
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	QD-streptawidyna-przeciwciało	[32]
Grzyby	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	QD-transferyna	[31]
	<i>Penicillium chrysogenum</i>	QD-transferyna QD-lektyna (WGA)	[31]

\* lektyna uzyskana z kielków pszenicy

z nanorurkami węglowymi w leczeniu raka piersi [42], lub po przyłączeniu karboplatyny w leczeniu nowotworu pęcherza moczowego [43]. Nanorurki węglowe cechują się także wysokim półprzewodnictwem, silną fluorescencją i rozproszeniem ramanowskim, mogą być również stosowane jako rusztowanie do immobilizacji biomolekuł. Rusztowania takie stosowane są w diagnostyce biologicznej jako nanoczujniki w mikromacierzach białkowych o czułości detekcji do 1 fmol/l [44]. Zastosowanie biocujnika może opierać się na wykrywaniu zmian stężenia glukozy w płynie międzykomórkowym, który w wyniku wzrostu ilości cukru w organizmie zwiększa fluorescencję nanorurek w podczerwieni [45].

Fulerey są używane do obrazowania nowotworów w trakcie zabiegów chirurgicznych oraz do obserwacji węzłów chłonnych znajdujących się najbliższej ognisk nowotworowych. Dodatkowo do wnętrza nanostruktur można wprowadzić radioaktywne izotopy wykorzystywane w radioterapii [46].

## Dendrymery

Dendrymery są nanocząstkami zbliżonymi kształtem do kuli o średnicy od 1 nm do kilkudziesięciu nanometrów. Wewnątrz zawierają rdzeń, który otoczony jest promieniście rozchodzącymi się dendromami tworzącymi środkową część nanocząstki. W wyniku ich rozgałęzienia powstają warstwy zewnętrzne zwane generacją. Zawierają one wolne grupy funkcyjne, które w wyniku zwiększenia ilości warstw powierzchniowych i modyfikacji wpływają na wielkość nanocząstki oraz na właściwości fizyczne i chemiczne. Cechą charakterystyczną dendrymerów jest obecność wolnych przestrzeni pomiędzy ich ramionami, które mogą być wykorzystywane do transportu różnych substancji, w tym związków przeciwnowotworowych, np. metotreksatu. W wyniku połączenia tego cytostatyku z dendrymerem otrzymano nanostrukturę, której podanie znacząco zmniejszyło guzy nowotworowe naskórka u myszy, natomiast połączenie dendrymeru z ibuprofenem spowodowało zwiększenie stężenia tego leku w komórkach raka płuc [47, 48]. W wyniku użycia dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) jako nośników dla sulfametoksazolu, wykazano znaczący wzrost aktywności antybakteryjnej oraz zwiększenie rozpuszczalności antybiotyku w wodzie [49]. Dendrymery PAMAM o specyficznych modyfikacjach posiadały działanie antywirusowe wobec wirusa HSV-1 i HSV-2 w hodowlach *in vitro* na linii komórkowej HFF oraz *in vivo* u myszy jako miejscowego środka przeciwwirusowego HSV-2 [50]. Inny zespół badawczy również wykazał działanie wirusobójcze modyfikowanych dendrymerów o nazwie vivaGel® (SPL7013 żel) badanych metodą *ex vivo* wobec wirusa HIV u ludzi. Z uzyskanych rezultatów wynika, że po

podaniu żelu dopochwowo wykazuje on silne działanie przeciwwirusowe do 3 godzin od zastosowania. Prawdopodobnie przez wiązanie się z powierzchniowym białkiem otoczki gp120, które jest odpowiedzialne za wnikanie wirusa do komórek [51, 52]. Dendrymery ze względu na dodatni ładunek pochodzący z grup aminowych mogą łączyć się z ujemnie naładowanymi grupami fosforanowymi i pełnić funkcję nie-wirusowego wektora kwasów nukleinowych. Ze względu na szybkość usuwania dendrymerów z organizmu mogą one pełnić funkcję związków kontrastujących w rezonansie magnetycznym, np. PAMAM 2 i 6 generacji wzbogaconych solami gadolinu, które mogą być wykorzystywane w obrazowaniu naczyń krwionośnych [53]. W zastosowaniu klinicznym ważną rolę pełni również budowa oraz charakter użytego dendrymeru, np. nanocząstki o masie poniżej 60 kDa nadają się do obrazowania nerek, natomiast większe o charakterze hydrofilowym do analizy układu limfatycznego. Dendrymery zawierające dodatkowo przeciwciała mogą być użyte do znakowania nowotworów [54].

