147. / 499–512.

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA | 2025. AUGUSZTUS

https://doi.org/10.56385/magyallorv.2025.08.499-512

Applications of metal nanoparticles in diagnostic technologies and pharmaceutical industries Literature review

B. Schilling-Tóth
T. Bartha
I. Tóth
D. S. Kiss*
G. Jócsák

Állatorvostudományi Egyetem, Élettani és Biokémiai Tanszék; H-1078, Budapest, István u. 2.

**e-mail: kiss.david@univet.hu*

Fém nanopartikulumok felhasználási területei a diagnosztikában és a gyógyszeriparban Irodalmi összefoglaló

Schilling-Tóth Boglárka, Bartha Tibor, Tóth István, Kiss Dávid Sándor*, Jócsák Gergely

GYÓGYSZERTAN

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi adatok alapján bemutatják a fém nanorészecskék legfontosabb tulajdonságait, miszerint azok terápiás célokra kiválóan alkalmas, egyedi felépítésű speciális anyaghordozó molekulák. Széleskörben használatosak az orvosdiagnosztikai képalkotó eljárások során, ill. rákellenes, antibakteriális és antivirális hatással is rendelkeznek. Emellett képesek a hordozott anyag felszívódását, szervezetben mutatott stabilitását javítani, valamint célzottan bejutni szinte bármely szervbe, szövetbe. A jelenlegi kutatásuk potenciális alkalmazási lehetőségüket és ugyanakkor káros hatásaikat is célozzák felderíteni, annak érdekében, hogy a közeljövőben alkalmazásukkal akár forradalmasítsák a diagnosztikai és terápiás eljárásokat.

SUMMARY

Nanoparticles can act as carriers in therapeutic applications, enhancing the absorption of compounds they transport and protecting them from the body's digestive and detoxifying enzymes, due to their chemical characteristics. They also have the advantage of increasing the absorption and stability of the carrier in the organelle or targeting it to selected tissues. Moreover, nanocompounds possess potent antibacterial, anti-viral and anti-inflammatory properties and are used in experimental settings to modify the expression or suppress specific target genes.

Diagnostic procedures are based on the physical characteristics of nanoparticles. The utilisation of nanoparticles has become usual in modern imaging technics, like PET, MRI, and ultrasound methods. In addition to imaging, nanoparticles have several applications in DNA or antigen detection.

Their advantage is also their disadvantage. Beside the highly toxic by-products of their industrial production, there is concern that they tend to accumulate or aggregate in certain tissues and trigger untargeted harmful processes in normal cells.

Although nanoparticles have certain drawbacks, their application has great promise in bridging the distance between diagnostics and therapy in the realm of therapeutics. Currently, it is a widely explored area of research.

FÉM NANOPARTIKULUMOK FELHASZNÁLÁSI TERÜLETEI A DIAGNOSZTIKÁBAN ÉS A GYÓGYSZERIPARBAN

A nanopartikulumok (NP) elnevezése a részecskék mérettartományára utal, ami alapján, a jelenleg elfogadott jellemzők szerint, a 1–500 nm közötti mesterséges, vagy természetes eredetű partikulumokat soroljuk [1–3]. Talán meglepően hangzik, de a nanoméretű részecskék kutatása közel 60 évvel ezelőtt megkezdődött. Azóta számos kutatás született, amely a fizikai-kémiai tulajdonságaikat térképezte fel, és előremutató lehetőségeket vetett fel a felhasználásukkal kapcsolatban [4].

Nanopartikulumoknak az 1–500 nm közötti mesterséges, vagy természetes eredetű részecskéket nevezzük

A NP-k különlegessége a molekuláris felépítésükben keresendő, ugyanis hordozómolekulaként terápiás és diagnosztikai célra is egyaránt alkalmazhatják őket, orvosi és állatorvosi felhasználásuk lehetőségeinek kutatása napjainkban is robbanásszerűen növekedő terület, és kutatásuk még számos izgalmas felfedezést tartogat a jövőben [4].

A partikulumok eredetük szerint lehetnek *természetes* [5, 6], vagy *mesterséges* eredetűek [7, 8]. Utóbbiak közé tartoznak az általunk bemutatni kívánt fém nanopartikulák is, amelyek alakjuknál fogva is igen változatosak lehetnek. A méreten kívül formájuk, töltésük és útjuk a szervezetben is különböző lehet. A rájuk kapcsolt molekulák, egyéb hordozók azonban befolyásolják a működésüket [9, 10].

Az irodalom „*kolloidális hordozórendszerek*ként” is hivatkozik rájuk, mivel, vagy a szerkezetileg a partikulum belső részében, vagy a felületükön keresztül gyógyszervivő anyagként szolgálhatnak a diagnosztika és terápiás medicina számára. A nanopartikulum csomagolás már önmagában is jelentősen növeli a „szállítmány” stabilitását a szervezetben, megfelelő védelmet biztosítva nekik a lebontó, kiválasztó folyamatok ellen [2, 11]. A hordozott gyógyszereknek nem csak az élettartama növelhető meg a nanorészecskék segítségével, hanem a felszívódásuk is „programozhatóvá” válik. A NP típusától függően felületük bevonható a töltésüket, felszívódásukat és lebontásukat befolyásoló anyagokkal. A vivőanyag egy folyamatos, állandó sebességgel történő adszorpciót tesz lehetővé a nyálkahártyákon, az emésztőrendszerből vagy a hámszöveten keresztül. Emellett a nanorészecskék meg is „védik” a hordozott anyagot a szervezet gasztrointesztinális enzimatikus bontása, és a máj ún. *first-pass* metabolikus bontásával szemben is, ezáltal jobban szabályozható és kalkulálható a szállított vegyület szérumszintje [12, 13] .

Nanopatrikulum bevonattal szabályozható a hordozott anyag felszívódása

Köpeny, vagy bevonóanyag kialakítható DNS vagy RNS [3, 5] de akár különböző sejtmembránfrakciók hozzáadásával is így megkönnyítve pl. a célsejtekbe való bejutást [14, 15]. Meghosszabbíthatják a felezési és lebomlási időt a felszínen alkalmazott kelátok, felületaktív hatású anyagok mellett [16, 17] hosszú szerves molekulák, poliszacharidok, dextránok [18–20], ill. polimerek is [19, 21, 22].

A következő fejezetekben a nanopartikulák egy csoportjával, a fémeredetű (metallic nanoparticles, MNP) foglalkozunk. Bemutatjuk a gyógyszeripar és a diagnosztika számára az egyes nanopartikulumok felhasználási területeit, valamint kitérünk az alkalmazásuk során felmerülő problémákra, ill. betekintést adunk abba, hogyan használhatnánk fel előnyös tulajdonságaikat más területeken.

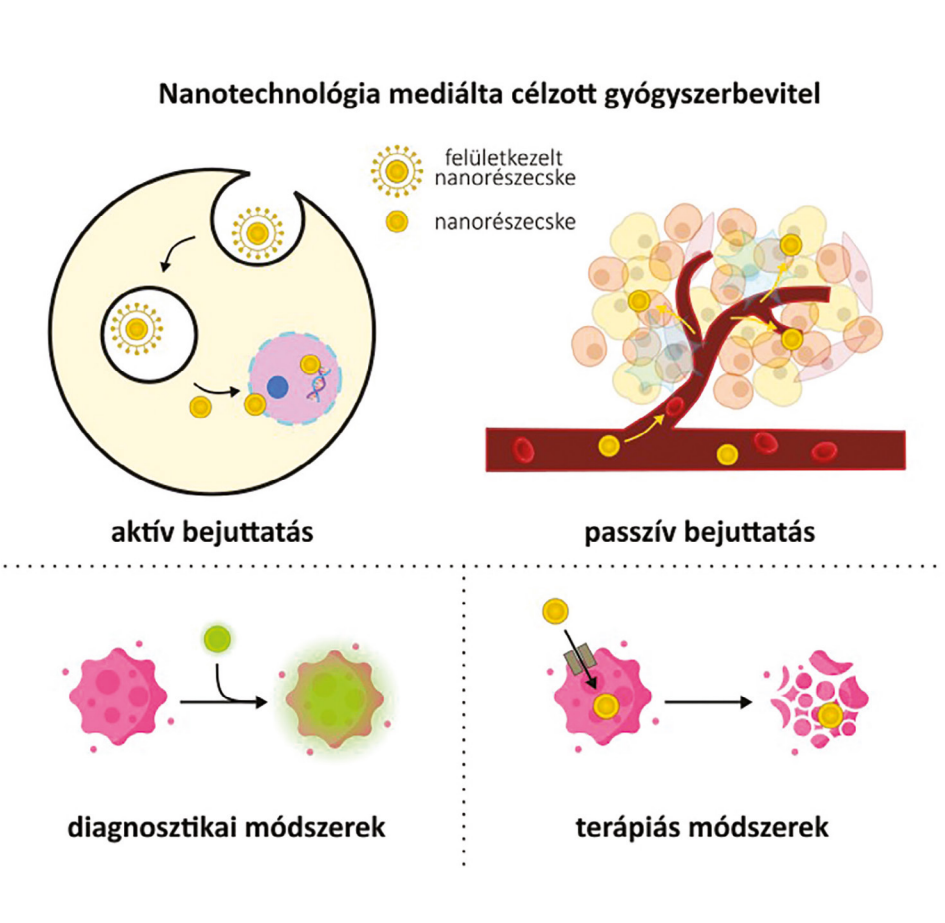
A NANOPARTIKULUMOK FELHASZNÁLÁSI TERÜLETEI

