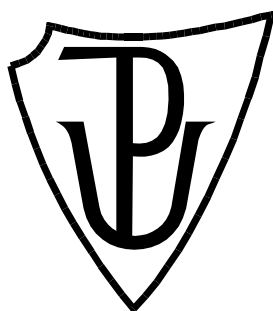


# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra experimentální fyziky



## **Aplikace nanotechnologií v medicíně (Nanotechnology application in Medicine)**

### **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Autor: **Samuel Tomko**  
Studijní program: B1701 Nanotechnologie  
Studijní obor: Nanotechnologie  
Forma studia: Prezenční  
Vedoucí práce: **Doc. RNDr. Roman Kubínek, CSc.**  
Rok: 2020

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně s vyznačením všech použitých pramenů a spoluautorství. Souhlasím se zveřejněním bakalářské práce podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů. Byl/a jsem seznámen/a s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

V Olomouci dne .....

.....

podpis

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval za pomoc a rady od vedoucího mé bakalářské práce Doc. RNDr. Romanu Kubínkovi, CSc. Dále Nele Chalupníkové za morální podporu při dokončování práce.

## **Bibliografická identifikace**

Jméno a příjmení autora Samuel Tomko

Název práce Aplikace nanotechnologií v medicíně

Typ práce Bakalářská

Pracoviště Katedra experimentální fyziky

Vedoucí práce Doc. RNDr. Roman Kubínek, CSc.

Rok obhajoby práce 2020

### Abstrakt

Práce se zaměřuje na všeobecný souhrn nanotechnologií především v medicíně s hlavním zaměřením na onkologii. Definuje, co nanotechnologie jsou, jaké bylo jejich využití v minulých letech, současnosti a jak by se mohly dát využít v budoucnosti, a to hlavně v onkologii.

Klíčová slova Nanotechnologie, rakovina, chemoterapie, nádor, nanočástice

Počet stran 42

Počet příloh 0

Jazyk Český

## **Bibliographical identification**

Autor's first name and surname Samuel Tomko

Title Nanotechnology application in Medicine

Type of thesis Bachelor

Department Department of biochemistry

Supervisor Doc. RNDr. Roman Kubínek, CSc.

The year of presentation 2020

Abstract

This work focused on the general summary of nanotechnologies primarily in medicine, with a major focus on oncology. It defines what nanotechnologies are, what their use has been in past years, the present, and how they could be used in the future, especially in oncology.

Keywords Nanotechnology, cancer, chemotherapy, tumor, nanoparticles

Number of pages 42

Number of appendices 0

Language Czech

## Cíle Práce:

1. Začlenění bionanotechnologií a historické milníky.
2. Obecně shrnout využití nanotechnologií v medicíně.
3. Zaměření na terapii maligních onemocnění(chemoterapie).
4. Zhodnocení zjištěných poznatků a jejich možné využití v budoucnu.

# Obsah:

1. Úvod .....	9
2. Nanotechnologie, jejich využití, nejčastěji využívané definice a pojmy.....	10
2.1 Co jsou nanotechnologie .....	10
2.2 Zavedení pojmu nanotechnologie.....	10
2.3 Využití nanotechnologií.....	10
2.4 Základní definice nanotechnologií a využívané pojmy .....	12
2.5 Druhy pozorování v medicíně.....	14
3. Stručná historie nanotechnologií .....	14
3.1. Historie nanotechnologií do roku 1959 („před Feynmannovou přednáškou“).....	14
3.2. Novodobá historie nanotechnologií po Feynmanově přednášce.....	15
4. Nanomedicína .....	15
4.1. Aplikace léčiv .....	16
4.2. Cílená distribuce léčiv v praxi .....	16
4.3. Čištění krve .....	20
4.4 Tkáňové inženýrství .....	20
4.5 Biosenzory a nanobiosenzory.....	21
4.6 Biomedicínské a diagnostické aplikace nanobiosenzorů .....	22
5. Nanotechnologie a jejich uplatnění v onkologii .....	23
5.1 Onkologická terapie.....	23
5.2 Delivering Chemotherapy.....	24
5.3 Imunoterapie s využitím nanočástic (Nano-enabled Immunotherapy) .....	24
5.4 Využití nanočástic při léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC) .....	26
5.5 Cílené využití nanotechnologií pro zobrazování rakoviny .....	28
5.5.1 Inženýrsky cílené aplikace nanotechnologií pro zobrazování rakoviny.....	29
5.5.2 Cévní zaměřování .....	31
5.6 BNCT metoda.....	35
5.6.1 Klinické studie BNCT .....	37
6. Závěr .....	39
7. Seznam použité literatury .....	40
7.1 Elektronické zdroje .....	40
7.2 Knižní zdroje .....	42





## 1. Úvod

Tato bakalářská práce pojednává o využití nanotechnologií v medicíně s hlavním zaměřením na onkologii. Nanotechnologie se stále více a více využívají v běžném životě a v současné době pronikly snad do všech průmyslových odvětví díky svému obrovskému potenciálu. Nanotechnologie začaly hojně pronikat i do lékařství. Od využití antibakteriálních vlastností některých nanočástic, které mohou být využity při chirurgických zákrocích, až po cílené terapie v onkologii.

Bakalářská práce má rešeršní charakter. V začátku jsem se zaměřil na všeobecný úvod do nanotechnologií, tzn. jsou zde definovány základní pojmy využívající se v nanotechnologiích, přehled využití nanotechnologií v různých průmyslových odvětvích a jejich stručná historie. Další kapitola je věnována obecně nanomedicíně, kde se zabývám obecnou definicí a hlavním využitím nanotechnologií v tomto oboru. Zejména se jedná o aplikaci léčiv pomocí nanočástic, čištění krve, tkáňové inženýrství a nanobiosenzory. Tato kapitola má sloužit jako přehled aplikací nanočástic v medicíně. Těžištěm bakalářské práce je popis využití nanotechnologií v onkologii. Motivací k bakalářské práci byl právě zájem o rozšíření vědomostí v této oblasti. V této kapitole začínáme popisem léčby a terapie onkologických onemocnění s využitím nanočástic, kde chci seznámit čtenáře s bližším fungováním nanočástic a jejich vlastnostmi, které se využívají při onkologické terapii a diagnostice. Další podkapitoly pojednávají o doručování chemoterapeutických léčiv do postiženého místa za pomoci nanočástic a imunoterapii, která je možná pouze za využití nanotechnologií. Právě onkologické odvětví má největší potenciál ve využití jedinečných vlastností nanočástic.

## 2. Nanotechnologie, jejich využití, nejčastěji využívané definice a pojmy

### 2.1 Co jsou nanotechnologie

Nanotechnologie můžeme definovat jako technický obor, který vytváří a následně využívá nanomateriály, které jsou strukturované z látek odpovídajících rozměrům od 1 do 100 nanometrů. Slovo "nano" pochází z řeckého „nanos“, které doslova znamená „trpasličí“.<sup>[1]</sup> Nano je předpona soustavy SI a vyjadřuje nám jednu miliardtinu dané veličiny. U nanotechnologií, v případě délkového rozměru se jedná o miliardtinu metru. V rámci tohoto oboru se zaměřujeme zejména na tvorbu nanostruktur, včetně manipulování s atomy a molekulami jednotlivých částic. Při fyzikálním popisu jsme přitom nuceni popisovat jevy na základě kvantové mechaniky. I z tohoto důvodu mají nanočástice jiné vlastnosti, než bychom předpokládali u látek rozměrných na bázi klasické mechaniky. Poznatky z těchto vědních oborů nám umožňují využívat nanotechnologie z úplně jiného pohledu napříč molekulární fyzikou, materiálovými vědami, chemií, biologií, počítačovými vědami, elektrickým a mechanickým inženýrstvím.<sup>[2]</sup>

### 2.2 Zavedení pojmu nanotechnologie

Pojem nanotechnologie byl zaveden v roce 1974 Norio Taniguichim z Tokyo University of Science k popsání polovodičových procesů při nanášení tenkých vrstev, které musí být kontrolovány s rozlišením v řádech nanometrů. Jeho definice se používá dodnes. Definice zní: „Nanotechnologie spočívají převážně ve zpracování separací, konsolidací a deformací materiálů jedním atomem nebo jednou molekulou“.<sup>[3]</sup>

### 2.3 Využití nanotechnologií

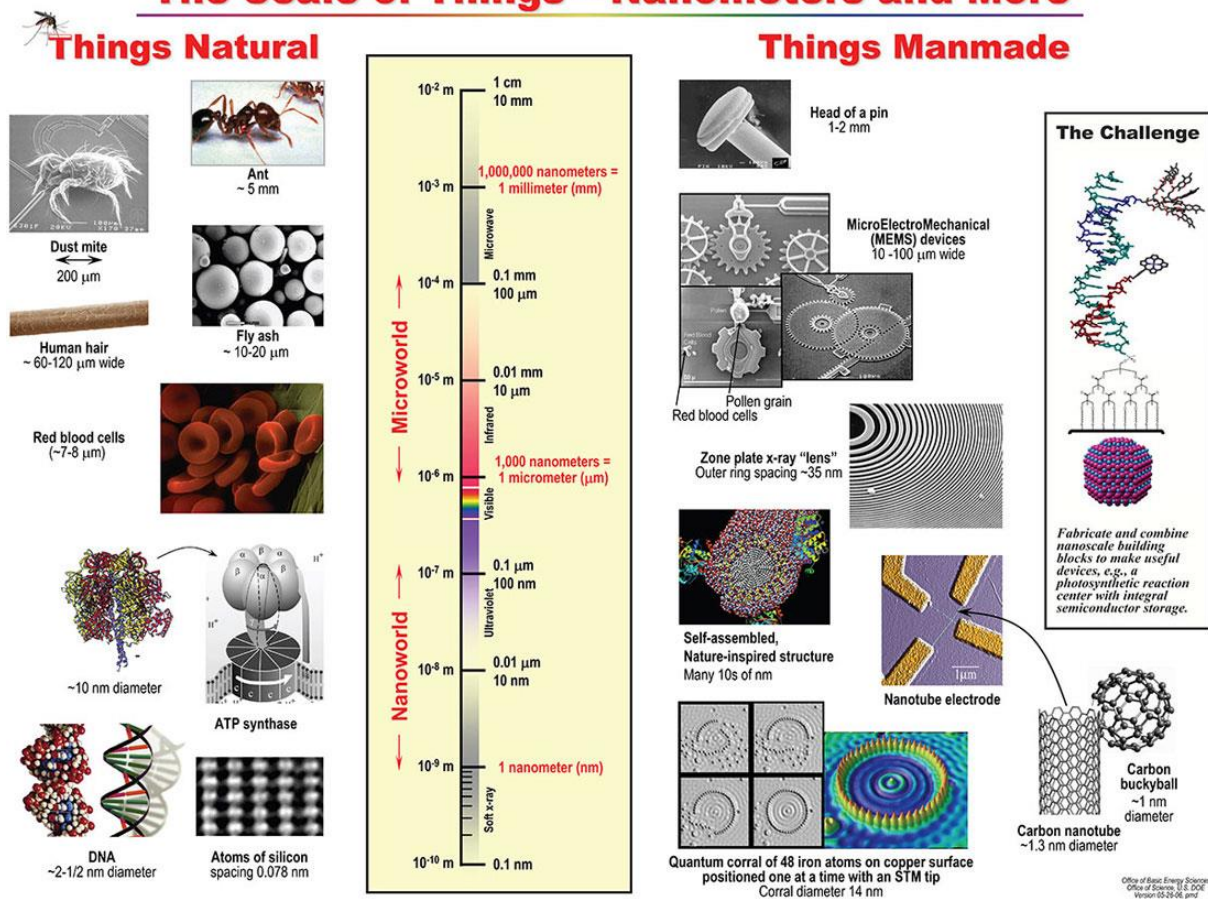
S nanotechnologií se v reálném životě můžeme setkat v textilích, kde se za pomoci nanočásticových vláken docílí voděodolnosti. Voděodolnost pomocí nanočásticových vláken funguje na principu „lotosového efektu“ při tvorbě kulových kapek vody na „nesmáčivém“ povrchu materiálu. Nanotechnologie můžeme využít při různých materiálových změnách. Například ovlivňují reaktivitu materiálů. Pokud máme různé materiály ve formě nanočástic, tak jsou jejich vlastnosti odlišné než ty u běžných materiálů, což je způsobeno tím, že nanočástice mají oproti větším částicím větší povrch v přepočtu na svou hmotnost. Tuto vlastnost můžeme najít u nanočásticového železa. Nanočástice železa se využívají při eliminaci toxických chemických látek z podzemních vod, protože reagují s chemikáliemi lépe než běžné částice mikroskopického železa. Pomocí nanotechnologií můžeme také zvýšit pevnost materiálů. Díky uhlíkovým nanočásticím (fullereny a uhlíkové nanotrubic) mají ve výsledku mnohem vyšší pevnost než doposud běžné materiály. Uhlíkové nanotrubic i fullereny jsou složeny pouze z atomů uhlíku. Mezi atomy uhlíků jsou silné pevné vazby. Jednou z nejzajímavějších aplikací uhlíkových nanotrubic byla představa vesmírného výtahu nebo

balistické neprůstřelné tričko využívající se v tajných službách(FBI,CIA) (<https://www.zbrane-shop.cz/balisticke-ochrany-bezpecnost/1378-balisticke-tricko-spirit-comfort-nij-2a-tn-500.html>). Nanomateriály se využívají téměř všude od textilního průmyslu přes stavebnictví a medicínu. Ve stavebnictví můžeme najít nanotechnologie například v šedém polystyrenu, kde slouží rozptýlené nanočástice grafitu v polystyrenové expandované buňce ke snižování sálavého transportu tepla a tím dokonalejší izolace. Dále se využívají nanotechnologie u keramických materiálů. U keramických materiálů se nanese na povrch hydrofobní vrstva, která tvaruje kapky vody do kuliček, a ty odtečou, díky tomu se zabraňuje usazování vodního kamene a snižuje se náročnost údržby. Dalším z důležitých využití nanotechnologií ve stavebnictví je přidávání příměsí částic  $\text{TiO}_2$  do omítkovin a betonů, které působí fotokatalyticky, redukuje škodliviny v ovzduší a zachovávají čistotu na povrchu. [26]

