

NANOTERANOSTIKI IN NJIHOV POTENCIAL V PERSONALIZIRANI MEDICINI

NANOTHERANOSTICS AND THEIR POTENTIAL IN PERSONALISED MEDICINE

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Črt Dragar, mag. farm.
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.
izr. prof. dr. Petra Kocbek, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko tehnologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: petra.kocbek@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Farmacija je visokoinovativno področje, za katerega je značilen hiter napredek, o čemer priča podatek, da je ameriška Uprava za hrano in zdravila (*Food and Drug Administration*, FDA) v zadnjih dveh desetletjih vsako leto odobrila 20 do 25 novih zdravil; to število pa se je v zadnjih letih povzpelo

POVZETEK

Z uspešnim razvojem številnih nanodostavnih sistemov za vnos zdravilnih učinkovin in diagnostikov v zadnjih šestdesetih letih se je uveljavilo tudi področje nanoteranostikov. Ti multifunkcionalni sistemi, ki vsebujejo terapevtsko in diagnostično komponento, omogočajo bolj učinkovito in posamezniku prilagojeno zdravljenje ter neinvazivno zgodnjo diagnostiko bolezni in/ali spremljanje zdravljenja. Zaradi številnih prednosti predstavljajo nanoteranostiki pomemben korak od pristopa »enega zdravila, ki ustreza vsem« k posamezniku prilagojenemu zdravljenju. Kljub bliskovitemu razvoju pa ostajajo določeni izzivi, s katerimi se bo treba soočiti, če želimo, da bodo nanoteranostiki uspešno prešli iz raziskav v klinično uporabo.

KLJUČNE BESEDE:

diagnostika, nanodostavni sistemi, personalizirana medicina, teranostika, zdravljenje

ABSTRACT

Successful development of numerous nanodelivery systems for drugs and diagnostics in the past 60 years has introduced also the field of nanotheranostic. These multifunctional systems, which combine therapeutic and diagnostic components, enable more efficient, individually adjusted therapy, and non-invasive and rapid early diagnostics or allow monitoring of the treatment progress. Due to the number of advantages nanotheranostics represent an important step from the concept of »one medicine fits all« towards patient-tailored therapy. Despite the rapid development of nanotheranostics, there are still some challenges to be addressed in the future, to enable their successful translation from research to clinical practice.

KEY WORDS:

diagnostics, nanosized drug delivery systems, personalized medicine, theranostics, therapy

na 40 do 50 (1). Le v letu 2019 je Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency*, EMA) odobrila kar 66 novih zdravil, med katerimi jih je 30 vsebovalo nove učinkovine (2). O hitrem razvoju farmacije pričajo tudi številne nove farmacevtske oblike in novi dostavni sistemi, ki so bili razviti v zadnjih 70 letih. Nekaj pomembnih mejnikov

na področju farmacije med drugim predstavljajo regulatorna odobritev farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem (1952), inhalatorjev (1956), transdermalnih obližev (1979), rekombinantnih inzulinov (1982), mikrosfer (1984), liposomov (1995), nanodelcev (2005), tridimenzionalno natisnjenih zdravil (2015), genskega zdravljenja in digitalnih zdravil (2017) (3).

Razvoj farmacije se iz pristopa »enega zdravila, ki ustreza vsem« (»one medicine fits all«) preusmerja v t. i. personalizirano medicino, ki temelji na pristopu posamezniku prilagojenega zdravljenja na osnovi genetskih preiskav in odkrivanja bioloških označevalcev bolezni. Poleg tega tak pristop zagotavlja spremljanje in napovedovanje terapevtskih učinkov z uporabo različnih slikovnih tehnik (4). Ob množici inovativnih pristopov personalizirane medicine se poraja vprašanje, kaj sledi. Bi lahko pomemben korak k personalizirani medicini naredili nanoteranostiki?