A NANOPARTIKULUMOK MINT GYÓGYSZERHORDOZÓ RENDSZEREK

Számos MNP mint pl. az arany, ezüst, vas és réz, forradalmasította a gyógyszervegyületeknek célzottan a szervezetbe való bejuttatását. A már korábban kifejtett tulajdonságaik miatt a segítségükkel gyorsabban, hatékonyabban, specifikusabban juttathatók el különböző molekulák a célszövetekbe, és optimalizálhatják az alkalmazni kívánt vegyület stabilitását, oldhatóságát. A gyógyszerhordozó rendszerek részeként a fém nanorészecskék célterületre történő eljuttatása különböző mechanizmusokkal történhet [23] *(1. ábra)*.

1. ÁBRA. *Nanorészecskék az orvostechnológiában*
Aktív (felületkezelés hatására, a sejtek transzportfolyamatait kihasználó) és passzív (a megváltozott endothel pórusméretét kihasználó) szövetbe juttatás módja, és lehetséges alkalmazásai

FIGURE 1. *Nanoparticles in the medicine*
Active (as a result of surface treatment, exploiting the transport processes of cells) and passive (exploiting the altered pore size of the endothelium) tissue delivery method, and possible applications



Passzív célzás

A daganatos elváltozások területén található erek falának permeabilitása jóval nagyobb (az endothelsejtek közötti rés 2000 nm feletti) a fiziológiásnál (ennek elnevezése: enhanced permeability and retention, EPR-hatás). A megnövekedett permeabilitás passzívan "vonzza" a nanorészecskéket (NP), ez utóbbiak méretétől függően. E jelenség kombinálható a nanorészecskék polietilénglikollal való bevonásával (ún. pegilált burokképzés), amely jelentősen megnöveli az NP-k keringési idejét azáltal, hogy csökkenti azoknak az immunrendszer általi esetleges eliminációját, kiválasztódását, nem-célszervekben történő aggregációját.

Ligand-mediált (receptormediált, affinitás-mediált) célzás

Az NP-ket különböző olyan ligandumokkal funkcionalizálhatják (élesíthetik), amelyek a célsejteken (immunsejtek, őssejtek, tumorsejtek) lévő receptorokhoz, membránalkotókhoz, lipidekhez specifikusan tudnak kötődni (receptor-ligand, vagy töltés-, polaritásalapú kötés). A NP-khez pl. integrint célzó ellenanyagok vagy peptidek konjugálhatók, amelyek a daganatos sejtek szelektív „megjelölésre", „célzásra" alkalmasak.

pH-érzékeny célzás

Polimerbevonat létrehozásával (poliakrilsav, kitozán, izopropil-akrilamid, metil-cellulóz-ftalát, poli-etil-oxazolin, stb.) a nanorészecskéket a daganatok savas mikrokörnyezetének „felismerésére" is lehet tervezni, mert a pH-érzékeny nanorészecskék az általuk hordozott vegyületek felszabadulását kizárólag kisebb pH-n teszik lehetővé.

Mágneses célzás (magnetofekció)

Mágneses nanorészecskéket (pl. szuper paramágneses vas-oxid, SPION) külső mágneses tér segítségével irányítják a célpont felé.

Enzim-kapcsolt célzás

Az NP-k enzimekkel is konjugálhatók, hatásukat az adott kapcsolót aktiváló (azt hasító, sejtspecifikus) enzimek jelenlétében fejtik ki.

Hőérzékeny (termikus) célzás

A termoszenzitív NP-k a helyi hőmérsékletváltozásokra, pl. a daganatos szövetekben előidézett hyperthermiára képesek reagálni, tartalmukat felszabadítani.

Az optimizmusra okot adó, már-már futurisztikusnak ható kísérleti eredmények mellett azonban szót kell ejteni a nanorészecskék terápiás alkalmazásával kapcsolatos komoly nehézségekről is. Az első nyilvánvaló tényező, amely megakadályozhatja, ill. jelentősen csökkentetheti a nanopartikulák hatékony gyógyszerhordozó képességét, az a természetes védekezőrendszerünk, ezen belül is a reticuloendothelialis rendszer (mononuclear phagocytic system), amely a nanorészecskével kapcsolt vegyületek gyors kiürüléséhez vezethet a keringésből. A fém nanorészecskéket a vérben lévő fehérjék opszonizálhatják, ami a fagocita sejtek, pl. a macrophagok általi felismeréshez és eliminációhoz vezet. Ez a folyamat csökkentheti a nanorészecskék keringési idejét és korlátozhatja felhalmozódásukat a célponton [24].

A fém nanorészecskék sejtszintű felvételét befolyásolja azok mérete, alakja, felületi töltése és felületi kémiája

A fém nanorészecskék sejtszintű felvételét olyan biofizikai tényezők befolyásolhatják mint a nanorészecskék mérete, alakja, felületi töltése és felületi kémiája. E jellemzők célszövetektől függően igen nagy eltérést mutathatnak, amely megnehezíti a nanorészecskék tervezési, optimalizálási folyamatát [25].

A sejtek internalizációja után a nanorészecskék csapdába eshetnek az endoszómákban vagy lizoszómákban, ami korlátozza a terápiás hasznos teher citoplazmába vagy más sejtkompartmentumokba való eljuttatását. A nanorészecskék által közvetített hatóanyag-leadás hatékonyságának fokozásához elengedhetetlen hogy hatékonyan elkerüljék az endoszómákba való bekerülést (endosomal escape) [26]. A sejtek által felvett fém nanorészecskék olyan intracellularis forgalmi útvonalakon mehetnek keresztül, amelyek befolyásolhatják lokalizációjukat és a terápiás rakomány felszabadulását.

A gyógyszerek fém nanorészecskékből való felszabadulásának kinetikája szintén kulcstényező, amelyet magán a nanorészecske jellemzőn túl nagyban befolyásol a nanorészecske-célvegyület kapcsolata, szerkezete [27, 28].

Nem utolsósorban említendő kihívás, hogy a megcélzott tumorok mennyire heterogének. Fiziológiás eltéréseik, mint pl. az érrendszeri áteresztőképesség és a sejtfelvételi mechanizmusok jelentősen befolyásolhatják a nanorészecskék eloszlását és felhalmozódását a tumorban. Ez különösen nagy problémát okoz a szolid tumorok terápiájában [29, 30].