V neposlední řadě můžeme využít nanotechnologie k ochraně životního prostředí. Pomocí nanočástic oxidu mědi a wolframu můžeme rozložit olej na látky, které můžeme biologicky odbourat. Tato metoda funguje na principu seřazení nanočástic do útvarů, které poskytují velkou povrchovou plochu pro reakci, aktivovanou slunečním zářením. Tato reakce může probíhat i ve vodě, díky čemuž by se tato metoda mohla uplatnit v čištění olejových skvrn ve vodách. Vysoce efektivní při čištění pitné a povrchové vody je RCPTM (Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů), což je vědecko-výzkumné pracoviště Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Využívají hlavně anorganické látky, jako arsen, uran, zinek, měď, nikl (a mnoho dalších těžkých kovů), kyanidů, fosfátů, sulfátů atd. Účinným produktem je ENVIFER, který je založený na ferátech (IV, V or VI, nebo jejich kombinacích) s vynikajícími oxidačními vlastnostmi.[28] V laboratořích pracoviště RCPTM pracují vědci také s fosfolipidy, které mohou mít tvary kulovitých váčků(liposomů). V jejich laboratořích se věnují přípravě a využití liposomů a fosfolipidových vrstev pro účely chemické analýzy. Na povrchu uhlíkové elektrody se nanese tenká fosfolipidová vrstva o tloušťce několika nanometrů. Tímto způsobem připravené čidlo se ponoří do roztoku obsahující zkoumanou oxidovatelnou či redukovatelnou látku. Pokud látka projde vrstvou, tak je zaznamenána změna proudu na elektrodě. Uvedený přístup může mít využití jednak při studiu nově syntetizovaných látek, např. léčiv, u nichž je nezbytné sledovat schopnost procházet buněčnou membránou, a tedy dostat se do nitra cílové buňky. Další využití se nabízí v analýze malých množství lipofilních látek, např. pesticidů nebo již zmíněných léčiv, ve vodných vzorcích obsahujících i poměrně velký nadbytek polárních látek, zejména solí. Fosfolipidová vrstva na elektrodě slouží jako bariéra pro polární látky, které neprojdou k povrchu elektrody a nepůsobí rušivě.[29]

Praktické využití by mohly najít i uhlíkové nanotrubičky ošetřené plazmatem, které je možné využít v membránách, jenž slouží k odstranění solí a organických nečistot z vody. Tato metoda by mohla mít díky své nízké ceně využití jako čistič vody v rozvojových zemích.[1] Dále se s nanotechnologiemi můžeme setkat ve zdravotnictví, kde se využívají při léčbě maligních onemocnění, cílenému doručování léčiv, imunoterapii a mnoho dalšímu. Této problematice se budeme podrobněji věnovat v následujících kapitolách. Nanotechnologie se využívají i při cílené aplikaci léku do postižených tkání. Výše uvedené aplikace nanotechnologií jsou jen zlomkem z využívání nanotechnologií v různých průmyslových odvětvích.

# The Scale of Things – Nanometers and More



Obrázek 1- měřítko poukazující na rozsah velikostí různých přírodních objektů a věcí vyrobených člověkem. Porovnává velikosti v řádech od milimetrů po nanometry. Obrázek převzat z [3]

## 2.4 Základní definice nanotechnologií a využívané pojmy

2.1 Nanoscale(nanoměřtko): délka přibližně od 1 nm do 100 nm,

2.2 Nanoscience(nanověda): studium, objev a pochopení hmoty, u níž se projevují vlastnosti a jevy závislé na velikosti a struktuře, převážně v nanoměřítku. Odlišuje se od těch, které jsou sdruženy s individuálními atomy, molekulami nebo extrapolace z větších velikostí stejného materiálu,

2.3 nanotechnology(nanotechnologie): aplikace vědeckých poznatků k manipulaci hmoty převážně v nanoměřítku(2.1) za účelem využití vlastností a jevů závislých na velikosti a struktuře, převážně v nanoměřítku. Odlišuje se od těch, které jsou sdruženy s individuálními atomy, molekulami nebo extrapolace z větších velikostí stejného materiálu. Manipulace a kontrola zahrnují syntézu materiálu,

2.4 nanomaterial: materiál s jakýmkoliv vnějším rozměrem v nanoměřítku(2.1). Materiál s vnitřní, nebo povrchovou strukturou v nanoměřítku,

2.5 nano-object(nanoobjekt): diskrétní kus materiálu s jedním, dvěma nebo třemi vnějšími rozměry v nanoměřítku(2.1). Druhý a třetí vnější rozměr je kolmý k prvnímu rozměru a k sobě navzájem,

2.6 nanostructure(nanostruktura): složení vzájemně souvisejících složkových částí, v níž jedna nebo více těchto částí je v nanoměřítkové oblasti. Oblast je definována hranicí představující nespojitost ve vlastnostech,

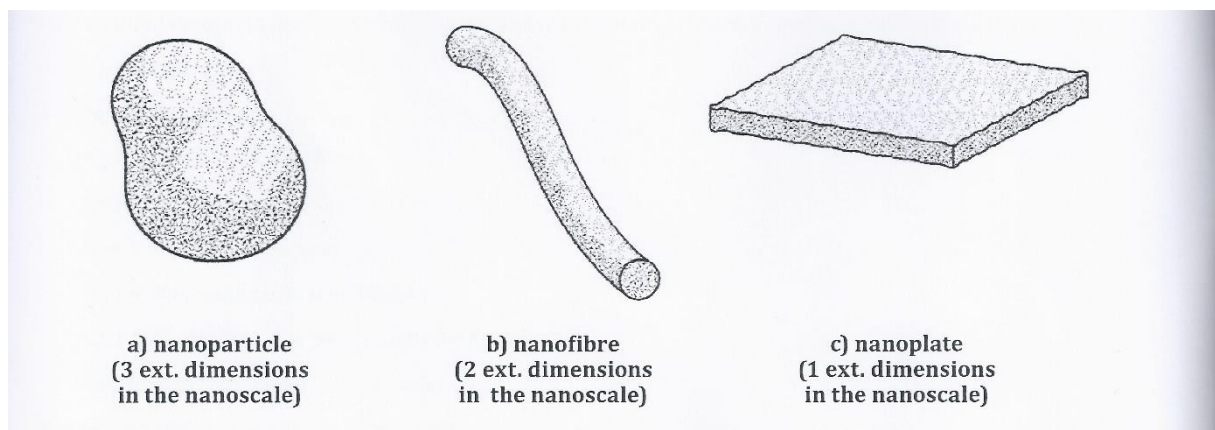
2.7 nano-enabled: vykazující funkci nebo výkon možný pouze za využití nanotechnologií,

2.8 nano-enhanced: vykazující funkci nebo výkon zesílený nebo vylepšený nanotechnologií,

2.9 nanoparticle(nanočástice): Nanoobjekt se všemi vnějšími rozměry v nanoměřítku, kde se délky nejdelší a nejkratší osy nanoobjektu významně neliší. Pokud se rozměry významně liší (obvykle více než 3krát), mohou být před termínem nanočástice upřednostněny termíny jako nanovláknko nebo nanoplát,

2.10 nanofibre(nanovláknko): nanoobjekt se dvěma vnějšími rozměry v nanoměřítku a třetím rozměrem výrazně větším,

2.11 nanoplate(nanoplát): nanoobjekt s jedním vnějším rozměrem v nanoměřítku a dalšími dvěma vnějšími rozměry výrazně většími. <sup>[23][24]</sup>



Obrázek č.1: Zobrazení základních nanoobjektů podle dimenzí. Převzato z [23][24]

## 2.5 Druhy pozorování v medicíně

### *in vitro*

Název "*in vitro*" pochází z latiny a v doslovném překladu znamená "ve skle". In vitro studie jsou prováděny s mikroorganismy, buňkami nebo biologickými molekulami mimo jejich přirozené prostředí (například lidské tělo).<sup>[11]</sup> Zkoumané organismy jsou uloženy do skleněné zkumavky, Petriho misek nebo jiného laboratorního skla, kde lze zkoumat nebo pěstovat tkáňové či buněčné kultury.

### *in vivo*

Název "*in vivo*" pochází z latiny a v doslovném překladu znamená "v živém stavu". Studie in vivo jsou prováděny místo na tkáňovém extraktu nebo odumřelém organismu přímo v živém organismu. In vivo je opakem in vitro.<sup>[10]</sup>

## 3. Stručná historie nanotechnologií

### 3.1. Historie nanotechnologií do roku 1959 („před Feynmannovou přednáškou“)

Historii nanotechnologií nelze přesně popsat, protože existují důkazy, že se nanostruktury uplatňovaly od pradávna, jen nebyly zahrnuty do pojmu nanotechnologie. Například na rostlinách můžeme nalézt nanostrukturované voskovité útvary, které pokrývají povrch rostlin. Tyto útvary vyrůstají z kutikuly a zajišťují ochranu před nadměrným vypařováním vody při transpiraci. Biologické struktury jsou tvořené hierarchicky od nanostruktur (struktury bílkovinných řetězců, přes „nano“ fibrily) až po makrovlákna např. ve struktuře lidského vlasu nebo nanostrukturované útvary křídlových bloků povrchu škeble (ušeň mořská), magnetosomy v magnetotaktických bakteriích a v celé řadě případů. Samotná molekula DNA, která je



Obrázek č.2: Lykurgovy poháry. Převzato z [1]

základem genetického kódu každého jedince, ať rostlinné nebo živočišné říše je příkladem nanostrukturovaného útvaru s typickým dvoušroubovicovým uspořádáním jednotlivých vazeb. Nález různých předmětů ze starověku a středověku nám potvrzují, že se nanotechnologie používaly už tehdy. Příkladnou ukázkou nám jsou římská sklářská díla, která vytvořili Lykurgovy poháry viz. obrázek 2, jejichž vznik je datován kolem 4 století našeho letopočtu. Po vědecké analýze bylo zjištěno, že do skla byly přidávány prášky kovů z nanočástic zlata a stříbra o velikosti zhruba 70 nm.<sup>[19]</sup> Díky přidání kovů o velikosti, která by dnes byla označena rozměrem „nano“ vznikly barevné efekty, které souvisely s umístěním světelného zdroje. Při osvětlení poháru



zvenčí se nám pohár jevil jako smaragdově zelený, zatímco když se vložilo světlo dovnitř, pohár zčervenal. Dnes snadno dokážeme, že tento jev je způsoben přítomností určitého typu nanočástic. I přes moderní technologie je výrobní proces neznámý. Stopy v historických sklářských předmětech byly objeveny i v pozdější době, ale je zřejmé, že tehdejší skláři k výsledku došli na základě zkušeností a pomocí experimentů, aniž cokoliv věděli o nanotechnologiích. Tyto znalosti si potom předávali z pokolení na pokolení. Další využití nanotechnologií v minulosti můžeme najít v kostelech, kde byly vytvořeny rubínové skleněné výplně oken za pomoci směsi skla a velmi jemného zlatého prášku.<sup>[2]</sup>

### 3.2. Novodobá historie nanotechnologií po Feynmanově přednášce

Richard Feynman byl teoretický fyzik oceněn Nobelovou cenou za fyziku z roku 1965. Feynman položil základy kvantové mechaniky a je považován za zakladatele konceptu nanotechnologií. Vizi nanotechnologií, i když ne pod tímto názvem naznačil ve své přednášce s názvem „There is plenty of room at the bottom“. Již v roce 1959 Feynman předpověděl, že se bude moct cíleně manipulovat s atomy a sestavovat systémy se zcela novými vlastnostmi, což se v praxi potvrdilo zhruba až o 40 let později.<sup>[14]</sup>

Počátky nanotechnologií v moderní společnosti jsou spojeny s nositelem Nobelovy ceny za fyziku Richardem Feynmanem a jeho přednáškou s názvem "There is Plenty of Room at the Bottom". Na této přednášce se podělil o své vizionářské myšlenky týkající se manipulace s molekulami a atomy. Předpověděl mnoho oblastí, kterými se současná věda zabývá, především schopností kontrolovaně měnit uspořádání atomů ve strukturách, díky čemuž se mohly uplatnit materiály se zcela novými vlastnostmi. Feynman kladl důraz na to, že toto odvětví potřebuje novou fyziku, také na přednášce vypsali dvě ceny ve výši 1000 dolarů. První pro někoho, kdo dokáže vyrobit funkční elektromotor, který bude mít objem čtvrtiny krychlového centimetru a druhou pro člověka, který dokáže informace z jedné stránky zapsat na plochu 25000 krát menší. Obě dvě ceny v následujících letech vyplatil.<sup>[7]</sup> V následujících letech se nanotechnologiím začalo věnovat mnohem více pozornosti.