2 NANOTEHNOLOGIJA IN RAZVOJ ZDRAVIL

Zametke nanotehnologije je na zemljevid znanosti leta 1959 v svojem znamenitem predavanju z naslovom »There's Plenty of Room at the Bottom« postavil Richard Feynman, ki je napovedal, da bomo v prihodnosti izdelovali izdelke visoke kompleksnosti – nanoizdelke (5). Danes, šest desetletij pozneje, je nanotehnologija eno izmed ključnih področij napredka, tako v znanosti nasploh kot v farmaciji.

Vse od raziskav in razvoja prvih nanodelcev za dostavo učinkovin, ki so jih razvili v skupini Petra Paula Speiserja v poznih šestdesetih letih prejšnjega stoletja, pa do danes je bilo razvitih mnogo nanozdravil (6). Pogosto prihaja do zmotnega enačenja celotne skupine nanozdravil z le eno tehnolo-



Slika 1: Prednosti nanodostavnih sistemov pred dostavnimi sistemi večjih velikosti.

Figure 1: Advantages of nano drug delivery systems compared to larger drug delivery systems.



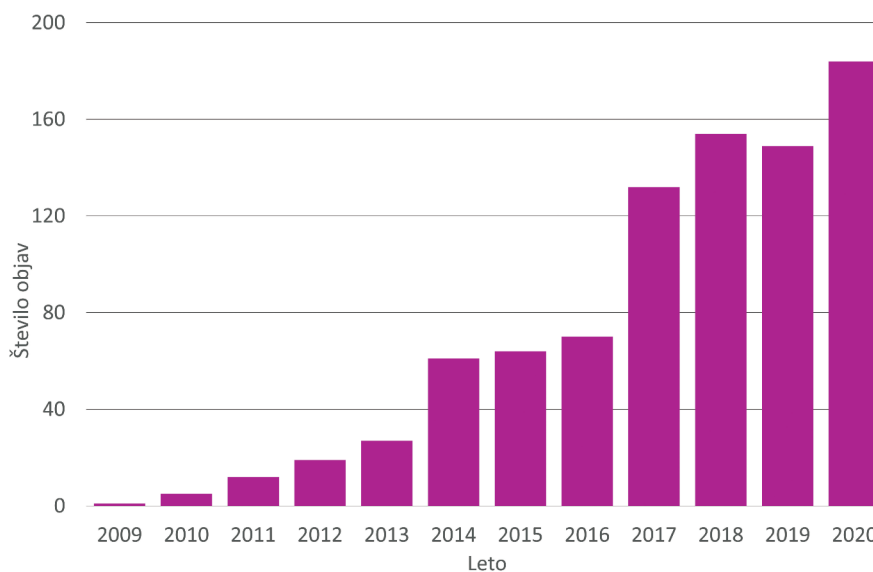
loško obliko, in sicer z nanodelci, ki so definirani kot delci s premerom v nanometriškem območju (7). Velja pa poudariti, da nanozdravila ne temeljijo vedno na nanodelcih, ampak so lahko njihova osnova tudi nanomateriali drugačnih oblik. Nanozdravila predstavljajo zdravila, ki izkoriščajo edinstvene fizikalne, kemijske in biološke lastnosti nanomaterialov in so izdelana s pomočjo nanotehnologije z namenom preprečevanja, diagnosticiranja ali zdravljenja bolezni (8). Ravno zaradi omenjenih edinstvenih lastnosti izkazujejo nanodostavni sistemi številne prednosti v primerjavi z dostavnimi sistemi večjih velikosti (slika 1) in imajo zato velik potencial za uporabo na različnih področjih v biomedicini (9–11).