A mindennapokban használt fertőtlenítőszerek a nanopartikulumok sejttoxicitását használják ki, míg a célzott terápiánál ezeket a partikulumokat egyéb hordozómolekulák segítségével specifikusan szállíthatják a területre. Az NP-knek többféle toxicitása is ismert. A fém nanopartikulumok önmagukban a sejten belülre jutva a fémionok hatására reaktív oxigéngyököket képeznek (ROS), ami oxidatív stresszreakciókat indítva a szervezetben, apoptotikus sejthalálhoz vezet [31, 32]. Emellett nanopartikulák károsíthatják pl. a citoszkeletális rendszert, ami a proliferációgátláshoz és sejtciklusgátláshoz vezethet [33] vagy közvetlenül károsíthatják az örökítőanyagot is [34]. Kémiai toxicitást is mutatnak, ami főleg az fém nanopartikulák ipari előállítása után visszamaradó nehézfém katalizátorok következménye [35]. Fizikai sejtkárosító mechanizmusuk az alakjukból adódik, ugyanis aggregálódva, ill. összecsapódva kialakíthatnak akár olyan nanocsöveket,

A fém nanopartikulumok a sejten belülre jutva reaktív oxigéngyököket képeznek

amelyek fizikailag károsítják az egyes sejtalkotókat és felsérthetik a sejtmembránt [36, 37].

Ez a károsító mechanizmus azonban kétélű fegyver. Amennyiben a nanopartikulák nem a megfelelő helyre kerülnek, egy részük ugyan a kiválasztórendszeren keresztül kiürül a szervezetből, de a májban vagy a lépben is felhalmozódhatnak, ahol sejtkárosító hatásukat nem csak a megcélzott területen, hanem a normál szöveteken is kifejtik [10, 38, 39]. Ez a bizonytalanság az, ami miatt alkalmazásuk és hatásmechanizmusuk mind a mai napig egy igen kutatott területe a nanotechnológiának.

RÁKTERÁPIA

A daganatterápia során a nanopartikulumok sejtkárosító hatását használják ki

A daganatterápia során a NP-k azon tulajdonságait használják ki, hogy lokálisan célzott sejtkárosító hatást tudnak kifejteni, amelyek segítségével tumorellenes eljárások eredményét finomíthatják vagy kiegészíthetik. A hatás kizárólag a tumoros sejteket érinti, megkímélve a környező, egészséges szövetterületeket a destruktív hatásoktól, ami a konvencionális rákterápiára messze nem mondható el. Természetszerűleg ezen alkalmazási területek nagyban átfednek a fent már leírt alkalmazásokkal, így itt csak azokat a jellemzőket taglaljuk, amelyek az előbbiekben még nem kerültek tárgyalásra. Az arany nanorészecskék (AuNP-k) méretük és ligandjaik függvényében extra- vagy (aktív célzással megvalósuló endocitózist követően) intracellularisan fejhetik ki a hatásukat. Az alkalmazott ligand kiválasztása általában specifikusan igazítható az egyes tumortípusok elpusztításához. Egyes ligandok a már bemutatott *fototermikus* eljárással (photothermic therapy, PTT) is kombinálhatók, amellyel számos, egyébként (kemo-) rezisztensnek mutatkozó daganatsejtvonal szelektív elpusztítása, visszaszorítása vált lehetővé. A gyakori kihívást jelentő doxorubicin-rezisztens colorectalis carcinomasejtek pl. sikeresen elölhetők antitumor cinkvegyületeknek ($Zn(DION)_2]Cl_2$) az AuNP-k általi célzott bejuttatásával [40]. A tumoros régiók hypoxiás állapotát célzó karboanhidráz (CAIX) antitesthez konjugált AuNP-k, fototermikus eljárással kombinálva nagyarányú sejthalált váltanak ki a tumorsejtekben [41].

Az arany nanorészecskék méretük és ligandjaik függvényében fejhetik ki a hatásukat

Az AuNP-k tumorsejtek iránti affinitása és az eredményes sejtcélzás más módon is kiváltható. Kísérletek folynak a tumorsejtek membránpotenciáljával, a rajtuk lévő sejtspecifikus, negatív töltésű membránalkotók tanulmányozásával kapcsolatban. A jelentős pozitív töltéssel bíró AuNP-k ugyanis „előszeretettel" akadnak fenn a sejten kívüli negatív töltésű molekularészeken, pl. lipideken [42]. A számtalan idevágó példa közül egyet kiemelve, ezen eljárással folsav-analóg metotrexátot vagyunk képesek bejuttatni emlődaganat-sejtekbe [43]. További lehetőség az aranynak a más fémekkel való kombinálása: platinaburokba csomagolt AuNP-k erősebb citotoxicitást mutattak tüdő- és vastagbélrák-sejtvonalakban, mint az egyébként alkalmazott oxaliplatin önmagában [44, 45].

A célzott hatóanyag-hordozáson túl AuNP-ket "sugárérzékenyítőként" is alkalmazhatnak. Ebben az esetben a sugárterápia során az ionizáló sugárzás hatására a célterületre eljuttatott NP-kből, vagy az azok által hordozott ligandokból másodlagos elektronokat szabadítanak fel, fokozva ezzel a besugárzás által kiváltott citotoxikus hatást a rákos sejteken, miközben kímélik a környező egészséges szöveteket.

Mitokondriális légzésbénító hatásuk miatt daganatos sejtek leküzdésére ezüst nanorészecskéket alkalmaztak

Natív citotoxicitásukból (mitokondriális légzésbénítók) kifolyólag daganatsejtek leküzdésére ezüst nanorészecskéket (AgNP) is már sikerrel alkalmaztak pl. akut myeloid leukaemia, májtumor (HepG2), vastagbél-carcinoma Caco-2 sejtek, emlődaganat-sejtek (MCF-7) esetén, eddig zömében *in vitro* körülmények között. Hatékonyságuk fokozására az AgNP-ket protokatekuinsavval (Ag-PCA) vagy metotrexáttal (AgNPs-MTX) konjugáltatják, továbbá különféle növényi kivonatok (*Butea monosperma, Eucalyptus procera*) alkaloidáit hozzájuk kapcsolva, valamint doxorubicinnel vagy imatinibbel kombinálva fokozott rákellenes hatású

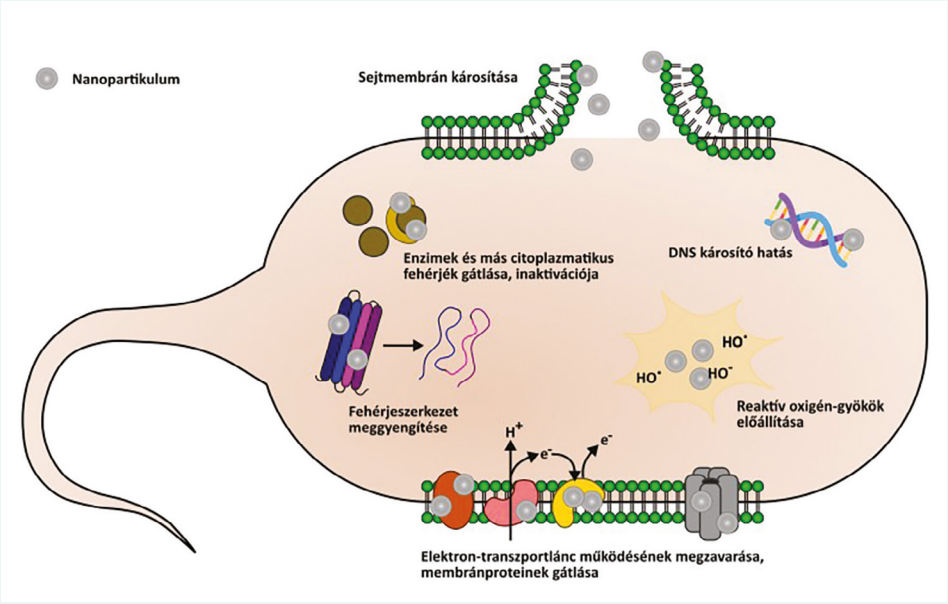
AgNP-ket állítottak elő, de más kemoterápiás gyógyszerekkel, pl. gemcitabinnal, szalinomicinnel fokozott citotoxicitást és apoptózist mutattak ki petefészek- és méhnyakráksejtekben. Mitokondriális légzésbénító és ROS-felszabadulást eredményező hatás az AgNP-k mellett az AuNP-kből is kiváltható pl. ionizáló sugárzás vagy egyszerűen fényimpulzus hatására. Ezen eljárás neve a *fotodinamikus* terápia (photodynamic therapy, PDT), amely során maguk az NP-k is „gerjesztődnek" (felszíni plazmonrezonanciájuk révén) tovább erősítve és pontosabban kontrollálhatóvá téve a fényimpulzusok keltette oxigéngyök-képződést és ezáltal a tumorsejtek pusztítását [46, 47].

ANTIBAKTERIÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK

A nanorészecskék fontos tulajdonsága a szelektív antibakteriális hatásuk

A nanorészecskékkel kapcsolatos egyik legígéretesebb tudományterület az e partikulákhoz köthető szelektív antibakteriális hatás, amely forradalmian új lehetőségeket kínál az egyre nagyobb aggodalomra okot adó antibiotikum-rezisztens baktériumtörzsek megjelenésével és elterjedésével szemben.

A fém nanorészecskék számos mechanizmuson keresztül képesek a baktériumsejtek elpusztítására *(2. ábra)*. Egyrészt a nanorészecskékből felszabaduló szabad ionok (pl. Ag^{+}, Cu^{2+}) roncsoló hatással bírnak a bakteriális membránra, membránszivárgást előidézve sejthalált okoznak, másrészt a reaktív oxigéngyökök felszabadulását (ROS) idézik elő, ezáltal oxidatív stresszt okozva károsítja a sejtorganellumokat, emellett fehérjedegradációt, DNS-károsodást idéz elő, ami végső soron szintén bakteriális sejthalálhoz vezet. További lehetséges hatás a bakteriális enzimek gátlása, amely a baktériumok anyagcseréjében okoz zavart.



2. ÁBRA. *A fém nanopartikulumok antibakteriális hatásmechanizmusai [67]*

FIGURE 2. *Mechanisms of antibacterial effects of metal nanoparticles [67]*

A nanorészecskék a ROS-képződéstől eltekintve, direkt módon is képesek a bakteriális örökítőanyag oxidálásra, azzal keresztkötések létesítésre, ami gátolja a kórokozók növekedését, szaporodását. Egyes nanopartikulumok adott bakteriális fehérjékkel alkotnak kelátvegyületeket, azok denaturációját okozzák, vagy befolyásolják a baktériumok adhéziós, felületkötő tulajdonságait, ezzel meggátolva a kórokozók alkotta biofilmek létrejöttét [48–51].

Az ezüst nanorészecskéknek széles spektrumú antibakteriális hatásuk van

A különféle MNP-k közül a legmarkánsabban az ezüst nanorészecskéknek tulajdoníthatók széles spektrumú antibakteriális jellemzők [47, 52–56]. Az AgNP-k általánosságban véve azáltal gátolják a baktériumok növekedését, hogy megzavarják a membránstruktúrájuk integritását, valamint metabolikus folyamataikat. Az AgNP-k alkotta antibakteriális védőbevonatok aránylag könnyen, költséghа-

tékonyan szintetizálhatóak, hatásmechanizmusuk azok paramétereinek függvényében jól kontrollálható, valamint kiváló felületnövelő tulajdonságaik révén hatékonyan képesek megkötni mind a Gram-pozitív, mind pedig a Gram-negatív baktériumokat [57]. A (gerinces) sejtekre mutatott kismértékű toxicitásuknak és jól (pl. polimerekbe vagy más fémrészecskékbe való beágyazásuk révén) szabályozható élettani hatásmechanizmusuknak köszönhetően, nemcsak medicinális, de kereskedelmi forgalomban is kapható termékek (kozmetikumok, sebgyógyító készítmények, élelmiszercsomagolások, festékek, fertőtlenítőszerek, eszközök, készülékek felületkezelése, ruhaneműk, védőfelszerelések, kötszerek stb.) fontos összetevői [58, 59].

Az AuNP-k fizikai, kémiai, optikai és elektromos tulajdonságai egyedülálló lehetőséget kínálnak a gyógyszerhordozó rendszerekhez kapcsolt antibakteriális ágensek kifejlesztésének területén [60]. Az AuNP-hez kapcsolt gentamicin súlyos mikrobiális fertőzések kezelésére használható [61]. Ampicillinnel „élesített" AuNP-k rendkívül erős és széles spektrumú fungicid hatással rendelkeznek, ill. szétroncsolják az egyébként ampicilin-rezisztens baktériumokat is [62].

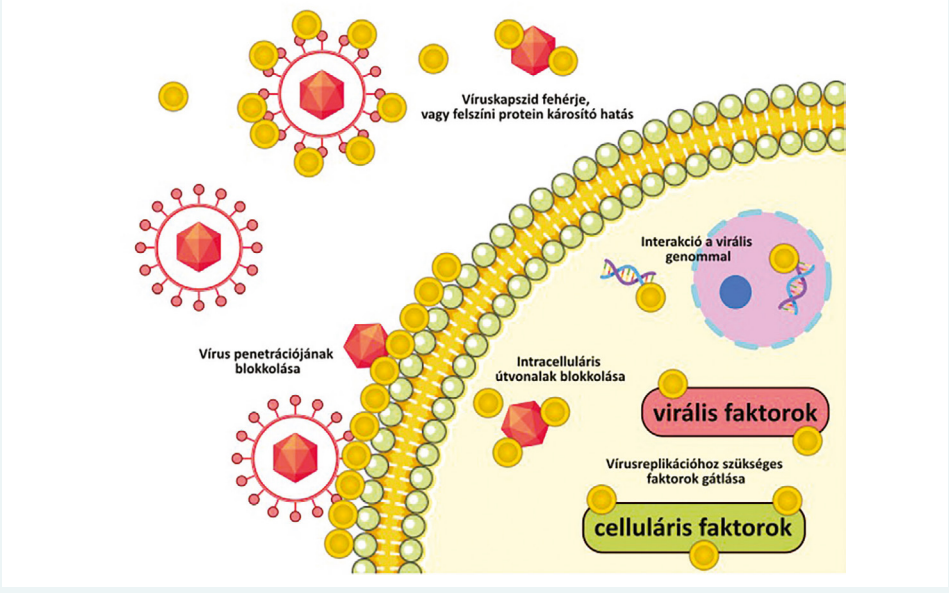
Az ezüsthöz hasonlóan a réz nanorészecskék (CuNP-k) is antimikrobiális tulajdonságúak, károsítják a bakteriális membránokat, reaktív oxigéngyököket szabadítanak fel és megzavarják a sejtfunkciókat. Különböző eszközökön, csomagolóanyagokon, légszűrőkön, orvosi műszereken létrehozott bevonatokban való alkalmazásuk még gyógyszerrezisztens törzsek ellen is hatékonynak bizonyult [63–70].

A titán-dioxid nanobevonatoknak fotokatalitikus antibakteriális tulajdonságaik vannak

Nemrégiben a titán-dioxid (TiO2) nanobevonatok fotokatalitikus antibakteriális tulajdonságaikkal keltették fel a figyelmet. UV-fény hatására a TiO_2 ugyanis ROS-t indukál (antibakteriális hatást, örökítőanyag-károsodást, anyagcseregátlást, membránfoszfolipidek oxidációját okozva), amely lehetővé teszi a felületek „önfertőtlenítését". E tulajdonságuk okán orvostechnikai eszközökön, implantátumokon, élelmiszeripari bevonatokon, víz- és levegőtisztító rendszerekben alkalmazzák [71, 72].

VÍRUSELLENES HATÁS

A MNP-k figyelemre méltó antivirális képességekkel is rendelkeznek. Hatásmechanizmusuk igen sokrétű: extracellularisan egyes vírusok bejutását blokkolják, míg intracellularisan befolyásolják azok replikációját [73, 74]. A NP-k antivirális hatásának hátterében a következő mechanizmusok állnak [75–77] *(3. ábra)*:



3. ÁBRA. *A fém nanopartikulumok direkt vagy indirekt antivirális hatásmechanizmusai [81]*

FIGURE 3. *Mechanisms of direct or indirect antiviral effects of metal nanoparticles [81]*

1. A vírusok közvetlen megkötése, blokkolása: a burokfehérjékhez való kötődés meggátolja a vírus szervezeten belüli szétterjedését, a vírus széteséséhez, funkcionális degradációjához vezet.
2. A vírus sejtekbe való bejutásának gátlása: a NP-k a fúziós folyamatok megzavarásával vagy specifikus a macropinocytosis gátlásával lehetetlenné teszik a vírusok sejtekbe történő felvételét.
3. Vírusreplikáció gátlása: a NP-k a DNS- és/vagy RNS-szintézis gátlása révén blokkolhatják a vírusok replikációját.