## 4. Nanomedicína

Nanomedicína je definována jako využití nanotechnologií ve zdravotnictví nebo lékařské praxi. Nanomedicína představuje široké množství aplikací zahrnujících například biosenzory, tkáňové inženýrství, diagnostické zařízení a onkologické terapie.<sup>[8]</sup> V budoucnu se očekává, že by mohly být realizovány biologické přístroje na úrovni molekulární nanotechnologie. Hlavním problémem současné nanomedicíny je porozumění toxicity a dopadu nanomateriálů na životní prostředí. Funkcionalita může být nanomateriálům přidána pomocí propojení s biologickými molekulami nebo strukturami. Velikost nanomateriálů je srovnatelná s většinou biologických molekul, proto mohou být nanomateriály užitečné pro in vivo a in vitro biomedicínský výzkum a aplikace. Doposud aplikace nanomateriálů v biologii vedla k vývoji diagnostických zařízení, kontrastních látek, analytických nástrojů a nástrojů pro doručení léčiv na konkrétní místo v lidském těle. Nanomedicína se snaží, abychom mohli v

blízké budoucnosti získat lepší a hodnotnější klinické vybavení. „The National Nanotechnology Initiative“ očekává nové komerční aplikace ve farmaceutickém odvětví, které mohou zahrnovat pokročilé systémy pro dodávání léčiv, nové terapie a zobrazení in vivo.<sup>[9]</sup>

#### 4.1. Aplikace léčiv

Nanotechnologie nám poskytují možnost dodávat léčiva přímo do specifických buněk za pomoci nanočástic. Díky tomu se vstřebání léčiva a jeho vedlejší účinky mohou výrazně snížit, protože se účinná látka vnese pouze do požadované oblasti a v přesné dávce. Hlavním účelem cílené aplikace léčiv je snížit vedlejší účinky léků a potřebného množství léku při aplikaci. Výhodou použití nanomateriálů v medicíně je, že způsobíme menší zátěž organismu, než při použití běžné lékařské přístrojové techniky a kratším trváním biochemických reakcí. Tato zařízení jsou rychlejší a citlivější než typické podávání léčiv. Účinnost aplikace léčiv nanomedicínským přístupem je založena na třech krocích: 1) účinném zapouzdření léčiva, 2) účinném dodání léčiva do cílové oblasti v těle 3) na úspěšném uvolnění léku. Systém doručení léčiv je založen na lipidových nebo polymerních nanočásticích. Tyto systémy mohou být navrženy tak, aby zlepšily farmakokinetiku a biodistribuci léčiv. Problém je v tom, že farmakokinetika a farmakodynamika nanomedicíny je u různých pacientů velmi proměnlivá. Pokud jsou nanočástice navrženy tak, aby se vyhnuly obranným mechanismům těla, tak musí mít vlastnosti, použitelné k vylepšení transportu léčiv. Vyvíjejí se složité mechanismy pro dodávání léčiv, včetně schopnosti dostat léčivo skrz buněčnou membránu do cytoplazmy. Vyvolaná odpověď (triggered answer) je jednou z cest, jak může být molekulární léčba efektivněji využita. Léčiva jsou umístěna v těle a aktivují se pouze při reakci na určitý signál. Například léčivo, které je špatně rozpustné bude nahrazeno metodou, která zohledňuje jak hydrofilní, tak hydrofóbní prostředí, což zlepšuje rozpustnost. Systémy dodávání léčiv mohou zabránit poškození tkáně pomocí regulovaného uvolňování léčiva. Nicméně biodistribuce těchto nanočástic je nedokonalá kvůli komplexním reakcím hostitele na nanomateriály a mikroskopické materiály. Dalším obtížným faktorem je problém zaměřit se na konkrétní orgány v těle. Nicméně se v současné době pracuje na optimalizaci a lepším porozumění potenciálu nanočásticových systémů. Nanočástice jsou zkoumány z hlediska jejich potenciálu snížit rezistenci vůči antibiotikům nebo pro různá antimikrobiální použití. Nanočástice mohou být použity k obcházení mechanismů odolnosti vůči více lékům.

#### 4.2. Cílená distribuce léčiv v praxi

Některé léky připravené nanotechnologickými postupy jsou komerčně dostupné nebo jsou testovány v klinických studiích na lidech. Níže jsou uvedena nejvíce používaná léčiva a v tabulce č.1 je přehled naprosté většiny využívaných léčiv schválených FDA.<sup>[27]</sup>

Abraxan byl schválen americkým úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) pro účely léčby rakoviny prsu, nemalobuněčné rakoviny plic a rakoviny slinivky břišní. Abraxan je nanočástice albumin vázána na paclitaxel.

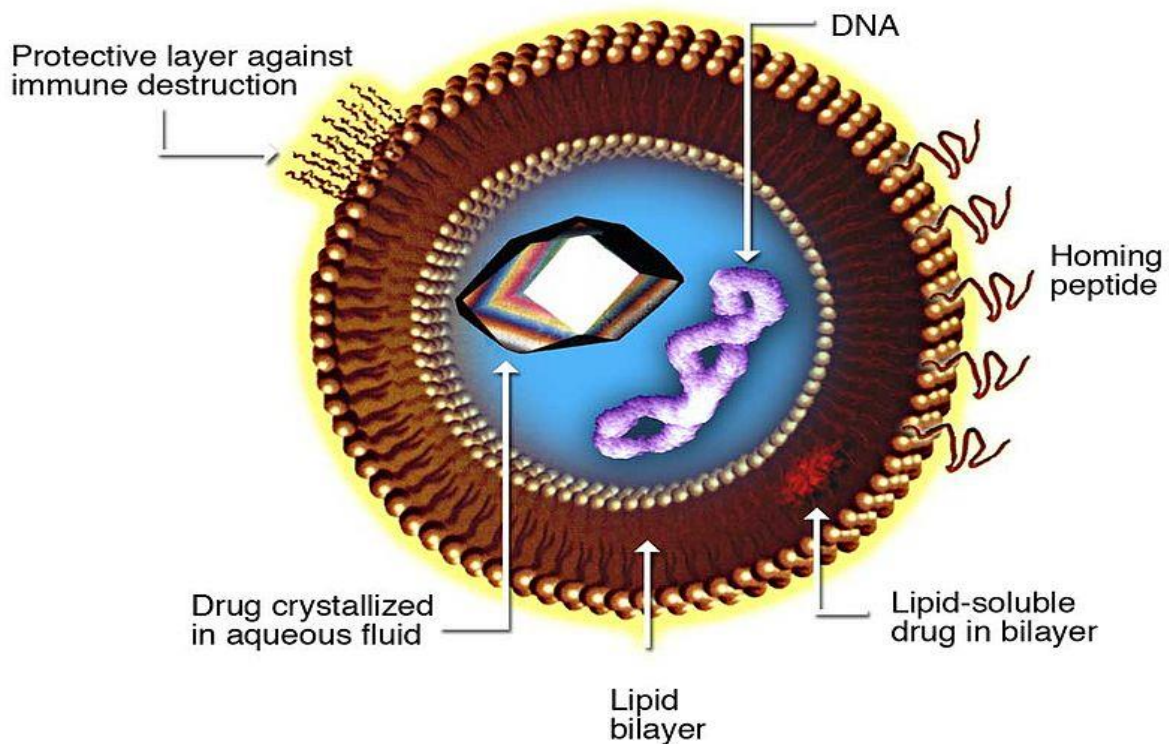


Doxil byl původně schválen FDA pro použití proti HIV viru v podobě “Kaposiho sarcomu”<sup>[9]</sup>. Nyní se využívá k léčbě rakoviny vaječníků a mnohočetného myelomu. Lék je uzavřen v liposomech, což pomáhá prodlužovat životnost distribuovaného léčiva. Liposomy jsou samonosné, kulové, uzavřené koloidní struktury, které jsou složeny z lipidových dvouvrstev a jsou ve vodném prostředí. Liposomy pomáhají zvyšovat funkčnost, a především snižovat poškození, které léčiva způsobují srdečním svalům.

Onivyd byl FDA schválen v roce 2015. Onivyd je irinotecan zapouzdřený v liposomu a využívá se k léčbě metastázující rakoviny slinivky břišní.

Rapamune je lék na bázi krystalu, který byl schválen FDA v roce 2000, aby zabránil odmítnutí orgánů po transplantaci. Nanokrystalické složky umožňují zvýšit rozpustnost a rychlost rozpouštění léku, což vede k lepšímu vstřebávání a vysoké biologické dostupnosti.<sup>[9]</sup>

## Liposome for Drug Delivery



Obrázek č.3: Zobrazující liposóm (převzato z [9])

Tabulka č.1 Nano léčiva pro onkologické aplikace schválené FDA. Převzato z [17][20][27]

<b>Nano-léčivo</b>	<b>Naložené léčivo</b>	<b>Nádor</b>	<b>FDA datum schválení/ stav klinického hodnocení</b>
<b><i>Non-targeted delivery</i></b>			
<b>Doxil (Caelyx)</b>	PEGylated doxorubicin	Ovarian/breast cancer	1995
<b>DaunoXome</b>	Liposome-encapsulated Daunorubicin	HIV-related Kaposi sarcoma	1996
<b>Marqibo</b>	Vincristine	Leukemia	2012
<b>Onivyde (Merrimack)</b>	Liposomal Irinotecan	Pancreatic Cancer	2015
<b>Myocet</b>	Liposome-encapsulated Doxorubicin	Breast cancer	2000, Schváleno v Evropě a Kanadě
<b>MEPACT</b>	Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl-ethanolamine	Osteosarcoma (nádor kosti)	2009, Schváleno v Evropě
<b>SMANCS</b>	Polymer-neocarzinostatin conjugate	Liver and renal cancer Nádory jater a ledvin)	1993, Schváleno v Japonsku
<b>Genexol-PM</b>	Paclitaxel-loaded micellar formulation	Breast cancer, small cell lung cancer (nádory prsu a malé nádory žaludku)	2007, Schváleno v Jižní Korei
<b>Lipusu</b>	Liposomal paclitaxel	Breast, lung, and ovarian cancer (Nádory prsu, plic a vaječnicků)	2006, Schváleno v Číně
<b>DepoCyt</b>	Liposomal Cytarabine	Lymphomatous meningitis (Lymfomatální meningitida)	1999

<b>Nano-léčivo</b>	<b>Naložené léčivo</b>	<b>Nádor</b>	<b>FDA datum schválení/ stav klinického hodnocení</b>
<b>Abraxane</b>	Albumin-bound Paclitaxel nano-spheres.	Various cancers Metastatic pancreatic cancer (Různé metastázuující nádory pankreatu)	2005 2013
<b>Oncaspar</b>	Polymer-protein conjugate (PEGylated L-asparaginase)	Acute Lymphocytic Leukemia (Akutní lymfatická leukémie)	1994
<b>Eligard (Tolmar)</b>	Leuprolide acetate and polymer	Prostate Cancer (Nádor prostaty)	2002
<b>Targeted delivery</b>			
<b>MM-302</b>	HER2-targeting liposome Doxorubicin	HER2-positive breast cancer (typ nádoru prsu)	Fáze II/III
<b>BIND-014</b>	PSMA-targeting polymeric NP Docetaxel	Non-small cell lung cancer (Nemalobuněčný nádor plic)	Fáze II
<b>MBP-426</b>	TfR-targeting liposome Oxaliplatin	Gastric, oesophageal adenocarcinoma (Žaludeční, jícnový adenokarcinom)	Fáze I/II
<b>Anti-EGFR immunoliposomes loaded with doxorubicin</b>	EGFR-targeting liposome Doxorubicin	Solid tumours (Tuhé nádory)	Fáze I
<b>Ontak</b>	Protein combining IL-2 and diphtheria toxin	Cutaneous T-cell (Kožní T-buňky)	1999
<b>Stimuli-responsive delivery</b>			
<b>ThermoDox</b>	Doxorubicin	Hepatocellular carcinoma (Hepatoocelulární karcinom)	Fáze III
<b>Combinatorial delivery</b>			
<b>Vyxeos</b>	Liposomal cytarabine and daunorubicin	Acute myeloid leukemia (Akutní myeloidní leukémie)	2017

<b>Nano-léčivo</b>	<b>Naložené léčivo</b>	<b>Nádor</b>	<b>FDA datum schválení/ stav klinického hodnocení</b>
<b><i>Hyperthermia</i></b>			
<b>Nano-therm (MagForce)</b>	Iron oxide	Glioblastoma (Glioblastom)	2010

#### 4.3. Čištění krve

Magnetické mikročástice jsou vědecky ověřené nástroje, které slouží k separaci buněk a proteinů ze složitých médií. Tato technologie je dostupná pod názvem „Magneticky aktivované třídění buněk“ nebo „Dynabeads“. Poslední dobou bylo ukázáno na modelech zvířat, že magnetické nanočástice lze použít k odstranění různých škodlivých sloučenin včetně toxinů, patogenů a bílkovin z celé krve v mimotělním okruhu podobném dialýze. Na rozdíl od dialýzy, která funguje na principu difúze závisující na velikosti solutu (rozpuštěných látek) a ultrafiltraci tekutiny skrz polopropustnou membránu. Čištění nanočásticemi umožňuje specifické zacílení látek. Navíc lze odstranit větší sloučeniny, které nejsou běžně dialyzovatelné. Proces čištění je založen na funkcionalizovaných nanočásticích oxidu železa nebo kovu potaženém uhlíkem s feromagnetickými nebo superparamagnetickými vlastnostmi. Látky jako bílkoviny, protilátky, antibiotika nebo syntetické ligandy jsou kovalentně spojeny s povrchem částic. Tyto jsou schopny interagovat s cíleně dopravenými nanočásticemi, s nimiž vytvoří aglomerát. Za použití gradientu vnějšího magnetického pole můžeme působit magnetickou silou na nanočástice. Použitím magnetické síly lze částice odseparovat a tím krev vyčistit od kontaminantů. Malá velikost nanočástic pod 100 nm a velká povrchová plocha funkcionalizovaných nanomagnetů vede k výhodným vlastnostem ve srovnání s čištěním krve v podobě hemoperfuze, která je klinicky používána. Výhodné vlastnosti jsou například umožnění vysoké zátěže a dostupnost pro vazebné látky, vysoká selektivita vůči cílové sloučenině, rychlá difúze, malý hydrodynamický odpor a nízké dávkování. Tento přístup nabízí nové terapeutické možnosti pro léčbu systémové infekce, jako je sepse přímým odstraněním patogenu. Může být také použit k selektivnímu odstranění cytokinů nebo endotoxinů, také může být použit k dialýze sloučenin, které nejsou dostupné tradičními dialyzačními metodami. Přesto je tato technologie stále v preklinické fázi.<sup>[9]</sup>

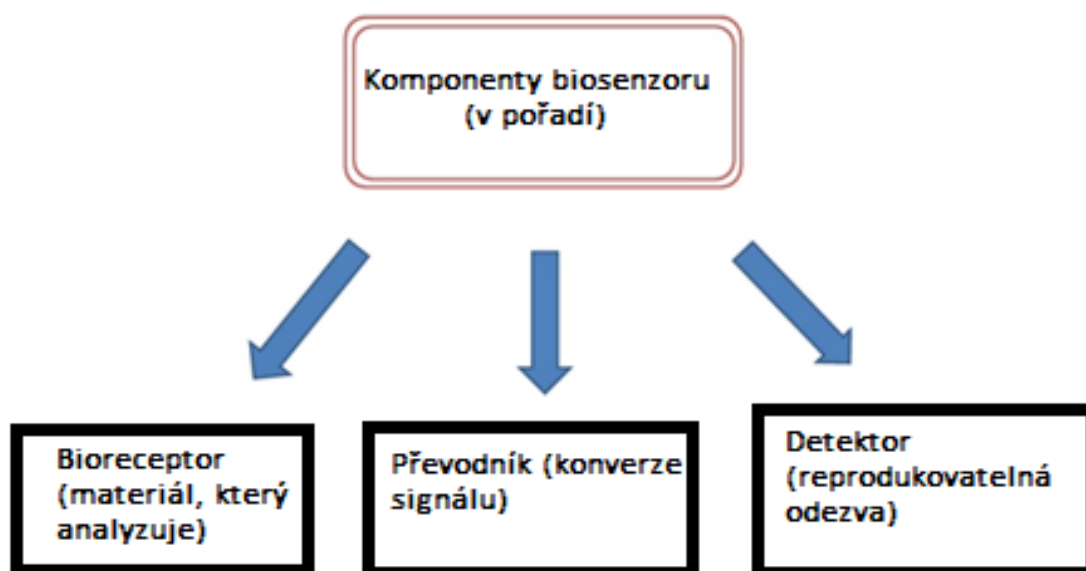
#### 4.4 Tkáňové inženýrství

Tkáňové inženýrství je ve své podstatě založeno na vytváření nových tkání, které jsou chirurgicky vloženy do těla k regeneraci nebo přetvoření poškozené tkáně. Toho docílíme za použití vhodných nanomateriálů, které budou fungovat jako lešení s růstovými faktory. Tkáňové inženýrství v případě, že je úspěšné může nahradit konvenční léčby, jako jsou transplantace orgánů nebo umělé implantáty. Nanočástice, například grafen, uhlíkové nanotrubičky, disulfid wolframu se používají jako zpevňující činidla pro výrobu mechanicky silných biologicky rozložitelných polymerních nanokompozitů pro aplikace v kostní tkáni.