## Hydroksyapatyt

Duże znaczenie dla medycyny mają nanomateriały uzyskane z hydroksyapatytu występującego naturalnie jako substrat kości i zębów. Ze względu na duży procent odrzucania sztucznych implantów przez leczonych pacjentów, nanowymiarowy hydroksyapatyt wykorzystywany jest jako powłoka metalowych implantów medycznych. Zważywszy na jego naturalny charakter zmniejsza on odpowiedź immunologiczną organizmu oraz ułatwia gojenie ran. Dodatkowo może być wykorzystywany jako nośnik leków do tkanki kostnej w celu leczenia stanów zapalnych lub powikłań pooperacyjnych. Prowadzone są również badania nad zastosowaniem nanohydroksyapatytów w terapii przeciwnowotworowej przez połączenie nanohydroksyapatytu z jonami  $Fe^{3+}$  o właściwościach magnetycznych [55].

## Nanomateriały produkowane przez drobnoustroje

Celuloza bakteryjna (BC) jest nanobiomateriałem składającym się z  $\beta$ -1,4-glukanu produkowanego przez *Gluconoacetobacter xylinus* (dawniej *Acetobacter xylinum*). Powstały polimer jest skóropodobny o mikrofibrylach poniżej 100 nm grubości, i z uwagi na odpowiednią budowę przestrzenną, elastyczność i zdolność do zatrzymywania wody wykorzystywany jest jako materiał opatrunkowy. Dodatkowo nie powoduje reakcji alergicznych i mutagennych. Opatrunek ten doskonale chroni ranę przed czynnikami zewnętrznymi jednocześnie nie przylega do zranionej tkanki, łagodzi ból a jego właściwości można wzmocnić przez dodanie nanosrebra lub antybiotyków. Z celulozy bakteryjnej

Tabela II. Przykłady zastosowania komercyjnego nanocząstek w medycynie  
Table II. Commercial uses of nanoparticles in medicine

Nanocząstki	Zastosowanie	Firma farmaceutyczna
Nanocząstki złota	Diagnostyka HIV ( <i>in vitro</i> )	Amersham / GE
	Diagnostyka naczyń krwionośnych	Nanoprobes Inc
	Sondy w PCR, Western blot	Nanoprobes Inc
Nanocząstki srebra	Bandaże ACTICOAT	Smith & Nephew
	Wzmacniacz sygnału	Nanoshpere, Inc.
Nanocząstki hydroksyapatytu	Pasty do zębów	Badische Anilin und Soda Fabrik
Nanocząstki magnetyczne	Diagnostyka nowotworowa ( <i>in vitro</i> )	Nanospectra Biosciences Inc
	Rozpoznawanie komórek	Immunicon
	Diagnostyka i leczenie chorób układu krążenia	Advanced Magnetics
	Sondy w Western blot, biodetekcja, cytometria przepływowa	Quantum Dot Corp; Nanoco Technologies Ltd
	Luminescencyjne biomarkery,	Ewidentnych Technologies QuantumDot Corporation
Nanorurki węglowe	Diagnostyka układu oddechowego ( <i>in vitro</i> )	Nanomix
Dendrymery	Leczenie nowotworów, HIV, zapaleń	Starpharma

można również uzyskać rurki o dowolnej długości i średnicy, które są wykorzystywane jako implant tchawicy lub naczyń krwionośnych [56, 57].

## Komercyjne nanocząstki

Głównym celem badań w ostatnim czasie jest stworzenie wielofunkcyjnych nanocząstek i nanomateriałów, których właściwościami można byłoby sterować w organizmie za pośrednictwem lokalnego środowiska oraz czynników zewnętrznych, np. zewnętrznego pola magnetycznego. Wiele firm farmaceutycznych posiada własne programy badawcze, których celem jest wprowadzenie nowych produktów na bazie nanocząstek i nanomateriałów oraz udoskonalenie obecnych farmaceutyków. W wyniku intensywnych i długich analiz pojawiły się komercyjne nanosubstancje, które znalazły zastosowanie m.in. w diagnostyce lub w leczeniu chorób nowotworowych (tab. II).