A fém nanorészecskéknek sokrétű vírusellenes hatásuk is van

4. Vírusenzimek aktivitásának gátlása: a NP-k kölcsönhatásba léphetnek vírusenzimekkel, megzavarva azok aktivitását, akadályozva ezzel az alapvető vírusfolyamatokat.
5. Az immunválasz stimulálása: a NP-k módosíthatják a gazdaszervezet immunválaszát, elősegítve az immunsejtek aktiválódását és fokozva az általános antivirális védekezési mechanizmusokat.
6. Cellularis jelátviteli útvonal modulációja: a NP-k módosíthatják a vírusellenes védekezésben részt vevő intracelluláris jelátviteli útvonalakat.
7. Egyéb, közvetett hatások: a NP-k felerősíthetik a terápiásan alkalmazott antivirális szerek hatásának kialakulását, célba juttatását (ld. fentebb).

Mindközül az AgNP-k a leghatékonyabb vírusellenes szerek, hiszen a legkülönfélébb mechanizmusok révén a legkülönfélébb vírusok szervezeten belüli terjedését képesek gátolni, beleértve a hepatitis-B vírust, a HIV-1-et, az 1-es típusú herpes simplex vírust (HSV-1), az RS- (respiratory sysntitial) vírust, a Tacaribe vírust, a majomhimlő vírusát és az influenzavírust. Általánosan elfogadott nézet, hogy hatásukat a vírusok burkát alkotó szulfhidro-, amino-, karboxil-, foszfát- és imidazolcsoportokkal való hatékony kölcsönhatás révén fejtik ki [78–83].

A 160 nm-es réz-jodid (CuI) NP-k a sertésinfluenza-vírus (H1N1) ellen bizonyultak hatásosnak, mivel dózisfüggő módon csökkentették a vírustitereket [84]. A macska calicivírus (FCV) esetében vírusellenes szerepük a Cu^{2+} ionoknak tulajdonítható, amelyek reaktív oxigéngyökök létrehozása révén (ROS) a vírus kapszid fehérjéjének oxidációt indukálja [85–87].

Az amfipatikus szulfátvegyületekkel bevont AuNP-k képesek a HIV burokglikoproteinjéhez kötődve gátolni a HIV fertőzőképességét, sejtekbe való bejutását *in vitro* [88] és herpeszvírusok (HSV-1) replikációját [89]. Az üvegszálas kompozit vas-oxid nanorészecskék (IONP) antivirális potenciált mutatnak az MS2-fág és rotavírus ellen [90]. A 4–10 nm-es titán-dioxid (TiO2-NP) nanorészecskékről pedig kimutatták, hogy 30 percen belül feloldják az influenzavírus (H3N2) burkát, ezzel inaktiválva a kórokozót [91].

GÉNTRANSZFER

A fém nanorészecskék genetikai anyagok szállítására, célsejtekbe történő bejuttatására, génexpresszió-növelésre vagy géncsendesítésre is alkalmasak

A MNP-k genetikai anyagok szállítására, adott célsejtekbe történő bejuttatására, génexpresszió-növelésre vagy géncsendesítésre is alkalmasak. Az eljárás során a specifikusan célzott sejtek endocitózis útján veszik fel a NP-ket, amelyek elkerülik a fagoszómális lebontást és az enzimatikus degradációt, de kihasználhatják a sejtszállító gépezeteket a magba történő bejutáshoz, amelyet álltalában az NP-kbe beépített nukleáris lokalizációs markerek, ligandok segítenek elő. A NP-k nukleinsav-megkötési képességét kationos molekulákkal végzett felületmódosítással fokozzák.

AuNP-k biokompatibilitásuk (stabilitásuk és kismértékű citotoxicitásuk) és egyszerű működésük miatt a génszállítás sokoldalú hordozóivá váltak, emellett egyedülálló optikai tulajdonságaik lehetővé teszik a szállítási folyamat nyomonkövetését (képalkotó technikák). AuNP-ket használtak kis interferáló RNS (siRNS) szállítására géncsendesítés céljából, vagy genomszerkesztésre (CRISPR-Cas9 rendszerrel). Ez utóbbi esetben az AuNP lényegében a szerkesztésre kifejlesztett génmódosító szekvencia zökkenőmentes célba juttatását hivatott szolgálni. Haté-

kony génszállító vektorok érhetők el az AuNP-k amino-etántriol molekulákkal való funkcionalizálása, élesítése eredményeként, fotoaktív ligandok hozzákapcsolásával azok UV-fénnyel történő vezérlését (időzíthető génfelszabadítás, géntranszfert elősegítő hőfejlesztés, konformációváltás stb.) teszik lehetővé.

AgNP-k felületét ugyanezen céllal pozitív töltésű polimerrel vonják be az eredményesebb géntranszfer érdekélben [92]. Az siRNS-en kívül plazmid-DNS célbajuttatására is használatos vas nanorészecskék (általában IONP) esetében a célzást elősegítő burok gyakran lipidszármazék, a NP maga pedig mágnesezett (SPION), amely külső mágneses mező alkalmazásával (ld. fentebb: magnetofekció) lehetővé teszi a célzott szállítást meghatározott szövetekbe vagy sejtekhez, növelve a pontosságot és csökkentve a célterületen kívüli hatásokat. Negatívumként ugyanakkor megemlítendő, hogy az utóbbi évek kutatásai során aggályok merültek fel a IONP-k hosszú távú toxicitásával és immunogenitásával kapcsolatban.

GYULLADÁSGÁTLÓ HATÁSOK

Gyulladáscsökkentő hatásuk passzív, ill. aktív tulajdonságaiknak köszönhető

A NP-k potenciális gyulladáscsökkentő hatása azok passzív (nagy felület/térfogat arány) és/vagy aktív tulajdonságainak (immunsejtek és gyulladásos hírvivőmolekulák modulálása, reaktív oxigéngyökök szintjének csökkentése stb.) tudhatóak be.

A cink-oxid nanorészecskék (ZnO-NP-k) gyulladásgátló tulajdonságokat mutatnak azáltal, hogy közvetlen interakció útján és indirekt, a gyulladáskeltő jelátviteli utakon keresztül is blokkolják a gyulladást elősegítő citokinek felszabadulását, és modulálják (csökkenthetik és aktiválhatják is) a macrophagok, a T- és B-lymphocyták működését, a B- lymphocytákból való ellenanyag-felszabadulást (pl. allergiás reakciók keltése) [93, 94]. Gátolják a kaszpáz-1 enzimet, amely felelős az inaktív citokinek aktív formákká történő átalakításáért, és blokkolják a nukleáris faktor kappa B-t (NF-κB), csökkentve a gyulladásos válaszokat. A ZnO-NP-k elnyomják a malondialdehid-termelést, ami az oxidatív stressz csökkenését eredményezi [94, 95]. Ezenkívül gátolják a hízósejtek proliferációját azáltal, hogy csökkentik a thymus stroma lymphopoietin termelését és szabályozzák a p53-fehérje (ez a DNS integritásáért, a replikáció rendben lezajlásáért felelős) szintjét [96–98]. A ZnO-NP-k a lipopoliszacharidok által indukált ciklooxigenáz 2 (COX-2) expresszióját is elnyomják, megakadályozva a gyulladáskeltő (proinflammatorikus) eikozanoidok (pl. prosztaglandin E2) felszabadulását [99]. Továbbá csökkentik az indukálható nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS) expresszióját, mérsékelve a nitrogén-monoxid gyulladásos toxikus hatásait [100].

Az AgNP-k azáltal fejtik ki gyulladáscsökkentő hatásukat, hogy gátolják az antigénszenzitizációt és a 2-es típusú T-helper (T_h2) sejtek aktivitását, valamint jelentősen csökkentik a vascularis endothelialis növekedésifaktor (VEGF) szintjét, ezáltal csökkentve a VEGF és IL-1β által indukált endothelialis permeabilitást [101, 102]. Az AgNP-k ezeken kívül csökkentik a gyulladásserkentő és baktériumölő tulajdonságú hypoxia indukált faktor (HIF)-1α expresszióját, gátolják a nyirokérképződést [103, 104]. Megakadályozzák továbbá a mucin (Muc5ac fehérje) hiperszekrécióját, csökkentve ezzel a légúti elzáródást és a tüdőszövet krónikus (perivascularis és peribronchialis) gyulladását [102], elnyomják a proinflammatorikus citokintermelést, beleértve az IL-12-t és a TNF-α-t, és a cinkhez hasonlóan csökkentik a COX-2 génexpressziót [105].

