

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Eliška Kohoutová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Interakce nanomateriálů s nádorovou tkání

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Kohoutová**  
Osobní číslo: **C17176**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Interakce nanomateriálů s nádorovou tkání**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

Vypracujte řešení z odborné literatury o použití nanomateriálů (nanočástic) v onkologii, zaměřte se na:

- mechanismy cíleného působení částic s ligandy nebo bez ve vybrané nádorové tkáni,
- imunitní reakce a interakce,
- materiály a struktury nanočástic, nanomateriálů,
- ligandy nanočástic, použití magnetických částic.

Práci doplňte o stručný přehled typů nádorů (solidní, diseminované, primární, metastázy...) a současné přístupy k léčbě nádorů.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.  
Rozsah grafických prací: dle potřeby  
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Marcela Slováková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: 20. prosince 2019  
Termín odevzdání bakalářské práce: 3. července 2020

L.S.

---

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

---

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Práci s názvem Interakce nanomateriálů s nádorovou tkání jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 16. 7. 2021

Eliška Kohoutová

## Poděkování

Ráda bych ze srdce poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Marcele Slovákové Ph.D. za poskytnutí odborných rad a cenných připomínek a také především za pochopení, čas a trpělivost. Dále bych velice ráda poděkovala své rodině, kamarádům a všem, kteří mě trpělivě podporovali a motivovali. Děkuji.

## NÁZEV

Interakce nanomateriálů s nádorovou tkání

## ANOTACE

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo studium principu interakce nanomateriálů s nádorovou tkání. Práce se zaměřila především na plicní tumorovou tkáň. V první části jsou obecně popsány typy onemocnění rakoviny plic. Práce přináší informace o nanomateriálech používaných v onkologii, jejich vlastnostech a použití. Poslední část práce popisuje interakci nanomateriálů s nádorovou tkání.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Nanomateriály, rakovina, nanočástice, rakovina plic

## TITLE

Interaction of nanomaterials with tumor tissue

## ANNOTATION

The main aim of this bachelor's thesis was to study the principle of interaction of nanomaterials with tumor tissue. The thesis focused mainly on lung tumor tissue. The first part generally describes the types about lung cancer. The thesis provides information about nanomaterials used in oncology, their properties and uses. The last part of the thesis describes the interaction of nanomaterials with tumor tissue.

## KEYWORDS

Nanomaterials, cancer, nanoparticle, lung cancer

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK .....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....	11
ÚVOD .....	12
1 Rakovina plic .....	14
1.2 Typy karcinomu .....	14
1.2.1 Nemalobuněčný karcinom plic.....	14
1.2.2 Malobuněčný karcinom plic.....	15
1.3 Rizikové faktory.....	15
1.4 Příznaky .....	16
1.5 Diagnostika .....	17
1.6 Léčba.....	18
1.7 Reakce imunitního systému a možnosti ovlivnění.....	19
2 Nanomateriály v onkologii.....	23
2.1 Vlastnosti nanomateriálů.....	24
2.2 Typy nanočástic .....	25
2.2.1 Nanočástice konjugované s proteinem.....	25
2.2.2 Lipozomální nanočástice.....	25
2.2.3 Polymerní a biopolymerní nanočástice .....	25
2.2.4 Dendrimery .....	27
2.2.5 Hydrogel.....	28
2.2.6 Zlaté nanočástice.....	28
2.2.7 Uhlíkové nanotrubičky .....	29
2.2.8 Nanočástice stříbra .....	29
2.3 Cílení nanočástic .....	30
2.4 Imunotoxicita .....	30
2.4.1 Oponizace částic.....	32
2.4.2 Hemolýza .....	34
2.5 Ovlivnění imunitního systému .....	35
2.6 Léčba pomocí nanomateriálů.....	36
2.7.1 Retikuloendoteliální systém.....	38
2.7.2 Renální systém .....	38
2.7.3 Hematoencefalická bariéra.....	39
3 Interakce nanočástic s nádorovou tkání .....	40
3.1 Formy podání nanočástic .....	40



3.2 Nanočástice po vstupu do těla.....	41
3.3 Interakce cílených nanočástic v krvi.....	43
3.4 Interakce zlatých nanočástic s nádorovou tkání.....	44
3.5 Interakce uhlíkových nanotrubic s nádorovou tkání.....	44
3.6 Interakce biomolekul s nádorovou tkání.....	44
3.6.1 Polysacharidy.....	45
3.6.2 Nukleové kyseliny.....	46
3.6.3 Peptidy.....	47
4 ZÁVĚR.....	48
5 POUŽITÁ LITERATURA.....	49

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Znázornění využití teranostických nástrojů pro cílené zobrazování a terapii nádoru plic. Převzato a upraveno podle [179]. .....	22
Obrázek 2 Schéma vybraných nosičů na bázi nanočástic: lipozomy, magnetizovatelné částice, apoferitin, uhlíkové nanomateriály (A – nanotrubičky, B – fullereny, C – grafen), virové vektory. Převzato a upraveno podle [180]. .....	26
Obrázek 3 Strukturní vzorce biokompatibilních polymerů vhodných pro nanotechnologické aplikace nádorů plic. Převzato a upraveno podle [179]. .....	27

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALK	anaplastická lymfomkináza
APC	antigen prezentující buňky
CEA	karcioembryonální antigen
CTC	cirkulující nádorové buňky
CTL	cytotoxický T lymfocyt
CTLA	cytotoxický T lymfocyt antigen
DFT	teorie funkční hustoty
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GNP	zlaté nanočástice
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
MPS	mononukleární fagocytární systém
NSE	antigen neuronově specifické endolázy
NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic
PD-1	programovaná buněčná smrt
PEG	polyethylenglykol
PLGA	kopolymer kyseliny mléčné
RES	retikuloendoteliální systém
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	reaktivní formy kyslíku
RTG	rentgen
SBRT	stereotaktická tělesná radiová terapie
SCLC	malobuněčný karcinom plic
SPIO	superparamagnetický oxid železa

## ÚVOD

S rakovinou se setkává v dnešním světě čím dál více lidí. Mezi jedny z nejčastěji postižených tkání jsou plíce. Rakovina plic je onemocnění, které s sebou velmi často nese špatnou diagnózu. Díky dosavadním výzkumům se předpokládá, že počet lidí s rakovinou plic bude v příštích letech růst. Existuje široká škála metod pro diagnostiku a léčbu rakoviny plic, avšak často je tato nemoc diagnostikována příliš pozdě. Jedním z rizikových faktorů pro vznik rakoviny plic je kouření.

Veliká naděje se vkládá do nanomateriálů, které jsou svými vlastnostmi vhodné pro diagnostiku i léčbu onemocnění. Nanomateriály jsou vyráběné z různých druhů látek a jejich velkou výhodou je jejich variabilita a pestrost. Můžeme se setkat například se zlatými nanočásticemi, stříbrnými, uhlíkovými, polymerními, biopolymerními, s nanočásticemi konjugovanými proteinem, s nanočásticemi ve formě hydrogelu, nebo s dendrimery. Z biopolymerních látek se využívají například nanomateriály na bázi nukleových kyselin, peptidů, nebo polysacharidů. Každý typ je vhodný pro jiný typ léčby nebo diagnostiky. Například hydrogel se využívá pro svoji schopnost zadržovat vodu, uhlíkové nanotrubičky se osvědčily zejména pro zobrazovací diagnostiku růstu tumorové tkáně, v souvislosti se stříbrnými a zlatými nanočásticemi se zkoumá jejich biologická syntéza, což se jeví jako velká výhoda do budoucna. Dají se využít jako kontrastní látky, terapeutická činidla, fototermální terapeutika, nebo jako nosiče chemoterapeutických léčiv.

Jako u každé cizí látky, která je vpravována do těla, lze očekávat reakci imunitního systému. Výzkum, který se zabývá touto tematikou, se podrobně zaměřuje na toxicitu nanomateriálů, a jejich výhody a nevýhody při použití. Jejich výhodami jsou například možné tvarování, možnost volby velikosti nebo náboje a jejich možné cílení.

V této práci popisuji typy onemocnění rakoviny plic, rizikové faktory, příznaky, diagnostiku a léčbu rakoviny plic. Velikou roli hraje také reakce imunitního systému na nanomateriály. Pro použití materiálů v onkologii je důležité věnovat pozornost jejich vlastnostem jako je jejich velikost, afinita, náboj, tvar, nebo jejich případná toxicita. Zaměřila jsem se na interakce nanomateriálů s nádorovou tkání a také s nádorovou plicní tkání. Než se dostanou nanočástice do cílené nádorové tkáně musí v těle pacienta překonat několik překážek, jako jsou například biologické bariéry nebo překonání reakce proteinů ze séra, které se okolo nanočástic mohou shlukovat. Této situaci lze předejít například potažením nanočástic

polyethylenglykolem (PEG). Poté skrz kapiláry a póry v tumorové tkáni se dostanou až k buňkám nádoru, kam byly cílené.

# 1 Rakovina plic

Obecně onemocnění rakovinou je následkem nekontrolovatelného šíření dělení a růstem buněk [1]. Rakovina je považována za jedno z nejvíce globálních onemocnění a předpokládá se, že za dvacet let se zvýší počet nových případů o 70 % [2]. Rakovina plic je velmi závažné a náročné maligní onemocnění, na které zemře největší počet pacientů s diagnostikovanou rakovinou [3, 4]. Jedná se o nádor na plicní tkáni. Rakovina plic je jedním z nejčastější onkologických onemocnění společně s rakovinou prsu. Na celém světě zemře díky této nemoci asi 1,6 milionu obyvatel za rok [1, 5-7]. Pojem rakovina plic je bohužel spojen s velikou úmrtností. Mortalitu mají za následek časté relapsy rakoviny plic. I když celkové hledisko na relaps karcinomu plic analýzou celého genomu není známé, bylo prokázáno, že s relapsem rakoviny souvisí několik genů. Běžným postupem k nálezům mutací v celém genomu je sekvenční analýza. Některé studie poukázaly na různorodost mezi nádory primárními a nádory, které byly opakované a mezi nádory s metastázemi [8]. Dalším důvodem tak vysoké úmrtnosti na toto onemocnění také může být fakt, že se onemocnění diagnostikuje příliš pozdě. Pacienti s diagnostikovaným tumorem plic v pozdějším stádiu onemocnění mívají horší prognózu na přežití [9]. Plíce jsou také místem, kde se tvoří nejvíce nádorových metastáz a sekundárních nádorů [4]. Bohužel největší procento pacientů s rakovinou plic jsou pacienti ve vyšším věku. Tito pacienti, vzhledem k jejich věku, mají bohužel vyšší úmrtnost. U těchto pacientů jejich věk může komplikovat také jejich léčbu, jsou totiž daleko více náchylní například k negativním vedlejším komplikacím léčby. Lékaři tak musí být velice opatrní a předepisovat těmto pacientům co nejvíce vhodnou a pro tělo dobře snášející metodu léčby. Toto se týká pacientů, kterým je nad sedmdesát let [10].

U rakoviny plic můžeme hovořit o dvou podtypech této choroby. Jedná se o karcinom plic nemalobuněčný a karcinom plic malobuněčný [3, 5-8].

## 1.2 Typy karcinomu

### 1.2.1 Nemalobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný karcinom plic je nejvíce zastoupeným histologickým typem rakoviny plic. Z celkového počtu pacientů s rakovinou plic má přibližně 85 % pacientů právě nemalobuněčný karcinom plic. Nemalobuněčný karcinom má své další podtypy, a to

neskvamózní buněčný karcinom a spinocelulární karcinom. Nejčastěji se však můžeme setkat s adenokarcinomem. Anamnéza těchto pacientů obvykle obsahuje kouření cigaret, což je jeden z hlavních důvodů toho onemocnění. Procentuální zastoupení těchto pacientů však souvisí s pohlavím a v závislosti na zemi [11, 12]. V porovnání spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu, jsou na tom pacienti se spinocelulárním karcinomem hůře. Méně než 5 % těchto pacientů má šanci na více než pětileté přežití. U tohoto případu onemocnění je pro pacienta jako nejlepší léčba v první řadě chemoterapie s použitím platiny. V posledních letech se s ohledem na tento typ choroby zkoumá cílová léčba pomocí inhibitorů receptoru pro epidermální růstový faktor a anaplastickou lymfomkinázu (ALK) tyrosinkinázy, avšak tyto léčby nejsou tolik účinné jako právě chemoterapie na bázi platiny [10].

### 1.2.2 Malobuněčný karcinom plic

Karcinom plic malobuněčný se projevuje u 15 % pacientů s rakovinou plic. Pacienti s touto diagnózou nemají takovou pravděpodobnost přežití jako pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic. Co se týče léčby, tak zpočátku na nemalobuněčný karcinom dobře působí chemoterapie a radioterapie. Bohužel často se stává, že dojde k relapsu. Pacienti, kterým byl diagnostikován malobuněčný karcinom plic, tedy nemají příznivou prognózu a vyžadují daleko komplexnější formu léčby [13].

### 1.3 Rizikové faktory

Obecně rozdělujeme rizikové faktory do několika skupin. Jsou to kouř, biotické faktory, chemikálie a nemoci [12]. Veliký podíl na vzniku rakoviny plic může mít kouření cigaret. Kouření cigaret je v současné době jedním z největších rizik pro vznik rakoviny plic. V posledních letech však značně přibývá pacientů s rakovinou plic, kteří jsou nekuřáci. Avšak až 85 % pacientů, kterým byl diagnostikován karcinom plic, jsou kuřáci. Pacientům škodí nejen samotné kouření cigaret, ale také samotný kouř. V cigaretovém kouři se totiž nachází přes více než 60 známých karcinogenních látek. Některé tyto karcinogeny mohou ovlivňovat imunitní odpověď na tumorovou tkáň, a to tak, že imunitní odpověď potlačují. S kouřením cigaret se tak zvyšuje riziko onemocnění rakovinou plic. Lidé, kteří kouří, mají 6krát až 10krát vyšší

riziko onemocnění rakovinou plic [3, 5, 6, 12]. Naopak lidé, kteří kouřit přestanou, mají vyšší šance na přežití [9].

Dalším rizikovým faktorem může být například znečištění vnějšího vzduchu, vnitřní radon, obecně chemikálie, uran, nebo azbest. Tyto rizikové faktory jsou zvýšeny například u horníků nebo u lidí, které pracují s těmito materiály. Nebezpečné, vzhledem k této nemoci, jsou také polycyklické aromatické uhlovodíky, arsen, chrom, nikl a dehet [12].

Dále pak velikou roli hrají genetické předpoklady jedince, které mohou nést geny pro různé mutace. Přispět může také znečištění potravin karcinogenními látkami. Může se jednat o chromozomální abnormalitu nebo změny struktur. Tento případ souvisí s rodinnou anamnézou. Pokud se onemocnění rakoviny plic objevilo u rodinných příslušníků prvního stupně, jedná se opět o zvýšení rizika pro případ této choroby [9, 12].

Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mají také vyšší riziko onemocnění rakoviny plic, plicní tuberkulózy, plicního emfyzému nebo chronické bronchitidy [12, 14].

Za zmínku také stojí fakt, že u pacientů, kteří v minulosti prodělali rakovinu plic, mají větší riziko návratu tohoto onemocnění. Jedná se o pacienty, kteří onemocněli primárním karcinomem plic, lymfomem, nádory hlavy a krku nebo rakovinou související s kouřením, což je například karcinom jícnu [9].

## 1.4 Příznaky

Pokud pacient trpí rakovinou plic, nemusí to na sobě plně vyzorovat ihned v počáteční fázi. Protože buď plnohodnotné příznaky chybí, nebo se jedná o dušnost či kašel, nebo zhoršení kvality dýchání, čemuž řada pacientů neklade příliš velikou pozornost [15, 16]. Ve velké většině případů v časně fázi onemocnění příznaky úplně chybí [9]. Právě z toho důvodu je tato nemoc zákeřná a na její existenci se přijde až v pokročilejším stádiu, což komplikuje celý stav pacienta a dává mu tak nižší šanci na přežití. Časná detekce rakoviny plic je tedy opravdu velice důležitá [15, 16].

Mezi základní příznaky patří přetrvávající kašel, který může být se sputem nebo bez, dále pak sputum s krví nebo hemoptýza, sípání a dýchavičnost, horečka, která nereaguje na



léčbu antibiotiky, úbytek váhy a extrapulmonální projevy. Příznaky metastáz a lokální invaze je například paralýza hlasivek [9].

Kašel je u toho onemocnění klasickým příznakem. Přibližně 75 % pacientů s tímto onemocněním kašle již od počátku onemocnění. Avšak kašel může souviset s kouřením cigaret, proto je zapotřebí správně rozlišit, zda se u pacienta nejedná o kašel kuřácký, což by nutně nemuselo značit onemocnění karcinomu plic. Na záznamu RTG vyšetření lze pozorovat karcinom plic jako uzlinu v plicích. Dalšími příznaky mohou být zvětšení lymfatických uzlin, nebo pleurální výpotek [6].

Díky prevenci, záchytu onemocnění v časně fázi a CT vyšetření v malých dávkách lze tuto nemoc včas podchytit a zamezit tak jejímu dalšímu působení či smrti pacienta [3].

## 1.5 Diagnostika

U rakoviny plic je velice důležité podchytit tuto nemoc včas, je tedy zapotřebí využívat co nejlepší metody v oblasti diagnostiky této choroby. Je proto velice vhodné, aby biomarkery, které stanoví diagnózu rakoviny plic, byly co nejdříve identifikovány. A to tedy ideálně už v počáteční fázi onemocnění. Tato metoda s biomarkery také velice napomáhá ke sledování šíření nádorových buněk v těle pacienta [16, 17].

Nyní se velmi často k diagnostice takového onemocnění využívají nádorové markery, zobrazovací screening a histopatologické metody. Logicky čím je stádium nemoci rannější, tím jsou nádorové léze menší, a tím hůře identifikovatelné. Ne každá zobrazovací technika, pomocí které diagnostikujeme, je natolik citlivá, aby zachytila nemoc brzy od jejího vzniku. Metodu histopatologie v tomto případě tedy nelze využít [16, 18].

Co se týká nádorových markerů, které jsou s rakovinou plic běžně spojovány, konečné výsledky nejsou natolik spolehlivé nebo specifické. Často se vykazují falešně pozitivní výsledky, které jsou spojené s benigními nádory, těhotenstvím nebo infekcí. Jedná se o nádorové markery jako např. antigen neuronově specifické endolázy (NSE), karcinoembryonální antigen (CEA) a fragmenty cytokeratinu-19 CYFRA21-1 [16, 19, 20].