V zadnjem desetletju so izsledki raziskav na področju farmacevtske nanotehnologije posegli na številna področja biomedicine, kot so dostava učinkovin v možgane, zdravljenje bolezni tretjega sveta (tuberkuloze, malarije, okužb z virusom HIV), regenerativna medicina, zdravljenje diabetesa, nevrodegenerativnih, avtoimunskih, vnetnih, srčno-žilnih in pljučnih bolezni. Največ raziskav je trenutno na področju uporabe nanodostavnih sistemov za zgodnje odkrivanje in zdravljenje rakavih bolezni. Poleg tega nanodostavni sistemi veljajo za obetavne tudi na drugih aktualnih področjih, kot so dostava bioloških makromolekul (nukleinskih kislin, peptidov in proteinov), boj proti bakterijski odpornosti na antibiotike in nenazadnje razvoj nanoteranostikov (12, 13).

Kljub hitremu razvoju farmacevtske nanotehnologije pa danes na trgu ni veliko nanozdravil. Glavni razlogi, ki ovirajo hitrejši preboj inovativnih nanozdravil na trg, so zapleteni tehnološki postopki, omejena učinkovitost *in vivo* ter pomankljivo poznavanje njihove varnosti (12). Poleg načrtovanja in razvoja novih nanodostavnih sistemov ter tehnologij njihove izdelave je prav proučevanje njihovih lastnosti, s poudarkom na varnosti in učinkovitosti, ključnega pomena za njihov prehod iz raziskav v klinično uporabo.

3 NANOTERANOSTIKI

Pogost izziv, s katerim se srečujejo zdravniki v vsakdanji klinični praksi, so razlike med posameznimi bolniki, kar posledično vodi do različnega porazdeljevanja zdravilnih učinkovin, različne učinkovitosti zdravljenja in različnih neželenih učinkov. Personalizirana medicina, ki se ukvarja s prilaganjem zdravljenja posameznemu bolniku in katere cilj je dostava ustrezne učinkovine ustreznemu bolniku ob ustreznem času (13), vključuje uporabo inovativnih dostavnih sistemov, med katerimi so tudi nanoteranostiki. Le-ti so zelo aktualni v raziskavah, kar kaže tudi število objav na temo nanoteranostikov v zadnjem desetletju (slika 2).



Slika 2: Število objav na temo nanoteranostikov v letih 2009–2020 (vir: podatkovna baza PubMed; iskalni niz: »nanotheranostics«; datum dostopa 22. 12. 2020).

Figure 2: The publication record on nanotheranostics in years 2009–2020. The search was performed on 22th of December 2020 with the following query »nanotheranostics« (database: PubMed archive).

Kot teranostični pristop se pogosto pojmuje že samo prilagajanje zdravljenja na podlagi rezultatov različnih diagnostičnih testov *in vitro* s področja genomike, epigenomike, transkriptomike, proteomike, metabolomike in proučevanja bioloških označevalcev. Nanoteranostika gre še korak dlje in poleg zdravljenja omogoča tudi diagnostiko *in vivo*, ki jo izvajamo pred, med ali po zdravljenju in na podlagi rezultatov tudi ustrezno prilagajamo potek zdravljenja bolnika (4, 14, 15). Nanoteranostik tako predstavlja multifunkcionalen nanodostavni sistem, v katerem sta združeni diagnostična in terapevtska komponenta (13), zato omogoča sočasno zdravljenje in spremljanje dostave učinkovine, sproščanja učinkovine ali učinkovitosti zdravljenja (4).

3.1 SESTAVA NANOTERANOSTIKOV

Osnovna gradnika vsakega nanoteranostika sta terapevtska in diagnostična komponenta, ki sta vgrajeni v ustrezen dostavni sistem ali obdani z ustrežno oblogo (slika 3) (12). Terapevtsko komponento v večini primerov predstavlja zdravilna učinkovina, ki je na dostavni sistem vezana (ne)kovalentno, fizikalno ujeta v ogrodje dostavnega sistema ali pa je kovalentno vezana neposredno na diagnostično komponento in skupaj z njo vključena v ogrodje dostavnega sistema. V organizmu se lahko učinkovina iz dostavnega sistema sprosti brez ali pod vplivom specifičnih dražljajev (npr. pH, temperatura, ionska moč, prisotnost encimov, radiofrekvenčno elektromagnetno valovanje, magnetno polje) in z vezavo na tarčno mesto sproži farmakološki učinek (12, 16). Najpogosteje so zdravilne učinkovine, ki so vgrajene v nanoteranostike, protitumorne učinkovine ali nukleinske kisline (npr. DNA, siRNA). Za doseganje terapevtskega učinka pa lahko izkoristimo tudi edinstvene lastnosti samega nanoteranostika brez vgrajene učinkovine (16). Primer takšnega sistema so nanoteranostiki, osnovani na superparamagnetnih nanodelcih železovega oksida (*su-*

perparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs), ki ob izpostavitvi izmeničnemu magnetnemu polju povzročijo segrevanje okoliškega tkiva na temperaturo $> 43\text{ }^{\circ}\text{C}$, kar imenujemo magnetna hipertermija. Ta učinek lahko izkoristimo za selektivno uničenje rakavih celic, saj so le-te na povišano temperaturo bolj občutljive kot zdrave celice (17). Nekateri dostavni sistemi lahko terapevtski učinek brez dostave učinkovine sprožijo tudi kot fotosenzibilizatorji v fotodinamičnem zdravljenju, npr. SPIONi, kvantne pike in nanodelci zlata (17, 18).

Diagnostična komponenta omogoča neinvazivno spremljanje mesta nahajanja dostavnega sistema v organizmu. Tako lahko spremljamo bodisi porazdeljevanje dostavnega sistema v organizmu, sproščanje učinkovine iz sistema v tarčnem tkivu (kovalentna vezava diagnostične komponente z učinkovino) ali učinkovitost zdravljenja (3, 11). V odvisnosti od izbrane metode vizualizacije se v nanoteranostikih kot diagnostične komponente uporabljajo različne snovi (preglednica 1) (12, 19).

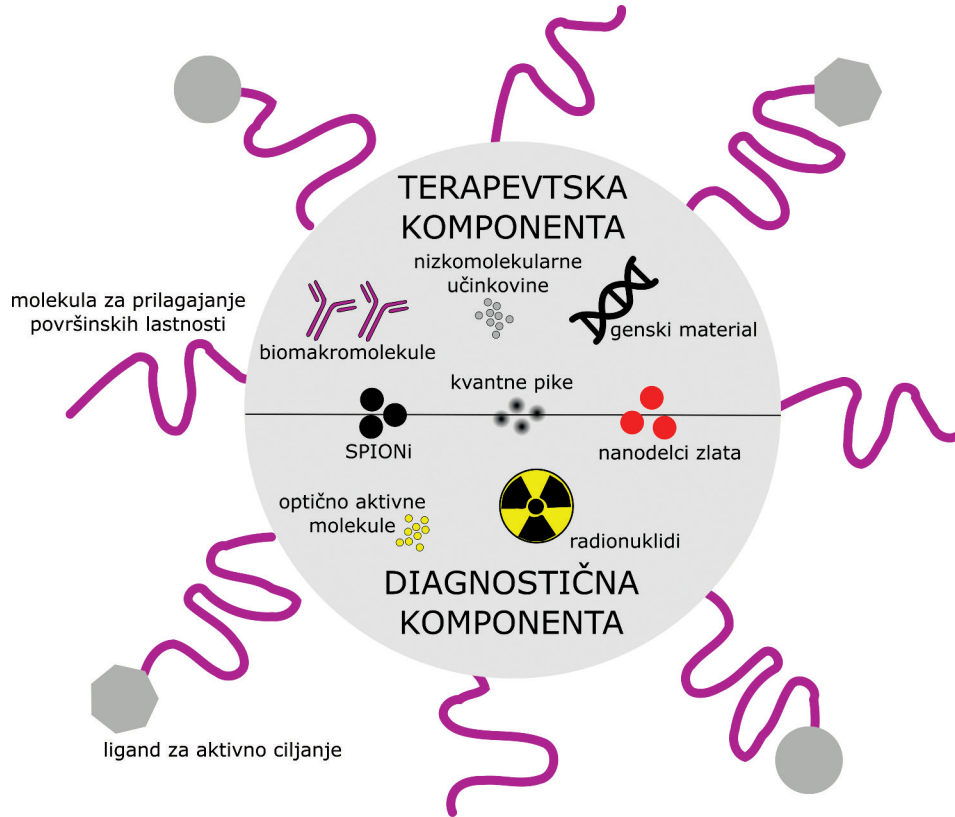
Ker ima vsaka metoda vizualizacije svoje prednosti in pomanjkljivosti, je pogosto smiselno, da v enem sistemu združimo več različnih diagnostičnih komponent in tako izboljšamo diagnostiko z uporabo komplementarnih metod vizualizacije. Tak primer so kombinacije nanodelcev železovega oksida s cianobarvilom (20), nanokapsulami zlata (21), kvantnimi pikami (22), fluoroforom (23) ali radionuklidom (24). Bistveno pri izboru diagnostične komponente je, da le-ta omogoča zgodnje odkrivanje bolezni, spremljanje farmakokinetike dostavljene zdravilne učinkovine ali spremljanje odziva na zdravljenje (15).