Az AuNP-k potenciális gyulladáscsökkentő ágensként működnek azáltal, hogy hatékonyan megkötik az oxigéngyököket, csökkentik azok termelődését a macrophagokban [106]. Lipopoliszacharidok jelenlétében (ld. fentebb) az AuNP-k szelektíven gátolják a proinflammatorikus citokineket, az IL-1β-t, IL-17-et és a TNF-α-t [107, 108]. Csökkentik az IL-1β által kiváltott hámsejt-proliferációt, és az immunválaszt a gyulladást elősegítő T_h1-ről egy gyulladásgátló T_h2-reakcióra tolják el, amit úgy érnek el, hogy aggregálják az IL-1β molekulákat, csökkentik kölcsönhatásukat a sejtreceptorokkal. Az AuNP-k modulálják a toll-like recep-

tor (patogén mintázatot felismerő rendszer részei) által aktivált MAPK és PI3K útvonalakat Kupffer-sejtekben és a csillagsejtekben (hepatic stellate cell, HSC). Ez a moduláció negatívan szabályozza a gyulladást elősegítő citokintermelést azáltal, hogy befolyásolja az oxidatív stresszt és a citokinprofilokat ezekben a sejtekben [109–113].

A titán-dioxid nanorészecskék (TiO2-NP-k) csökkentik a vérlemezkék számát a toll-like receptor közvetítette szignalizáció gátlásán keresztül [114–116]. A TiO2-NP-k növelik a trombin-antitrombin plazmaszintjét, elnyomják a proteázaktivált receptorok jelátviteli útvonalát és csökkentik a gyulladási folyamatokat [117].

Szelén nanorészecskék gátolják az IκB-α foszforilációját, ezáltal megakadályozzák az NF-κB felszabadulását, emellett gátolják az nitrogén-monoxid-szintáz és a COX-2 expresszióját is [118–121].

MNP HATÁSA A NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEKRE

A platina és arany nanorpartikulák neuromudulációra is képesek

A neorodegenereatív elváltozások kapcsán a korábban ismertetett eljárásokon úgymint a gyógyszerhordozó rendszereken, valamint antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatásokon túl az MNP-k néhány olyan jellemzőjét is a terápia szolgálatába lehet állítani, amiről eddig még nem esett szó [122, 123]. Elsősorban a platina és arany nanorpartikulákkal kapcsolatban mutatták ki, hogy neuromodulációra is képesek. Az ún. optigenetiekai eljárás során MNP-kkel olyan géneket juttatnak az idegsejtekbe, amelyek fényérzékeny fehérjék kifejeződését, neuronokon belüli megjelenést teszik lehetővé. Ilyen proteinek a csatornarhodopsinok és a halorhodopsionok, azaz a retinabeli fotoszenzitív fehérjék „rokonai", amelyek a látható fény adott tartományaira (általában a pl. kék tartomány) képesek konformációváltozással reagálni és ezzel a gazdaneuron elektromos aktivitását befolyásolni, a retinabeli csapok és pálcikák fénystimulus hatására történő polarizációváltozásához hasonlóan [124, 125]. Az ezáltal „élesített" idegsejtek vagy külső fényinger (optical control), vagy MNP-k segítségével kiváltott helyi hőfelszabadulás hatására képesek megváltoztatni tüzelési mintázatukat, aktivitásukat. Ezen eljárás leginkább ígéretes területe a Parkinson-kór tüneteiért felelső neuronok terápiás célú modulálása [126, 127].

Az MNP-k merőben más tulajdonságát igyekeznek kiaknázni az Alzheimer-kór esetében: kiderült, hogy adott struktúrájú és meghatározott jellemzőkkel bíró AuNP-k képesek „szelektíven" gátolni egyes fehérjék kóros aggregációját, miközben más fehérjék stabilitását pedig elősegítik. Az Alzheimer-kór kialakulásban kulcs szerepet játszó beta-amyloid- és tau-fehérjék kicsapódását AuNP-k jelentősen csökkenti képesek, azáltal, hogy az MNP-k egyfajta vázszerkezetet jelentenek a hibásan konformált fehérjék számára, amelyek ezáltal nem egymáshoz, hanem inkább az AuNP-khez kapcsolódnak, meggátolva ezzel a nagyméretű és a sejt által lebonthatatlan aggregátunok létrejöttét [128, 129]. Ez egyben stabilizálja a fiziológiás fehérjevarinánsokat is, hiszen nem teszi lehetővé a kórós formákkal való találkozásukat, kaszkádreakciószerű átalakulásukat. Az NP-k által megkötött kóros formák katalízise facilitált, felhalmozódásuk pedig blokkolt. E folyamatokra még csak rásegít az AuNP-k gyulladásgátló hatása, ami az Alzeimer általános velejárója [130].

Ezen túlmenően vas-oxid-alapú nanopartikulák (IONP) kelátorként viselkedve célzottan képesek elektrolitok, fémionok megkötésére, ami azon túl, hogy befolyásolják az oxidatív stressz kialakulását, csökkenthetik egyes külső vagy belső eredetű vegyületek neurotoxicitását, ill. az olyan neurodegeneratív betegségek progresszióját mint amilyen az Alzheimer [131].

DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

A nanopartikulák másik nagy felhasználási területe a diagnosztikai eljárásokban való alkalmazásuk. Felhasználják őket képalkotó eljárásokban, kis mennyiségű anyagok kimutatására, de kötő- és jelölő anyagként is.

Az orvosbiológiai képalkotás területén a legkülönfélébb technikák során alkalmazzák a fém nanorészecskéket

Képalkotó technikák

Az orvosbiológiai képalkotás területén a legkülönfélébb technikák során alkalmazzák a MNP-ket, azok kontrollálható tulajdonságai miatt [132]. Már korábban említettük, hogy számos egyéb jellemzőjük mellett kiemelendő, hogy alapvetően a NP-k mérete határozza meg biológiai eloszlásukat, vérkeringésben való viselkedésüket és sejtekbe történő szelektív felvételüket. Így pl. tumorsejtekbe történő felvételre az általában 10 és 60 nm közötti méretű részecskék kerülnek bevetésre, mivel ezek fokozott permeabilitást mutatnak kimondottan a daganat régiójában. A jelen eljárások lehetővé teszik azt is, hogy a NP-k szelektíven csak adott típusú, vágy állapotú sejtekbe kerüljenek felvételre. A célzás (célbajuttatás, lokalizáció; ld. korábban a gyógyszerhordozó rendszereknél) történhet ún. (1) passzív módon, ahol a NP adott (*ab ovo*) jellemzői révén jut be az adott területekre, de történhet (2) aktív stratégiákkal, amelyek esetében a NP-khez csatolt ligandumok, pl. antitestek és aptamerek (20–80 nukleotid hosszú, egyszálú oligonukleotidok) célzottan képesek adott sejtek felszínén megkötődni, vagy pedig az alkalmazott részecskéknek különféle endogén, vagy exogén stimulusok (pl. hő, fény, elektromágneses sugárzás, stb.) hatására megváltozik a fizikai vagy kémiai jellemzőik ezzel hozzájárulva pl. az adott területek precízebb lokalizációjához, kontrasztosításához. A képalkotó eljárásoknál általában fontos szempont a kontrasztanyagok keringési idejének növelése, amit a NP-k esetében tipikusan felületi módosítások, pl. a polietilénglikol (pegilálás) hozzákötése révén segítenek elő [133, 134].