Přidáním těchto nanočástic do polymerní matrice při nízkých koncentracích (kolem 0.2% hmotnosti) vede k významnému zlepšení kompresních a ohybových mechanických vlastností polymerních nanokompozitů. Potenciálně mohou být tyto nanokompozity použity jako nový, mechanicky silný lehký kompozit pro kostní implantáty. Tkáňové inženýrství by mohlo mít v budoucnu obrovský potenciál, bohužel ještě není ve světě tak rozšířeno z důvodu obrovské finanční a časové náročnosti.

#### 4.5 Biosenzory a nanobiosenzory

Biosenzory můžeme definovat jako snímací zařízení nebo měřicí systém navržený speciálně pro odhad materiálu pomocí biologických interakcí a jejich následné vyhodnocení do čitelné formy pomocí transdukce a elektromechanické interpretace. Na obrázku č.4 si můžeme všimnout tři hlavní složky biosenzoru. Jedná se o bioreceptor, převodník a detektor. Hlavním účelem biosenzoru je snímání biologicky specifického materiálu. Tyto materiály jsou ve většině případů protilátky, proteiny, enzymy, imunologické molekuly atd.



Obrázek č.4: Znárodnění blokového diagramu biosenzoru (převzato z [12])

Tato činnost se provádí pomocí jiného biologicky citlivého materiálu, který se podílí na výrobě daného bioreceptoru. Bioreceptor je v podstatě složka biosenzoru, která slouží jako šablona pro materiál, který má být detekován. K dispozici máme několik materiálů, které lze použít jako bioreceptory. Ku příkladu je protilátka testována pomocí antigenu a naopak. Protein je skenován pomocí odpovídajícího selektivního substrátu. Druhou částí biosenzorů je převodník, jehož hlavní funkcí je převést interakci bioanalytu a jeho odpovídajícího bioreceptoru na elektronickou formu. V podstatě nám převodník převádí jednu formu energie na jinou. Máme dvě formy buď biochemické povahy, která vytváří specifickou interakci mezi bioanalytem a bioreceptory nebo elektrické povahy. Ta přeměňuje biochemické odpovědi

pomocí převodníku na elektrický signál. Třetí částí je detektorový systém. Ten přijímá elektrický signál z převodníků a vhodně ho zesílí, aby se odpověď mohla správně přechít. Porozumění konceptu biosenzorů je důležité k tomu, abychom mohli studovat a vyvíjet nanobiosenzory. Nanobiosenzory jsou ve své podstatě senzory vytvořené z nanomateriálů, které překvapivě nemají schopnost detekovat signály v nanoměřítku. Klasifikace nanobiosenzorů zahrnuje velmi rozmanitou oblast, která se skládá z materiálů začleněných do biosenzorových operací. Kritéria pro klasifikaci nanobiosenzorů jsou založena na povaze nanomateriálů zapojených do zlepšování detekčního mechanismu. Například biosenzor na bázi nanočástic zahrnuje všechny senzory, které používají kovové nanočástice jako zesilovače sensorických biochemických signálů. Podobné jsou nanosenzory založené na uhlíkových nanotrubicích využívající se jako zesilovače reaktivity specifických materiálů a účinnosti, zatímco obyčejné biosenzory využívají nanodrát jako nosič elektrického náboje. Dále existují senzory na bázi kvantových teček, které používají kvantové tečky jako kontrastní látky pro zlepšení optických odezev. Můžeme si jako příklad biosenzorů založených na nanotechnologiích uvést magnetický biosenzor. Magnetický biosenzor využívá speciálně konstruované magnetické nanočástice. Většinou se jedná o materiály na bázi feritu, které se používají jednotlivě nebo v kombinované formě. Tento typ senzoru je velmi užitečný s odkazem na biomedicínské aplikace. Magnetické materiály poskytují široké možnosti pro analytické aplikace. Se začleněním nanočástic se běžně používaná zařízení na biologickou detekci stala citlivější a účinnější. Slitiny přechodných kovů se železem a jinými materiály, které mají ve svých d-orbitalech nepárové elektrony, jsou velmi univerzální v jejich magnetickém chování. Pro rychlou detekci biologických cílů pomocí superparamagnetické povahy magnetických nanočástic se používají speciální zařízení, jako jsou supravodivé kvantové magnetometrické přístroje. Tato zařízení se používají ke screeningu specifických antigenů ze směsí pomocí protilátek navázaných na magnetické nanočástice.

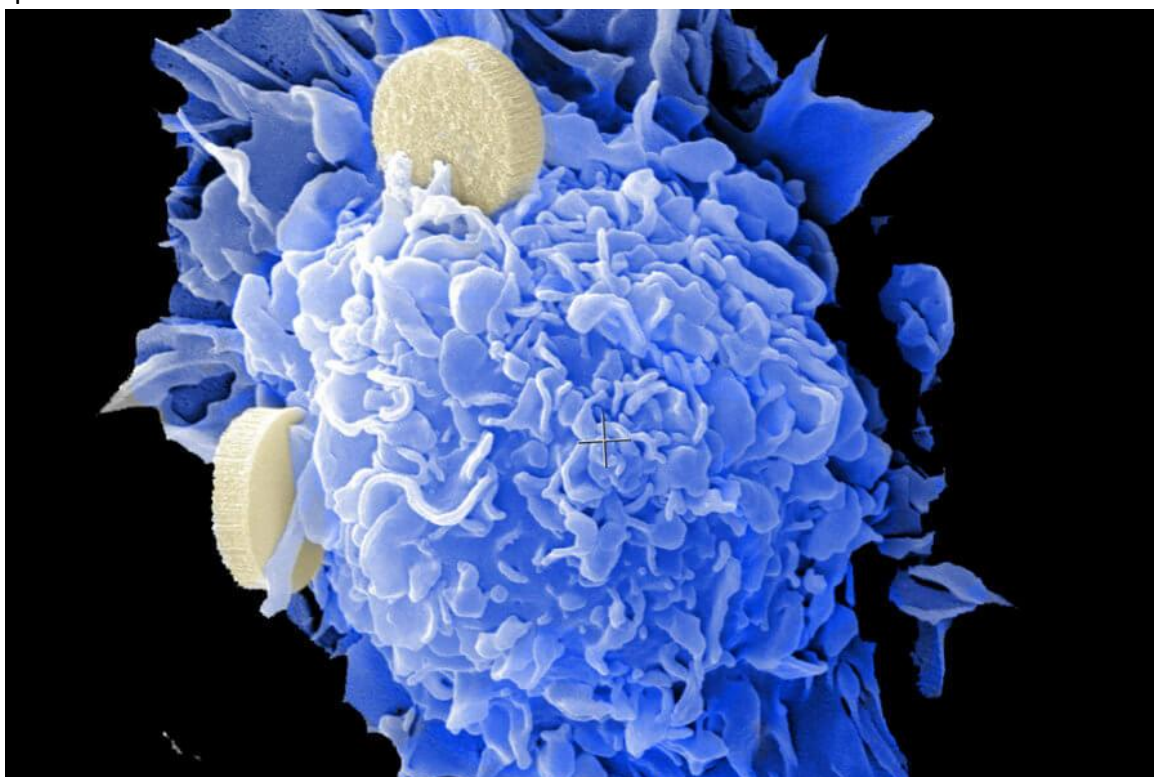
#### 4.6 Biomedicínské a diagnostické aplikace nanobiosenzorů

Biosenzory se používají k biologické detekci sérových antigenů, karcinogenů a původců mnoha metabolických poruch. Běžné aplikace biosenzorů jsou v diagnostice používány k určování cukrovky, různých druhů rakovin, alergických reakcí a mnoho dalších postižení na základě analýzy séra. Nanobiosenzory se používají téměř rutinně k detekci glukózy u diabetických pacientů, detekci bakteriálních infekcí močových cest, detekci HIV a k diagnostice rakoviny. Před příchodem biosenzorů a nanobiosenzorů byla diagnostika těchto onemocnění velmi obtížná a časově náročná. Pomocí nanočástic vložených do biosenzorů se diagnostika těchto chorob výrazně zpřesnila. Začlenění nanomateriálů umožnilo imobilizaci detekčních enzymových systémů, což umožnilo recyklaci a opětovné použití nákladných enzymů.<sup>[12]</sup>

## 5. Nanotechnologie a jejich uplatnění v onkologii

### 5.1 Onkologická terapie

Terapie u různých druhů rakoviny je v současné době omezena na klasickou chirurgii, radioterapii (léčba zářením) a chemoterapii. Všechny tři metody terapie výrazně zvyšují poškození zdravých tkání nebo neúplné potlačení nádorového bujení. Nanotechnologie nabízí prostředky pro přímé a selektivní zaměření chemoterapií na rakovinné buňky a novotvary, zviditelnění oblasti resekce nádorů a zvýšenou terapeutickou účinnost následné léčby. To vše může přispět ke snížení rizika pro pacienta a ke zvýšení pravděpodobnosti přežití. Výzkum v oblasti léčby rakoviny za pomoci nanotechnologií rozvíjí metody cílené distribuce léčiv (drug delivery) do nových terapeutických metod, využívajících vlastností nanomateriálů. I když jsou nanočástice ve srovnání s buňkami malé, přesto jsou schopny v dostatečné míře, vázat účinnou sloučeninu. Velký účinný povrch používaných nanočástic může být navíc funkcionalizován ligandy, včetně malých molekul, řetězců DNA nebo RNA, peptidů, aptamerů nebo protilátek. Ligandy mohou být použity k terapeutickému účinku nebo k řízení směru nanočástice in vivo. Tyto vlastnosti umožňují kombinované dodávání léčiva, multimodální léčbu a kombinované terapeutické a diagnostické působení, které je známo jako „theranostic“. Fyzikálních vlastností nanočástic, jako je schopnost absorbovat energii a opětovně ji vydat, lze použít k narušení tkáně. Tyto vlastnosti jsou používány v hypertermických aplikacích.



Obrázek č.5 dendrické buňky prezentovány s nanovakcinací, což jsou porézní disky z křemíkových částic naplněné imunitně stimulačními molekulami a nádorovými antigeny. Tyto aktivované buňky jsou poté injektovány zpět do hostitele, aby stimulovaly protinádorovou odpověď (převzato z [13])

Integrovaný vývoj inovativních balíčků nanočástic a účinných farmaceutických látek, umožní průzkum širšího spektra účinných látek, které se již neomezují pouze na ty s přijatelným farmakokinetickým nebo biokompatibilním chováním. Kromě toho se zkoumají povrchové nátěry a imunogenní náklady jako pomocné látky k nanočásticovému zprostředkování, tradiční radioterapii a chemoterapii stejně jako samostatné terapie. Inovativní strategie zahrnují návrh nanočástic jako umělé antigen prezentující buňky a in vivo skladiště imunostimulačních faktorů, které využívají nanostrukturovanou architekturu pro udržení protinádorové aktivity.