Tretja komponenta nanoteranostika je dostavni sistem, katerega glavna naloga je sočasna dostava terapevtske in diagnostične komponente do ustreznega tarčnega mesta, v ustrezni koncentraciji in ob ustreznem času. Dostavni sistem je pomemben tudi za zagotavljanje funkcionalnih skupin za vezavo ligandov za ciljano dostavo ali učinkovine.

Preglednica 1: Najpogosteje uporabljane diagnostične komponente v nanoteranostikih. *PET – pozitronska emisijska tomografija, SPECT – enofotonska emisijska računalniška tomografija (12, 19).

Table 1: The most commonly used diagnostic components in nanotheranostics. *PET – positron emission tomography, SPECT – single-photon emission computed tomography (12, 19).

Diagnostična komponenta	Metoda vizualizacije
Optično aktivne majhne molekule	merjenje fluorescence ali bioluminescence
Kovinski oksidi	magnetno resonančno slikanje
Ultrazvočna kontrastna sredstva (npr. mikromehurčki)	sonografija
Radionuklidi	γ -scintigrafija (npr. PET, SPECT)
Zlato	računalniška tomografija
Jod	računalniška tomografija



Slika 3: Shematski prikaz nanoteranostika.

Figure 3: Schematic representation of nanotheranostic.

Poleg tega površinske lastnosti dostavnega sistema močno vplivajo na stabilnost koloidne disperzije nanoteranostika. Dostavni sistem je lahko z diagnostičnega in terapevtskega vidika inerten ali pa že sam predstavlja diagnostično in/ali terapevtsko komponento (npr. nanodelci zlata, SPIONI, kvantne pike) (19). Najpogosteje za izdelavo nanoteranostikov uporabljamo materiale, ki so že dobro raziskani in poznani za izdelavo nanodostavnih sistemov. Tako je pri izdelavi nanoteranostika potrebna le nadgradnja obstoječega nanodostavnega sistema z vgradnjo diagnostične komponente. Med drugim kot gradnike dostavnih sistemov uporabljamo kovinske okside, kovine, zlato, silicijev dioksid, ogljik, polimere, lipide, proteine in peptide (17, 19). Dodati velja še, da lahko učinkovino oz. terapevtsko komponento vgradimo tudi v oblogo, ki obdaja jedro z diagnostično komponento (npr. obloga silicijevega dioksida, ki obdaja skupke SPIONov) (25).