## Podsumowanie

Intensywne badania nanotechnologiczne w przyszłości doprowadzą do rozszerzenia funkcji nanocząstek w nanodiagnostyce i nanofarmakologii oraz do powstania nowych zastosowań medycznych. Obecnie nanocząstki są wykorzystywane głównie jako nośniki leków oraz substancji o właściwościach antybakteryjnych i wirusobójczych. Dużą rolę odgrywają także w diagnostyce, gdzie są wykorzystywane w immunohistochemii, badaniach genetycznych oraz w wykrywaniu patogenów i nowotworów. Zwiększają one szybkość, dokładność i czułość testów biologicznych przy małych objętościach próbek. Poza wykorzystaniem

Tabela III. Przykłady nanocząstek stosowanych w diagnostyce i terapii chorób nowotworowych

Nanocząstki jako nośniki leków przeciwnowotworowych			
Typ nanocząstek	Choroba	Literatura	
Liposomy	Ostra białaczka limfoblastyczna	[58]	
	Rak jajnika	[59]	
	Rak płuca	[60]	
Micele polimerowe	Rak jelita grubego	[61]	
	Rak piersi	[62]	
	Rak płuca	[63], [64]	
Dendrymery	Rak jajnika	[65]	
	Rak płuca	[47], [48]	
Nanocząstki węglowe	Rak pęcherza moczowego	[43], [61]	
	Rak prostaty	[66]	
	Rak płuca	[67]	
	Rak piersi	[42]	
Nanocząstki nieorganiczne	Rak prostaty	[68]	
	Kostniakomięsak	[69]	
	Rak płuca	[70]	
	Czerniak złośliwy	[71]	
Wykorzystanie nanocząstek w diagnostyce obrazowej nowotworów			
Technika obrazowania	Typ nanocząstek	Literatura	
Tomografia komputerowa	Nanocząstki nieorganiczne	[72]	
Rezonans magnetyczny	Nanocząstki magnetyczne	[31], [73]	
Pozytonowa emisyjna tomografia	Nanocząstki krzemionki	[74]	
Obrazowanie fotoakustyczne	Nanocząstki węglowe	[35], [75]	
Nanocząstki jako wzmocnienie terapii przeciwnowotworowej			
Metoda leczenia	Typ nanocząstek	Choroba	Literatura
Terapia fotodynamiczna	Nanocząstki nieorganiczne	Rak piersi	[23]
		Rak wątroby	[76]
	Nanocząstki węglowe	Rak wątroby	[77]
		Rak piersi	[78]
Terapia fototermiczna	Nanocząstki magnetyczne	Rak prostaty	[79]
		Glejak wielopostaciowy	[80]
	Nanocząstki nieorganiczne	Rak kolczystokomórkowy skóry	[15], [81]
		Rak piersi	[82]
Wyciszenie genów	Nanocząstki węglowe	Nerwiak	[83]
		Rak wątroby	[84]
	Nanocząstki nieorganiczne		

nanocząstek w diagnostyce obrazowej, przyszłość nanotechnologii wiąże się także z celowanym leczeniem chorób nowotworowych (tab. III). Mimo wielu zalet i zastosowań nie tylko w dziedzinie medycyny, a także w ochronie środowiska oraz w różnych gałęziach technologicznych ważne jest przebadanie nanocząstek i nanomateriałów pod względem cytotoxycywności. Ewentualna toksyczność i zdolność nanocząstek do pokonywania bariery krew-mózg może także stać się jedną z głównych wad, ograniczających ich zastosowanie w medycynie.

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/B/NZ7/03934.