A konkrét technikák bemutatása előtt leszögezhető, hogy NP-k hatékony eszközként szolgálnak a korai daganatfelismerés területén, nanokontrasztanyagok gyanánt, szállító platformként és ultraérzékeny szenzorként működnek biomarkerek kimutatásához. Nagy felület/térfogat arányuk lehetővé teszi a felületi címkézésüket (szelektív célbajuttatáshoz), a toxicitási profilok és a képalkotási tulajdonságok optimalizálását. A diagnosztikán túl a NP-k lehetővé teszik a biológiai folyamatok funkcionális megjelenítését és nyomonkövetését, mikrostruktúra-vizualizációját, amely által kutatási eljárások során is alkalmazhatóak, új ismeretek szerzéséhez.

Az ígéretes alkalmazási lehetőségek mellett azonban hangsúlyoznunk kell, hogy mivel számos fém nanorészecske esetében továbbra is kérdéses, vagy éppen bizonyítottan nem kiküszöbölhető a toxikus, testidegen mivoltuk, vagy hosszútávú felhalmozódásuk, ezért az FDA (Food and Drug Administration) és az EMA (European Medicines Agency) által a képalkotó eljárások tekintetében mindeddig elsősorban a vas-oxid alapú nanorészecskék nyertek forgalomba hozatali engedély, míg az egyébként a preklinikum által aktívan tesztelt arany és réz nanorészecskék engedélyeztetése még az optimista hangvételű vélemények alapján sem várható 10–15 éven belül [135–137].

Mágnesesrezonancia-vizsgálatok

A mágnesesrezonancia-vizsgálatok során nagy jelentősége van a vizsgált objektumban lévő ionok, vegyületek mágneses térben való viselkedésének. E céllal a közelmúltig legelterjedtebben alkalmazott NP a SPION, amelyet önmagában ún. negatív kontrasztanyagként használnak (képalkotás során ha az őket felvevő szövetek T2-jelét manipulálják, a célterület sötétebbé válik), vagy különböző karrierstruktúrák felületi héjanyagaként is alkalmaznak egyes vegyületek egyidejű célba juttatásához [138–141]. Az ezirányú kutatások és alkalmazások azonban jelenleg részben megtorpanni látszanak a IONP-k kapcsán felmerült toxicitási és anafilaxiás jellemzők miatt. A másik paramágneses kontrasztnanorészecske-típus a gadolínium-oxid (Gd_2O_3), amely mind a T1 (longitudinális; a lipidek, zsírok világos kontraszttal jelennek meg), mind a T2 (transzverzális; a vizes fázis a világos árnyalatú) jelet módosítja. Gadolínium-kötött lipoproteinket (pl. HDL) alkalmaznak ateroszklerotikus plakkok lokalizációjára [142], de akár DNS-fragmentek sejtekbe történő felvétele is nyomon követhető, amennyiben a DNS-hez

gadolínium-arany-nanorészecskéket kapcsolnak (gén-MRI) [141]. Mangán-NP-k segítségével (a SPION-kkel ellentétben) a T1-jel manipulálható, ami a rákdiagnosztikában, apoptózis (sejthalál) azonosításában és a nyirokcsomók differenciálódásának nyomonkövetésében hozott áttörést [143–146].

Bár alkalmazásuk eleinte ártalmatlannak látszott, alkalmazásuk gyorsan terjedt, mégis az elmúlt években azonban komoly egészségügyi aggályok láttak napvilágot a gadolíniumalapú kontraszanyagok kapcsolatban [147]. Kimutatták vesekárosító hatásukat (nephrogen szisztémás fibrosis) és hajlamosnak mutatkoznak felhalmozódni a központi idegrendszerben, amely tünetek kiküszöbölésére acetilciszteint és kelátorokat (deferoxamine, deferiprone, deferasirox) igyekeznek segítségül hívni [148–151].

Computer tomográfia

A computer tomográfiában kontrasztosítási céllal nagy röntgencsillapítási együtthatójú, általában „mag-héj" struktúrájú, arany, tantál-oxid és cirkónium-dioxid tartalmú NP-k alkalmazása terjedt el [152–156]. A cirkónium-dioxid NP-k felhalmozódását a tumorképalkotásban és a gyógyszereloszlás monitorozásában alkalmazták [157]. Az indocianinnal töltött mezopórusos szilícium-dioxid héjú arany nanogömbök a jódalapú kontrasztanyagokkal szemben jobb röntgenabszorpciót nyújtanak, és kisebb kockázati tényezővel (ozmotikus behatások, vesekárosodás) járnak. Az erős röntgencsillapítást mutató AuNP-k alkalmazhatóak csontszövet, lágyszövetek vizsgálatára, vörösvértestek áramlásának tanulmányozására, vagy akár vegyületek célbajuttásának nyomonkövetésére is [158–161].

Ultrahangvizsgálat

Ultrahangvizsgálatok kontrasztanyagaiként szilárd, gázfázisú vagy folyékony halmazállapotú, leggyakrabban 200 nm méretű, gyakran különböző felületi ligandumokkal jelölt sejtspecifikus kötést biztosító NP-ket alkalmaznak. Illékony vegyülettel töltött nanopartikulák (pl. AuNP-vel bevont mezopórusos szilícium-dioxid nanokapszulák) célzottan képesek tartalmukat a vizsgálandó területre juttatni, ahol a ultrahanghullámok rezgései elpárologtatják az illékony anyagot, ami így lokálisan erős akusztikus (UH) kontrasztot biztosít [162].

Pozitron-emissziós tomográfiás vizsgálatok

A pozitron-emissziós tomográfiás vizsgálatoknál ahhoz, hogy a sejtekbe (főleg szolid szövetek esetében) minél hatékonyabban felvételre tudjon kerülni a „jelölőanyag", célszerű a hosszú felezési idejű nuklidok alkalmazása, a klinikai gyakorlatban általánosan használt fluor-18 radioizotóppal szemben (110 perc felezési idő). A PET-eljárás esetében is a fém nanorészecskéknek a célterületen való aktív vagy passzív akkumulációját igyekeznek kihasználni, amely leggyakrabban vagy receptor-ligand kölcsönhatáson vagy az említett EPR-hatáson alapszik [132]. Az alkalmazás kapcsán két megközelítés említendő: 1) fémnuklidokkal konjugált nem-fémes eredetű nanorészecskék, ill. 2) nem-fémes nuklidokkal konjugált fém nanorészecskék. Az elsőre általánosabbnak vehető példa a 13 órás felezési idejű réz-64, amellyel palládium- vagy oligoszacharid-alapú nanorészecskéket borítanak be [163, 164], vagy 6 órás felezési idejű technécium-jelölt albumin-makroaggregátumokat hoznak létre a tumorok elhelyezkedésének és méretének, vagy májsöntök lokalizációjának pontosabb meghatározására [165–167]. A másik eljárás esetén gyakran jódizotóppal kapcsolt, esetleg egyúttal pegilált ezüst, arany esetleg konjugálatlan arany nanorészecskéket alkalmaznak [168–170].

Egyéb diagnosztikai eljárások

Az említett képalkotó és specifikus célzó (lokalizációs) eljárásokon túlmenően számos más, de ma még a medicinában talán kevésbé alkalmazott NP-khez köthető diagnosztikai eljárás ismert.

Az *immunokromatográfián alapuló laterális áramlási teszt* (lateral flow assay, LFA), célanyagok jelenlétének kimutatására alkalmas folyadékfázisú mintákból, klinikai megközelítésben pl. testnedvekből (ilyen pl. a COVID ELISA-teszt, terhességi tesztek stb.). E teszteknél gyakran AuNP-ket használnak az ellenanyagoknak a tesztcsíkra történő feljuttatása, „felrögzítése", valamint az ellenanyag-antigén-reakció (pozitív reakció) vizualizációja során, ahol lényegében az aranypartikulák jelentik (részben vagy önmagukban) a színreakcióért felelős (flourofor) anyagot.

A *Raman-szórási technológiát* fém nanorészecskékkel kombinálva (ez növeli az eljárás érzékenységét és specificitását) miatt különféle orvosi detektálási eljárásokban használják. A beeső fény és a minta molekuláris rezgései közötti kölcsönhatás egyedi, *in vivo* úton (Raman-spektrométerrel) detektálható Raman-spektrumot biztosít, amelyet MNP-k jelenléte modulálhat, fokozhat. Példaként említve DNS/RNS-sel konjugált AuNP-vel lehetőség van az örökítőanyag karakterizálására, az ellenanyag-kapcsolt AuNP-vel fehérjék, kóros proteinek előfordulása követhető nyomon, *in vivo* testi sejtek subcellularis állapotáról kaphatunk képet, vagy kórokozók (egysejtűek, baktériumok, vírusok) jelenlétéről informálódhatunk, vagy hatóanyagok célba juttatásának sikerességéről bizonyosodhatunk meg [171–173].