Pri razvoju nanoteranostika, torej združevanju diagnostične in terapevtske komponente v en sam (dostavni) sistem, moramo dobro poznati lastnosti posameznih komponent in njuno kompatibilnost. Zgodi se lahko, da se lastnosti

komponent zaradi vgradnje v nanoteranostik spremenijo ali celo »izgubijo« (npr. zdravilna učinkovina ni več farmakološko aktivna, zdravilna učinkovina prepreči učinek kontrastnega sredstva) ali pa ob združevanju komponent v en sistem ne dosežemo želenega sinergističnega učinka zdravljenja in zato razvoj takšnega sistema ni smiseln (19). Poleg tega lahko vključevanje kakršnih koli drugih komponent v osnovni dostavni sistem pomembno spremeni njegovo farmakokinetiko (16).

3.2 RAZDELITEV NANOTERANOSTIKOV

Nanoteranostiki se med seboj razlikujejo v številnih lastnostih, kot so oblika, velikost, sposobnost in način ciljanja tarčnega tkiva, vrsta vgrajene diagnostične komponente in posledično metoda vizualizacije v organizmu ter nena zadnje osnovni material, iz katerega je izdelan dostavni sistem (12). V literaturi najdemo različne delitve nanoteranostikov na osnovi njihove strukture (19), metode vizualizacije sistema (13, 19) in osnovnega materiala za izdelavo dostavnega sistema (17, 26, 27) (slika 4).



Slika 4: Različne razdelitve nanoteranostikov.

Figure 4: Different classifications of nanotheranostics.

3.3 PREDNOSTI NANOTERANOSTIKOV

Zaradi svoje velikosti izkazujejo nanoteranostiki, tako kot drugi nanomateriali, edinstvene fizikalne, kemijske in biološke lastnosti (slika 1). Glavni prednosti nanoteranostikov sta učinkovita diagnostika in zdravljenje bolezni, kar je tudi poglaviti cilj personalizirane medicine.

Nanoteranostiki so multifunkcionalni sistemi, ki omogočajo prilagajanje zdravljenja posamezniku (16). Z vključeno diagnostično komponento takšni sistemi omogočajo neinvazivno, hitro in učinkovito zgodnjo diagnostiko, poleg tega pa s kombinacijo več različnih tehnik vizualizacije omogočajo zaznavo in odkrivanje majhnih tumorskih lezij, ki so za konvencionalne metode vizualizacije nezaznavne (13, 27). Z vidika diagnostike in prilagajanja zdravljenja bolniku je izrednega pomena tudi dejstvo, da nanoteranostiki omogočajo spremljanje učinkovitosti zdravljenja hitreje in neodvisno od tradicionalnih izidov zdravljenja, ki se običajno pokažejo šele po določenem času. Tako lahko na primer z nanoteranostiki na osnovi SPIONov

preko magnetnoresonančnega slikanja spremljamo bodisi uspešnost dostave učinkovine do tarčnega tkiva takoj po aplikaciji (28) ali pa ugotavljamo uspešnost predhodnega zdravljenja sočasno z aplikacijo naslednjega odmerka, ki ga na podlagi rezultata diagnostike lahko ustrezno prilagodimo (13).

Zaradi velike kapacitete za vgrajevanje učinkovin, možnosti spreminjanja površine nanoteranostikov in pripenjanja ligandov (ne)posredno na njihovo površino, omogočajo nanoteranostiki sočasno dostavo več različnih učinkovin in diagnostičnih komponent ter vizualizacijo z več različnimi oz. komplementarnimi metodami (12).

Diagnostična komponenta omogoča spremljanje nahajanja ali porazdeljevanja nanoteranostika pri ciljni dostavi, bodisi s pasivnim ciljanjem (povečana prepustnost tumorskega tkiva za nanodostavne sisteme in povečano zadrževanje v njem; magnetno ciljanje pod vplivom zunanjega magnetnega polja) ali aktivnim ciljanjem (prepoznavanje tarčnih mest na površini celic in vezava nanje preko specifičnih ligandov na površini nanoteranostika) (13, 16).