Z primárního nádoru mohou unikat nádorové buňky a rozšířit se do krevního, nebo lymfatického systému. Na nádorové buňky dále navazují cirkulující nádorové buňky (CTC). Díky tomuto šíření se mohou nádorové buňky dostat do různých orgánů po těle pacienta. Tento

proces může vyústit až v metastáze nebo recidivu nádoru. To však závisí na individuálním stavu pacienta. Díky cirkulujícím nádorovým buňkám můžeme jejich studiem zjistit spoustu dalších významných faktů v oblasti diagnostiky rakoviny plic. Lze tak zkoumat například agresivitu nádoru, nebo prostředky k vývoji lepších látek v oblasti terapeutické odpovědi [16, 18, 19, 21].

## 1.6 Léčba

Léčiv na rakovinu existuje opravdu veliké množství. Tady však vzniká problém, že nelze zkombinovat dohromady natolik účinné léčivo, aby opravdu zničilo co nejvíce rakovinových buněk a zároveň, aby bylo šetrné k buňkám zdravým, které tělo potřebuje [2].

Postupů léčby u karcinomu plic je celá řada. Základním pravidlem však bývá, že čím dříve je diagnóza stanovena, tím pro pacienta lépe [8]. Jedním z řešení tohoto onemocnění je chirurgický zákrok. Velmi často se provádí u nemalobuněčného karcinomu v počáteční fázi onemocnění [22]. V tomto případě ještě přichází v úvahu léčba lokální radioterapie [8]. Pokud je stav pacienta v pokročilejším stadiu, je zapotřebí širší léčby. K chirurgickému zákroku lékaři přidají chemoterapii a ozařování. U těchto pacientů je také velice důležité podrobné patologické vyšetření, které se provádí z důvodu určení totožnosti aktivační mutace. Pacient může mít mutace a také nemusí. Pokud ano, je vhodné využít léčby specifickými cílenými terapiemi. Pokud má pacient absenci mutací, což je většinou ku prospěchu pacientova stavu, lze tuto situaci řešit chemoterapiemi, a poté imunoterapií [23]. Díky chirurgickému zákroku můžeme snadno zjistit primární patologický stav, ale také momentální situaci lymfatických uzlin. Stav lymfatických uzlin je v tomto případě důležitým faktorem pro postup další léčby, jako je například systémová terapie a lokální radiace. Dříve se postupovalo podle jiného způsobu léčby, a to tím způsobem, že pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic v počáteční fázi jejich onemocnění podstupovali konvenční radiační terapii. Bohužel se zjistilo, že tato metoda není tak účinná, jak se předpokládalo. Tato metoda totiž vedla ani ne ke třiceti procentům přeživších pacientů za 3 roky. Díky zkoumání léčby v jejich různých fázích se zjistilo, že chirurgická metoda je mnohem efektivnější, účinnější a celkově lepší variantou než konvenční radiační terapie. Díky léčbě stereotaktickou tělesnou radiovou terapií (SBRT) se přišlo na velmi důležitý fakt, že se musí brát v úvahu různá dávková omezení. Jde především o to, aby se co nejvíce účinné dávky dostalo pouze do místa, kam dávku chceme dostat a co nejvíce minimalizovat ztrátu dávky mimo cíl, kam chceme dávku dopravit. [22]

U metod léčby jako je chirurgický zákrok, chemoterapie nebo radioterapie však může velice často docházet nejen k poškození nádorové tkáně, ale také zdravé fyziologické tkáně pacienta [2].

U značné části pacientů s touto chorobou musí lékaři stanovit specifickou cílenou léčbu. Toto se děje u pacientů s onemocněním v pokročilém stavu. Jedná se o identifikaci specifických molekulárních abnormalit, což je například mutace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru nebo přeskupení genu pro anaplastickou lymfomovou kinázu. Po aplikaci speciálních cílených terapií se prokázalo zlepšení výsledků pacientů, a díky tomu se dnes již používají téměř běžně při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic [3].

Další někdy doplňkovou metodou léčby je plicní rehabilitace. Plicní rehabilitace je považována za neinvazivní a velmi účinnou pomoc pacientům s onemocněním dýchacích cest, včetně karcinomu plic. Prokázalo se, že tato metoda zlepšuje pacientův stav, proto je nyní celkem běžné, že pacient s karcinomem plic podstupuje komplexní plicní rehabilitaci [7].

## 1.7 Reakce imunitního systému a možnosti ovlivnění

Imunitní systém má značný podíl na rozvoji onkologického onemocnění v těle pacienta [24]. Nádorové buňky se šíří a rostou nejenom díky svým vlastnostem, ale značný vliv má na ně právě jejich kontakt se složkami imunitního systému. Imunoterapie využívající C8+ byla zkoumána již dřív, ale až poslední dobou se prokázal její pozitivní vliv při léčbě karcinomu plic [25, 26]. Úspěch tato metoda zaznamenala hlavně po pozitivních výsledcích u využití inhibitorů thyrosinkináz. Aby bylo možné obnovit zpět potlačené imunitní odpovědi je využita modulace reakce lymfocytů s antigenem nádorových buněk nebo s antigenem prezentujícím buňky (APC). Aby byla imunitní obrana úspěšná a nádor byl zničen, je potřeba nádorově specifických lymfocytů CD8 pozitivních. Tento děj je proces, který se složen ze sedmi zásadních kroků. Kroky jsou na sebe navázány a každý z nich je velmi potřebný a důležitý a jejich regulace musí probíhat tak, aby odpověď byla snížena nebo naopak posílena a aby se tím tak zabránilo vedlejším škodám, tedy zbytečnému poškození zdravé tkáně [25].

Prvním krokem je naprogramování nádorového antigenu tak, že se uskuteční záchyt buňkami prezentujícími antigeny (APC) pacienta. Tyto buňky zachytí tumorově specifické antigeny, a ty poté putují do drenážní lymfatické uzliny z místa, kde se nachází karcinom [27].

Druhý krok je prezentace antigenu. APC buňky, jako například dendritické buňky, se přemisťují a dochází k jejich zrání. Mezitím vznikají malé peptidy z nádorového antigenu, a ty se nachází na zevnějšíku buněk prezentujících antigen, kde je nalezneme jako komplex MHC-peptid pro lymfocyty [28].

Následujícím třetím krokem, je aktivace T lymfocytů. T lymfocyty se mohou lépe aktivovat díky pomocným T lymfocytům CD4 [25].

Čtvrtým krokem je transport aktivovaných T lymfocytů zpátky do lokace primárního nádoru [29].

Další krok souvisí s místními supresivními mechanismy. V mikroprostředí nádoru se nachází určité imunosupresivní mechanismy, které musí být buňky, které jsme aktivovali, schopné je zdolat [30].

Šestou akcí je krok, kdy dochází k re-stimulaci APC v nádorové tkáni [30].

Poslední krok je samotné zničení nádorů. Buňky, které nesou antigen jsou zlikvidovány pomocí specifických CTL, které antigen identifikovaly [31].

Zároveň platí, že každý krok v tomto procesu může být obměňován, například díky potlačení regulačními CD4+. Tyto buňky běžně spravují autoimunitu, avšak reakce proti nádorům mohou zastavit nebo pozastavit [25].

Imunitní systém si vytvořil spoustu různých mechanismů a kontrolních bodů, a to z důvodu, aby nechtěně nedocházelo ke zničení zdravých tkání aktivovanými T lymfocyty. Kontrolní body slouží ke změně času a síly imunitní odpovědi. Tím se minimalizuje riziko poškození tkáně v důsledku autoimunity nebo zánětu a zároveň dochází k potlačení imunitní reakce. Toto celé řídí koinhibiční receptory, díky kterým dojde k zastavení aktivace T lymfocytů. Celkový stav a mechanismus T lymfocytů, ale v závěru ovlivňuje především stabilita mezi koinhibičními signály a stimulačními signály [25].

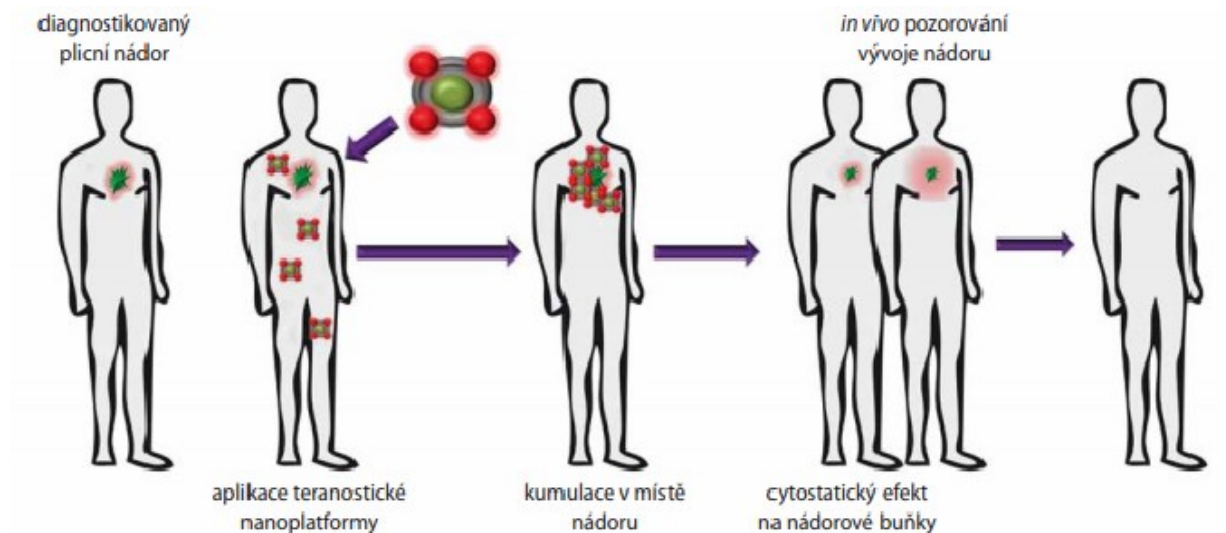
Pomocí diagnostických protilátek lze ovlivňovat reakce jako jsou inhibice T lymfocytů, aktivace ligandu nebo celkové vlastnosti receptoru [25].

Imunoterapie se již běžně používá i u onemocnění rakoviny plic. Lékaři však musí brát ohledy na různá hlediska, která mohou značně ovlivnit přijetí této léčby pro rakovinu plic. Jedním z těchto faktorů je například fakt, jak nejlépe předvídat interakci blokady programované buněčné smrti (PD-1) [25, 32, 33]. Na PD-1 se navazují v mikroprostředí tumoru inhibiční

molekuly PD-L1. PD-L1 je jedním z nejkoumanějších membránových inhibičních ligandů v NSCLC. Obecně s touto problematikou souvisí další inhibiční molekuly např. cytokiny a metabolity. Exprese těchto molekul je jedním z mechanismů imunitní rezistence karcinomu typu NSCLC. Molekuly např. PD-L1 a PD-L2 jsou navazovány na PD-1. Programovanou blokádu kontrolního bodu PD-1 lze využít v kombinaci chemoterapie jako vhodnou léčbu pro NSCLC [34, 35].

Mechanismus a způsob této reakce není doposud zcela jasný. Stejně jako ve valné většině léčebných přístupů i zde musíme počítat s možnými vedlejšími účinky. Inhibice kontrolního bodu PD-1 může způsobovat pneumonitidu. Pokud nastanou vedlejší příznaky, lékař ukončí imunoterapii a pacient přejde na jinou formu léčby. Často jsou pacientovi předepsány kortikosteroidy, avšak to záleží na individuálním stavu pacienta. To, že se jako vedlejší účinek u této léčby vyskytuje právě zánět plic (pneumonie) je zajímavý fakt, neboť pacienti s rakovinou plic mívají často špatnou plicní rezervu, ať už kvůli karcinomu plic nebo kvůli kouření cigaret v minulosti. Zánět plic tak jejich stav plicní rezervy může velice snadno ještě více zhoršit. Tato situace nastává poměrně málo kdy, ale pokud nastane, může být pro pacienta fatální. Pokud dojde k blokaci receptoru CTLA-4, může nastat jeden z nejvážnějších vedlejších účinků, kterým je kolitida [25, 32, 33].

Nové výzkumy přišly také s novou metodou, a to s léčbou pomocí inhibitorů thyrosinkináz. Ovšem na tyto látky si postupně tělo umí vytvořit rezistenci, což je významná komplikace [4].



Obrázek 1 Znáznornění využití teranostických nástrojů pro cílené zobrazování a terapii nádoru plic. Převzato a upraveno podle [179].

## 2 Nanomateriály v onkologii

V posledních letech roste zájem o nanotechnologii také v oblasti onkologie. Avšak manipulace s nimi není jednoduchá. Pokud se nanomateriály podají pacientovi intravenózním způsobem, reagují s krevními složkami, a to může zapříčinit velké množství imunotoxických reakcí [36, 37].

Díky tomu, že nanotechnologie zažívá v posledních letech veliký rozvoj, zejména v oblasti léčby a diagnostiky rakoviny, zkoumají se a vyvíjí v této oblasti nové metody a vylepšené postupy. Velké očekávání mají také nové metody diagnostiky v souvislosti s diagnostikou rakoviny plic, kdy se nanomateriály hojně využívají například jako diagnostická činidla, a to pro výzkum prováděný *in vivo* i *in vitro* [38].

Obecně je literatura o reakcích nanomateriálů v imunologii celkem obširná a celkem složitá. Protože i opravdu velmi nepatrná a malá změna nebo rozdílnost mohou vyvolat obrovskou škálu dalších interakcí. Téměř zanedbatelná změna ve vlastnosti nanomateriálu jako je například změna tvaru, náboje nebo velikosti má ale veliký vliv na celkový imunologický profil *in vivo*. Tím pádem může snad dojít k nežádoucím účinkům, díky citlivosti nanomateriálů na tak drobné detaily a změny. V praxi, pokud se tato skutečnost zanedbá, se může jednat opravdu o veliký problém a komplikaci [36, 39].

V nanomateriály v oblasti diagnostiky a léčby rakoviny je vkládaná obrovská důvěra. Nanomateriály mají tu výhodu, že je můžeme použít v opravdu širokém spektru metod, dají se využít jako kontrastní látky, terapeutická činidla, fototermální terapeutika nebo jako nosiče chemoterapeutických léčiv pro radiosenzibilizátory. Avšak naproti tomu mají nanotechnologie určité oblasti, kterým se vědci snaží lépe porozumět, aby nanotechnologie mohly fungovat co nejlépe a bez vedlejších účinků na pacienta [36, 37, 39]. Nanomateriály jsou používány také jako nosiče v diagnostice rakoviny. Bývají to materiály založené na polymerech, lipidech, anorganických látkách a lécích [2].

Hlavním úkolem nanomateriálů je minimalizovat imunotoxicitu, která se pojí s běžně používanými léčivy [36, 40]. Na druhou stranu nanomateriály mohou nepřímo a nechtěně vyvolat jiné imunotoxické účinky. Nanomateriály mohou díky svým vlastnostem jako je jejich velký povrch a velikost snadno v intravenózním prostředí spouštět nežádoucí reakce. Například toto je jednou ze zatím nepochopených vlastností nanomateriálů a komplikuje to tak výzkum.

Na tom však vědci pracují a snaží se toto riziko snížit na minimum. Proto se čím dál více zdokonaluje a vylepšuje preklinické testování nanotechnologií [36, 41].

## 2.1 Vlastnosti nanomateriálů

Nanomateriály vyráběné pro léčbu rakoviny mohou být vyráběny do různých velikostí, tvarů a dalších různých povrchových modifikací. Tento fakt je obrovskou výhodou pro vývoj léčiv při specifické cílené léčbě [42].

Velikost částic hraje svoji podstatnou roli v krevním řečišti. Nanočástice totiž transportují skrz krevní řečiště až do samotného cíle nádorové tkáně. Menší částice mají výhodu, že se lépe shlukují v netěsných krevních cévách nádorů než nanočástice větších rozměrů [43].

Tvar nanočástic má vliv na dynamiku tekutin, což se využívá ke změně absorpce [44].

Změna stability a distribuce nanočástic souvisí s jejich nábojem. Kladně nabitě nanočástice vynikají v použití v souvislosti s cévami. Nanočástice s neutrálním nábojem způsobují rychlejší difúzi nanočástic do nádorové tkáně. Na povrch nano-nosičů mohou být aplikovány ligandy [2, 43].

Pokud využijeme polyethylenglykol (PEG) a potáhneme jím nanočástice, docílíme tím vyšší rozpustnosti léčiva v tělních tekutinách. Protože pokud máme lék, který se ve vodě špatně rozpouští, může ho tělo vyloučit krevním systémem ještě předtím, než doputuje do nádorové tkáně, kde ho chceme mít. Tím, že použijeme hydrofilní nanočástice, se zvýší rozpustnost a zároveň i jejich biologická dostupnost. Doručení na místo nádorové tkáně je tak mnohem efektivnější. DNA a jiné nabitě molekuly nejsou nijak poškozeny, protože PEG není nabitý [2, 45-47].



## 2.2 Typy nanočástic

### 2.2.1 Nanočástice konjugované s proteinem

Nanočástice konjugované s proteinem a léčivem obsahují protein, který se přímo váže s molekulami léčiva. V momentě, kdy je nanočástice už v dané buňce, se vazba mezi léčivem a proteinem biologicky rozloží [48].

Nanočástice, které jsou vázány s proteinem mají velmi malé rozměry, zpravidla do 10 nm. Díky tomuto rozměru mají částice dlouhý poločas *in vivo*, což je výhoda pro dokonalé doručení nanočástice na cílové místo tumorové tkáně [49]. Cílení nanočástic můžeme vylepšit tím, že ke konjugované nanočástici s léčivem přidáme proteiny v podobě protilátek. Některá léčiva nejsou plně příhodná pro tuto metodu aplikování nanočástic, protože některé léky jsou velmi citlivé, a to komplikuje jejich vazbu na protein [50].

### 2.2.2 Lipozomální nanočástice

Jedná se o nanočástice na bázi lipozomů, které mají kulovitý tvar a obsahují lipidové dvojvrstvy. Jejich velikost je 50 nm až 500 nm. Vznikají okamžitě, a to přidáním amfifilního lipidů do hydrofilní kapaliny [48].

Lipozomy, které reagují na světlo, jsou vhodné pro cílené dodávání léčiva do míst, kam se aplikují zdroje energie jako je ultrazvuk s vysokou intenzitou, mikrovlny, rádiové frekvence. Ke zdokonalení dodávání léčiva lze využít vysokofrekvenční ultrazvuk [51, 52].