## Piśmiennictwo / References

- Wiśniewski M, Rossochacka P, Werengowska-Ciećwierz K i wsp. Medyczne aspekty nanostrukturalnych materiałów węglowych. *Inż Ochr Środow* 2013, 16(2): 255-261.
- Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges. *Int J Nanomedicine* 2007, 2(2): 129-141.
- Mitura S, Niedzielski P, Walkowiak B. Nanodiam – new technologies for medical applications: studying and production of carbon surfaces allowing for controllable bioactivity. PWN, Warszawa 2006.
- Oberdörster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect* 2004, 112(10): 1058-1062.
- Świątek-Prokop J. *PN-ETI* 2012, 7: 47-54.
- Yamanaka M, Hara K, Kudo J. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. *Appl Environ Microbiol* 2005, 71(11): 7589-7593.
- Szymański P, Markowicz M, Mikiciuk-Olasik E. Zastosowanie nanotechnologii w medycynie i farmacji. *LAB* 2012, 17(1): 51-56.
- Kim JS, Kuk E, Yu KN, et al. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomed* 2007, 3(1): 95-101.
- Shrivastava S, Bera T, Roy A, et al. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnol* 2007, 18(22): 103-112.
- Shahverdi AR, Fakhimi A, Shahverdi HR, et al. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomed* 2007, 3(2): 168-171.
- Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Catheter Study Group. N Engl J Med* 1999, 340(1): 1-8.
- Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J* 2006, 3(4): 282-294.
- Zhou WI, Ma Y, Yang H, et al. A label-free biosensor based on silver nanoparticles array for clinical detection of serum p53 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Nanomed* 2011, 6: 381-386.
- Thaxton CS, Daniel WL, Giljohann DA, et al. Templated spherical high density lipoprotein nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2009, 131(4): 1384-1385.
- Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, et al. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers Med Sci* 2008, 23(3): 217-228.
- Bhumkar DR, Joshi HM, Sastry M, et al. Chitosan reduced gold nanoparticles as novel carriers for transmucosal delivery of insulin. *Pharm Res* 2007, 24(8): 1415-1426.
- Sungsook A, Sung YJ, Sang JL. Gold Nanoparticle Contrast Agents in Advanced X-ray Imaging Technologies. *Mol* 2013, 18(5): 5858-5890.
- Dong P, Yu V, Nguyen D, et al. Feasibility of using intermediate x-ray energies for highly conformal extracranial radiotherapy. *Med Phys* 2014, 41: 041709.
- Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, et al. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 2008, 60(8): 977-985.
- Ren G, Hu D, Cheng EW, et al. Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int J Antimicrob Agents* 2009, 33(6): 587-590.
- Studer AM, Limbach LK, Van Duc L, et al. Nanoparticle cytotoxicity depends on intracellular solubility: comparison of stabilized copper metal and degradable copper oxide nanoparticles. *Toxicol Lett* 2010, 197(3): 169-174.
- Wang Y, Zi XY, Ni J, et al. Cuprous oxide nanoparticles selectively induce apoptosis of tumor cells. *Int J Nanomed* 2012, 7: 2641-2652.
- Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100(23): 13549-13554.
- Freitas RA. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *J Comput Theor Nanosci* 2005, 2(1): 1-25.
- Gryberg M. Druty i kropki kwantowe. *WiŻ* 1998, 6: 28-31.
- Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004, 22(8): 969-976.
- Frąckowiak D, Staśkowiak E, Łukasiewicz J. Kropki kwantowe w biotechnologii i medycynie. *Post Fiz* 2005, 56(1): 12-19.
- Jaiswal JK, Mattoussi H, Mauro JM, et al. Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates. *Nat Biotechnol* 2003, 21(1): 47-51.
- Chan WC, Maxwell DJ, Gao X, et al. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr Opin Biotechnol* 2002, 13(1): 40-46.
- Kim MJ, Lee JY, Nehrbass U, et al. Detection of melanoma using antibody-conjugated quantum dots in a coculture model for high-throughput screening system. *Analyst* 2012, 137(6): 1440-1445.
- Kloepfer JA, Mielke RE, Wong MS, et al. Quantum dots as strain- and metabolism-specific microbiological labels. *Appl Environ Microbiol* 2003, 69(7): 4205-4213.
- Zhu L, Ang S, Liu WT. Quantum dots as a novel immunofluorescent detection system for *Cryptosporidium parvum* and *Giardia lamblia*. *Appl Environ Microbiol* 2004, 70(1): 597-598.
- McNeil SE. Nanotechnology for the biologist. *J Leukoc Biol* 2005, 78(3): 585-594.
- Sun C, Lee JS, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2008, 60(11): 1252-1265.
- Jain TK, Richey J, Strand M, et al. Magnetic nanoparticles with dual functional properties: drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials* 2008, 29(29): 4012-4021.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003, 348(25): 2491-2499.
- Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation* 2007, 115(15): 2076-2086.