Pomembna prednost pri izdelavi nanoteranostikov je ta, da lahko določene vrste nanodelcev, ki jih danes že intenzivno raziskujejo, uporabimo tudi kot kontrastna sredstva (npr. SPIONE, kvantne pike, nanodelce zlata) ali pa se že sami po sebi (tj. brez da bi vanje vgradili ali nanje vezali učinkovino) uporabljajo v terapevtske namene (npr. SPIONI za magnetno hipertermijo, kvantne pike v fotodinamičnem zdravljenju) (17, 18, 26). Z uporabo takšnih nanodelcev izdelamo nanoteranostike brez dodatnega vgrajevanja diagnostične in/ali terapevtske komponente.

3.4 PRIMERI NANOTERANOSTIKOV V RAZISKAVAH

Materiali, iz katerih so nanoteranostiki, bistveno vplivajo na njihove lastnosti in posledično na njihov potencial za uporabo na različnih terapevtskih področjih. Najbolj razširjene so raziskave nanoteranostikov na osnovi SPIONov, ki jih je FDA odobrila kot kontrastno sredstvo za magnetno resonančno slikanje (17, 29). Nanodelci železovega oksida izkazujejo superparamagnetne lastnosti (tj. magnetna odzivnost v prisotnosti zunanega magnetnega polja in magnetna neodzivnost v odsotnosti zunanega magnetnega polja), če je njihova velikost manjša od 20 nm, in tako omogočajo magnetno vodenje dostavnega sistema do tarčnega tkiva ter ciljano dostavo različnih učinkovin, genov in fluoroforov (17, 27). Vse navedene vrste aktivnih komponent lahko vgradimo v oblogo nanoteranostika na osnovi SPIONov (npr. oblogo iz silicijevega dioksida) (25). V terapevtske namene lahko takšne nanoteranostike uporabimo tudi za doseganje magnetne hipertermije (17). SPIONom lahko načrtovano spreminjamo površino in tako izboljšamo njihove fizikalno-kemijske in biološke lastnosti ali pa jih združimo z drugimi nanodostavnimi sistemi, kar razširi njihovo teranostično uporabnost. Vgradimo jih lahko na primer v peptidne nanodelce z radioaktivnimi izotopi (31) ali jih združimo s kvantnimi pikami v nanodostavni sistem (26). Kvantne pike so manj pogoste v raziskavah kot SPIONI, saj njihov toksikološki profil ni dovolj jasen in je relativno problematičen (17).

Kvantne pike so nanokristali polprevodnih materialov (npr. CdTe/CdSe, InAs/ZnSe, InAs/InP/ZnSe, Cd₃P₂), katerih optične lastnosti lahko natančno prilagajamo s spreminjanjem velikosti in sestave delcev (32). Kvantne pike predstavljajo diagnostično komponento, saj ob osvetlitvi s svetlobo določene valovne dolžine fluorescirajo (33). Lahko jih obdamo z ustrežno oblogo, v katero vgradimo učinkovine, gene ali oboje hkrati oz. jih vgradimo v druge nanodostavne sisteme (34). Tak primer je sočasna vgradnja fluorescenčne

učinkovine doksorubicina, RNA in kvantnih pik v liposome. Takšen nanoteranostični sistem omogoča spremljanje nje-gove lokacije *in vivo* (na osnovi fluorescence kvantnih pik) in sočasno spremljanje sproščanja učinkovine (na osnovi fluorescence doksorubicina) (35). Za izboljšanje diagnostičnih lastnosti sistema lahko vanj poleg kvantnih pik vgradimo še SPIONE. Kvantne pike lahko predstavljajo tudi samostojno terapevtsko komponento kot fotosenzibilizatorji v fotodinamičnem zdravljenju (18).