### 2.2.3 Polymerní a biopolymerní nanočástice

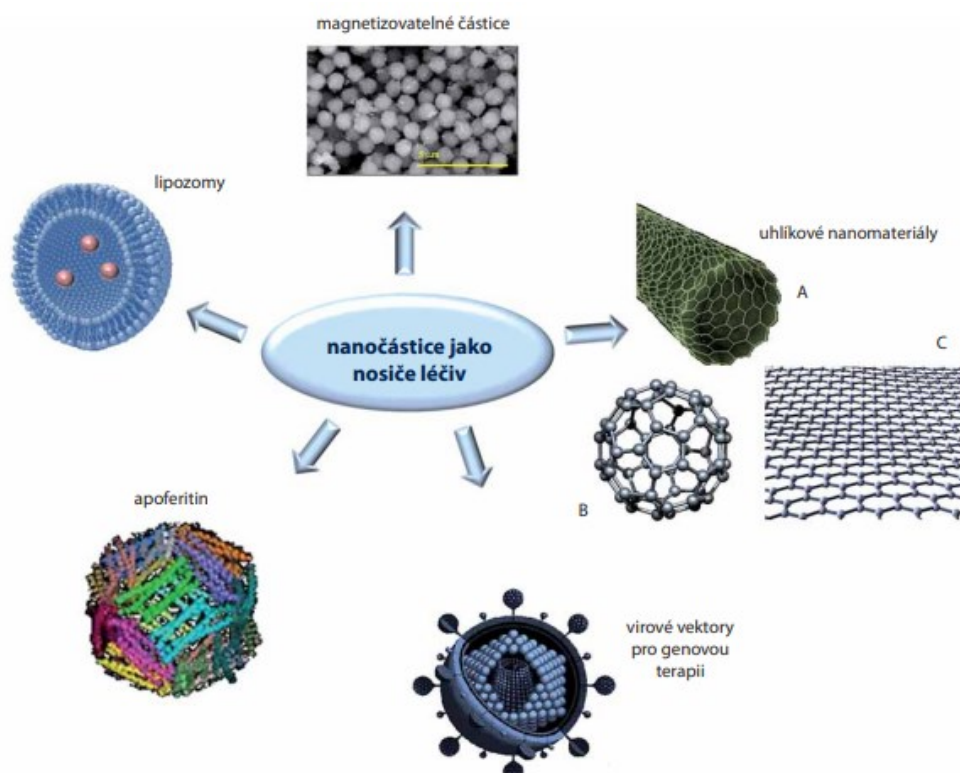
Polymerní nanočástice mají různé rozměry a kulovitý tvar. Polymerní nanočástice mají vlastnosti jako molekulová hmotnost, biologická roztažitelnost a hydrofobita. Pro zapouzdření léčiva do nanočástice lze použít metody jako nanoprecipitace, elektrosprej a emulgace [48].

### 2.2.3.1 Polysacharidy

Polysacharidy jsou pro onkologický výzkum zaměřeny na nanočástice velice atraktivní složkou. Polysacharidy se skládají z monosacharidů, které jsou propojeny pomocí glykosidických vazeb. Konkrétně může ve výzkumu využít například škrob, celulózu, alginát nebo chitosan. Jejich výhodou je, že mohou poskytovat širokou škálu funkčních skupin a také jsou velmi stabilní a jejich biologická rozložitelnost je více než příznivá [53-56].

### 2.2.3.2 Nukleové kyseliny

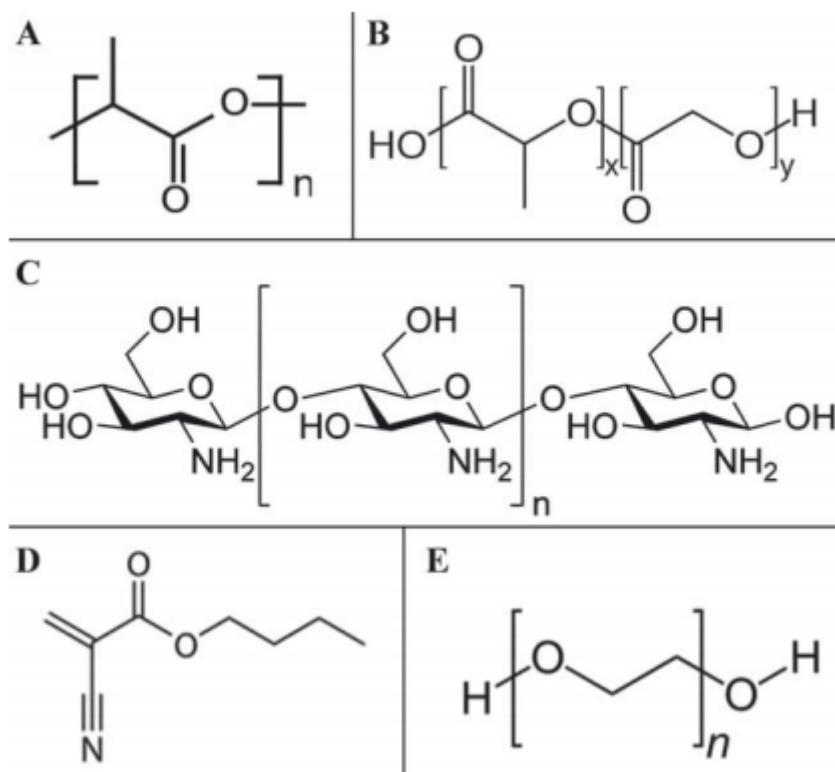
Deoxyribonukleová kyselina (DNA) a ribonukleová kyselina (RNA) mají velký potenciál v oblasti onkologické léčby pomocí nanomateriálů zejména díky tomu, že mají velký výběr sekvencí, což se hodí pro syntézu nanomateriálů [57, 58]. Pro cílenou diagnostiku nebo léčbu lze využít zavedení biologicky aktivních látek do struktury nukleových kyselin, a tím můžeme nukleové kyseliny využít jako nosiče [59].



Obrázek 2 Schéma vybraných nosičů na bázi nanočástic: lipozomy, magnetizovatelné částice, apoferritin, uhlikové nanomateriály (A – nanotrubicice, B – fullereny, C – grafen), virové vektory. Převzato a upraveno podle [180].

### 2.2.3.3 Peptidy

Peptidy patří k nejvíce prozkoumávaným biopolymerním nanočásticím v oblasti léčby onkologických onemocnění. Jejich stavba je sice méně programovatelná, ale za to jednodušší na sestavení, oproti nukleovým kyselinám. Umí se ale daleko lépe přizpůsobit prostředí a také jsou stabilnější. Další výhodou je, že různé peptidy mají různé vlastnosti. Tím mají pro výzkum pestré využití [60].



A. monomer polymeru kyseliny mléčné; B. monomer kopolymeru kyseliny mléčné s kyselinou glykolovou; C. chitosan; D. monomer butylkyanoakrylátu; E. monomer polyethylenglykolu.

*Obrázek 3 Strukturní vzorce biokompatibilních polymerů vhodných pro nanotechnologické aplikace nádorů plic. Převzato a upraveno podle [179].*

### 2.2.4 Dendrimery

Dendrimery jsou sférické molekuly, které mají centrální bod, v němž se protíná velké množství vrstev. Dendrimerní nanočástice jsou tvořeny právě dendrimery a mají jednotlivé vrstvy. Větve se vytváří vnořením původního jádra do přechodí vrstvy. Díky specifickým

jádrům lze ovlivňovat velikost a rozvětvení, molekulovou hmotnost, hustoty větví, rozpustnost ve vodě a flexibilitu dendrimeru [2, 48].

### 2.2.5 Hydrogel

Hydrogely jsou známy pro svoji schopnost zadržovat vodu. Jedná se o rozpustné polymery, které tvoří trojrozměrné sítě. Hydrogely, které jsou vytvořeny synteticky, nejsou biologicky rozložitelné. To může spravit přidání stimulující vložky, kde se vytvoří nanočástice, které lze za určitých podmínek rozložit. Díky vysokému obsahu vody jsou podobné biologickým tkáním. Dendrimery mají vlastnost zadržovat vodu. Vysoký obsah vody snižuje napětí. Podle toho, jak je hydrogel zesítěný, lze ovlivnit jeho vztah k léčivu. Tedy rychlost uvolňování léčiva. Ke zvýšení absorpce obsahu léčiva v buňce lze využít náboj hydrogelu, který je nabitý kladně. Tím pádem může velmi dobře reagovat s buněčnými membránami, které jsou nabity záporně. Snížení doby oběhu nanočástic způsobují sérové proteiny, které jsou záporně nabity, protože se k nim připojí kladně nabitý hydrogel [2, 48, 61].

### 2.2.6 Zlaté nanočástice

Zlato se využívá v oblasti onkologie jak pro diagnostiku, tak pro léčbu s léčivou látkou i bez ní. V léčbě se používá díky fototermální vlastnosti, v diagnostice díky silné optické absorpenci. Existují různé struktury a používají se individuálně. Zlato se může vázat na povrch zlatých nanočástic nebo například pro lepší zapouzdření se používají struktury s dutými vnitřky. Výhodou těchto nanočástic je široké spektrum možných vlastností. Díky agregaci termoreaktivních polymerů na povrchu nanočástic usnadníme řízené uvolňování léčiva. Řízení rychlosti difúze nabitých částic léčiva ovlivňuje teplota. V chladnějším prostředí nanočástice expandují, v teplém prostředí se nanočástice smršťují. V kombinaci s fototermální vlastností se může dodávat léčivo do specifických oblastí. Laserové záření, kterým působíme například na nádorovou tkáň, způsobuje zahřívání nanočástic, pokud se nachází poblíž nádorové tkáně. Tím se zvyšuje účinnost a klesá možnost toxicity [2, 48, 62].

Novinkou v oblasti výroby zlatých nanočástic je jejich syntéza ekologickým způsobem, kdy se využívají rostlinné extrakty. Zlaté nanočástice jsou jedny z nejvíce používaných nanočástic jak v oblasti onkologie, tak v jiných odvětvích vědy. Z tohoto důvodu je jejich

poptávka opravdu veliká a neustále se zvyšuje. Proto roste počet možností a metod, jak zlaté nanočástice syntetizovat. Metoda biologické výroby má širokou škálu výhod. Velmi příznivá je tato metoda hlavně díky tomu, že je šetrná k přírodě, není drahá a tato metoda je také poměrně jednoduchá oproti ostatním syntézám. Biologická syntéza zlatých nanočástic využívá více technik podle toho, k čemu zlaté nanočástice použijeme. Ve vývoji jsou syntézy zlatých nanočástic jako je antibakteriální, antioxidační nebo protirakovinné [63].

### 2.2.7 Uhlíkové nanotrubičky

Prostřednictvím endocytózy mohou vnikat do buněk a umí se navazovat na různé biologické materiály. Nanotrubičky jsou zajímavé svými optickými vlastnostmi, a tak se stejně jako zlato, využívají k fototermální a fotodynamické terapii. V onkologii se také mohou použít ke zobrazení růstu tumorové tkáně [64, 65].

### 2.2.8 Nanočástice stříbra

V posledních letech je v souvislosti se stříbrnými nanočásticemi úspěšná jejich biologická syntéza, a to zejména v ekologickém ohledu. Na syntézu stříbrných nanočástic jsou používány například rostliny, bakterie, houby, kvasinky, řasy, atd jako činidla. Stříbrné nanočástice je osvědčily jako terapeutické činidlo pro léčbu nemoci jako je rakovina, nebo obecně proti plísním a bakteriím, které mohou způsobovat záněty. Jejich velikou výhodou je především jejich syntéza z rostlinných materiálů [66].

V tumorových buňkách často nalezneme kyselé prostředí, kdy vznikají reaktivní druhy kyslíku a s ním právě stříbrné nanočástice reagují. Přesný mechanismus zatím není objasněn. Reaktivní kyslík může do značné míry poškodit tkáň nebo způsobit apoptózu. Ve specifických látkách se vrchní vrstva stříbrné nanočástice rozloží. K této vnější vrstvě lze konjugovat léčiva. Bohužel stříbrné nanočástice ještě vyžadují řadu studií, informace o stříbrných nanočásticích nejsou zatím zcela propracované a prozkoumané [67].

## 2.3 Cílení nanočástic

Nanočástice jsou uzpůsobeny tomu, že mohou využívat pasivní i aktivní systémy, aby mohly dosáhnout nádorovou tkáň. Pasivní účinek funguje na principu vyšší permeability a retenčního účinku. Tím se mohou nanočástice shlukovat v cévách, které postupně prorůstají do nádorové tkáně. Mikroprostředí každé nádorové tkáně je však rozdílné, což může komplikovat účinky nanočástic [42, 68, 69].

Aktivní cílení lze aplikovat v případě, že má nanočástice na svém povrchu ligandy. Ligandy mají schopnosti rozpoznávat a vázat se na tkáňové receptory, které jsou v nadměře vystaveny na nádorových buňkách, například glykany. Pokud jsou nanočástice ovlivněny vnějšími vlivy jako světlo nebo magnetické pole, začnou se shlukovat [70].

Při aktivním cílení se tedy nanočástice neobejdou bez ligandů na jejich povrchu. Rozptřeni a hustota ligandů by měla být ideálně nastavena tak, aby nanočástice, které nebyly identifikovány pomocí retikuloendoteliálního systému, reagovali se sérovými proteiny, a tím se zvýší jejich poločas v krevním řečišti. Díky ligandům se nanočástice dostávají do cílové nádorové tkáně, a ne do jiné, čím se odstraní vychytávání nano-nosičů, které by právě do jiné tkáně mohly zavítat. Ligandy mohou být transferin, enzymy, kyselina listová nebo upravené protilátky [2, 42, 68-70].

## 2.4 Imunotoxicita

Nanočástice někdy mohou mít na organismus imunotoxické účinky. Tyto účinky jsou založeny na vlastnostech nanočástic jako je jejich struktura, složení nebo celkový způsob podání pacientovi. Může se jednat například o akutní zánět plic, jater nebo systémové poškození [36, 40, 71, 72].

Nanočástice jsou podávány intravenózně, kdy dochází k interakci mezi nanočásticemi a buňkami a proteiny v krvi. Interakce může probíhat například také s erytrocyty, leukocyty, krevními destičkami. To, že nano částice může reagovat s každou z těchto složek krve značí určité nebezpečí pro onkologického pacienta. Tyto nežádoucí interakce mohou mít vliv na celkovou účinnost nanoléčby, biologickou kompatibilitu a biodistribuci. Odstranění těchto nežádoucích vedlejších účinků by bylo klíčem k úspěchu [36, 40, 71, 72].

Nanočástice také snadno dovedou rozhodit rovnováhu a balanc hemostázy v těle pacienta. Za hemostázu odpovídá koagulační systém, který ovládá tvorbu sraženin, pokud se člověk zraní. Pokud ale ke zranění nedojde, má tělo v krvi inhibitory, které naopak tvorbu sraženin za fyziologických podmínek nepodporují. Nanočástice svými interakcemi s koagulačním systémem mohou ohrožovat zdraví pacienta a vyvolat nežádoucí vedlejší účinky. Koagulační faktory v krvi mohou být aktivovány nebo naopak inhibovány, a tím se naruší rovnováha koagulačního systému, což je patologický jev [73].

Tyto nefyziologické procesy mohou vyvolat v pacientově těle řadu reakcí jako jsou například trombotické stavy nebo vnitřní krvácení v závislosti na aktivaci nebo inhibici koagulačních faktorů. Tyto účinky mohou zdravotní stav pacienta velmi ohrozit, mohlo by se jednat až o fatální situaci. Změny hemostázy mohou být vyvolány nepřímo nebo přímo díky různým mechanismům nanočástic. Může dojít ke změně regulace destičkového faktoru, poškození membrány destiček nebo reakci endoteliálních buněk [74].

Koagulační systém může zabraňovat transportu nanočástic na potřebné místo. Prokoagulační účinky mohou také zvýšit riziko metastáz v těle pacienta, a to díky cirkulujícím nádorovým buňkám, jejichž fenotyp je prokoagulační. Vliv na koagulaci má široké spektrum nanočástic a liší se dle jejich vlastností. Každá nanočástice tak může s koagulačním systémem interagovat jinak. Například polystyrénové nanočástice ovlivňují plazmatickou koagulaci. Kationtové nanočástice vyčerpávají faktory VII a faktor IX, a tím se minimalizuje vznik trombinu. Pomocí aniontových nanočástic můžeme aktivovat vnitřní koagulační cestu [36, 75, 76].

Podle výzkumu na myších bylo prokázáno, že těhotné ženy, které podstupují diagnostiku nebo léčbu pomocí stříbrných nanočástic, by měly přijmout preventivní opatření. O konkrétních opatřeních se prozatím diskutuje. Výzkum byl prováděn na březích myších samicích, kdy myši vdechovaly pouze nosem každý den jednu až čtyři hodiny v kuse stříbrné nanočástice. Myši inhalovaly aerosol stříbrných nanočástic při koncentraci  $640 \mu\text{g} / \text{m}^3$  o velikosti nanočástic 18 až 20 nm. Tento výzkum se zaměřoval na prostoupení nanočástic skrz myší placentu a trval 15 dnů. Prostoupování nanočástic skrz myší placentu výzkum potvrdil [77].

### 2.4.1 Oponizace částic

Proteiny interagující s nanočásticemi mohou být také nespecifické imunoglobuliny nebo se může jednat o proteiny komplementu. Tyto proteiny jsou zároveň opsoniny, které hrají důležitou roli v imunitní odpovědi a vnímají nanočástice jako cizí patogeny, protože si jsou velmi podobné s viry [78]. Pokud se naváží, chovají se jako signály pro fagocytózu nebo mohou označovat clearance díky mononukleárnímu fagocytárním systému (MPS). Absorpce nanočástic a opsonizace je spojena s se systémem různých doplňků, které jsou pro tyto procesy více než významné. Pomocí různých mechanismů jako jsou klasické, alternativní a lektinové dráhy aktivuje proteiny, kterých se v komplementu nachází více než 30 [79].

Všechny tyto mechanismy se sbíhají v bodě komplementové alternativní konvertázy, kde se štěpí a části C3a a C3b, tento krok je velice klíčovým v tomto procesu aktivace komplementu [80].

Oponizace nanočástic může být vyvolána alternativní cestou, stejně tak jako může být touto cestou vyvolán vznik proteinové korony. Proteinová korona umí uvést v činnost dráhy klasické a lektinové, a tím se zvýší účinek komplementu a upravovat povrch nanočástic. Tím, že se aktivuje komplement může dojít k mnoha reakcím jako je například vznik zánětu, aktivace imunitních buněk nebo může v krajních případech dojít až k růstu nádorové tkáně [81-83].