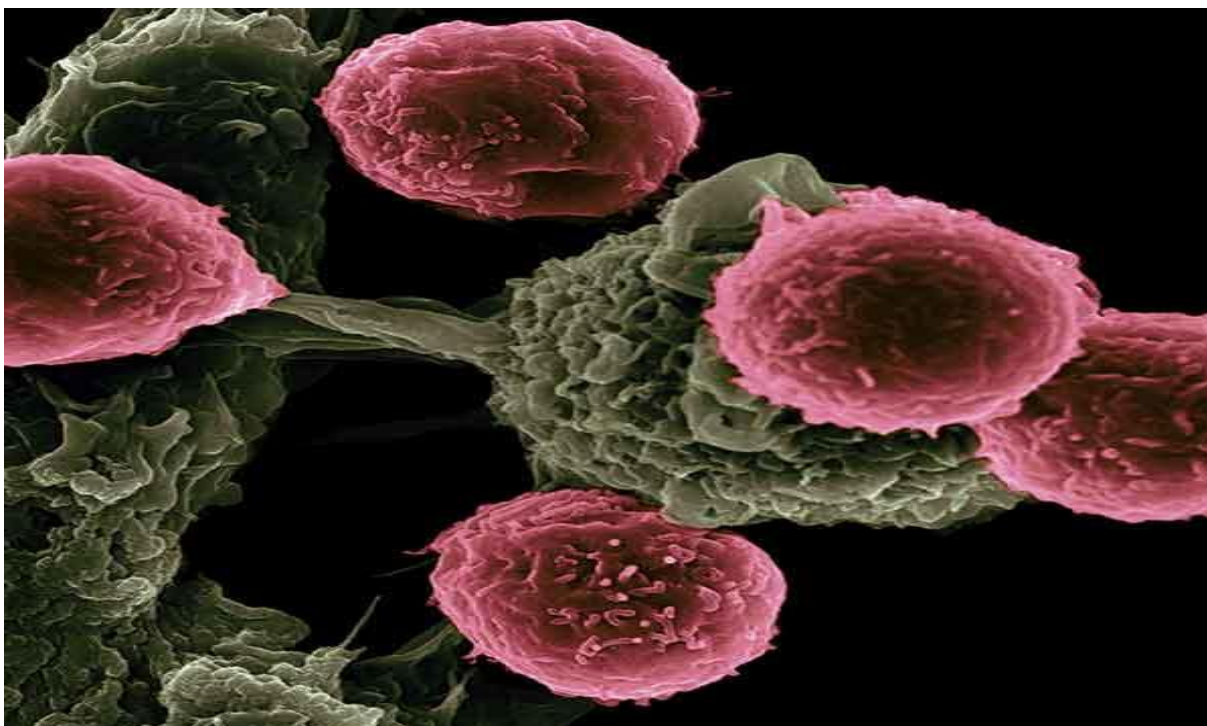
## 5.2 Delivering Chemotherapy

Tradičním využitím nanotechnologií v onkologické terapii je vylepšování farmakokinetiky a snižování systémové toxicity chemoterapie selektivním cílením a dodáním těchto protinádorových léčiv do postižených tkání. Výhodou nanonosičů je to, že mohou zvýšit celkový terapeutický efekt dodaného léčiva kombinací účinku nanočástic s chemoterapeutiky, která jsou buď zapouzdřeny nebo konjugovány na povrch nanočástic. Tato schopnost je dána především vlastnostmi povrchu a řízením jejich účinku v navázané koncentraci účinných látek na povrch. Selektivní dodání nanoterapeutických prostředků závisí primárně na pasivním zacílení nádorů prostřednictvím prostupnosti tkání a její schopností látku absorbovat. To přímo souvisí s oblastí tumoru. Čas nebo místo uvolňování léčiva může být řízeno za pomoci specifických spouštěcích signálů (triggered events), jako je ultrazvuk, pH prostředí, teplota nebo složení materiálu. Současně se pracuje na vývoji metod založených na nanomateriálech, které sníží toxicitu chemoterapeutik a zvýší jejich celkovou účinnost. Ve výzkumných centrech Washingtonské univerzity (Centers for Cancer Nanotechnology Excellence, The Center for Multiple Myeloma Nanotherapy at Washington University) je vyvíjena strategie pro fotodynamickou terapii, která minimalizuje toxicitu. Toxicita v současné době omezuje účinnost chemoterapie u pacientů s mnohočetným myelomem. Tato strategie je navržena pro použití v kostní dřeni, která je normálně nepřístupná pro externí zdroje záření.

## 5.3 Imunoterapie s využitím nanočástic (Nano-enabled Immunotherapy)

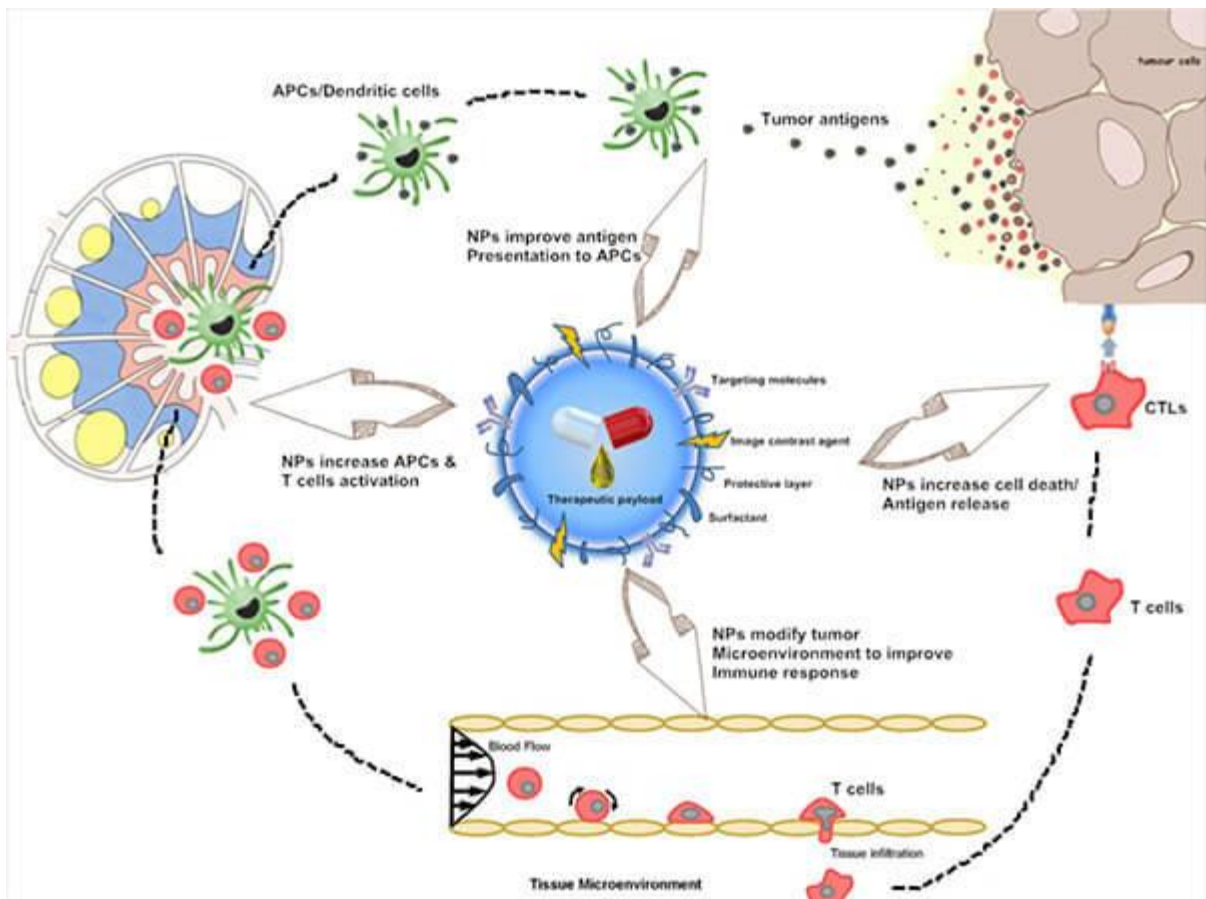
Imunoterapie je nová slibná cesta v léčbě rakoviny zahrnující řadu přístupů, včetně inhibice kontrolního bodu a buněčných terapií. Přestože výsledky pacientů byly uspokojivé, pouze malá část pacientů, která začala být léčena na podskupiny rakovin, získala trvalé reakce na tyto terapie. Rozšíření výhod imunoterapie vyžaduje větší porozumění interakcí imunitního systému ve vztahu nádor-hostitel.





Obrázek č.6: Obrázek skenovacího elektronového mikroskopu ukazuje dendritické buňky, které jsou uměle zabarvené zelenou interagujících s T lymfocyty, které jsou zabarveny růžově. Dendritické buňky internalizují částice, zpracovávají antigeny a prezentují peptidy T lymfocytům pro řízení imunitní odpovědi. (převzato z [13])

Hledají se způsoby, jak v rámci bionanotechnologií provádět imunoterapii. To zahrnuje použití nanočástic pro dodávání imunostimulačních nebo imunomodulačních molekul v kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo jako pomocných látek pro jiné druhy imunoterapie. Samostatné nanočásticové vakcíny jsou navrženy k zvýšení dostatečné reakce T lymfocytů na likvidaci nádorů, a to za pomoci souběžného podávání antigenů a pomocných látek. Zahrnutí více antigenů slouží ke stimulaci vícečetných cílů v podobě dendritických buněk a kontinuálním uvolňováním antigenů pro dlouhodobou imunitní stimulaci. Molekulární blokátory, které jsou produkovány imunosupresivními faktory, mohou být také zapouzdřeny v nanočásticových vakcínách, aby se mohla změnit imunitní reakce nádorů a zlepšila se celková odezva na tuto léčbu. Tento přístup využívají v Nano Approaches to Modulate Host Cell Response for Cancer Therapy Center at UNC. Vědci v tomto centru zkoumají použití nanočástic k zachycení antigenů z nádorů po radioterapii s cílem vytvořit specifickou léčbu pro pacienty principiálně podobné struktury aktivující dendritické buňky, která je v současné době v počáteční fázi klinického výzkumu. Další využití nanotechnologií pro imunoterapii zahrnuje imunitní depoty umístěné dovnitř nebo do blízkosti tumoru in situ a umělé antigenové buňky. Tyto a další přístupy budou postupně zlepšovány tím, jak se budou prohlubovat znalosti onkologické imunoterapie.<sup>[13]</sup>

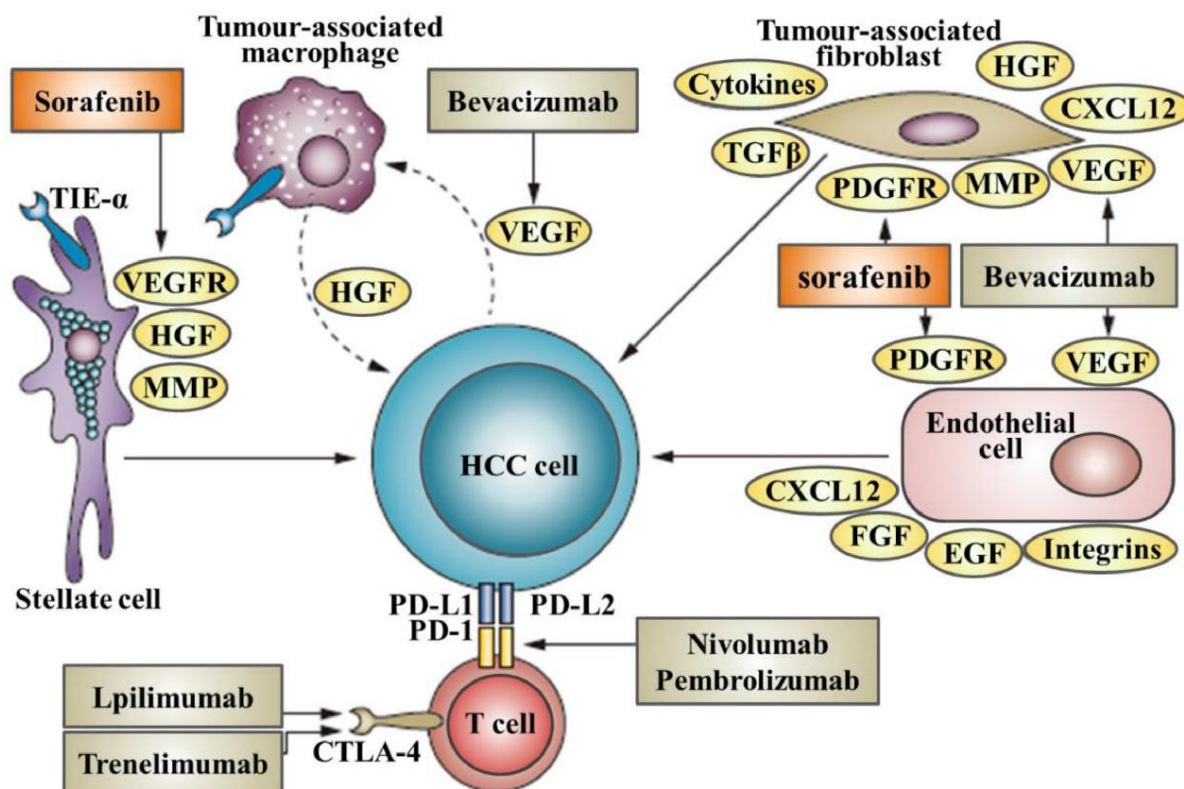


Obrázek č.7: Znárodnění složité cesty spojené s onkologickou imunoterapií. Nanočásticové nosiče mohou hrát roli na více místech během této cesty (převzato z [13])

#### 5.4 Využití nanočástic při léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC)

Hepatocelulární karcinom (dále HCC) je jeden z nejsmrtelnějších druhů rakovin, díky jeho opětovnému výskytu po chirurgickém zákroku, metastázování a heterogenitě. HCC se obvykle vyskytuje v ustáleném prostředí jaterní cirhózy, v důsledku endopatické a exopatické příčiny se liší v různých oblastech. Pokud je HCC diagnostikována včas obvykle je léčitelná chirurgickou resekci nebo transplantací jater. Jelikož je u většiny pacientů diagnostikována HCC až v pokročilém stádiu, jejich doba přežití je obecně kratší než jeden rok. Jednou z možných využití nanotechnologií při terapii HCC je cílené dodání chemoterapeutik, což si můžeme povšimnout na obrázku č.8. Protože HCC buňky procházejí fenotypovými a genetickými změnami v porovnání s jinými jaterními buňkami je cílení na HCC buňky pravděpodobnou cestou pro její léčbu. Pro nanočástice, micely, pasivní liposomy i liposomy s receptorem zprostředkovávajícím aktivní zaměření v HCC, byly prozkoumány různé strategie zaměřování a doručování. Za normálních okolností by mohly nanotechnologie zlepšit farmakokinetiku, biodistribuci, akumulaci cytotoxických látek v místě nádoru a zvýšit účinnost léčby prostřednictvím nanosystémů pro dodávání léčiv. Pro návrh účinných dodávacích nanosystémů je potřeba pečlivě zvážit rozložitelnost, oběh, metabolismus a rovnováhu mezi vedlejšími a léčebnými účinky. Postup HCC je doprovázen abnormální angiogenezí v různých

stádiích a etiologii. Molekuly související s angiogenezí, jako jsou VEGFR, RAF a EGFR, jsou díky této vlastnosti velmi užitečné cíle při vývoji selektivních terapeutik. Z tohoto důvodu jsou povrchové molekuly jaterních buněk včetně ASGPR a povrchových receptorů endocytických buněk vyjádřeny HCC buňkami, které se liší od ostatních tkání. Tyto specifické příbuzné genotypové a fenotypové změny byly použity pro cílenou diagnostiku a terapii HCC.