A *kvantum dotok* (QD-k) méretüktől függő optikai és elektromos tulajdonságokkal rendelkező félvezető NP-k, egyfajta hangolható emissziós (fluoreszcens) festékek. A jellemzően 10 nm alatti méretű QD-k általában kadmium-, szelén- vagy ólomvegyületek alkotta nanokristályok, amelyek külső impulzusokra (látható fény, lézerfény stb.) jellemző és rendkívül jól kontrollálható, specifikálható hullámhosszú fotonemissziót hoznak létre, ami fotometriás eljárásokkal (spektrofotométer vagy fluoreszcens mikroszkóp) detektálható. Alkalmazásuk hasonlóan széleskörű, mint a korábban bemutatott NP-kkel kombinált Raman-spektroszkópiáé: hatóanyagok eloszlásának és biológia reakciók *in vivo* lezajlásának nyomonkövetése, genetikai rendellenességek feltárása. Ugyanakkor természetüknél fogva a QD-k rendkívül nagy toxicitást mutathatnak. Ez elsősorban abból ered, hogy maguk a fémionok, amelyekből a QD-k készülnek is kiemelkedően toxikusak (kadmium, ólom, szelén stb.), továbbá méretüknél fogva jóval könnyebben penetrálhatnak a sejtebe, ami csak tovább növeli a toxikus expozíció lehetőségét. A sejten belül károsíthatják a jelátviteli utakat, a mitokondriális működést, szabadgyökképződést indukálnak és DNS-károsodások révén genotoxicitást is mutatnak. Szisztémás szinten allergiás reakciót válthatnak ki, immuntoxicitást eredményezhetnek és gyulladási folyamatokat indukálhatnak [174–177].

NanoPCR, vagy nanoanyag-aszisztált PCR: a MNP-k alkalmasak a polimeráz láncreakció (PCR) és a nukleinsav-alapú vizsgálatok hatékonyságának, pontosságának javítására is. A specifikus felületi módosításokkal rendelkező nanorészecskék megkönnyítik az örökítőanyag-fragmensek megkötését és javítják a DNS-amplifikáció hatékonyságát. Az ezirányú fejlesztések hozzájárulnak a genetikai betegségek és fertőző ágensek korai diagnosztizálásához [178].

FOGÁSZATI ALKALMAZÁSOK

A nanorészecskék fogászati célú alkalmazása diagnosztikai, ill. fogászati tömőanyagok, bevonatok létrehozása szempontjából elterjedt

A nanorészecskék fogászati célú alkalmazása mind diagnosztikai, mind pedig a fogászati tömőanyagok, bevonatok létrehozása szempontjából elterjedt [179]. Ezen belül a fém-, vagy fémtartalmú NP-k alkalmazását a következő példákon keresztül világíthatjuk meg:

Mikrobiális fertőzések megelőzésére, leküzdésére gyakran SPION-ket alkalmaznak fogászati implantátumok összetevőjeként vagy azok felületkezelésére [180, 181]. A fogászati implantátumokban csontszínű mivolta, kiváló törés- és korrózióállósága miatt is kedvelt a cirkónium-dioxid-NP (ZrO_2), amely jó biokompatibilitású (gyenge allergénhatás), ugyanakkor csökkenti a bakteriális adhéziót [182–184]. Az antimikrobiális tulajdonságaikról (ld. korábban) jólismert AgNP-k fogászati anyagok, implantátumok fontos összetevőjét képezik; gátolják a bak-

tériumok szaporodását, roncsolják azok mikrostruktúráját, örökítő anyagát és ezzel a fogfelületi biofilm kialakulását, amivel jelentősen javítják a szájhigiéniát [185–188]. A AuNP-ket fogászati céllal elsősorban diagnosztikai célokra, kisebb részt antibakteriális hatásuk kapcsán vetik be. Biokompatibilitásuk és könnyű funkcionalitásuk lehetővé teszi a kontrasztanyagok célzott adagolását, növelve a képalkotó (főleg radiográfiás) technikák pontosságát, elősegítve a fogászati problémák korai felismerését [61, 159, 189]. A cink-oxid nanorészecskéknek (ZnO-NP-k) a fogászati kompozitokba és ragasztókba való integrálása megakadályozza a fogszuvasodásért felelős baktériumok felszaporodását [190–192]. Biokompatibilitásukon túl kiváltó oszteointegrációs képességük miatt a fogászati implantátumok bevonataiba titán-dioxid nanorészecskéket (TiO_2-NP-ket) építenek be, elősegítve ezzel a környező szövetekkel való jobb integrációt és csökkentve az implantátummal összefüggő fertőzések kockázatát. A gyógyulási folyamat során a titán implantátum szervetlen nanoporózus anyagot képeznek, amely egyrészt csökkenti a bakteriális adhéziót, valamint javítja az implantátum és a környező szövet fizikai kapcsolatát [193, 194].

MEGVITATÁS

Bár a nanopartikulák alkalmazása nem újkeletű, alkalmazásuk a diagnosztika és a gyógyszeripar világában még nagyon sok újdonsággal kecsegtet a közeljövőben. A célzott terápiák elterjedése, a teranosztika, vagyis a diagnosztika és a terápia integrált alkalmazása, mind felvetnek olyan kérdéseket, amelyek még megválaszolásra várnak. E válaszok egy részét minden bizonnyal éppen a nanorészecskék jövőbeli kutatása kapcsán fogjuk megkapni.

A fém nanorészecskék egyedülálló tulajdonságaiknak köszönhetően nem várt lehetőségeket kínálnak, kínálhatnak a legkülönbözőbb orvosi kihívások megoldására. A közleményben csak érintőlegesen tudtuk megemlíteni a potenciális alkalmazhatóságuk sokoldalúságát. Ennek kapcsán röviden kitértünk arra, hogy milyen eredményes kísérletek és preklinikai vizsgálatok láttak napvilágot az elmúlt 10–15 évben a fém nanorészecskék gyógyszerhordozó rendszerek kialakításában, vagy a képalkotó technikákban. Állatkísérletekben pl. már sikerrel próbálták a jód- és fluorkötött nanopartikulákat képalkotó eljárásban és együttesen hólyagdaganatok terápiájánál alkalmazni [195]. Nagy reményeket fűznek pl. a jövőben a folyékony fém alapú Gallium nanopartikulák alkalmazásához is, amelyeket a szervezetbe juttatva fizikai formájukat megváltoztathatják és szilárddá alakíthatóak [196]. Emellett használatuk alkalmas lehet a jövőben a páciensek monitorozására és egyéb egészségügyi felhasználására is, a bőrbe ültethető nano-monitoroktól kezdve, a már fejlesztés alatt álló a nagyteljesítményű hálózati jeladókig [197].

A fém nanorészecskék alkalmazása a diagnosztika és a gyógyszeripar világában még nagyon sok újdonsággal kecsegtet a közeljövőben

A diagnosztikai és terápiás szempontú felhasználásukat, a vonatkozó forradalmian újszerű stratégiákat azonban jócskán beárnyékolják azok a kételyek és aggályok, amelyek a biológiai rendszerekkel való összeegyeztethetőségükkel kapcsolatban felmerülnek, hiszen számos válfajuk önmagában is toxikus hatást mutat, valamint előállításuk sokszor nemcsak költséges, de ökológiai szempontból is káros, mivel negatívan befolyásolhatják az életközösségek biodiverzitását.

A kihívások ellenére a fém nanorészecskék potenciális előnyei az orvosi felhasználásban tagadhatatlanok. Éppen ezért, ha egy dologban biztosak lehetünk, az az, hogy biológiai vonatkozású vizsgálatuk, alkalmazási lehetőségeik feltárása

IRODALOM

Az irodalmat – annak terjedelmére való tekintettel – kérésre rendelkezésre bocsátja a szerkesztőség.

Közlésre érk.: 2024. febr. 21.