Oponizace tedy významně může ovlivnit nanočástice. Například jim může pomoci, nebo naopak je může omezovat. Může docházet například k fagocytárním vychytávání nanočástic, což není příliš vhodné. V tomto případě může dojít k poškození zdravých tkání pacienta, a tím pacient pocítuje vedlejší účinky jako jsou dušnost, vyrážka, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak a v raritních situacích může dojít ke kardiopulmonárnímu syndromu, což by pro pacienta měla fatální následek [36, 81-83].

### Liposomy

Liposomy obsahují lipidovou dvojvrstvu, která dokáže zapouzdřit léčiva, která se rozpustily v roztoku. Tento fakt ovlivňuje lepší stabilitu léčiva, minimalizování toxicity a lepší cílení *in vivo*. Liposomy jsou v souvislosti s nanočásticemi úspěšné v onkologickém odvětví, avšak nelze opomíjet komplikaci, že liposomy často reagují s opsoninem [84]. Liposomy jsou cílené pro protilátky se specifitou pro cholesterol a fosfolipidy, a ty můžeme nalézt na jejich povrch. Toto lipozomové cílení může vyvolat například aktivaci systému komplementu. Tento



děj může vyústit až ke kardiopulmonální úzkosti a hypersenzitivní reakci. Děje se to z toho důvodu, že Doxil, což je první klinicky schválená léčba pro onkologii s nanočásticemi, má povrchový náboj například chemoterapeutik jako je cisplatina nebo doxorubicin. A to právě vede k aktivaci komplementu. Na povrchu Doxilu se nachází povlak, který zároveň funguje jako štít proti buňkám a proteinům v séru, a tím se prodlouží doba oběhu nanočástic. Bohužel u pacientů dochází někdy k již zmiňovaným vedlejším účinkům [36, 85-87].

## Zlato

Zlaté nanočástice (GNP) jsou v onkologii velmi rozšířené a používají se jak v léčbě, tak i k diagnostikování. V klinice se využívají především nanomateriály se zlatem, které se prokázaly jako vhodné a slibné pro léčbu rakoviny hlavy a krku a rakoviny prostaty [36, 88, 89].

Na povrchu zlatých nanočástic jsou proteiny, které tam jsou absorbované. Z nich je nejběžnějším fibrinogen. To ovšem nemá žádný vliv na koagulaci. Na povrchu zlatých nanočástic byla nalezena také složka komplementu C3, avšak nebyla zjištěna žádná aktivace komplementové kaskády, a to žádnou cestou [36, 88, 90].

## Oxidy železa

V souvislosti s hypersensitivitou nanočástic souvisí také léčba pomocí železa intravenózně. Pacient opravdu může trpět přecitlivělostí na tuto léčbu a měl by být po jejím podání sledován minimálně půl hodiny, jestli se vedlejší nežádoucí účinky dostaví. Jedná se o nanočástice superparamagnetických oxidů železa (SPIO), které byly přezkoumávány z hlediska možné přecitlivělosti pacienta. Byly zkoumány na jejich absorpci, která je závislá na komplementech jako jsou neutrofily, lymfocyty, monocyty a krevní destičky u zdravých myší a také u onkologicky nemocných pacientů. V klinické praxi se můžeme setkat s léčivem založeným na oxidem železa zvaným Feridex [36, 91, 92].

## 2.4.2 Hemolýza

V souvislosti s nanočásticemi také může v raritních případech docházet k hemolýze, což je poškození červených krvinek a vylití jejich obsahu do prostoru okolo nich. Tím pádem se do krve samovolně přemísťují intracelulární proteiny jako je například hemoglobin. Tento stav se nestává běžně, avšak je silně patologický a ohrožuje pacientovo zdraví [36, 93-95].

### Dendrimery

V oblasti onkologie jsou hojně zkoumány dendrimery. Využívají se jak v léčbě, tak v diagnostice díky podávání kontrastní látky v souvislosti s magnetickou rezonancí a fotodynamické terapie [96]. Dendrimery existují aniontové a kationtové [97]. U aniontových dendrimerů se prokázala nižší souvislost s hemolýzou než u kationtových dendrimerů. Hlavní roli zde hraje fakt, že červené krvinky mají svůj povrch záporně nabitý, a tím vzniká vysoká afinita ke kationtovým dendrimerům. Ochranu proti hemolýze, bylo zjištěno, že převzal lidský sérový protein albumin, který se vážně na povrch dendrimeru, a tím je minimalizováno riziko hemolýzy. Ochranou funkci můžeme tak zařídit pomocí řetězců PEG, které se naváží na povrch dendrimeru [36, 98].

### Oxidy železa

Maghemitové částice mohou taky ve vzácných případech vyvolat hemolýzu díky tomu, že jsou schopné vyvolat oxidační stres, a ten vyvolává zánětlivou reakci. Tím se vytvoří cytotoxický stres na červené krvinky a nastává hemolýza. Oxidační stres se zvyšuje v závislosti na dávce a času [36, 99].

### Zlato

Zlaté nanočástice také mohou ovlivňovat aktivaci hemolýzy, avšak toto se děje až při vyšších koncentracích. K hemolýze díky zlatým nanočásticím také dochází nezávisle na oxidačním stresu a z toho vyplývá, že k poškození buněk musí docházet ještě jinými mechanismy [36, 100].

## Kvantové tečky

Kvantové tečky vykazují slibné výsledky v oblasti onkologické léčby a diagnostiky. Jedná se o zobrazování nádorových antigenů nebo cirkulujících nádorových buněk. Nesmíme opomenout fakt, že vliv na hemolýzu má i různá velikost nanočástic. Kvantové tečky reagují také každé jiným způsobem. Zelená emise kvantových teček má za následek hemaglutinaci, žlutá emise kvantových teček způsobuje mírnou hemolýzu a červená emise kvantových teček aktivuje těžší hemolytickou odpověď a obměňuje lipidovou konformaci červených krvinek destrukcí vazby fosfátových esterů. Zatímco zelená a žlutá emise kvantových teček má silnou afinitu k buněčnému glykaluxu, který je umístěn v membráně červených krvinek [36, 101].

## Mezoporézní oxid křemičitý

V oblasti onkologie mezoporézní nanočástice oxidu křemičitého slibují vhodnost jako nosiče pro léky, aby se zdokonalila cílená terapie a zobrazování. Bohužel i v tomto případě někdy dochází k hemolýze. Jako příčina toho jevu je pravděpodobně silanolový povrch nanočástic oxidu křemičitého. Na povrchu erytrocytů se nachází fosfatidylcholinové molekuly, se kterými tyto nanočástice interagují. Tím dochází k destrukci membrány červených krvinek, a tím pádem k lýze buňky. Opět se zkoumají v této souvislosti plazmové proteiny, které obsahují sérový albumin nebo hemoglobin, aby zabránily poškození buňky, čímž by se minimalizovalo vedlejších účinků [36, 102-104].

## 2.5 Ovlivnění imunitního systému

Pacientovi jsou podávány nanočástice buď s cílem imunoprese, nebo v rámci nanovakcíny, nebo k potlačení imunitního systému. Vzácně však může docházet k imunomodulaci, která snižuje účinnost nanočástic. Hlavním problémem v této oblasti je kontaminace endotoxiny [36].

Díky nežádoucí stimulaci imunitního systému se mohou vytvořit imunitní reakce a z nich vznikají vedlejší účinky jako zánět, anafylaxe a hypersensitivita. Pokud by se zánět nezastavil, může docházet k horečkám, nevolnostem a v krajních případech to může mít pro pacienta fatální následky. Nanočástice mohou vznik cytokinů podporovat. Díky nanočásticím, které se nachází v plicích, se může u pacienta rozvinout astma a bronchitida. Děje se to

z důvodu, že cytokiny poškodí plicní tkáň díky aktivaci reaktivních forem kyslíku (ROS). Zároveň mohou nanočástice způsobit potlačení imunity, což je pro pacienta také nevhodné [36, 71, 105].

U léčby rakoviny bude vždy alespoň minimální riziko nějaké toxicity. Důležité je ale toto riziko co nejvíce snížit. Pro vylepšení dosavadní úrovně nanomateriálů v onkologii v souvislosti s imunotoxicitou je nutné zajistit dostatečné náklady. Imunotoxicita není ještě plně prozkoumána a závisí na mnoha faktorech. Klíčovou rolí je zvýšení citlivosti testů imunotoxicity [36, 106].

Tyto účinky, které jsou neúmyslně aktivovány nanomateriály sice mohou způsobovat vedlejší účinky pacientovi, avšak mohou být využity pro jiné metody. Například je můžeme využít pro lepší doručování nukleových kyselin, peptidů, protilátek, cytokinů [36, 107]. Díky nanomateriálům také můžeme ovlivňovat imunitní odpověď. Nanomateriály se tak stávají velice přizpůsobivým prostředkem pro různé imunologické reakce a mechanismy. Toto můžeme ovlivňovat na základě jejich vlastností, např. na zvolené velikosti nanočástic. Nanočástice v rozsahu 0,5  $\mu\text{m}$  až 2  $\mu\text{m}$  spíše preferují absorpci na dendritické buňky poblíž místa vpichu. Nanočástice veliké 20  $\mu\text{m}$  až 200  $\mu\text{m}$  volně vtékají do lymfy a jsou pohlcené dendritickou buňkou. Změna povrchu nanočástic také může indukovat nebo zabránit fagocytární absorpci, doručení nanočástic do cíle nebo prodloužit čas transportu. Toto jsou velké výhody pro využití v onkologii. Jednou z nejvíce úspěšných vakcín v oblasti nanomateriálů je kopolymer kyseliny mléčné (PLGA), což je biologicky odbouratelná polymerní nanočástice. Tato nanočástice umí zvýšit absorpci antigenu do APC, umí blokovat poškození antigenu a pomáhají, aby se mohl ve vhodnou dobu odpojit, což přispívá k dlouhodobější imunitní odpovědi a sníženému počtu dávek [36, 108, 109].

Nanomateriály jsou používány také jako nosiče v diagnostice rakoviny. Bývají to materiály založené na polymerech, lipidech, anorganických látkách a lécích [2, 45].

## 2.6 Léčba pomocí nanomateriálů

Nanomedicína patří mezi novější způsoby léčby v oblasti onkologie. Ostatní typy léčeb s sebou nesou určité komplikace jako například nízká specifická, biodegradace, špatné nebo nedostatečné cílení a rychlá clearance léku. Díky nanomateriálům se léčivo lépe uvolní.

Uvolňování probíhá stabilně, plynule a řízeně. Je to díky vlastnostem nanomateriálů jako je velikost, velký povrch a cílená modifikace. Může být vylepšena i biologická dostupnost, která byla i jiných metod ovlivňována špatnou rozpustností léčiv s malými molekulami, což často způsobovalo nekvalitní doručení do místa nádoru. U nanomateriálů jsou léčiva do nich zapouzdřena, proto mohou rychle a jednoduše se nechat unášet krevním řečištěm [2, 110, 111].

Renální, jaterní a imunologická clearance jsou biologické překážky pro účinné podávání běžných léků proti rakovině. Použitím léčiva s nanočásticemi mohou být tyto překážky zdolány. Léčivo je navázáno na nanočástice, a tím se zvýší účinnost léčiva, čím se sníží úmrtnost pacientů. Tyto nanomateriály musí být správně cíleny na rakovinovou tkáň [2, 112].

Paklitaxel je lék proti rakovině plic. Jedná se o novou formulaci nanočásticové vazby paklitaxelu na lidský sérový albumin. Dříve se běžně paklitaxel používal na bázi rozpouštědla. Na základě preklinických studií by tento nový typ měl být lepší a účinnější. Lépe totiž cílí na nádorové mikroprostředí a vykazuje vyšší vazebné afinity k rakovinným buňkám. Díky těmto schopnostem je větší šance na destrukci nádoru. Zároveň by také měly být minimalizovány možné alergické reakce způsobené rozpouštědlem v předchozím typu. Tato forma reaguje a funguje efektivněji, pokud je doplňována chemoterapií [10].

Díky tomu, že nanočástice může nést více terapeutických látek, je vyšší šance na zlepšení léčby. Nové studie potvrdily skvělé vlastnosti těchto terapeutických látek, které se využijí zároveň jak v diagnostice, tak v léčbě nádorového onemocnění. Díky těmto látkám se mohou léčiva daleko snadněji uvolňovat do těla pacienta a také lépe vizualizují účinky léčivých látek v nádorové tkáni [2].

## 2.7 Biologické bariery

Dodávání nanočástic je ovlivněno orgánovými systémy. Nanočástice jsou také ovlivněny tím, jakým způsobem je pacientovi podáme. Metoda, jakou pacientovi nanočástice podáme, ovlivňuje dobu oběhu, zpracování v orgánech a celkovou účinnost. Nanočástice můžeme pacientovi podat ústy nebo do krevního řečiště. Pokud podáme pacientovi nanočástice orálně, nanočástice mohou projít střevním epitelem a krevní cestou do jater. Pokud bude pacient nanomateriály inhalovat, mohou být aktivovány makrofágy v plicních alveolech. Při intravenózním podání nanočástic pacientovi se mohou transportovat z krevního oběhu do

orgánů jako jsou játra, slezina, kostní dřeň a centrální nervový systém. Po tom, co nanočástice cestují po orgánech, mohou narazit v ledvinách na renální clearance [2, 47, 113].

### 2.7.1 Retikuloendoteliální systém

Retikuloendoteliální systém (RES) je systém fagocytujících makrofágů v orgánech a skládá se ze složek buněčných a nebuněčných. Též se někdy označuje jako mononukleární fagocytový systém (MPS). Buňky, které fagocytují, na sebe navazují nanočástice. Tímto navazováním zapříčiňují uvolňování cytokinů, zvyšují clearance nanočástic z krevního systému a způsobují místní infekci [2, 47, 113, 114].

Na povrch nanočástic se mohou navazovat látky jako například lipidy, proteiny a další. Tím okolo nanočástice vznikne biomolekulární korona. Tato korona dokáže zvýšit clearance z krevního systému rozpoznáváním imunitním systémem a také omezit vlastnost nanočástic, že mohou být osvojeny tkání, kterou sledujeme [2, 47, 114].

Vniknutí nanočástice je omezováno různorodostí mikroprostředí nádorové tkáně. To ovlivňuje také prosakující vaskulatura tumorové tkáně. Vaskulatura, složení a struktura tkáně se liší na základě typu onkologického onemocnění, umístění tumoru, stavu individuálním stavu pacienta [2, 114, 115]

Snazší vniknutí do nádorové tkáně lze pomocí nanočástice menšího rozměru. Lepší průnik je zajištěn díky víceúrovňové nanočástici, které se rozdělí na menší části [2, 114, 115].

### 2.7.2 Renální systém

V ledvinách dochází k filtraci krve, proto při úvaze o nanočásticích musíme brát zřetel na bariéru spojenou právě s filtrací krve. Proteiny nefrin a protein asociovaný s CD2 ovlivňují otvory štěrbinových membrán, které jsou malých rozměrů a zprostředkovávají transport pro vodu a malé molekuly [2, 114].

Vliv na clearance nanočástic mají jejich vlastnosti jako tvar, náboj a velikost. mnoho studií ukázalo, že nanočástice o velikosti průměru menší než 6 nm vykazují vyšší renální clearance než nanočástice, jejichž průměr je větší než 8 nm [70]. Vliv má taky náboj nanočástic.

Glomerulární bazální membrána vykazuje negativní náboj. Nanočástice o rozměru 6 nm až 8 nm, které jsou nabitě kladně, prokazují větší vůli než nanočástice, které jsou nabitě neutrálně nebo negativně [2, 116].

### 2.7.3 Hematoencefalická bariéra

Hematoencefalická bariéra má tu schopnost, že nepropouští 98 % molekul, což je pro léčbu nádorového onemocnění komplikace. Nepropustnost je způsobena velmi těsnými spoji endoteliálních buněk, které jsou zakryté astrocytickými buňkami, bazální laminou, mikroglie a pericytem. Přes tuto bariéru se do mozku lze dostat díky intracerebrální a intraventrikulární injekci [2, 114, 117].

Nanočástice se mohou přes hematoencefalickou bariéru dostat díky receptoru, který zahajuje endocytózu. S receptory se váží ligandy nebo peptidy nanočástic, které je navazují na povrch endoteliálních buněk. Používají se také cílené ligandy, které podporují vstup nanočástic přes bariéru [2, 118].

Přes membránu se nejspíše dostanou nanočástice o rozměru 20 nm až 70 nm. Kladně nabitě nanočástice vykazují větší neurotoxicitu v mozku než neutrální [2, 119].

Díky materiálu nanočástic může být v mozku způsobena toxicita nebo poškození tkáně, protože obsahují kovy jako stříbro, měď a hliník. Nanočástice se sice mohou díky nepropustnosti membrány špatně dostávat dovnitř, avšak se mohou taky začít hromadit v mozku, což má také za následek toxicitu. Díky mikroglialním buňkám může v mozku v závislosti na nanočásticích také vznikat zánět [2, 120, 121].

### 3 Interakce nanočástic s nádorovou tkání

Nádor se neskládá pouze z rakovinných buněk, ale také z mnoha dalších, systém nádoru je totiž mnohem komplexnější. Díky tomu existuje mnohem více faktorů, které by mohly bránit jak terapii, tak cílené léčbě. A to jak při vývoji nádoru, při jeho metastázách, ale také již při jeho samotném vzniku. Toto se týká také právě nanomateriálů, které přijdou do kontaktu s nádorovou tkání a je třeba tento fakt brát v úvahu [122]. Nanočástice jsou jako materiál velmi přijatelné, jak pro diagnostiku rakoviny, tak pro léčbu onkologických onemocnění. Ve většině případů zůstane v tumoru cca 10 % všech aplikovaných nanočástic [123].

I přes svoje pozitiva musí nanomateriály v těle čelit mnoha překážkám, jako jsou například biologické bariery. Díky bariérám se snižuje počet prostoupených nanočástic, a tím jejich efekt snížen [124]. Co se týče cílených nanočástic proti nádorové tkáni, v častých případech bohužel dostaneme menší účinnost než u léčiv bez nanočástic. U nanočástic je obtížnější vnik do nádorové tkáně. Dále se můžeme setkat s případy, kdy je snižená efektivita cílené nanočástice kvůli retikuloendoteliální clearance. Tyto omezení se snaží nejnovější výzkumy minimalizovat. Je také velice vhodné brát v úvahu velikou rozmanitost, rozdílné chování a širokou škálu možných účinků nanomateriálů. Z těchto důvodů se totiž mohou dostavit nečekané účinky, pokud vlastnosti nanomateriálu nebereme v potaz. Každá typ nanočástice se totiž chová jinak *in vivo* [125]. Zároveň po vstupu nanočástic do těla může dojít například k rozkladu nanočástic, úbytku funkčnosti nanočástic, jejich agregaci nebo k dalším deformacím, což je způsobeno vzájemnými interakcemi mezi tělem a nanočásticemi [126].