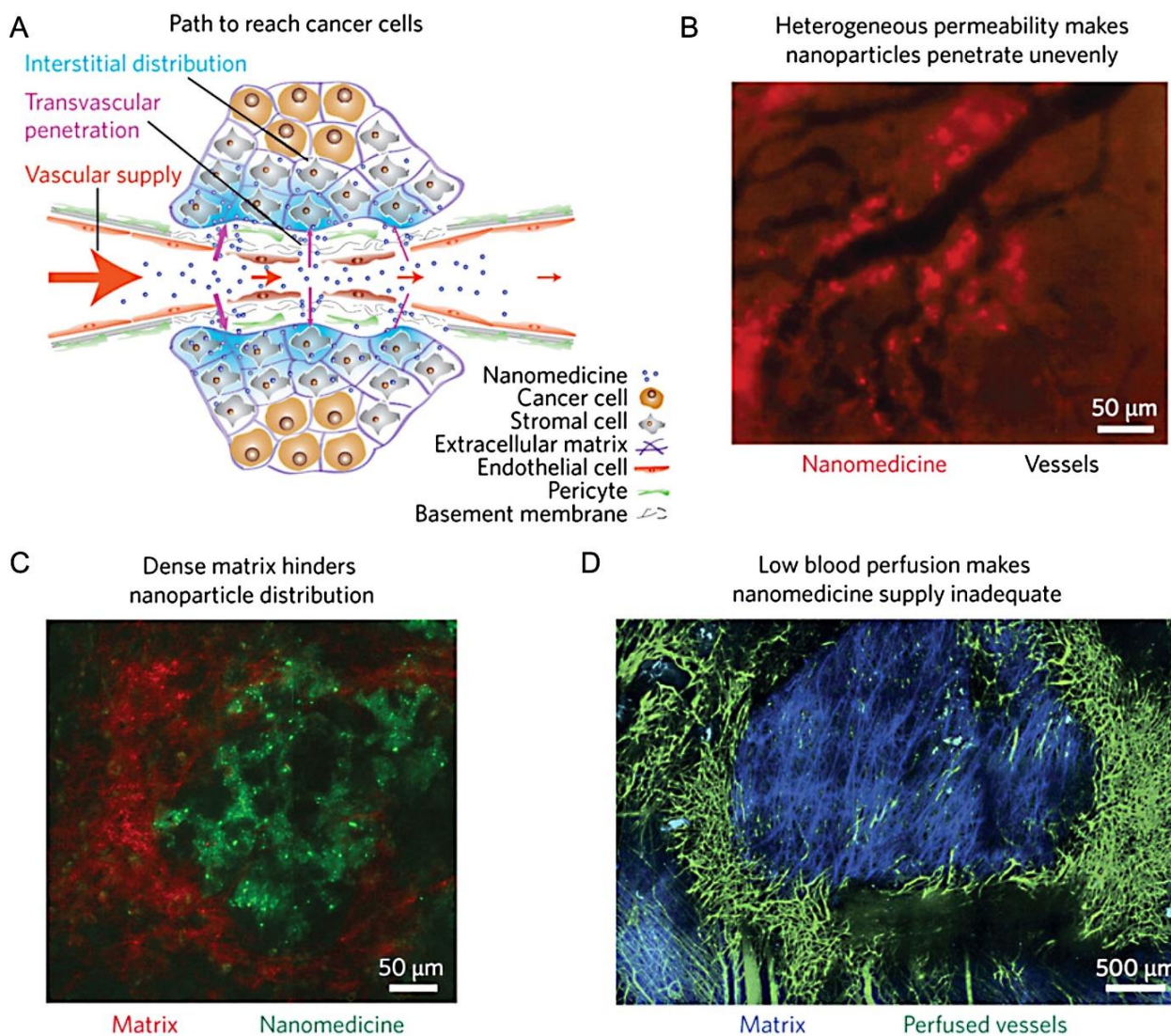
Obrázek č.8: diagram shrnující známe terapie pro léčbu HCC receptorů a buněčných umístění lék-cíl interakcí. (převzato z [15])

Pro terapii hepatocelulárního karcinomu se používá pasivní cílení nanotechnologií. V případě pasivního zacílení může nanomedicína dosáhnout k nádoru skrze netěsnou vaskulaturu nádorů, zvýšenou propustností a retenčním efektem. Nanočástice lze do konkrétních lokalit dodávat pasivním zacílením. Nanočástice podané nitrožilně jsou po pouhých několika minutách kvůli opsonizačnímu procesu vycitány játry. Dosud byly pro pasivní cílení nanočástic převážející léčiva v HCC používány podněty pH, enzymatické, redoxní, světelné a tepelné. V nedávné době byly vyvinuty nanosestavy založené na supramolekulárních komplexech neiontového amphiphiliccyclud dextrinu a sorafenibu jako účinných zbraní k ničení HCC buněk. Tyto sestavy vykazují velmi nízkou hemolytickou aktivitu a vysokou účinnost k inhibici růstu tří různých buněčných linií HCC, podobně jako volný sorafenib, což naznačuje, že preferenční akumulace nanoskupin in vivo může vést k lepší terapeutické účinnosti než u volného léčiva.<sup>[15]</sup>

## 5.5 Cílené využití nanotechnologií pro zobrazování rakoviny

Díky jedinečným materiálovým vlastnostem, které se objevují v nanoměřítku, poskytují nanočástice mnoho výhod a nové možnosti, jak řešit složitost rakoviny. V návaznosti na úspěchy nanoterapeutik byly vyvinuty kontrastní látky nanočástic pro širokou škálu zobrazovacích metod, například Výpočetní tomografii (CT), zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), pozitronovou emisní tomografií (PET), ultrazvuk a optické zobrazování. Přestože se v předklinickém vývoji nanočástice používají ve velkém měřítku, do reálného klinického využití se dostanou jen zřídka. Do dneška je neuspokojenou klinickou potřebou detekce časného vývoje nádoru na primárních a metastatických místech. Přesto se mohou nanočástice na klinice využívat díky jejich potenciálu přesného cílení na nádory. Návrh metodik, které by mohly dříve detekovat nádory, by mohly významně zlepšit následnou léčbu pacienta. Bylo prokázáno, že včasné zjištění rakoviny prsu zlepšuje přežití 5 let z 23% u rakoviny prsu v distanční fázi na 84% u rakoviny prsu v regionální fázi. Historicky je primárním způsobem cílení nanočástic na nádory EPR účinek. Ve své podstatě jde o pasivní extravazaci nanočástic z mikrocirkulace nádoru do intersticiálního prostoru nádoru. Na rozdíl od fyziologického stavu cévních struktur je jejich nádorový projev charakterizován nehomogenní vaskulární výstelkou (endotelem). Rychlost angiogeneze tumoru má za následek vznik mezer v rozmezí 100 až 1000 nm na šířku mezi pericytem a buňkami hladkého svalstva, což umožňuje průchod nanočásticím viz obrázek č.9. Problém u nanočástic nastává při extravaskulárním transportu, protože je nekonzistentní v celém nádoru. Výsledkem je, že zobrazovací činidla pro nanočástice nemusí zvýraznit celý nádor, což vede k podceňování šíření nádorů. Navíc je mikroprostředí primárního nádoru často velmi odlišné od prostředí ranného metastatického místa.



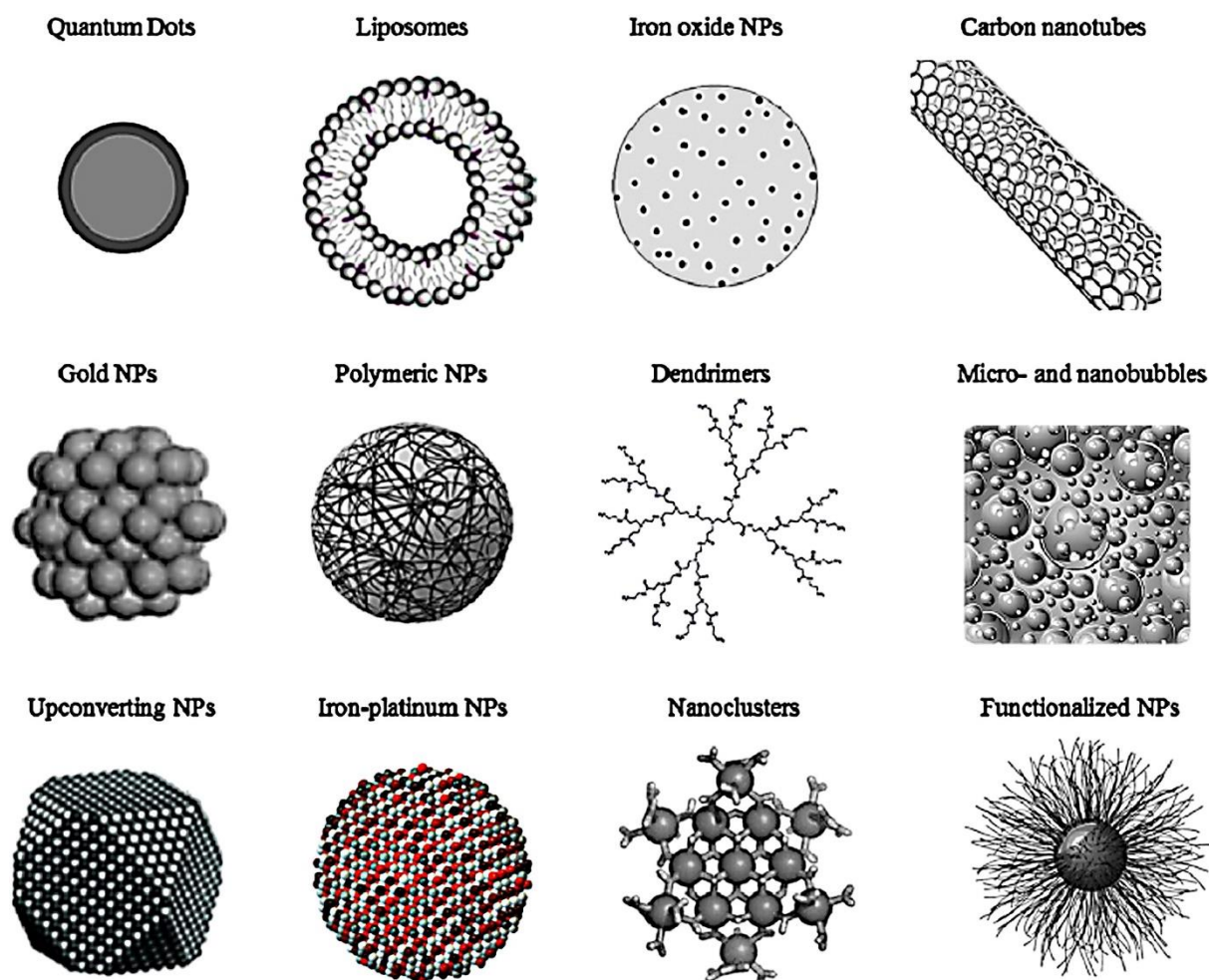


Obrázek č.9: Možnosti vstupu nanočástic do nádorových tkání. A) Ve zdravých cévách je cévní endothelium kontinuální a podporované pericyty, které jsou nepropustné pro nanočástice. U angiogenních nádorových cév není endotheliální stěna zcela vytvořena. V důsledku toho mají nanočástice schopnost vstoupit do intersticiálního prostoru nádoru. B) Rychlý nádor angiogeneze má za následek heterogenní vývoj cév, který vede k proměnlivé průchodnosti cév a nerovnoměrnému rozložení nanočástic. C) Kromě toho husté extracelulární matrice uvnitř nádoru brání nanočásticím v cestě daleko od původních krevních cév. D) Celkově je perfuze krve uvnitř nádoru nízká, což často omezuje ukládání nanočástic na periferii nádoru. (Převzato z [16])

### 5.5.1 Inženýrsky cílené aplikace nanotechnologií pro zobrazování rakoviny

Aby se zvýšila diagnostická přesnost zobrazovacího činidla za přítomnosti nanočástic, je nezbytné jej navrhnout takovým způsobem, který zajistí jeho maximální transport do rakovinné léze. Flexibilita designu je hlavní výhodou cílené technologie nanočástic. Velké množství materiálů, které zahrnují lipidy, kovy a polymery, umožňuje výrobu nanočástic pro mnoho klinických zobrazovacích modalit (např. CT, MRI a ultrazvuk) viz obrázek č.10. Přístupy nanofabrikace Top-down, jako je například replikace částic v nesmáčivých šablonách (PRINT)

a metoda dip-pen nanolitografie, produkují nanočástice se širokou škálou velikostí, tvarů a struktur z různých materiálů. Kromě toho existuje velké množství chemických látek, které umožňují konjugaci polymerů a ligandů k nanočásticím, což zlepšuje biologickou kompatibilitu a specifičnost cílení. Aby mohly být nanočástice schváleny FDA, musí být podrobeny přísnému předklinickému testování a validaci, které zahrnuje studie bezpečnosti a toxicity. Ve srovnání s nanočásticovými léčivými je zvažování bezpečnosti ještě důležitější u zobrazovacích činidel pro nanočástice, protože je lze podávat zdravým jedincům.