38. Wickline SA, Neubauer AM, Winter PM, et al. Molecular imaging and therapy of atherosclerosis with targeted nanoparticles. *J Magn Reson Imaging* 2007, 25(4): 667-680.
39. Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J Biosci Bioeng* 2005, 100(1): 1-11.
40. Terranova ML, Sessa V, Rossi M. The world of carbon nanotubes: an overview of CVD growth methodologies. *Chem Vap Deposition* 2006, 12(6): 315-325.
41. Tripisciano C, Kraemer K, Taylor A, et al. Single-wall carbon nanotubes based anticancer drug delivery system. *Chem Phys Lett* 2009, 478(4-6): 200-205.
42. Ali-Boucetta H, Al-Jamal KT, McCarthy D, et al. Multiwalled carbon nanotube-doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics. *Chem Commun (Camb)* 2008, 28(4): 459-461.
43. Hampel S, Kunze D, Haase D, et al. Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: a nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth. *Nanomed (Lond)* 2008, 3(2): 175-182.
44. Liu Z, Tabakman S, Welsher K, et al. Carbon Nanotubes in Biology and Medicine: In vitro and in vivo Detection, Imaging and Drug Delivery. *Nano Res* 2009, 2(2): 85-120.
45. Barone PW, Baik S, Heller DA, et al. Near-infrared optical sensors based on single-walled carbon nanotubes. *Nat Mater* 2005, 4(1): 86-92.
46. Grabowska J. Fulereny – przyszłość zastosowań w medycynie i farmacji. *Gaz Farm* 2008, 6: 38-40.
47. Kukowska-Latallo JF, Candido KA, Cao Z, et al. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. *Cancer Res* 2005, 65(12): 5317-5324.
48. Kolhe P, Misra E, Kannan RM, et al. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. *Int J Pharm* 2003, 259(1-2): 143-60.
49. Ma M, Cheng Y, Xu Z, et al. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of antibacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. *Eur J Med Chem* 2007, 42: 93-98.
50. Bourne N, Stanberry LR, Kern ER, et al. Dendrimers, a new class of candidate topical microbicides with activity against herpes simplex virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44(9): 2471-2474.
51. Rupp R, Rosenthal SL, Stanberry LR. VivaGel (SPL7013 Gel): a candidate dendrimer-microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *Int J Nanomed* 2007, 2(4): 561-566.
52. Price CF, Tyssen D, Sonza S, et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One* 2011, 6(9): e24095.
53. Wiener EC, Auteri EP, Chen JW, et al. Molecular Dynamics of Ion-Chelate Complexes Attached to Dendrimers. *J Am Chem Soc* 1996, 118(33): 7774-7782.
54. Svenson S, Tomalia DA. Dendrimers in biomedical applications – reflections on the field. *Adv Drug Deliv Rev* 2005, 57(15): 2106-2129.
55. Wiglusz RJ. Nano-hydroksyapatyty w zastosowaniach biomedycznych. *Post Farm.* [http://www.postepy-farmacji.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&idn=92:nano-hydroksyapatyty-w-zastosowaniach-biomedycznych&catid=56&Itemid=227](http://www.postepy-farmacji.pl/index.php?option=com_content&view=article&idn=92:nano-hydroksyapatyty-w-zastosowaniach-biomedycznych&catid=56&Itemid=227) (02.06.2014).
56. Czaja W, Krystynowicz A, Bielecki S, et al. Microbial cellulose – the natural power to heal wounds. *Biomaterials* 2006, 27(2): 145-151.
57. Bielecki S, Kalinowska H. Biotechnologiczne nanomateriały. *Post Mikrobiol* 2008, 47(3): 163-169.
58. Wetzler M, Thomas DA, Wang ES, et al. Phase I/II trial of nanomolecular liposomal doxorubicin in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013, 13(4): 430-434.
59. Long Q, Xiel Y, Huang Y, et al. Induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis by PEGylated liposomal quercetin in both cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant ovarian cancers. *J Biomed Nanotechnol* 2013, 9(6): 965-975.
60. Zhou J, Zhao WY, Ma X, et al. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer. *Biomaterials* 2013, 34(14): 3626-3638.
61. Wang J, Peng CA. Anticancer effectiveness of polymeric drug nanocarriers on colorectal cancer cells. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011, 1: 3249-3252.
62. Li Y, Jin M, Shao S, et al. Small-sized polymeric micelles incorporating docetaxel suppress distant metastases in the clinically-relevant 4T1 mouse breast cancer model. *BMC Cancer* 2014, 14: 329.
63. Chen L, Sha X, Jiang X, et al. Pluronic P105/F127 mixed micelles for the delivery of docetaxel against Taxol-resistant non-small cell lung cancer: optimization and in vitro, in vivo evaluation. *Int J Nanomed* 2013, 8: 73-84.
64. Weiss GJ, Chao J, Neidhart JD, et al. First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. *Invest New Drugs* 2013, 31(4): 986-1000.
65. Yellepeddi V, Kumar A, Palakurthi S. Biotinylated Poly(amido)amine (PAMAM) Dendrimers as Carriers for Drug Delivery to Ovarian Cancer Cells in Vitro. *Anticancer Res* 2009, 29(8): 2933-2943.
66. Ringel J, Erdmann K, Hampel S, et al. Carbon nanofibers and carbon nanotubes sensitize prostate and bladder cancer cells to platinum-based chemotherapeutics. *J Biomed Nanotechnol* 2014, 10(3): 463-477.
67. Muthukumar T, Prabhavathi S, Chamundeeswari M, et al. Bio-modified carbon nanoparticles loaded with methotrexate possible carrier for anticancer drug delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014, 1(36): 14-19.
68. Kumar A, Huo S, Zhang X, et al. Neuropilin-1-targeted gold nanoparticles enhance therapeutic efficacy of platinum(IV) drug for prostate cancer treatment. *ACS Nano* 2014, 8(5): 4205-4220.
69. Sánchez-Paradinas S, Pérez-Andrés M, Almendral-Parra MJ, et al. Enhanced cytotoxic activity of bile acid cisplatin derivatives by conjugation with gold nanoparticles. *J Inorg Biochem* 2014, 131: 8-11.