Na povrchu nanočástice se nacházejí ligandy, které tam jsou připevněny pomocí chemické vazby, hydrofilní interakce, elektrostatické adsorpce nebo pomocí peptidů nebo nukleových kyselin. Tyto ligandy mají tu vlastnost, že poznávají molekuly a epitopy, které jsou propojené s tumorem. Aby nedocházelo k nežádoucím reakcím s nanočásticemi, jsou baleny povrchovými povlaky [127].

#### 3.1 Formy podání nanočástic

Jedním z nejčastějších podání nanočástic je intravenózní podání. Je to velice výhodná metoda, protože je zde rychlá terapeutická odpověď, vysoká biologická dostupnost léčiva a vysoká kontrola podávání. Pokud je nanosystém složitý, není vhodné ho podávat pacientovi



orálně nebo pomocí intramuskulární injekce, proto se zvolí tato cesta. Nevýhoda této metody je rychlá clearance léčiva, nežádoucí distribuce, z čehož mohou vyplývat různé nežádoucí účinky [2, 10, 36].

Pokud se léčivo podává pacientovi orálně, lék postupuje do žaludku. Což může být určitá překážka pro nanočástice. Tato metoda je sice vhodná z hlediska pohodlnosti pro pacienta, ale mohou vznikat určité potíže s nanočásticemi, pokud se dostanou do gastrointestinálního traktu. Jsou zde totiž poměrně drsné podmínky pro léčivo z hlediska vysokého pH, enzymů, clearance díky hlenu [2, 10, 36].

Konkrétně pro rakovinu plic se využívá často podávání nanočástic s léčivem díky inhalaci a intranasálnímu podání. Velice dobře se tak léčivo dostane do potřebných míst – do plic. Tato metoda je také méně invazivní oproti orálnímu nebo intravenóznímu podání. U některých případů se však zjistilo, že léčiva se shlukují v centrálním nervovém systému [128].

Pokud je to vhodné a lze tuto metodu provést, je tato metoda velmi účinná. Nanočástice se na místo dopraví injekcí nebo infuzí do okolní tkáně tumoru. Léky tak mívají biologické bariery [129]. Injekcí se vpraví do tkáně malé nanočástice s léčivem. Tyto nanočástice podléhají lymfodrenáži, a pokud se léčivo podá subkutánně, dostanou se částice do buněk imunitního systému, což je našim cílem [130].

### 3.2 Nanočástice po vstupu do těla

Nanočástice ihned po vzniku do těla je v kontaktu s fyziologickými tekutinami. Proteiny ze séra se nahromadí okolo nanočástice a vytvoří okolo něj korónu, tím je nanočástice lehce zablokována a například uvolňování léčiva je tím pádem obtížnější [131]. Aby se tomuto vytváření koróny zamezilo, z velké části případů se nanočástice potahují ethylenglykolem (PEG), nebo v krajních případech lze použít biomolekuly jako peptidy a proteiny [132]. Například pro lepší průchod přes hematoencefalickou bariéru se místo PEG používají krátké peptidy [133].

Nanočástice v těle interagují v závislosti na svých vlastnostech, z jakých materiálů jsou vyrobeny, jak se chovají, jakou mají velikost, pružnosti, pevnost, geometrii atd. Obecně ale nanočástice postupuje podle těchto kroků: nanočástice vnikne do těla, kde proběhnou reakce s proteiny v séru, nanočástice se dostane do krevního oběhu, biodistribuce, uvolnění do

mikroprostředí tumoru, protože toto prostředí narušuje krevní řečiště a cévy, vnik do tumorové části a konečně cílení na tumor a jeho buňky [134].

Extravazace nanočástic probíhá z krevního řečiště do tumorové tkáně, může však být výrazně ovlivněna. Díky tomu, že tumorové buňky se dělí velice rychlým tempem, vzniká v okolí nádoru netěsnost z důvodu nepravidelného rychle se šířícího nádoru. Pokud v těle pacienta dojde k zánětu, tato netěsnost vzniká v rámci malých žilek. U tumoru je to na úrovni kapilár [135]. Nanočástice mohou projít díky pórům v cévách tumoru přímo až do jeho tkáně [136]. V některých případech se může stát, že nanočástice se budou přichytávat na epitelové buňky cév, což může snižovat efektivitu nanočástic. Tato komplikace se neustále prošetřuje a již existují různé alternativy, aby se těmto komplikacím předešlo. Jednou z možností je využití makrofágů a monocytů, které by nanočástici cíleně navedly na správné cílové místo. Tyto výzkumy zatím nemají finální výsledky [137]. Ovlivnit extravazaci také mohou různé faktory jako například měkkost povrchu extracelulárních vezikul [138]. Typ nanočástic také může ovlivnit, v jaké části cévy se bude nacházet. Pokud použijeme deskovitou nebo tyčovou nanočástici, bude se spíše držet u stěn cév. Zatímco sférické nanočástice se nachází spíše ve středu cévy [139]. Buněčnými membránami odvozenými od leukocytů se nanočástice může potáhnout, a tím se zvýší extravazace [140].

Nanočástice se dostaly přes póry tumoru až k nádorovým buňkám. Vazebná afinita a velikost nanočástic ovlivňují, jak hluboko do nádoru se na nanočástice mohou dostat a jak rychle se tam dostanou. Nanočástice, které obsahují látky s nižší afinitou a navazují cílové antigeny na buňkách tumoru vnikají do nádorové tkáně snadněji než látky s vyšší afinitou. Rozdílná afinita tedy hraje poměrně velkou roli v penetraci do nádorové tkáně. Je to dáno tím, že nanočástice s nízkou afinitou nevolí přímou cestu jako nanočástice s vyšší afinitou. Nanočástice s afinitou vyšší mají prioritu se pevně zaměřit na cíl a volit přímou cestu. Látky, které mají afinitu nižší tuto strategii nevolí a své cílové místo se snaží spíše obejít, a tím jsou úspěšnější, protože se tím dostanou hlouběji do nádoru. Vliv na penetraci do nádoru mají také zvolené ligandy. Ligandy mohou sice zvýšit časovou stopu ve tkáních, ale zároveň tím mohou snížit účinnost penetrace a dostanou se pouze na okraj tumorové tkáně [141].

To, jak buňka nanočástici přijme záleží na mnoha faktorech, například na vlastnostech nanočástic. Záležet může také na typu ligandu, který nanočástice má. Ligandy slouží pro rozpoznávání specifických receptorů, které jsou na nádorových buňkách. Může se využít i cílení na ligandy, ale bylo prokázáno, že i bez cílení na ligandy se nanočástice správně zkoordinují

s buňkami [142]. Zároveň se vyskytuje podezření, že tím, že nanočástice doputují až do buňky, mohou být vyvolány změny buněk. A to, že buňky mohou začít mutovat je komplikace. Tento problém je výzkumem plně prošetřován [143]. Pokud nanočástice správně doputují na určené místo, uvolní léčivo nebo obecně látku, kterou nesou [144]. Další fakt, který je komplikací pro nanočástice je ten, že uvnitř nádoru se vyskytuje méně cév. Čím jsou tedy nanočástice hlouběji v nádoru, tím je pro ně složitější se dostat ještě hlouběji [145].

Uvolňování léčiva z nanočástice do tumoru je řízené. Na co se nesmí zapomínat, je fakt, že léčivo se lehce uvolňuje již při putování nanočástice na dané místo. Než se dostane na cílové místo, část léčiva již uvolní. V cíli již tedy nemůžeme počítat s tím, že máme původní koncentraci léčiva. Čím déle nanočástice tělem pacienta cirkuluje, tím více léčiva se z ní uvolní. Proto je výhodné, aby se nanočástice dostala na cílové místo co nejrychleji. Zkoumá se tedy, v jakých dávkách je léčba pomocí nanočástic v tomto ohledu nejvhodnější [146]. Ve výzkumu jsou již nanočástice, které umí zaznamenat i malou změnu nádorových buněk (např. změna pH, enzymy). Což by mohlo tento problém minimalizovat [147].

Pro metastáze nádoru je důležitá vaskulatura dodávání nanočástic do ní. Riziko metastáz se může snížit dodáváním nanočástic s ligandy, které vážou specifické nadměrně exprimované receptory, jako je například  $\alpha_v \beta_3$  integrinu na povrchu tumorových endoteliálních buněk [147].

### 3.3 Interakce cílených nanočástic v krvi

Do těla pacienta jsou aplikovány cílené nanočástice, které postupně kolují krví, a to krev značně ovlivní, protože krev a nanočástice na sebe vzájemně reagují. To, jak spolu koordinují ovlivňují také vlastnosti nanočástice. Bílkoviny, které se vyskytují v séru na nanočástice přilnou, a tím se vytvoří proteinová koróna okolo nanočástice. Tímto obalením nanočástice mohou být zablokovány ligandy, které jsou zaměřené na tumor. Tím se nenaváže ligand na nádorový receptor tumorových buněk. Může však dojít k dalšímu omezení. Protože proteiny ze séra mohou přispívat k přilnutí makrofágů na nanočástice, a tím se opět sníží jejich efektivita a dostupnost. Tím, že se na nanočástici nabaluje čím dál více buněk, se nanočástice zvětšuje a poté má problém projít skrz póry děravých cév. Takto obalené nanočástice mohou také agregovat a v obou případech je jim tím pádem zabráněno postupovat dál k nádoru z důvodu jejich neprůchodnosti [148, 149].

Na nanočástice obalené korónou se v krvi agregují fagocyty, tento fakt vede k reakci retikuloendoteliálního systému, který odbourává nanočástice z krevního oběhu. Jak již zde bylo zmíněno, i zde se využívá pokrytí nanočástic PEG, a díky tomu se sníží vznik koróny a nanočástice tak mohou v krevním řečišti kolovat poměrně delší dobu, což vede k našemu cíli, dovést nanočástice až k tumorové tkáni [150].

### 3.4 Interakce zlatých nanočástic s nádorovou tkání

To, že zlaté nanočástice s buňkou interagují, má na buňku veliký vliv. Ovlivňuje to funkčnost buňky v mnoha ohledech. Ovlivněny jsou například buněčné signalizace, proteomické, metabolické nebo genomové procesy buňky [151].

### 3.5 Interakce uhlíkových nanotrubic s nádorovou tkání

V současné době probíhá výzkum detekce rakoviny plic z dechu pacienta díky nanotrubicím z uhlíku, které jsou doplněny některým z přechodných kovů jako je například platina, paladium, ruthenium a rhodium. Díky této metodě je snazší zachytit důležitý biomarker rakoviny plic, čímž je toluen. Výzkumem bylo zjištěno, že tato metoda je vhodná pro odhalení různých biomarkerů rakoviny plic, včetně již zmíněného toluenu. Metoda je postavena na principu teorie funkční hustoty (DFT). Vyšetřují se díky tomu dopodrobna vlastnosti biomarkeru toluenu jako jsou elektrické, magnetické a strukturní vlastnosti. Zjistilo se, že toluen je modifikován díky této metodě, a to díky vzájemnému působení  $\pi$  orbitalů. Zároveň je výhodou, že se zvyšuje adsorpční energie, a to především díky překrývání mezi d orbitaly atomy kovů a p orbitaly na oběžné dráze. Z přechodných prvků se nejvíce osvědčily rhodium a ruthenium, poté platina a nejméně výhodným prvkem pro tuto metodu je platina. Tato metoda se neustále vyvíjí, ale má velmi slibné výsledky [152].

### 3.6 Interakce biomolekul s nádorovou tkání

Ohledně nanomateriálů na bázi biomolekul mají nejen v onkologické oblasti léčby a diagnostiky veliká očekávání. Tyto nanomateriály mají veliké předpoklady pro svoji úspěšnost, nejen díky svým vlastnostem a rozmanitosti. Velikou výhodou je to, že se dají naprogramovat,

což je ideální a využívá se toho pro využití jako nosiče pro léky. Toto je obrovské pozitivum a je to velmi účinná metoda, jak dopravit lék na správné místo. Lék se správně přenesení *in vivo*, což skvěle umožňuje cílené podávání léků. Využívají se biomolekuly polysacharidů, nukleových kyselin, peptidů a přírodních bílkovin. Neustále se provádí nové výzkumy, protože tato metoda onkologické terapie je v začátku, a ještě nejsou známy všechny její účinky, i přesto ale vypadá velmi slibně [153]. Jejich použití je navíc velice vhodné zejména díky jejich přizpůsobení se tělu a jsou biologicky aktivní jako cílená nebo terapeutická činidla, další obrovskou výhodou je jejich biologická odbouratelnost [154].

Syntéza těchto nanočástic nebyla zpočátku úplně jednoduchá, ale účinnost těchto nanomateriálů jsou natolik slibná, že se neustále pracuje na jejich vývoji. Ke zvýšení efektivity se využívá farmakokinetiky a biodistribuci méně specifického léčiva. Využívá se metody cílení léčiva, a to pasivní i aktivní formou. Princip pasivního cílení léčiva spočívá v tom, že se využije propustnosti a zadržování a k aktivnímu cílení léčiv se využije stimulů, které podporují uvolnění léčiva [155]. Cílení léčiv a konkrétně nanočástic na potřebné místo mělo dlouhou dobu malou účinnost, v posledních letech se pracuje především na zefektivnění této metody, protože hraje klíčovou roli v diagnostice a léčbě nejen onkologických onemocnění [156, 157].

### 3.6.1 Polysacharidy

Pro nanočástice zvolené k podání léčiva pacientovi jsou vhodné polysacharidy, které mají delší řetězec. Léčivo se může interagovat s polysacharidem dvěma způsoby. Buď se zapouzdří, protože polysacharidy vytváří micely, nebo se mohou napojit přímo na polysacharidový řetězec [53].

Do polymerního řetězce lze nastavit obecně biologicky aktivní látky, nebo například ligandy, které vykazují citlivost na různé podněty [158-160]. Výhodou polysacharidů je také to, že na sebe umí vázat dalšími způsoby například nukleové kyseliny, což jsou negativně nabitě léky. Díky těmto schopnostem jsou schopné pomoci k doručení genu. Léčivo, které je hydrofobní tak může získat díky polysacharidům lepší rozpustnost, což je pro výzkum zásadní [127].

Jedním z používaných polysacharidů pro terapeutické účinky je kyselina hyaluronová, která je obsažena v extracelulární matrici [53, 56]. Nanočástice na bázi kyseliny hyaluronové

se hojně využívají pro cílenou terapii díky CD44, který se vyskytuje u více druhů onkologických onemocnění [161, 162].

Dalším polysacharidem, který je zkoumán a má dobrý předpoklad pro léčbu rakoviny, je fukoidan. Fukoidan má schopnost vázat se na adhezní protein P-selektin. P-selektin má totiž tu vlastnost, že je schopný zprostředkovat reakci mezi buňkami tumoru a trombocyty nebo endotelem cév, což je bohužel velice příznivé pro vznik metastáz [163].

Polysacharidy ve spojitosti s onkologickou léčbou nebo diagnostikou v rámci nanomateriálů jsou stále ve výzkumu a vývoji. Mají bezesporu potenciál a pestrou škálu výhod, zatím se však neosvědčily natolik jako činitelé biologických účinků, ale jako základní stavební složky, které dopomáhají při terapii [163].

### 3.6.2 Nukleové kyseliny

Pokud použijeme nanočástice na bázi nukleových kyselin (NK), je to výhoda především díky jejich adresovatelnosti. Tu získáme díky úpravě sekvence. Molekuly, které nám vyhovují tak můžeme přímo ucelit na specifické místo ve struktuře NK. Tím výrazně ovlivníme cílené dodávání, pohyb s léčivem, jeho uvolnění, detekci nebo další potřebné operace [73], [76]. Aby nanočástice lépe komunikovaly s nádorovou tkání, využívají se například aptamery, které se zapojí do NK [166, 167].

Aptamerů se v tomto směru využívá díky tomu, že se lépe rozpozná léčivo, které má být doneseno nanočásticemi až do tumoru. Pokud nanočástici obohatíme o mikroRNA, máme možnost dodávání genů a přidání aptamerů, které jsou specifické pro tumorové buňky, a tím můžeme zabránit uvolňování léčiva mimo cíl [168]. Díky aptamerům se zvyšuje efektivita a účinnost nanočástic na bázi NK [169].

Pomocí cílených ligandů jako jsou peptidy, protilátky, nebo malé molekuly, můžeme tento typ nanomateriálů upravovat a vylepšovat [170, 171]. Některé nanočástice toho typu, které mají vhodnou velikost, se shlukují v tumorové tkáni, což usnadňuje cílení [172, 173].

Pro výzkum je zásadní uvolnění léčiva v nádorové tkáni. Toho můžeme dosáhnout, pokud přeskupením nosičů, které nesou nanočástice a zároveň umí reagovat na různé podněty [165]. Velice zjednodušeně, pokud chceme, aby došlo k uvolnění léčiva, musí se oba zámky na nanočástici rozpoznat zároveň s oběma klíči, které se nacházejí na nádorových buňkách.

Metoda dvojího zámku a klíče se uplatňuje i u těchto nanočástic a vede to k minimální toxikaci a vyšší efektivitě [168, 174].

### 3.6.3 Peptidy

Peptidy, které se mají dostat do nádorové tkáně se mohou lehce přizpůsobit, protože jim můžeme dát tvar vlákna, částice, desky, tyče atd. A to především díky změně vazebných sil, které jsou mezi peptidy [175].

Peptidy mohou pomoci lepšímu průběhu extravazace. Peptidy se sestaví do sférických a tubulárních modifikací, díky tomu se léčivo lépe zapouzdří a proběhne extravazace [176].

V místě tumoru se shlukují malé peptidy nebo i peptidy s nanočásticemi, což podporuje uvolnění léčiva do nádorových buněk. Tento děj ale může být pro buňky toxický. Pokud však peptidy včas odstraníme z nádorové tkáně, nejsou zde žádné vedlejší účinky a je tato metoda efektivní [177, 178].