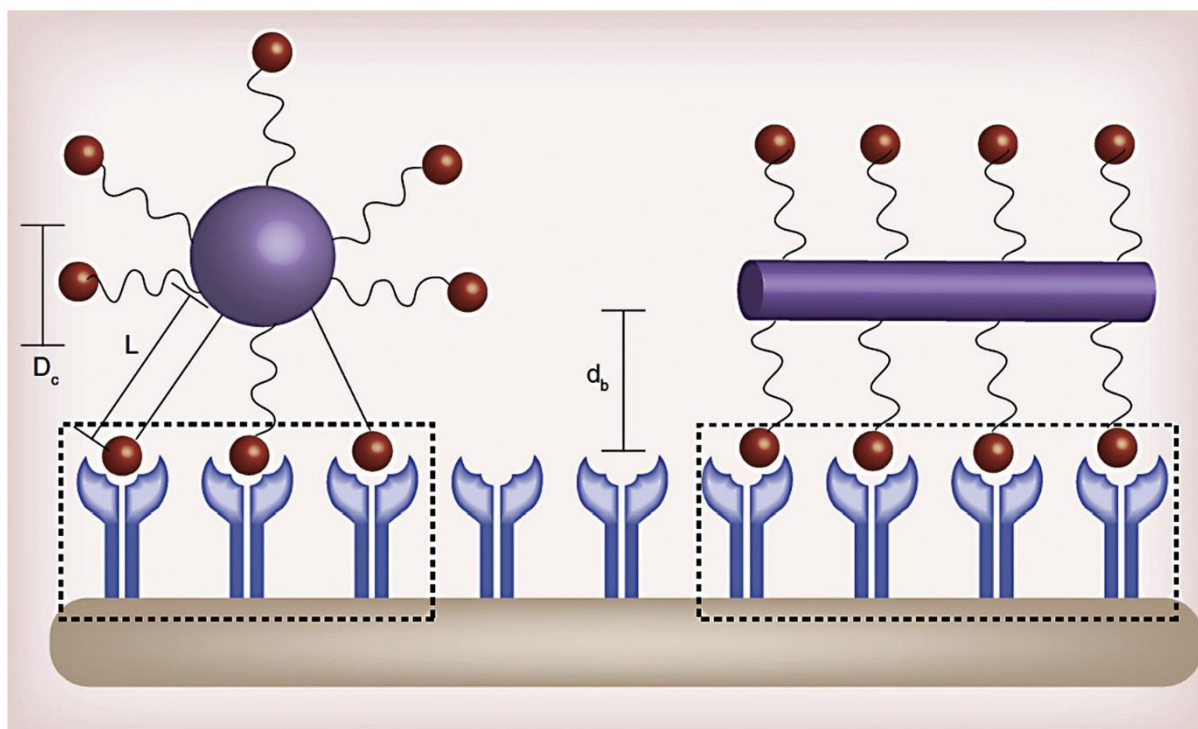
Obrázek č.10. Běžné nanočásticové platformy pro lékařské zobrazování. Kontrastní činidla mohou být vyvinuta jako diskrétní krystalické geometrie (koule, pruty, kostky atd.), Nebo mohou být začleněny do různých platforem nanočástic, jako jsou například zachyceny v dendrimerech, lipozomech, micelách, nebo naloženy do kapslí, jako jsou porézní nanočástice oxidu křemičitého. (převzato z [16])

Díky flexibilitě při výrobě nanočástic různých velikostí, tvarů a materiálů může být návrh nanočástic optimalizován tak, aby se maximálně zvýšila citlivost a specifičnost cílení na nádor. Doladěním velikosti, tvaru a povrchové „chemie“ nanočástic lze výrazně zlepšit její okrajovou a zaměřovací schopnost. Schopnost nanočástice dostat se z krevního oběhu a přesunout se na stěnu cévy (marginace), je nezbytným procesem k zaměřování nanočástic na

nádor. Pokud je omezen radiální pohyb nanočástic v cévách, omezí se i možnost vazebných interakcí mezi nanočásticemi a stěnami cév. Modifikace velikosti, tvaru a povrchové chemie nanočástic také ovlivňuje její vazebnou aviditu a internalizaci. Ideální kontrastní činidlo pro nanočástice cílené na nádor by bylo produkováno s následujícími charakteristikami: 1) vysoká míra marginalizace, 2) silná vazebná avidita k místům nádoru a 3) rychlá internalizace s cílovými buňkami. Vytvoření nanočástice se všemi těmito třemi charakteristikami je náročné; je tomu tak proto, že modifikace jednoho konstrukčního parametru nanočástic může zlepšit jednu nebo více z těchto charakteristik na úkor ostatních.

### 5.5.2 Cévní zaměřování

Přístup k navrhování zobrazovacích činidel (nanočástic) pro cílový objem hluboko ve tkáních tak, aby identifikovaly receptory rakovinných buněk v nádorovém intersticiu, je použitelný pouze tehdy, má-li nádor nadbytek hyperpermeovatelné vaskulatury. Naneštěstí časný vývoj nádoru na primárním nebo metastatickém místě postrádá propustnou vaskulaturu. Například mikrometastatické léze (včasné šíření rakovinných buněk) je obtížné cílit, protože postrádají netěsnou vaskulaturu pro cílení pasivními mechanismy. Je však velmi žádoucí zachytit časný vývoj rakoviny, protože včasné terapeutické intervence jsou mnohem účinnější proti nádorům v časném stádiu. Například mikrometastatická místa nadměrně vypuzují dostatek receptorů, které se obvykle nenacházejí ve zdravé tkáni. V metastatickém výklenku jsou selektiny (např. P-selektin, e-selektin) a další adhezivní molekuly (např. ICAM1, vCAM1, avp3 integrin) nadměrně exprimované na stěně cévy, které jsou hlavním cílem pro nanočástice, které zvýší kontrast při zobrazování. Máme k dispozici hned několik způsobů, jak zvýšit cévní cílení nanočásticového zobrazovacího činidla a přesnost pro včasnou detekci malých lézí. Návrh nanočástice s asymetrií zlepší její marginalizaci, což je nezbytné pro interakci nanočástice s receptory stěny cév. Použití nanočástice ve tvaru oblaku, která má vyšší AFAC (viz obrázek č. 11), může také zvýšit vazebnou aviditu. Například nanočástice oxidu železa ve tvaru řetězce zaměřené na  $\alpha v\beta 3$  integrin se vázaly s 2,9násobně vyšší aviditou než sférický protějšek zaměřený na stejný receptor v mikrofluidním kanálu. In vivo testování vedlo k cílení nanořetězce oxidu železa na integrin  $\alpha v\beta 3$  k desetinasobně vyššímu ukládání v místě metastázy než u jeho sférických protějšků. Předpokládá se také, že flexibilita nanořetězce zlepšuje jeho schopnost vázat se na cévní lůžko. Kritickým parametrem k optimalizaci je také hustota ligandu, závislá na velikosti a tvaru nanočástic. V krevních cévách je to nesmírně důležité, protože se nanočástice budou vystaveny třecí síle, která by potenciálně mohla vést k oddělení částic z receptorového místa.



Obrázek č.11: Vliv tvaru na aviditu vázání nanočástic. Tvar, délka ligandu a flexibilita polymeru hrají roli v aktivní frakční oblasti nano-nosiče (AFAC). (převzato z [16])

Cílená nanočásticová zobrazovací čidla poskytují nové modely v zobrazování rakoviny, které přesahují anatomickou charakterizaci, což umožňuje včasnou detekci rakoviny a sledování léčby na molekulární a buněčné úrovni. Z hlediska vývoje mohou být cílená nanočásticová čidla pro použití při zobrazování rakoviny rozdělena do dvou kategorií: látky zaměřující vaskulární cílení a látky zaměřující se na rakovinné buňky. Kromě toho byly vyvinuty cílené látky založené na různých platformách nanočástic pro použití s několika zobrazovacími modalitami, jak je uvedeno v tabulce č.1.<sup>[16]</sup>

Tabulka č.2: Souhrn platform nanočástic používaných pro vývoj cílených zobrazovacích čidel. Převzato z [16][18][20]

Zobrazovací modalita	Platforma nanočástic	Typ	Cíl
Výpočetní tomografie	Zlaté nanosféry	Protilátka	Her2
			CD4
			EGFR
		Peptid	GRP receptor
		Aptamer	PSMA

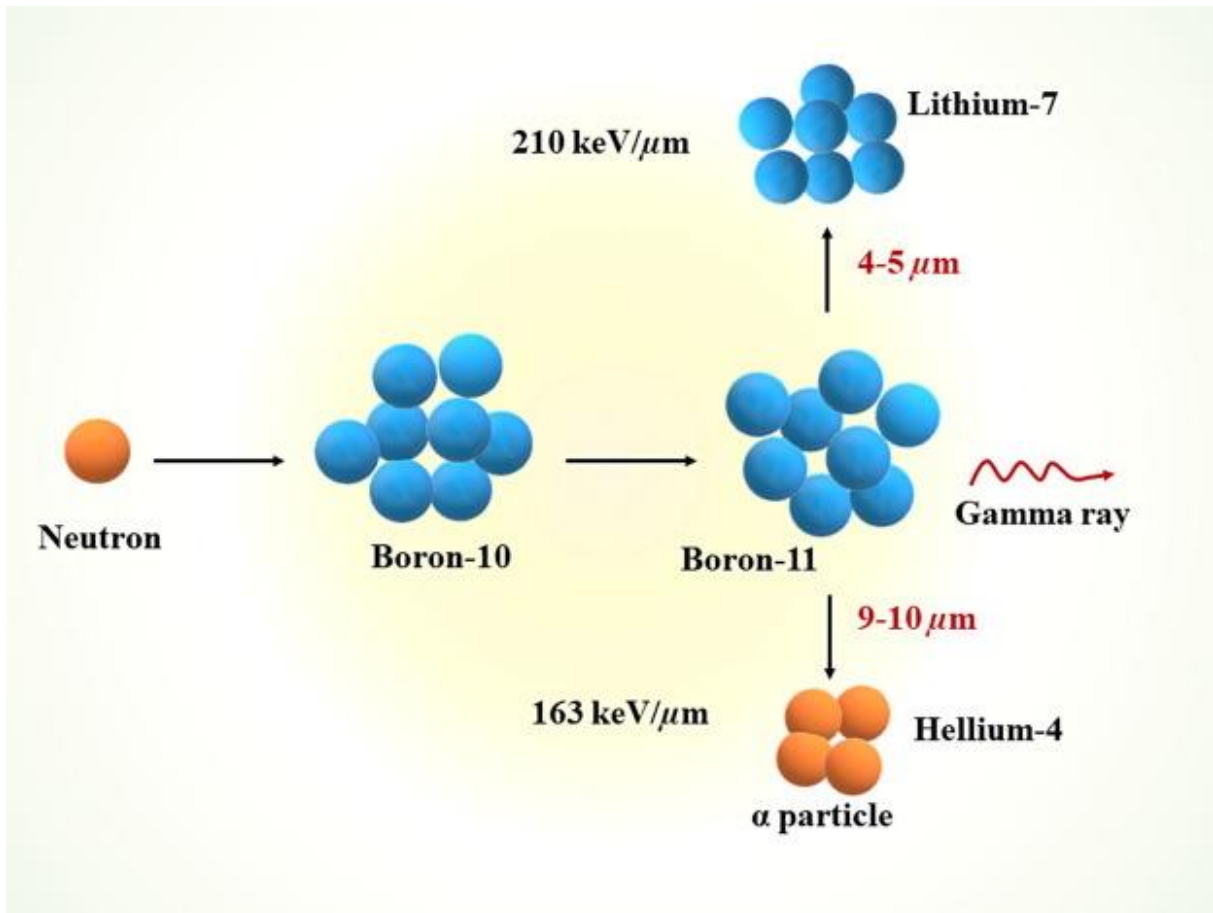


Zobrazovací modalita	Platforma nanočástic	Typ	Cíl	
Ultrazvuk	Gold nanorods	Protilátka	A9 protilátka	
	Dendrimer (zlato)	Malá molekula	FA receptor Trombus	
	Nanočástice Bismuthu	Protein	Trombus	
	Mikrobubliny	Peptid	Integrin VEGF/KDR	
MRI	Nanořetěz oxidu železa	Protilátka	Integrin Integrin/VEGF	
		Peptid	Integrin	
	nanočástice oxidu železa	Peptid	Integrin uPA receptor EDB	
		protilátka	Chemokine receptor VEGF	
	Kapsle (oxidu železa)	Protein	Transferrin receptor	
		Peptid	Integrin	
		Na lipidové bázi (gadolinium)	Peptid	Integrin Integrin/galectin-1
			protilátka	ICAM-1 CD105
			Malá molekula	FA receptor

Zobrazovací modalita	Platforma nanočástic	Typ	Cíl
Nukleární zobrazování	Nanočástice perfluorouhlovodíků	Rozmanitý	Rozmanitý
		Peptid	Integrin
		protilátka	Integrin
	LipoCEST	Peptid	Integrin
	Dendrimery (Gd)	Malá molekula	FA receptor
	Nanočástice zlata ( <sup>64</sup> Cu)	Peptid	Integrin
	Nanočástice zlata ( <sup>125</sup> I)	Peptid	Integrin
Optické zobrazování	Nanočástice křemíku ( <sup>64</sup> Cu)	protilátka	CD105
	Lipid-based ( <sup>111</sup> In)		Integrin
	Nanočástice zlata	protilátka	EGFR
	Gold nanoshells	protilátka	Her2
	Gold nanorods	protilátka	EGFR
	Nanokrystaly vzácných zemin	Malá molekula	FA receptor
	NIR dye encapsulation	protilátka	Her2
	Dendrimery (NIR obarveny)	Peptid	MMPs
	nanočástice oxidu železa značené NIR	protilátka	Her2
	Kvantové tečky	Peptid	Integrin
Multimodální zobrazování		protilátka	EGFR
	SPECT-MRI	Peptid	Integrin
	PET-MR	Peptid	Integrin
	optický MR	Peptid	CPP