70. Chen YH, Tsai CY, Huang PY, et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. *Mol Pharm* 2007, 4(5): 713-722.
71. Benezra M, Penate-Medina O, Zanzonico PB, et al. Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma. *J Clin Invest* 2011, 121(7): 2768-2780.
72. Xi D, Dong S, Meng X, et al. Gold nanoparticles as computerized tomography (CT) contrast agents. *RSC Adv* 2012, 2: 12515-12524.
73. Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg* 2011, 1: 35-40.
74. Miller L, Winter G, Baur B, et al. Synthesis, characterization, and biodistribution of multiple <sup>89</sup>Zr-labeled pore-expanded mesoporous silica nanoparticles for PET. *Nanoscale* 2014, 6(9): 4928-4935.
75. Zerda A, Liu Z, Bodapati S, et al. Ultrahigh Sensitivity Carbon Nanotube Agents for Photoacoustic Molecular Imaging in Living Mice. *Nano Lett* 2010, 10(6): 2168-2172.
76. Ismail AF, Ali MM, Ismail LF. Photodynamic therapy mediated antiproliferative activity of some metal-doped ZnO nanoparticles in human liver adenocarcinoma HepG2 cells under UV irradiation. *J Photochem Photobiol B* 2014, 138C: 99-108.
77. Nurunnabi M, Khatun Z, Reeck GR, et al. Photoluminescent Graphene Nanoparticles for Cancer Photo-Therapy and Imaging. *ACS Appl Mater Interfaces* 2014.
78. Li Z, Pan LL, Zhang FL, et al. Preparation and characterization of fullerene (C60) amino acid nanoparticles for liver cancer cell treatment. *J Nanosci Nanotechnol* 2014, 14(6): 4513-4518.
79. Johannsen M, Jordan A, Scholz R, et al. Evaluation of magnetic fluid hyperthermia in a standard rat model of prostate cancer. *J Endourol* 2004, 18(5): 495-500.
80. Jordan A, Scholz R, Maier-Hauff K, et al. The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *J Neurooncol* 2006, 78(1): 7-14.
81. Mackey M, Ali MRK, Austin LA, et al. The most effective gold nanorod size for plasmonic photothermal therapy: theory and in vitro experiments. *J Phys Chem B* 2014, 118(5): 1319-1326.
82. Marches R, Mikoryak C, Wang RH, et al. The importance of cellular internalization of antibody-targeted carbon nanotubes in the photothermal ablation of breast cancer cells. *Nanotechnol* 2011, 22(9): 095101.
83. Wang CH, Huang YJ, Chang CW, et al. In vitro photothermal destruction of neuroblastoma cells using carbon nanotubes conjugated with GD2 monoclonal antibody. *Nanotechnol* 2009, 20(31): 315101.
84. Oishi M, Nakaogami J, Ishii T, et al. Smart PEGylated gold nanoparticles for the cytoplasmic delivery of siRNA to induce enhanced gene silencing. *Chem Lett* 2006, 35(9): 1046-1047.