## 4 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout možnosti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění pomocí nanomateriálů. Současně s tím bylo také nutné popsat princip toho, jak spolu vzájemně tumorová tkáň a nanomateriály spolupracují. Rakovina plic se vyskytuje ve dvou typech. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) a malobuněčný karcinom plic (SCLC), z nichž více diagnostikovaným je NSCLC, avšak pacientům s SCLC je stanovena horší diagnóza. I přesto, že existuje velká řada možností diagnostiky a léčby rakoviny plic, je výzkumem kladen veliký potenciál na nanomateriály, které by podle výzkumů mohly přinést kvalitnější diagnostiku a léčbu onemocnění. Velmi často se využívá nanomateriálů v tomto kontextu jako nosičů. Nanomateriály mají několik výhod pro tento účel např. malá velikost, která se lze upravit dle potřeb dané situace, lze vyrobit několik druhů tvarů, pomocí ligandů lze na nanomateriál navázat různé typy léčiva atd. V praxi se běžně používají nanomateriály zlata, stříbra, platiny, polymerní nanomateriály nebo například nanomateriály na biopolymerní bázi.

Nanomateriály se jeví jako velmi vhodné pro diagnostiku a léčbu rakoviny. Jako všechny metody léčby a diagnostiky mohou mít určité nevýhody. Do pacientova těla se dostává, sice velmi malé, ale i přesto, cizí těleso. Na tuto akci reaguje imunitní systém pacienta. Nanomateriály můžou překonat i další překážky například v podobě biologických bariér. Tato situace může snižovat efektivitu nanomateriálů. Další situací, která snižuje efektivitu je uvolnění léčiva, které je na nanomateriál připevněno díky ligandu, který je navázán na nanomateriálu. Díky nejmodernějším výzkumům a metodám, a především díky variabilitě nanomateriálů se využívá cílení nanomateriálů, a tím je zvýšena účinnost a efektivita metody a nanomateriál dopraví léčivo na konkrétní místo.

Po střetnutí nanomateriálů s fyziologickými tekutinami se okolo nanomateriálu začnou shlukovat proteiny ze séra, což může ztížit uvolnění léčiva do tumorové tkáně. Tomu se předejde, pokud jsou částice potaženy polyethylglykolem (PEG). Nanomateriály se dál dostávají přes krevní řečiště, kapiláry a póry až do mikroprostředí tumorové tkáně, kde dojde k řízenému uvolnění léčiva. To, jak buňka nanočástici a léčivo přijme závisí na vlastnostech a typu nanočástice a také na druhu ligandů. Obsah léčiva se nikdy nedostane na cílové místo v plné dávce, část léčiva se vždy uvolní již během cesty do cílové tkáně. Proto je třeba léčivo podávat ve vhodných dávkách.



## 5 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] PIAO, Xijun, Hongran YIN, Sijin GUO, Hongzhi WANG a Peixuan GUO. RNA Nanotechnology to Solubilize Hydrophobic Antitumor Drug for Targeted Delivery. *Advanced Science* [online]. 2019, **6**(22) [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1002/advs.201900951. ISSN 2198-3844. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/advs.201900951>
- [2] TRAN, Stephanie, Peter-Joseph DEGIOVANNI, Brandon PIEL a Prakash RAI. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine* [online]. 2017, **6**(1) [cit. 2020-07-31]. DOI: 10.1186/s40169-017-0175-0. ISSN 2001-1326. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1186/s40169-017-0175-0>
- [3] RAMALINGAM, Suresh S. a Fadlo R. KHURI. Lung Cancer. *The American Cancer Society's Oncology in Practice* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2018, 2018-02-16, s. 1-21 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1002/9781118592168.ch1. ISBN 9781118592168. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118592168.ch1>
- [4] BÖLÜKBAS, Deniz A., Stefan DATZ, Charlotte MEYER-SCHWICKERATH, et al. *Advanced Therapeutics* [online]. 2020, **3**(7) [cit. 2021-7-8]. ISSN 2366-3987. Dostupné z: doi:10.1002/adtp.202000017
- [5] STEIN, Gary S. a Kimberly P. LUEBBERS, ed. *Cancer* [online]. Wiley, 2019 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1002/9781119645214. ISBN 9781118962886
- [6] Lung Cancer. TODD, Adam, Paul W. GROUNDWATER a Jason H. GILL. *Anticancer Therapeutics* [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2018, 2017-12-29, s. 323-338 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1002/9781118696194.ch3.4. ISBN 9781118696194. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118696194.ch3.4>
- [7] WANG, Hongmei, Xin LIU, Shawn J. RICE a Chandra P. BELANI. Pulmonary Rehabilitation in Lung Cancer. *PM&R* [online]. 2016, **8**(10), 990-996 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.03.010. ISSN 19341482. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2016.03.010>
- [8] HSU, Yi-Chiung, Ya-Hsuan CHANG, Gee-Chen CHANG, et al. Tumor mutation burden and recurrent tumors in hereditary lung cancer. *Cancer Medicine* [online]. 2019, **8**(5), 2179-2187 [cit. 2020-07-20]. DOI: 10.1002/cam4.2120. ISSN 2045-7634. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.2120>

- [9] HU, Jie, Gui-Sheng QIAN a Chun-Xue BAI. Chinese consensus on early diagnosis of primary lung cancer (2014 version). *Cancer* [online]. 2015, **121**(S17), 3157-3164 [cit. 2020-07-21]. DOI: 10.1002/cncr.29571. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29571>
- [10] LIU, Yang, Yinping DONG, Hui ZHU, Wang JING, Hongbo GUO a Jinming YU. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel in elder patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: A retrospective study. *Cancer Medicine* [online]. 2020, **9**(4), 1365-1373 [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1002/cam4.2791. ISSN 2045-7634. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.2791>
- [11] DE CASTRO, J., P. TAGLIAFERRI, V.C.C. DE LIMA, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *European Journal of Cancer Care* [online]. 2017, **26**(6) [cit. 2020-07-21]. DOI: 10.1111/ecc.12734. ISSN 09615423. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ecc.12734>
- [12] HONG, Qun-Ying, Guo-Ming WU, Gui-Sheng QIAN, et al. Prevention and management of lung cancer in China. *Cancer* [online]. 2015, **121**(S17), 3080-3088 [cit. 2020-07-21]. DOI: 10.1002/cncr.29584. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29584>
- [13] FURUTA, Megumi, Jun SAKAKIBARA-KONISHI, Hajime KIKUCHI, et al. Analysis of DLL3 and ASCL1 in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer (HOT1702). *The Oncologist* [online]. 2019, **24**(11) [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0676. ISSN 1083-7159. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2018-0676>
- [14] EELES, Rosalind A., Christine D. BERG a Jeffrey S. TOBIAS, ed. *Cancer Prevention and Screening* [online]. Wiley, 2018 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1002/9781118990957. ISBN 9781118990872.
- [15] DU, Qiang, Encheng LI, Yonge LIU, et al. CTAPIII/CXCL7: a novel biomarker for early diagnosis of lung cancer. *Cancer Medicine* [online]. 2018, **7**(2), 325-335 [cit. 2020-07-21]. DOI: 10.1002/cam4.1292. ISSN 20457634. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.1292>

- [16] LI, Yang, Xudong TIAN, Lei GAO, et al. Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer. *Cancer Medicine* [online]. 2019 [cit. 2020-07-21]. DOI: 10.1002/cam4.2286. ISSN 2045-7634. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.2286>
- [17] TORRE, Lindsey A., Freddie BRAY, Rebecca L. SIEGEL, Jacques FERLAY, Joannie LORTET-TIEULENT a Ahmedin JEMAL. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2015, **65**(2), 87-108 [cit. 2021-7-7]. ISSN 00079235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21262
- [18] INAGE, Terunaga, Takahiro NAKAJIMA, Ichiro YOSHINO a Kazuhiro YASUFUKU. Early Lung Cancer Detection. *Clinics in Chest Medicine* [online]. 2018, **39**(1), 45-55 [cit. 2021-7-7]. ISSN 02725231. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccm.2017.10.003
- [19] JIANG, Z.F., M. WANG a J.L. XU. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer. *Life Sciences* [online]. 2018, **194**, 1-6 [cit. 2021-7-7]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2017.12.020
- [20] MEHLEN, Patrick a Alain PUISIEUX. Metastasis: a question of life or death. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2006, **6**(6), 449-458 [cit. 2021-7-7]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc1886
- [21] KAPELERIS, Joanna, Arutha KULASINGHE, WARKIANI, Ian a KENNY. *Frontiers in Oncology* [online]. 2018, **8** [cit. 2021-7-7]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2018.00311
- [22] KHUNTIA, Deepak, Pranshu MOHINDRA a Minesh P. MEHTA. Lung Cancer. SMALL, William, Nancy J. TARBELL a Min YAO, ed. *Clinical Radiation Oncology* [online]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2017, 2017-05-05, s. 349-384 [cit. 2020-07-18]. DOI: 10.1002/9781119341154.ch19. ISBN 9781119341154. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119341154.ch19>
- [23] OH, William a Ajai CHARI, ed. *Mount Sinai Expert Guides* [online]. Wiley, 2019 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1002/9781119189596. ISBN 9781119189558.

- [24] MATSUSHITA, Hirokazu, Matthew D. VESELY, Daniel C. KOBOLDT, et al. *Nature* [online]. 2012, **482**(7385), 400-404 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature10755
- [25] STEVEN, Antonius, Scott A. FISHER a Bruce W. ROBINSON. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology* [online]. 2016, **21**(5), 821-833 [cit. 2020-07-19]. DOI: 10.1111/resp.12789. ISSN 13237799. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12789>
- [26] BRAHMER, Julie R. Harnessing the Immune System for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2013, **31**(8), 1021-1028 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2012.45.8703
- [27] VAN ALLEN, E. M., D. MIAO, B. SCHILLING, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* [online]. 2015, **350**(6257), 207-211 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aad0095
- [28] MCDONNELL, Alison M., Andrew J. CURRIE, Matthew BROWN, Kasia KANIA, WYLIE, a Richard LAKE. *OncoImmunology* [online]. 2014, **1**(6) [cit. 2021-7-1]. ISSN 2162-402X. Dostupné z: doi:10.4161/onci.20493
- [29] BEAVIS, Paul A., Clare Y. SLANEY, Michael H. KERSHAW, David GYORKI, Paul J. NEESON a Phillip K. DARCY. Reprogramming the tumor microenvironment to enhance adoptive cellular therapy. *Seminars in Immunology* [online]. 2016, **28**(1), 64-72 [cit. 2021-7-1]. ISSN 10445323. Dostupné z: doi:10.1016/j.smim.2015.11.003
- [30] MCDONNELL, Alison M, W JOOST LESTERHUIS, Andrea KHONG, Anna K NOWAK, Richard A LAKE, Andrew J CURRIE a Bruce WS ROBINSON. Restoration of defective cross-presentation in tumors by gemcitabine. *OncoImmunology* [online]. 2015, **4**(5) [cit. 2021-7-1]. ISSN 2162-402X. Dostupné z: doi:10.1080/2162402X.2015.1005501
- [31] THOMAS, Roman K., Barbara WEIR a Matthew MEYERSON. Genomic Approaches to Lung Cancer: Fig. 1. *Clinical Cancer Research* [online]. 2006, **12**(14), 4384s-4391s [cit. 2021-7-1]. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0098
- [32] RIZVI, Naiyer A., Matthew D. HELLMANN, Alexandra SNYDER, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. *Science* [online]. 2015, **348**(6230), 124-128 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aaa1348

- [33] Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* [online]. 2014, **511**(7511), 543-550 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/nature13385
- [34] BRAHMER, Julie R. a Drew M. PARDOLL. Immune Checkpoint Inhibitors: Making Immunotherapy a Reality for the Treatment of Lung Cancer. *Cancer Immunology Research* [online]. 2013, **1**(2), 85-91 [cit. 2021-7-5]. ISSN 2326-6066. Dostupné z: doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0078
- [35] MU, Chuan-Yong, Jian-An HUANG, Ying CHEN, Cheng CHEN a Xue-Guang ZHANG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Medical Oncology* [online]. 2011, **28**(3), 682-688 [cit. 2021-7-5]. ISSN 1357-0560. Dostupné z: doi:10.1007/s12032-010-9515-2
- [36] HANNON, Gary, Joanne LYSAGHT, Neill J. LIPTROTT a Adriele PRINA-MELLO. Immunotoxicity Considerations for Next Generation Cancer Nanomedicines. *Advanced Science* [online]. 2019, **6**(19) [cit. 2020-07-27]. DOI: 10.1002/advs.201900133. ISSN 2198-3844. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/advs.201900133>
- [37] KOSSATZ, Susanne, Julia GRANDKE, Pierre COULEAUD, et al. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery. *Breast Cancer Research* [online]. 2015, **17**(1) [cit. 2021-7-1]. ISSN 1465-542X. Dostupné z: doi:10.1186/s13058-015-0576-1
- [38] Tang, X.; Wang, Z.; Wei, F.; Mu, W.; Han, X. Recent Progress of Lung Cancer Diagnosis Using Nanomaterials. *Crystals* **2021**, *11*, 24. <https://doi.org/10.3390/cryst11010024>
- [39] DOBROVOLSKAIA, Marina A., Michael SHURIN a Anna A. SHVEDOVA. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. 2016, **299** [cit. 2021-7-1]. ISSN 0041008X. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2015.12.022
- [40] ILINSKAYA, Anna N. a Marina A. DOBROVOLSKAIA. Nanoparticles and the Blood Coagulation System. *Handbook of Immunological Properties of Engineered Nanomaterials* [online]. WORLD SCIENTIFIC, 2016, 2016-03-02, , 261-302 [cit. 2021-7-1]. Frontiers in Nanobiomedical Research. ISBN 978-981-4699-20-4. Dostupné z: doi:10.1142/9789813140455\_0008

- [41] LAZAROVITS, James, Yih Yang CHEN, Edward A. SYKES a Warren C. W. CHAN. Nanoparticle–blood interactions: the implications on solid tumour targeting. *Chemical Communications* [online]. 2015, **51**(14), 2756-2767 [cit. 2021-7-1]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C4CC07644C
- [42] BREGOLI, Lisa, Dania MOVIA, James D. GAVIGAN-IMEDIO, Joanne LYSAGHT, John REYNOLDS a Adriele PRINA-MELLO. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [online]. 2016, **12**(1) [cit. 2021-7-1]. ISSN 15499634. Dostupné z: doi:10.1016/j.nano.2015.08.006
- [43] STYLIANOPOULOS, Triantafyllos, Ming-Zher POH, Numpon INSIN, Mounji G. BAWENDI, Dai FUKUMURA, Lance L. MUNN a Rakesh K. JAIN. Diffusion of Particles in the Extracellular Matrix: The Effect of Repulsive Electrostatic Interactions. *Biophysical Journal* [online]. 2010, **99**(5), 1342-1349 [cit. 2021-7-1]. ISSN 00063495. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpj.2010.06.016
- [44] TRUONG, Nghia P, Michael R WHITTAKER, Catherine W MAK a Thomas P DAVIS. The importance of nanoparticle shape in cancer drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* [online]. 2014, **12**(1), 129-142 [cit. 2021-7-1]. ISSN 1742-5247. Dostupné z: doi:10.1517/17425247.2014.950564
- [45] WICKI, Andreas, Dominik WITZIGMANN, Vimalkumar BALASUBRAMANIAN a Jörg HUWYLER. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release* [online]. 2015, **200**, 138-157 [cit. 2021-7-1]. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2014.12.030
- [46] BREGOLI, Lisa, Dania MOVIA, James D. GAVIGAN-IMEDIO, Joanne LYSAGHT, John REYNOLDS a Adriele PRINA-MELLO. Nanomedicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [online]. 2016, **12**(1), 81-103 [cit. 2021-7-1]. ISSN 15499634. Dostupné z: doi:10.1016/j.nano.2015.08.006
- [47] LOCATELLI, Erica a Mauro COMES FRANCHINI. *Journal of Nanoparticle Research* [online]. 2012, **14**(12) [cit. 2021-7-1]. ISSN 1388-0764. Dostupné z: doi:10.1007/s11051-012-1316-4

- [48] SUN, Tianmeng, Yu Shrike ZHANG, Bo PANG, Dong Choon HYUN, Miaoxin YANG a Younan XIA. Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2014, , n/a-n/a [cit. 2021-7-1]. ISSN 14337851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201403036
- [49] ALLEY, Stephen C, Nicole M OKELEY a Peter D SENTER. Antibody–drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. *Current Opinion in Chemical Biology* [online]. 2010, **14**(4), 529-537 [cit. 2021-7-1]. ISSN 13675931. Dostupné z: doi:10.1016/j.cbpa.2010.06.170
- [50] SENTER, Peter D. Potent antibody drug conjugates for cancer therapy. *Current Opinion in Chemical Biology* [online]. 2009, **13**(3), 235-244 [cit. 2021-7-1]. ISSN 13675931. Dostupné z: doi:10.1016/j.cbpa.2009.03.023
- [51] PURI, Anu, Kristin LOOMIS, Brandon SMITH, Jae-Ho LEE, Amichai YAVLOVICH, Eliahu HELDMAN a Robert BLUMENTHAL. Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* [online]. 2009, **26**(6), 523-580 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0743-4863. Dostupné z: doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v26.i6.10
- [52] *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60. 2008. ISSN 0169409X. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X08000847>
- [53] LIU, Kegang, Xiaohua JIANG a Patrick HUNZIKER. Carbohydrate-based amphiphilic nano delivery systems for cancer therapy. *Nanoscale* [online]. 2016, **8**(36), 16091-16156 [cit. 2021-6-17]. ISSN 2040-3364. Dostupné z: doi:10.1039/C6NR04489A7
- [54] THAMBI, Thavasyappan, V. H. Giang PHAN a Doo Sung LEE. Stimuli-Sensitive Injectable Hydrogels Based on Polysaccharides and Their Biomedical Applications. *Macromolecular Rapid Communications* [online]. 2016, **37**(23), 1881-1896 [cit. 2021-6-17]. ISSN 10221336. Dostupné z: doi:10.1002/marc.201600371
- [55] HU, Hao, Wei YUAN, Fu-Sheng LIU, Gang CHENG, Fu-Jian XU a Jie MA. *Redox-Responsive Polycation-Functionalized Cotton Cellulose Nanocrystals for Effective Cancer Treatment* [online]. 2015, **7**(16), 8942-8951 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1944-8244. Dostupné z: doi:10.1021/acsami.5b02432
- [56] SWIERCZEWSKA, M., H.S. HAN, K. KIM, J.H. PARK a S. LEE. Polysaccharide-based nanoparticles for theranostic nanomedicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2016, **99**, 70-84 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2015.11.015