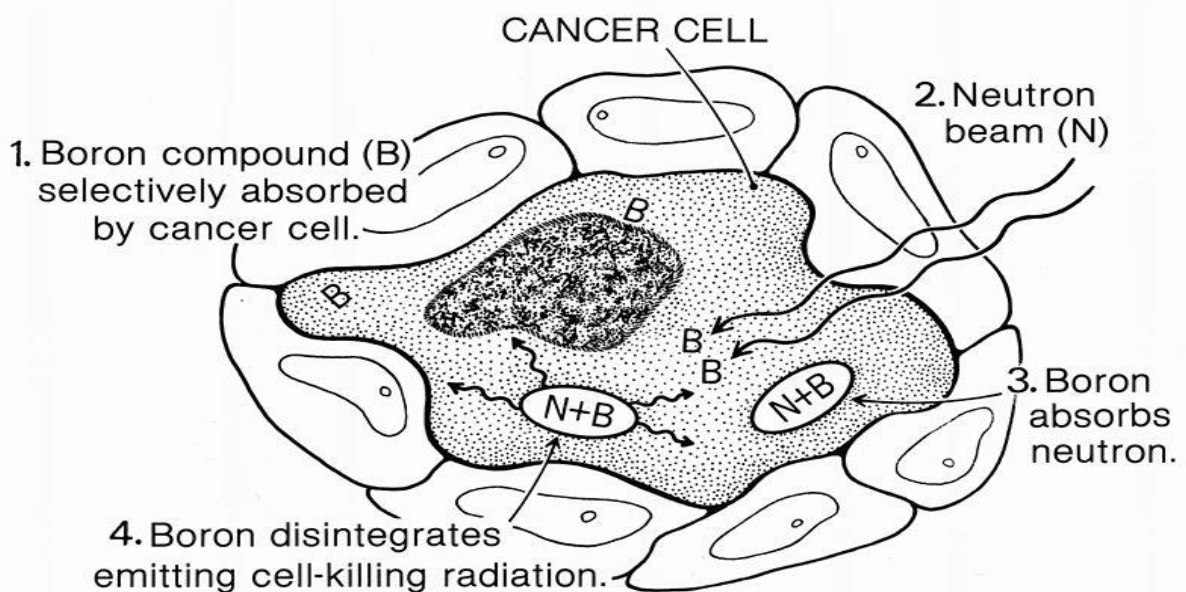
## 5.6 BNCT metoda

Nejdříve si řekneme, co to BNCT metoda je. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) je typ radioterapie, která má potenciál stát se významnou léčbou v oblasti onkologických onemocnění. BNCT charakterizujeme pomocí štěpné reakce a štěpení neutronů, ke kterému dochází, když je stabilní izotop boru ( $^{10}\text{B}$ ) vyzařován nízkoenergetickými (0,025 eV) termálními neutrony nebo epitermálními neutrony (10 000 eV), které se stanou termalizovanými v okamžiku průniku tkáni. Vysoce energetický neutronový paprsek umožňuje pronikání skrze tlusté tkáně a lebky, což je rozhodující faktor pro úspěch BNCT. Na odezvu neutronového zachycení  $^{10}\text{B}$  se následný nestabilní izotop  $^{11}\text{B}$  podléhající jaderné štěpné reakci ( $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ ) za vzniku alfa částic ( $^4\text{He}$ ), ( $^7\text{Li}$ ) iontů a gama záření 2,31 MeV nebo 2,79 MeV. Rozsah narušení buněk je omezen délkou dráhy výše uvedených molekul pro přenos podélné (není to náhodou translační) energie, charakteristicky 4–10  $\mu\text{m}$ , což v důsledku znamená, že jejich ukládání energie se omezuje pouze na jednotlivé buňky, viz obrázek č. 12,13. Pomocí BNCT metody je možno selektivně poškodit jednotlivé nádorové buňky, které absorbují dostatečné množství  $^{10}\text{B}$  pomocí ozáření z jaderného štěpení, a současně šetří okolní zdravé buňky. Konkrétně je BNCT spouštěn za pomoci nízkoenergetického tepelného neutronového paprsku, který je odlišný od konvenčních vysokoenergetických rentgenových paprsků nebo částic gama. Ty se obvykle používají při terapii ionizujícím zářením, čímž je zajištěna regionální selektivitu terapie zářením a tím i menší poškození sousední zdravé tkáně. Navíc díky tomu, že je neutronový paprsek neionizující, tak je jaderným štěpením likvidována tkáň, kde záření působí izotop boru  $^{10}\text{B}$ .<sup>[21][22]</sup>



Obrázek č.12: Schéma BNCT metody převzato z [21]

## Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)



Obrázek č.13: Ilustrace BNCT terapie. Převzato z [22]

### 5.6.1 Klinické studie BNCT

V tomto přehledu se zaměříme hlavně na klinické studie BNCT v letech 1999–2017. Princip reakce neutronového záchytu byl poprvé diskutován již v roce 1936<sup>[25]</sup>. V roce 1951 byly zahájeny první klinické studie na institutu “Brookhaven Graphite Research Reactor“ a bylo provedeno u pacientů s onemocněním Glioblastoma multiforme pomocí boru. Počet klinických studií se od roku 1999 výrazně zvýšil. Níže je uveden přehled nejvýznamnějších aplikací BNCT do roku 2017.<sup>[21]</sup>

Tabulka č.3: Přehled klinických aplikací BNCT od roku 1951

<b>Typ nádoru</b>	<b>Typ nosiče</b>	<b>Země (oblast)</b>	<b>Datum léčby</b>
Glioblastom	bor	USA	1951–1953
Glioblastom	p-carboxy derivative of phenylboronic acid	USA	1959–1961
Glioblastom	BPA	Finsko	1999–2001
Glioblastoma multiforme	BSH	Česká republika	2000–2002
Glioblastoma multiforme	BPA	Švédsko	2001–2003
Glioblastoma multiforme	BPA-fruktóza	Švédsko	2000–2003
maligní gliomy	BPA a BSH	Japonsko	2002–2003
maligní gliomy	BSH	Japonsko	2004
maligní gliomy	BPA- fruktóza	Finsko	2001–2008
opakující se maligní gliomy	BPA	Japonsko	2002–2007
meningiomy	BPA a BSH	Japonsko	2005–2006
Hlava a krk	BPA a BSH	Evropa	2004–2007
Hlava a krk		Japonsko	2008
Hlava a krk	BPA	Finsko	2011

<b>Typ nádoru</b>	<b>Typ nosiče</b>	<b>Země (oblast)</b>	<b>Datum léčby</b>
Hlava a krk	BPA	Taiwan	2010–2011, 2016
melanom	BPA	Japonsko	1987
melanom	BPA	Argentina	2003–2007
jaterní metastáza u kolorektálního karcinomu	BPA a BSH	Německo	2006–2007
Hepatocelulární karcinom	BSH	Japonsko	2011
Rakovina plic		Čína	2017
Extramamární Pagetova choroba	BPA-fruktóza	Japonsko	2005–2014

Doposud bylo vyvinuto a vyhodnoceno mnoho nových činidel dodávajících bor v modelech buněk a na myších. Bohužel stále chybí komplexní přezkoumání této oblasti. Z tohoto důvodu je kritická revize různých strategií ke zlepšení dodání boru v BNCT zejména z pohledu chemiků a lékařů nukleární medicíny. Dále je důležitá důkladná analýza základních vlastností těchto látek, včetně jejich výhod a nedostatků, což je nezbytné pro usnadnění rozvoje BNCT.

## 6. Závěr

V této bakalářské práci byl sepsán letmý průřez historickými milníky nanotechnologií a bylo poukázáno na některé aplikace nanotechnologií v průmyslu. Následně bylo okrajově poukázáno na aplikaci bionanotechnologií v oblasti senzorů a jejich možné využití v onkologické diagnostice. Z obecného hlediska bylo shrnuto využití nanotechnologií v medicíně. Kvůli obrovskému množství informací byla oblast zaměřena hlavně na definování nanomedicíny, cílené distribuci léčiv, čištění krve, tkáňovému inženýrství a biomedicínské aplikaci nanobiosenzorů. Také byly shrnuty metody zaměřující se na terapii maligních onemocnění. Jednou z nejvýznamnějších metod je BNCT metoda, které byla věnována podkapitola. Hlavní důraz byl kladen na diagnostiku onemocnění za pomoci nanočástic a následné doručení léčiv do postiženého místa. Dále bylo poukázáno na využití nanočástic při imunoterapii a léčbě hepatocelulárního karcinomu za pomoci nanočástic. V této práci bylo poukázáno na široké spektrum aplikací nanotechnologií v medicíně. Ze zjištěných poznatků lze usoudit, že nanotechnologie mají obrovský potenciál v léčbě maligních onemocnění. Doposud nebyla zjištěna všechna rizika nanočástic, tudíž se metody využívající nanočástice v klinickém sektoru schvalují velmi pomalu. Pokud se prokáží nežádoucí účinky nanočástic a aspoň z části se je podaří eliminovat, tak by v následujících letech mohly terapie založené na nanočásticích převzít vedení v onkologických terapiích.

Nejslibnější možnou cestou při terapii maligních onemocnění by mohla být léčba za pomoci imunoterapie s využitím nanočástic. Tato metoda má teoreticky nejvyšší účinnost a je nejvíce kompatibilní s lidským tělem, problém nastává v tom, že tato metoda ještě není dostatečně prozkoumána a může představovat nepřehledné množství rizik. V průběhu několika let by mohly být i první klinické testy, které buď potvrdí nebo vyvrátí reálnou účinnost této metody. Metoda, která se využívala a stále využívá v klinické aplikaci je BNCT metoda. Tato metoda je využívána k selektivnímu poškozování nádorových buněk. Terapie s využitím nanotechnologií zatím nejsou využívány v takové míře, jako ostatní chemoterapeutické metody z důvodu neznalosti všech možných rizik, které mohou nanočástice na lidské tělo mít.

## 7. Seznam použité literatury

### 7.1 Elektronické zdroje

- [1] Pleskač, Matěj. „Historie a současnost nanotechnologie". Nanoprotech, 22. březen 2016. <https://www.nanoprotech.cz/historie-a-soucasnost-nanotechnologie/>.
- [2] Nanotechnologie, nanočástice a nanomateriály. „Definice nanotechnologie", 3. prosinec 2013. <http://www.nanocastice.cz/definice-nanotechnologie/>.
- [3] Nanowerk. „Metric Prefixes Table Chart - the scale of things from yocto to yotta". Viděno 15. duben 2020. [https://www.nanowerk.com/metric\\_prefixes\\_table.php](https://www.nanowerk.com/metric_prefixes_table.php).
- [4] Nanotechnologie, nanočástice a nanomateriály. „Využití nanočástic", 3. prosinec 2013. <http://www.nanocastice.cz/vyuziti-nanocastic/>.
- [6] Nanowerk. „Nanotechnology - Definition and Introduction. What is nanotechnology?" Viděno 15. duben 2020. [https://www.nanowerk.com/nanotechnology/introduction/introduction\\_to\\_nanotechnology\\_1.php](https://www.nanowerk.com/nanotechnology/introduction/introduction_to_nanotechnology_1.php)
- [7] Králová, Magda. „Richard Feynman | Eduportál Techmania". Viděno 15. duben 2020. <https://edu.techmania.cz/cs/encyklopedie/vedec/1140/feynman>.
- [8] „What Is Nanomedicine? : Center for Nanomedicine". Viděno 15. duben 2020. <https://cnm-hopkins.org/what-is-nanomedicine/>.
- [9] „Nanomedicine". In *Wikipedia*, 13. duben 2020. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nanomedicine&oldid=950653774>.
- [10] „Laboratorní diagnostika : CZEDMA". Viděno 15. duben 2020. <https://www.czedma.cz/laboratorni-diagnostika.html>.
- [11] „*In Vitro*". In *Wikipedia*, 3. duben 2020. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=In\\_vitro&oldid=948918408](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=In_vitro&oldid=948918408).
- [12] Malik, Parth, Varun Katyal, Vibhuti Malik, Archana Asatkar, Gajendra Inwati, a Tapan K. Mukherjee. „Nanobiosensors: Concepts and Variations". Research article. International Scholarly Research Notices, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/327435>.
- [13] National Cancer Institute. „Nanotechnology Cancer Therapy and Treatment". CgvArticle, 8. srpen 2017. <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/treatment>.
- [14] Budil, Ivo, a Petr Klusoň. *Počátky nanotechnologií*, Viděno 15. duben 2020. <http://www.rozhlas.cz/vedaarchiv/portal/zprava/170440>.
- [15] *Cancer nanotechnology: Enhancing tumor cell response to chemotherapy for hepatocellular carcinoma therapy* [online]. [cit. 2020-03-19]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087618309863>



- [16] Toy, Randall, Lisa Bauer, Christopher Hoimes, Ketan B. Ghaghada, a Efstathios Karathanasis. „Targeted Nanotechnology for Cancer Imaging". *Advanced Drug Delivery Reviews*, Targeted imaging, 76 (30. září 2014): 79–97. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.002>.
- [17] Klochkov, Sergey G., Margarita E. Neganova, Vladimir N. Nikolenko, Kuo Chen, Siva G. Somasundaram, Cecil E. Kirkland, a Gjumrakch Aliev. „Implications of Nanotechnology for the Treatment of Cancer: Recent Advances". *Seminars in Cancer Biology*, 22. srpen 2019. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2019.08.028>.
- [18] Goel, Shreya, Christopher G. England, Feng Chen, a Weibo Cai. „Positron Emission Tomography and Nanotechnology: A Dynamic Duo for Cancer Theranostics". *Advanced Drug Delivery Reviews*, Molecular Imaging for Precision Medicine, 113 (1. duben 2017): 157–76. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.08.001>.
- [19] Hájková, Zdeňka, a Alexandra Hroncová. „Po stopách dávných". Viděno 15. duben 2020. <https://www.prirodovedci.cz/chemik/clanky/po-stopach-davnych-nanotechnologu>.
- [20] Zhou, Xiaohan, Kun Shi, Ying Hao, Chengli Yang, Ruoyu Zha, Cheng Yi, a Zhiyong Qian. „Advances in Nanotechnology-Based Delivery Systems for EGFR Tyrosine Kinases Inhibitors in Cancer Therapy". *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 15, č. 1 (1. leden 2020): 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.06.001>.
- [21] Hu, Kuan, Zhimin Yang, Lingling Zhang, Lin Xie, Lu Wang, Hao Xu, Lee Josephson, Steven H. Liang, a Ming-Rong Zhang. „Boron Agents for Neutron Capture Therapy". *Coordination Chemistry Reviews* 405 (15. únor 2020): 213139. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213139>.
- [22] SR, MEFANET, síť lékařských fakult ČR a. „Záchytová neutronová terapie – WikiSkripta". Viděno 15. duben 2020. [https://www.wikiskripta.eu/w/Z%C3%A1chytov%C3%A1\\_neutronov%C3%A1\\_terapie](https://www.wikiskripta.eu/w/Z%C3%A1chytov%C3%A1_neutronov%C3%A1_terapie).
- [25] Taghavi, Sahar, Khalil Abnous, Seyed Mohammad Taghdisi, Mohammad Ramezani, a Mona Alibolandi. „Hybrid Carbon-Based Materials for Gene Delivery in Cancer Therapy". *Journal of Controlled Release* 318 (1. únor 2020): 158–75. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.030>.
- [26] Grohová, S. „2\_Využití nanomateriálů ve vybraných průmyslových odvětvích (Grohová S.)". *Státní zdravotní ústav, Praha*, 21. červen 2011, 11.
- [27] „Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs". Viděno 15. duben 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- [28] Regionální centrum pokročilých technologií a. „Čištění pitné vody a povrchových vod". *Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů* (blog). Viděno 15. duben 2020. <https://www.rcptm.com/cs/business/technologies-for-commercialization/surface-and-drinking-water-treatment/>.
- [29] Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů, *Nanotechnologie v analytické chemii*. 2014. Viděno 19. duben 2020. [https://www.rcptm.com/RCPTM\\_2014\\_CZ.pdf](https://www.rcptm.com/RCPTM_2014_CZ.pdf).

## 7.2 Knižní zdroje

[23] ISO. *Nanotechnologies — Vocabulary — Part 1: Core terms*. 2015-12. ISO/TS 80004-1:2015.

[24] ISO. *Nanotechnologies — Vocabulary — Part 2: Nano-objects*, 2015-06. ISO/TS 80004-2:2015.