- [57] SEEMAN, Nadrian C. a Hanadi F. SLEIMAN. DNA nanotechnology. *Nature Reviews Materials* [online]. 2018, **3**(1) [cit. 2021-6-17]. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/natrevmats.2017.68
- [58] ZHAO, Yan, Xinpei DAI, Fei WANG, Xueli ZHANG, Chunhai FAN a Xiaoguo LIU. Nanofabrication based on DNA nanotechnology. *Nano Today* [online]. 2019, **26**, 123-148 [cit. 2021-6-17]. ISSN 17480132. Dostupné z: doi:10.1016/j.nantod.2019.03.004
- [59] WANG, Pengfei, Seung HYEON KO, Cheng TIAN, Chenhui HAO a Chengde MAO. RNA–DNA hybrid origami: folding of a long RNA single strand into complex nanostructures using short DNA helper strands. *Chemical Communications* [online]. 2013, **49**(48) [cit. 2021-6-17]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/c3cc41707g
- [60] QI, Guo-Bin, Yu-Juan GAO, Lei WANG a Hao WANG. Self-Assembled Peptide-Based Nanomaterials for Biomedical Imaging and Therapy. *Advanced Materials* [online]. 2018, **30**(22) [cit. 2021-6-17]. ISSN 09359648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201703444
- [61] HOARE, Todd R. a Daniel S. KOHANE. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer* [online]. 2008, **49**(8), 1993-2007 [cit. 2021-7-1]. ISSN 00323861. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymer.2008.01.027
- [62] LIANG, Hong, Huayu TIAN, Mingxiao DENG a Xuesi CHEN. Gold Nanoparticles for Cancer Theranostics. *Chinese Journal of Chemistry* [online]. 2015, **33**(9), 1001-1010 [cit. 2021-7-1]. ISSN 1001604X. Dostupné z: doi:10.1002/cjoc.201500390
- [63] Akintelu, S.A., Olugbeko, S.C. & Folorunso, A.S. A review on synthesis, optimization, characterization and antibacterial application of gold nanoparticles synthesized from plants. *Int Nano Lett* **10**, 237–248 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40089-020-00317-7>
- [64] KAM, Nadine Wong Shi, Zhuang LIU, Hongjie DAI a Xuesi CHEN. Functionalization of Carbon Nanotubes via Cleavable Disulfide Bonds for Efficient Intracellular Delivery of siRNA and Potent Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2005, **127**(36), 12492-12493 [cit. 2021-7-1]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja053962k
- [65] *International Journal of Nanomedicine* [online]. 11. 2016 [cit. 2021-7-1]. ISSN 1178-2013. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/carbon-nanotubes-as-cancer-therapeutic-carriers-and-mediators-peer-reviewed-article-IJN>



- [66] Akintelu, S.A., Olugbeko, S.C., Folorunso, A.S. *et al.* Potentials of phytosynthesized silver nanoparticles in biomedical fields: a review. *Int Nano Lett* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40089-021-00341-1>
- [67] ALMAJHDI, Fahad N., H. FOUAD, Khalil Abdelrazek KHALIL, Hanem M. AWAD, Sahar H. S. MOHAMED, T. ELSARNAGAWY, Ahmed M. ALBARRAG a Fawzi F. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [online]. 2014, **25**(4) [cit. 2021-7-1]. ISSN 0957-4530. Dostupné z: doi:10.1007/s10856-013-5131-y
- [68] ALBANESE, Alexandre, Peter S. TANG a Warren C.W. CHAN. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering* [online]. 2012, **14**(1), 1-16 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1523-9829. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-bioeng-071811-150124
- [69] WICKI, Andreas, Dominik WITZIGMANN, Vimalkumar BALASUBRAMANIAN a Jörg HUWYLER. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release* [online]. 2015, **200**, 138-157 [cit. 2021-7-1]. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2014.12.030
- [70] CHO, Kwangjae, Xu WANG, Shuming NIE, Zhuo (Georgia) CHEN a Dong M. SHIN. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. *Clinical Cancer Research* [online]. 2008, **14**(5), 1310-1316 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1441
- [71] ZOLNIK, Banu S., África GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, Nakissa SADRIEH a Marina A. DOBROVOLSKAIA. Minireview: Nanoparticles and the Immune System. *Endocrinology* [online]. 2010, **151**(2), 458-465 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2009-1082
- [72] POLAND, Craig A., Rodger DUFFIN, Ian KINLOCH, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nature Nanotechnology* [online]. 2008, **3**(7), 423-428 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1748-3387. Dostupné z: doi:10.1038/nnano.2008.111
- [73] PALTA, Sanjeev, Richa SAROA a Anshu PALTA. Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia* [online]. 2014, **58**(5) [cit. 2021-7-2]. ISSN 0019-5049. Dostupné z: doi:10.4103/0019-5049.144643

- [74] RADOMSKI, Anna, Paul JURASZ, David ALONSO-ESCOLANO, Magdalena DREWS, Maria MORANDI, Tadeusz MALINSKI a Marek W RADOMSKI. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2005, **146**(6), 882-893 [cit. 2021-7-2]. ISSN 00071188. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjp.0706386
- [75] ILINSKAYA, Anna N a Marina A DOBROVOLSKAIA. Nanoparticles and the blood coagulation system. Part I: benefits of nanotechnology. *Nanomedicine* [online]. 2013, **8**(5), 773-784 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1743-5889. Dostupné z: doi:10.2217/nmm.13.48
- [76] LIMA, Luize G., Ana Carolina LEAL, Gabriele VARGAS, Isabel PORTO-CARREIRO a Robson Q. MONTEIRO. Intercellular transfer of tissue factor via the uptake of tumor-derived microvesicles. *Thrombosis Research* [online]. 2013, **132**(4), 450-456 [cit. 2021-7-2]. ISSN 00493848. Dostupné z: doi:10.1016/j.thromres.2013.07.026
- [77] Luisa Campagnolo, Micol Massimiani, Lucia Vecchione, Diletta Piccirilli, Nicola Toschi, Andrea Magrini, Elena Bonanno, Manuel Scimeca, Luca Castagnozzi, Giorgio Buonanno, Luca Stabile, Francesco Cubadda, Federica Aureli, Paul HB Fokkens, Wolfgang G. Kreyling, Flemming R Cassee & Antonio Pietroiusti (2017) Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus, *Nanotoxicology*, 11:5, 687-698, DOI: [10.1080/17435390.2017.1343875](https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1343875)
- [78] NISHIYAMA, Nobuhiro a Hiroyasu TAKEMOTO. Polymeric Micelles. *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2021, 2014-4-11, , 1-7 [cit. 2021-7-2]. ISBN 978-3-642-36199-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-36199-9\_226-1
- [79] ZHANG, Minmin, Shuqin CAO, Aijie LIU, Jeroen J. L. M. CORNELISSEN a Serge G. LEMAY. Self-Assembly of Viral Capsid Proteins Driven by Compressible Nanobubbles. *The Journal of Physical Chemistry Letters* [online]. 2020, **11**(24), 10421-10424 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1948-7185. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jpcllett.0c02658
- [80] BANDA, Nirmal K, Gaurav MEHTA, Ying CHAO, et al. Mechanisms of complement activation by dextran-coated superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoworms in mouse versus human serum. *Particle and Fibre Toxicology* [online]. 2014, **11**(1) [cit. 2021-7-2]. ISSN 1743-8977. Dostupné z: doi:10.1186/s12989-014-0064-2

- [81] STEVENSON, Ross, Axel J. HUEBER, Alan HUTTON, Iain B. MCINNES a Duncan GRAHAM. Nanoparticles and Inflammation. *The Scientific World JOURNAL* [online]. 2011, **11**, 1300-1312 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1537-744X. Dostupné z: doi:10.1100/tsw.2011.106
- [82] MOGHIMI, S. Moein, Alina J. ANDERSEN, Davoud AHMADVAND, Peter P. WIBROE, Thomas L. ANDRESEN a A. Christy HUNTER. Material properties in complement activation. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2011, **63**(12), 1000-1007 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2011.06.002
- [83] PATKÓ, Zsófia a János SZEBENI. Blood cell changes in complement activation-related pseudoallergy. *European Journal of Nanomedicine* [online]. 2015, **7**(3) [cit. 2021-7-2]. ISSN 1662-596X. Dostupné z: doi:10.1515/ejnm-2015-0021
- [84] HWANG, Jae Yoon, Zhibiao LI a Xian Jun LOH. Small molecule therapeutic-loaded liposomes as therapeutic carriers: from development to clinical applications. *RSC Advances* [online]. 2016, **6**(74), 70592-70615 [cit. 2021-7-2]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C6RA09854A
- [85] YAN, Xuedong, Gerrit L. SCHERPHOF a Jan A. A. M. KAMPS. Liposome Opsonization. *Journal of Liposome Research* [online]. 2008, **15**(1-2), 109-139 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0898-2104. Dostupné z: doi:10.1081/LPR-64971
- [86] SZEBENI, János, Péter BEDŐCS, Zoltán ROZSNYAY, et al. Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactogenicity of Doxil and AmBisome. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [online]. 2012, **8**(2) [cit. 2021-7-2]. ISSN 15499634. Dostupné z: doi:10.1016/j.nano.2011.06.003
- [87] VYAS, Dinesh, Gieric LAPUT a Arpita VYAS. Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *OncoTargets and Therapy* [online]. [cit. 2021-7-2]. ISSN 1178-6930. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S601147
- [88] QUACH, Quang Huy a James Chen Yong KAH. Non-specific adsorption of complement proteins affects complement activation pathways of gold nanomaterials. *Nanotoxicology* [online]. 2017, **11**(3), 382-394 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1743-5390. Dostupné z: doi:10.1080/17435390.2017.1306131

- [89] QU, Xiaochao, YAO, WANG, LI a ZHANG. Anti-CD30-targeted gold nanoparticles for photothermal therapy of L-428 Hodgkin's cell. *International Journal of Nanomedicine* [online]. [cit. 2021-7-2]. ISSN 1178-2013. Dostupné z: doi:10.2147/IJN.S37212
- [90] QUACH, Quang Huy a James Chen KAH. Complement activation by gold nanoparticles passivated with polyelectrolyte ligands. *RSC Advances* [online]. 2018, **8**(12), 6616-6619 [cit. 2021-7-2]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C7RA13325A
- [91] INTURI, Swetha, Guankui WANG, Fangfang CHEN, Nirmal K. BANDA, V. Michael HOLERS, LinPing WU, Seyed Moein MOGHIMI a Dmitri SIMBERG. Modulatory Role of Surface Coating of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoworms in Complement Opsonization and Leukocyte Uptake. *ACS Nano* [online]. 2015, **9**(11), 10758-10768 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1936-0851. Dostupné z: doi:10.1021/acsnano.5b05061
- [92] WANG, Guankui, Fangfang CHEN, Nirmal K. BANDA, V. Michael HOLERS, LinPing WU, S. Moein MOGHIMI a Dmitri SIMBERG. Activation of Human Complement System by Dextran-Coated Iron Oxide Nanoparticles Is Not Affected by Dextran/Fe Ratio, Hydroxyl Modifications, and Crosslinking. *Frontiers in Immunology* [online]. 2016, **7** [cit. 2021-7-2]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2016.00418
- [93] L'ACQUA, Camilla a Eldad HOD. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *British Journal of Haematology* [online]. 2015, **168**(2), 175-185 [cit. 2021-7-2]. ISSN 00071048. Dostupné z: doi:10.1111/bjh.13183
- [94] LALOY, Julie, Valentine MINET, Lutfiye ALPAN, François MULLIER, Sonja BEKEN, Olivier TOUSSAINT, Stéphane LUCAS a Jean-Michel DOGNÉ. Impact of Silver Nanoparticles on Haemolysis, Platelet Function and Coagulation. *Nanobiomedicine* [online]. 2014, **1** [cit. 2021-7-2]. ISSN 1849-5435. Dostupné z: doi:10.5772/59346
- [95] DOBROVOLSKAIA, Marina A. Pre-clinical immunotoxicity studies of nanotechnology-formulated drugs: Challenges, considerations and strategy. *Journal of Controlled Release* [online]. 2015, **220**, 571-583 [cit. 2021-7-2]. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2015.08.056
- [96] RODRIGUEZ, L., P. VALLECORSIA, S. BATTAH, et al. *Aminolevulinic acid dendrimers in photodynamic treatment of cancer and atheromatous disease* [online]. 2015, **14**(9), 1617-1627 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1474-905X. Dostupné z: doi:10.1039/C5PP00126A

- [97] CHEN, Hui-Ting, Michael F. NEERMAN, Alan R. PARRISH a Eric E. SIMANEK. Cytotoxicity, Hemolysis, and Acute in Vivo Toxicity of Dendrimers Based on Melamine, Candidate Vehicles for Drug Delivery. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2004, **126**(32), 10044-10048 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja048548j
- [98] KLAJNERT, Barbara, Sylwia PIKALA a Maria BRYCZEWSKA. Haemolytic activity of polyamidoamine dendrimers and the protective role of human serum albumin. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2010, **466**(2117), 1527-1534. ISSN 1364-5021. Dostupné z: doi:10.1098/rspa.2009.0050
- [99] RAN, Qian, Yang XIANG, Yao LIU, et al. Eryptosis Indices as a Novel Predictive Parameter for Biocompatibility of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Magnetic Nanoparticles on Erythrocytes. *Scientific Reports* [online]. 2015, **5**(1) [cit. 2021-7-2]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep16209
- [100] LOVE, Sara A, John W THOMPSON a Christy L HAYNES. Development of screening assays for nanoparticle toxicity assessment in human blood: preliminary studies with charged Au nanoparticles. *Nanomedicine* [online]. 2012, **7**(9), 1355-1364 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1743-5889. Dostupné z: doi:10.2217/nmm.12.17
- [101] POT, Cécile, Angela Y. CHEN, Jessica N. HA a Geert W. SCHMID-SCHÖNBEIN. Proteolytic Cleavage of the Red Blood Cell Glycocalyx in a Genetic Form of Hypertension. *Cellular and Molecular Bioengineering* [online]. 2011, **4**(4), 678-692 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1865-5025. Dostupné z: doi:10.1007/s12195-011-0180-0
- [102] ARGYO, Christian, Veronika WEISS, Christoph BRÄUCHLE a Thomas BEIN. Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles as a Universal Platform for Drug Delivery. *Chemistry of Materials* [online]. 2013, **26**(1), 435-451 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm402592t
- [103] MARTINEZ, Diego Stéfani T., Amauri J. PAULA, Leandro C. FONSECA, Luis Augusto V. LUNA, Camila P. SILVEIRA, Nelson DURÁN a Oswaldo L. ALVES. Monitoring the Hemolytic Effect of Mesoporous Silica Nanoparticles after Human Blood Protein Corona Formation. *European Journal of Inorganic Chemistry* [online]. 2015, **2015**(27), 4595-4602 [cit. 2021-7-2]. ISSN 14341948. Dostupné z: doi:10.1002/ejic.201500573

- [104] SLOWING, Igor I., Chia-Wen WU, Juan L. VIVERO-ESCOTO a Victor S.-Y. LIN. Mesoporous Silica Nanoparticles for Reducing Hemolytic Activity Towards Mammalian Red Blood Cells. *Small* [online]. 2009, **5**(1), 57-62 [cit. 2021-7-2]. ISSN 16136810. Dostupné z: doi:10.1002/sml.200800926
- [105] AI, Wenchao, Haishan LI, Naining SONG, Lei LI a Huiming CHEN. Optimal Method to Stimulate Cytokine Production and Its Use in Immunotoxicity Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2013, **10**(9), 3834-3842 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph10093834
- [106] URBANICS, Rudolf, Péter BEDŐCS a János SZEBENI. Lessons learned from the porcine CARPA model: constant and variable responses to different nanomedicines and administration protocols. *European Journal of Nanomedicine* [online]. 2015, **7**(3) [cit. 2021-7-2]. ISSN 1662-596X. Dostupné z: doi:10.1515/ejnm-2015-0011
- [107] WEAVER, James L., Joan M. CHAPDELAINÉ, Jacques DESCOTES, et al. Evaluation of a Lymph Node Proliferation Assay for its Ability to Detect Pharmaceuticals with Potential to Cause Immune-Mediated Drug Reactions. *Journal of Immunotoxicology* [online]. 2008, **2**(1), 11-20 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1547-691X. Dostupné z: doi:10.1080/15476910590930100
- [108] ALLAHYARI, Mojgan a Elham MOHIT. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles [online]. 2015, **12**(3), 806-828 [cit. 2021-7-2]. ISSN 2164-5515. Dostupné z: doi:10.1080/21645515.2015.1102804
- [109] ZHU, Guizhi, Lei MEI, Harshad D. VISHWASRAO, et al. Intertwining DNA-RNA nanocapsules loaded with tumor neoantigens as synergistic nanovaccines for cancer immunotherapy. *Nature Communications* [online]. 2017, **8**(1) [cit. 2021-7-2]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-017-01386-7
- [110] WANG, Lili, Changying SHI, Forrest A. WRIGHT, Dandan GUO, Xu WANG, Dongliang WANG, Richard J.H. WOJCIKIEWICZ a Juntao LUO. Multifunctional Telodendrimer Nanocarriers Restore Synergy of Bortezomib and Doxorubicin in Ovarian Cancer Treatment. *Cancer Research* [online]. 2017, **77**(12), 3293-3305 [cit. 2021-7-2]. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-3119

- [111] AHMED, Naveed, Hatem FESSI a Abdelhamid ELAISSARI. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discovery Today* [online]. 2012, **17**(17-18), 928-934 [cit. 2021-7-2]. ISSN 13596446. Dostupné z: doi:10.1016/j.drudis.2012.03.010
- [112] VON ROEMELING, Christina, Wen JIANG, Charles K. CHAN, Irving L. WEISSMAN a Betty Y.S. KIM. Breaking Down the Barriers to Precision Cancer Nanomedicine. *Trends in Biotechnology* [online]. 2017, **35**(2), 159-171 [cit. 2021-7-2]. ISSN 01677799. Dostupné z: doi:10.1016/j.tibtech.2016.07.006
- [113] DANHIER, Fabienne, Eduardo ANSORENA, Joana M. SILVA, Régis COCO, Aude LE BRETON a Véronique PRÉAT. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release* [online]. 2012, **161**(2), 505-522 [cit. 2021-7-2]. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.043
- [114] VON ROEMELING, Christina, Wen JIANG, Charles K. CHAN, Irving L. WEISSMAN a Betty Y.S. KIM. Breaking Down the Barriers to Precision Cancer Nanomedicine. *Trends in Biotechnology* [online]. 2017, **35**(2), 159-171 [cit. 2021-7-2]. ISSN 01677799. Dostupné z: doi:10.1016/j.tibtech.2016.07.006
- [115] DUAN, Xiaopin a Yaping LI. Physicochemical Characteristics of Nanoparticles Affect Circulation, Biodistribution, Cellular Internalization, and Trafficking. *Small* [online]. 2013, **9**(9-10), 1521-1532 [cit. 2021-7-2]. ISSN 16136810. Dostupné z: doi:10.1002/sml.201201390
- [116] LIU, Jinbin, Mengxiao YU, Chen ZHOU a Jie ZHENG. Renal clearable inorganic nanoparticles: a new frontier of bionanotechnology. *Materials Today* [online]. 2013, **16**(12), 477-486 [cit. 2021-7-2]. ISSN 13697021. Dostupné z: doi:10.1016/j.mattod.2013.11.003
- [117] PARDRIDGE, William M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *NeuroRX* [online]. 2005, **2**(1), 3-14 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1545-5343. Dostupné z: doi:10.1602/neurorx.2.1.3
- [118] ULBRICH, Karsten, Telli HEKMATARA, Elisabeth HERBERT a Jörg KREUTER. Transferrin- and transferrin-receptor-antibody-modified nanoparticles enable drug delivery across the blood–brain barrier (BBB). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2009, **71**(2), 251-256 [cit. 2021-7-2]. ISSN 09396411. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpb.2008.08.021

- [119] LOCKMAN, Paul R., Joanna M. KOZIARA, Russell J. MUMPER a David D. ALLEN. Nanoparticle Surface Charges Alter Blood–Brain Barrier Integrity and Permeability. *Journal of Drug Targeting* [online]. 2008, **12**(9-10), 635-641 [cit. 2021-7-2]. ISSN 1061-186X. Dostupné z: doi:10.1080/10611860400015936
- [120] HARI SHANKER SHARMA a ARUNA SHARMA. *Neurotoxicity of Engineered Nanoparticles from Metals* [online]. 2012, **11**(1), 65-80 [cit. 2021-7-2]. ISSN 18715273. Dostupné z: doi:10.2174/187152712799960817
- [121] XUE, Yang, Jie WU a Jiao SUN. Four types of inorganic nanoparticles stimulate the inflammatory reaction in brain microglia and damage neurons *in vitro*. *Toxicology Letters* [online]. 2012, **214**(2), 91-98 [cit. 2021-7-2]. ISSN 03784274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2012.08.009
- [122] VALKENBURG, Kenneth C., Amber E. DE GROOT a Kenneth J. PIENTA. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* [online]. 2018, **15**(6), 366-381 [cit. 2021-6-15]. ISSN 1759-4774. Dostupné z: doi:10.1038/s41571-018-0007-1
- [123] LAZAROVITS, James, Yih Yang CHEN, Edward A. SYKES a CHAN. Nanoparticle–blood interactions: the implications on solid tumour targeting. *Chemical Communications*. 2015, **51**(14), 2756-2767. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C4CC07644C
- [124] ZHAO, Zongmin, Anvay UKIDVE, Jayoung KIM a Samir MITRAGOTRI. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*. 2020, **181**(1), 151-167. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2020.02.001
- [125] DATTA, Lakshmi Priya, Shivaprasad MANCHINEELLA a Thimmaiah GOVINDARAJU. Biomolecules-derived biomaterials. *Biomaterials*. 2020, **230**. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119633
- [126] WANG, Jing, Yiye LI a Guangjun NIE. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy. *Nature Reviews Materials*. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/s41578-021-00315-x
- [127] WANG, Jing, Yiye LI a Guangjun. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy. *Nature Reviews Materials*. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/s41578-021-00315-x



- [128] CHENG, Christopher J., Gregory T. TIETJEN, Jennifer K. SAUCIER-SAWYER a W. Mark SALTZMAN. A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015, **14**(4), 239-247. ISSN 1474-1776. Dostupné z: doi:10.1038/nrd4503
- [129] YANG, Yang, Suhair SUNOQROT, Chelsea STOWELL, Jingli JI, Chan-Woo LEE, Jin Woong KIM, Seema A. KHAN a Seungpyo HONG. Effect of Size, Surface Charge, and Hydrophobicity of Poly(amidoamine) Dendrimers on Their Skin Penetration. *Biomacromolecules*. 2012, **13**(7), 2154-2162. ISSN 1525-7797. Dostupné z: doi:10.1021/bm300545b
- [130] DE MATTEIS, Valeria. Exposure to Inorganic Nanoparticles: Routes of Entry, Immune Response, Biodistribution and In Vitro/In Vivo Toxicity Evaluation. *Toxics*. 2017, **5**(4). ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics5040029
- [131] CAI, Rong a Chunying CHEN. The Crown and the Scepter: Roles of the Protein Corona in Nanomedicine. *Advanced Materials*. 2018, **31**(45). ISSN 0935-9648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201805740
- [132] BANERJEE, Indrani, Ravindra C. PANGULE a Ravi S. KANE. Antifouling Coatings: Recent Developments in the Design of Surfaces That Prevent Fouling by Proteins, Bacteria, and Marine Organisms. *Advanced Materials*. 2011, **23**(6), 690-718. ISSN 09359648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201001215
- [133] ZHANG, Zui, Juan GUAN, Zhuxuan JIANG, et al. Brain-targeted drug delivery by manipulating protein corona functions. *Nature Communications*. 2019, **10**(1). ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-11593-z
- [134] SHI, Jinjun, Philip W. KANTOFF, Richard WOOSTER a Omid C. FAROKHZAD. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2017, **17**(1), 20-37. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc.2016.108
- [135] NOURSHARGH, Sussan a Ronen ALON. Leukocyte Migration into Inflamed Tissues. *Immunity*. 2014, **41**(5), 694-707. ISSN 10747613. Dostupné z: doi:10.1016/j.immuni.2014.10.008
- [136] MATSUMOTO, Yu, Joseph W. NICHOLS, Kazuko TOH, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery. *Nature*

*Nanotechnology*. 2016, **11**(6), 533-538. ISSN 1748-3387. Dostupné z: doi:10.1038/nnano.2015.342

[137] KOLHAR, P., A. C. ANSELMO, V. GUPTA, K. PANT, B. PRABHAKARPANDIAN, E. RUOSLAHTI a S. MITRAGOTRI. Using shape effects to target antibody-coated nanoparticles to lung and brain endothelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013, **110**(26), 10753-10758. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1308345110

[138] LIANG, Qingle, Nana BIE, Tuying YONG, et al. The softness of tumour-cell-derived microparticles regulates their drug-delivery efficiency. *Nature Biomedical Engineering*. 2019, **3**(9), 729-740. ISSN 2157-846X. Dostupné z: doi:10.1038/s41551-019-0405-4

[139] BLANCO, Elvin, Haifa SHEN a Mauro FERRARI. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2015, **33**(9), 941-951. ISSN 1087-0156. Dostupné z: doi:10.1038/nbt.3330

[140] PALOMBA, R., A. PARODI, M. EVANGELOPOULOS, et al. Biomimetic carriers mimicking leukocyte plasma membrane to increase tumor vasculature permeability. *Scientific Reports*. 2016, **6**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep34422

[141] CHENG, Z., A. AL ZAKI, J. Z. HUI, V. R. MUZYKANTOV a A. TSOURKAS. Multifunctional Nanoparticles: Cost Versus Benefit of Adding Targeting and Imaging Capabilities. *Science*. 2012, **338**(6109), 903-910. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1226338

[142] ZHU, Xi, Yingjie XU, Luisa M. SOLIS, et al. Long-circulating siRNA nanoparticles for validating Prohibitin1-targeted non-small cell lung cancer treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015, **112**(25), 7779-7784. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1505629112

[143] WEEKES, Colin a Vignesh NARAYANAN. Nanoparticle albumin-bound (nab)-paclitaxel for the treatment of pancreas ductal adenocarcinoma. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*. ISSN 1179-9919. Dostupné z: doi:10.2147/GICTT.S55158

[144] ZUCKERMAN, Jonathan E. a Mark E. DAVIS. Clinical experiences with systemically administered siRNA-based therapeutics in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015, **14**(12), 843-856. ISSN 1474-1776. Dostupné z: doi:10.1038/nrd4685

- [145] MILLER, Miles A., Suresh GADDE, Christina PFIRSCHKE, et al. Predicting therapeutic nanomedicine efficacy using a companion magnetic resonance imaging nanoparticle. *Science Translational Medicine*. 2015, **7**(314), 314ra183-314ra183. ISSN 1946-6234. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aac6522
- [146] KALRA, Ashish V., Jaeyeon KIM, Stephan G. KLINZ, Nancy PAZ, Jason CAIN, Daryl C. DRUMMOND, Ulrik B. NIELSEN a Jonathan B. FITZGERALD. Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed by Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion. *Cancer Research*. 2014, **74**(23), 7003-7013. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0572
- [147] MURA, Simona, Julien NICOLAS a Patrick COUVREUR. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Materials*. 2013, **12**(11), 991-1003. ISSN 1476-1122. Dostupné z: doi:10.1038/nmat3776
- [148] LAZAROVITS, James, Yih Yang CHEN, Edward A. SYKES a CHAN. Nanoparticle–blood interactions: the implications on solid tumour targeting. *Chemical Communications*. 2015, **51**(14), 2756-2767. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C4CC07644C
- [149] M. C. Roco, National Nanotechnology Investment in the FY 2015 Budget, 2014.
- [150] ZHANG, Peng, Fang SUN, Sijun LIU a Shaoyi JIANG. Anti-PEG antibodies in the clinic: Current issues and beyond PEGylation. *Journal of Controlled Release*. 2016, **244**, 184-193. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2016.06.040
- [151] Magdalena Matczuk, Lena Ruzik, Svetlana S. Aleksenko, Bernhard K. Keppler, Maciej Jarosz, Andrei R. Timerbaev, Analytical methodology for studying cellular uptake, processing and localization of gold nanoparticles, *Analytica Chimica Acta*, Volume 1052, 2019, Pages 1-9, ISSN 0003-2670, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.10.027>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267018312558>)
- [152] AASI, A, S M AGHAEI a B PANCHAPAKESAN. A density functional theory study on the interaction of toluene with transition metal decorated carbon nanotubes: a promising platform for early detection of lung cancer from human breath. *Nanotechnology* [online]. 2020, **31**(41) [cit. 2021-6-15]. ISSN 0957-4484. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6528/ab9da9
- [153] WANG, Jing, Yiye LI a Guangjun NIE. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy. *Nature Reviews Materials* [online]. [cit. 2021-6-15]. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/s41578-021-00315-x

- [154] LAMMERS, Twan a Fabian KIESSLING. *Nature Reviews Materials*. 2016, **1**(9). ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/natrevmats.2016.69
- [155] CHEN, Hongmin, Weizhong ZHANG, Guizhi ZHU, Jin XIE a Xiaoyuan CHEN. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nature Reviews Materials* [online]. 2017, **2**(7) [cit. 2021-6-15]. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/natrevmats.2017.24
- [156] WILHELM, Stefan, Anthony J. TAVARES, Qin DAI, Seiichi OHTA, Julie AUDET, Harold F. DVORAK a Warren C. W. CHAN. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature Reviews Materials* [online]. 2016, **1**(5) [cit. 2021-6-15]. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/natrevmats.2016.14
- [157] METSELAAR, Josbert M. 2020, **10**(3). ISSN 2190-393X. Dostupné z: doi:10.1007/s13346-020-00740-5
- [158] WANG, Xiaoying, Yihang CHEN, Fatima Zohra DAHMANI, Lifang YIN, Jianping ZHOU a Jing YAO. Amphiphilic carboxymethyl chitosan-quercetin conjugate with P-gp inhibitory properties for oral delivery of paclitaxel. *Biomaterials* [online]. 2014, **35**(26), 7654-7665 [cit. 2021-6-17]. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2014.05.053
- [159] BUTT, Adeel Masood, Mohd Cairul Iqbal Mohd AMIN, Haliza KATAS, Nor Azian ABDUL MURAD, Rahman JAMAL a Prashant KESHARWANI. Doxorubicin and siRNA Codelivery via Chitosan-Coated pH-Responsive Mixed Micellar Polyplexes for Enhanced Cancer Therapy in Multidrug-Resistant Tumors. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2016, **13**(12), 4179-4190 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1543-8384. Dostupné z: doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00776
- [160] SHI, Gao-Na, Chuang-Nian ZHANG, Rong XU, et al. Enhanced antitumor immunity by targeting dendritic cells with tumor cell lysate-loaded chitosan nanoparticles vaccine. *Biomaterials* [online]. 2017, **113**, 191-202 [cit. 2021-6-17]. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2016.10.047
- [161] HAN, Hwa Seung, Thavasyappan THAMBI, Ki Young CHOI, et al. *Biomacromolecules* [online]. 2015, **16**(2), 447-456 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1525-7797. Dostupné z: doi:10.1021/bm5017755

- [162] LALLANA, Enrique, Julio M. RIOS DE LA ROSA, Annalisa TIRELLA, et al. Chitosan/Hyaluronic Acid Nanoparticles: Rational Design Revisited for RNA Delivery. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2017, **14**(7), 2422-2436 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1543-8384. Dostupné z: doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00320
- [163] WU, Lei, Jing SUN, Xitong SU, Qiuli YU, Qiuyang YU a Peng ZHANG. A review about the development of fucoidan in antitumor activity: Progress and challenges. *Carbohydrate Polymers* [online]. 2016, **154**, 96-111 [cit. 2021-6-17]. ISSN 01448617. Dostupné z: doi:10.1016/j.carbpol.2016.08.005
- [164] SEEMAN, Nadrian C. a Hanadi F. SLEIMAN. DNA nanotechnology. *Nature Reviews Materials* [online]. 2018, **3**(1) [cit. 2021-6-17]. ISSN 2058-8437. Dostupné z: doi:10.1038/natrevmats.2017.68
- [165] RAMEZANI, Hamid a Hendrik DIETZ. Building machines with DNA molecules. *Nature Reviews Genetics* [online]. 2020, **21**(1), 5-26 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/s41576-019-0175-6
- [166] ZHOU, Jiehua a John ROSSI. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. 2017, **16**(3), 181-202 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1474-1776. Dostupné z: doi:10.1038/nrd.2016.199
- [167] LI, Long, Shujuan XU, He YAN, et al. Nucleic Acid Aptamers for Molecular Diagnostics and Therapeutics: Advances and Perspectives. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2021, **60**(5), 2221-2231 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.202003563
- [168] REN, Kewei, Ying LIU, Jie WU, Yue ZHANG, Jing ZHU, Min YANG a Huangxian JU. A DNA dual lock-and-key strategy for cell-subtype-specific siRNA delivery. *Nature Communications* [online]. 2016, **7**(1) [cit. 2021-6-17]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms13580
- [169] MA, Wenjuan, Yuxi ZHAN, Yuxin ZHANG, et al. An Intelligent DNA Nanorobot with in Vitro Enhanced Protein Lysosomal Degradation of HER2. *Nano Letters* [online]. 2019, **19**(7), 4505-4517 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1530-6984. Dostupné z: doi:10.1021/acs.nanolett.9b01320

- [170] JIANG, Dawei, Yanhong SUN, Jiang LI, Qian LI, Min LV, Bing ZHU a Tian TIAN. [online]. 2016, **8**(7) [cit. 2021-6-17]. ISSN 1944-8244. Dostupné z: doi:10.1021/acsami.5b10792
- [171] LEE, Hyukjin, Abigail K. R. LYTTON-JEAN, Yi CHEN, et al. *Nature Nanotechnology* [online]. 2012, **7**(6) [cit. 2021-6-17]. ISSN 1748-3387. Dostupné z: doi:10.1038/nnano.2012.73
- [172] XU, Congcong, Farzin HAQUE, Daniel L. JASINSKI, Daniel W. BINZEL, Dan SHU a Peixuan GUO. Favorable biodistribution, specific targeting and conditional endosomal escape of RNA nanoparticles in cancer therapy. *Cancer Letters* [online]. 2018, **414**, 57-70 [cit. 2021-6-17]. ISSN 03043835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2017.09.043
- [173] ZHANG, Qian, Qiao JIANG, Na LI, et al. DNA Origami as an In Vivo Drug Delivery Vehicle for Cancer Therapy. *ACS Nano* [online]. 2014, **8**(7), 6633-6643 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1936-0851. Dostupné z: doi:10.1021/nn502058j
- [174] BUJOLD, Katherine E., John C. C. HSU a Hanadi F. SLEIMAN. Optimized DNA “Nanosuitcases” for Encapsulation and Conditional Release of siRNA. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2016, **138**(42), 14030-14038 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/jacs.6b08369
- [175] DE SANTIS, Emiliana a Maxim G. RYADNOV. Peptide self-assembly for nanomaterials: the old new kid on the block. *Chemical Society Reviews* [online]. 2015, **44**(22), 8288-8300 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C5CS00470E
- [176] UEDA, Motoki, Siyoong SEO, Baiju G. NAIR, et al. End-Sealed High Aspect Ratio Hollow Nanotubes Encapsulating an Anticancer Drug: Torpedo-Shaped Peptidic Nanocapsules. *ACS Nano* [online]. 2018, **13**(1), 305-312 [cit. 2021-6-17]. ISSN 1936-0851. Dostupné z: doi:10.1021/acsnano.8b06189
- [177] ZHANG, Di, Guo-Bin QI, Ying-Xi ZHAO, Sheng-Lin QIAO, Chao YANG a Hao WANG. In Situ Formation of Nanofibers from Purpurin18-Peptide Conjugates and the Assembly Induced Retention Effect in Tumor Sites. *Advanced Materials* [online]. 2015, **27**(40), 6125-6130 [cit. 2021-6-17]. ISSN 09359648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201502598

[178] DIMATTEO, Robert, Nicole J. DARLING a Tatiana SEGURA. In situ forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2018, **127**, 167-184 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2018.03.007

[179] HEGER, Zbyněk, Tomáš ECKSCHLAGER, Marie STIBOROVÁ, Vojtěch ADAM, Ondřej ZÍTKA a René KIZEK. Modern Nanomedicine in Treatment of Lung Carcinomas. *Klinická onkologie* [online]. 2015, **28**(4), 245-250 [cit. 2021-7-13]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko2015245

[180] BLAŽKOVÁ, Iva, Markéta VACULOVIČOVÁ, Soňa KŘÍŽKOVÁ, et al. Modern Imaging Techniques for Anthracycline Cytostatics – Review of the Literature. *Klinická onkologie* [online]. 2013, **26**(4), 239-244 [cit. 2021-7-13]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko2013239