V raziskavah pogosto proučujejo tudi nanoteranostike na osnovi nanodelcev zlata. Nanodelci zlata predstavljajo kontrastno sredstvo za računalniško tomografijo, površinsko plazmonsko resonanco in fotoakustično slikanje (17). Za dostavo terapevtskih komponent izkoriščamo površino nanodelcev zlata, ki je običajno spremenjena tako, da ima vezane tiolne skupine, kar omogoča vezavo različnih zdravilnih učinkovin (tudi genov), ki se nato v celicah izmenjajo z glutationom in tako sprostijo s površine nanodelcev (17, 26). Takšni nanodelci so stabilni, varni, iz telesa jih odstranijo makrofagi ali se izločijo z urinom in omogočajo nadaljnje spremembe površinskih lastnosti nanodostavnega sistema; njihova slabost pa je predvsem relativno visoka cena (17). Kot terapevtska komponenta nanodelci zlata izkazujejo velik potencial predvsem kot fotosenzibilizatorji v fotodinamičnem zdravljenju in za doseganje hipertermije ob izpostavitvi bližnji infrardeči svetlobi (17, 33).

Tudi nanodelci silicijevega dioksida se v raziskavah proučujejo kot osnova nanoteranostikov. Ti nanodelci izkazujejo veliko kapaciteto za vgradnjo ali vezavo širokega spektra učinkovin in diagnostikov (17), vanje pa lahko vgradimo tudi druge nanomaterialne, npr. SPIONE (25), nanodelce zlata (36) ali kvantne pike (37). Nanodelci silicijevega dioksida (žargonsko tudi nanodelci silike) se po vnosu v organizem izločijo iz telesa v relativno kratkem času preko ledvic in niso reaktivni niti toksični (17). Podobno kot nanodelci silicijevega dioksida se uporabljajo tudi polimerni nanodelci in polimerni miceli, ki služijo kot dostavni sistemi za različne učinkovine in kontrastna sredstva, npr. SPIONE (38), kvantne pike (26), gadolinij (26), nanodelce zlata (39). Med drugimi nanomateriali, ki jih še proučujejo za pripravo nanoteranostikov, velja omeniti še ogljikove nanocevice, ki omogočajo vgradnjo in dostavo učinkovin ter jih *in vivo* lahko zaznamo s fotoakustičnim slikanjem in Ramansko spektroskopijo (17). Kljub navedenemu potencialu za uporabo v teranostiki pa je varnost uporabe ogljikovih nanocevkv vprašljiva, saj imajo z obliko pogojeno toksičnost in se v organizmu razgrajujejo izredno počasi, njihovi zaostanki pa lahko vodijo tudi do dolgoročnih poškodb celic (27, 40).

4 SKLEP

V času, ko se obravnava bolnikov vse bolj preusmerja na področje personalizirane medicine, potekajo številne raziskave na področju nanoteranostikov. Kljub številnim prednostim, ki jih obeta uporaba nanoteranostikov pred tradicionalnimi pristopi zdravljenja in diagnostike, ti sistemi danes (še) niso na ustrezni stopnji razvoja za prehod v klinično uporabo. Glavni izziv raziskav ostaja dokazovanje njihove varnosti in biokompatibilnosti, ki sta ključna vidika za klinično uporabo nanoteranostikov. Poleg omenjenih raziskav bo v prihodnje izrednega pomena tudi razvoj nanoteranostikov v smeri, da bodo omogočali enostavno in hitro prilagajanje potrebam bolnika. Uporaba nanoteranostikov ne bo postavila obstoječih medicinskih praks na glavo in pahnila konvencionalnih načinov zdravljenja ter diagnostike v pozabo, vsekakor pa lahko pomeni pomemben korak v smeri personalizirane medicine in tako pripomore k večji učinkovitosti, kakovosti in varnosti zdravljenja.

5 LITERATURA

1. Jarvis LM. *The new drugs of 2018*. *Chem Eng News* 2019; 3 (97): 32–35.
2. Victoria Rees. *Summarising 2019: a year of firsts for the EMA*. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/110598/summarising-2019-a-year-of-firsts-for-the-ema/>. Dostop: 9-4-2021.
3. Zhong H, Chan G, Hu Y, Hu H, Ouyang D. *A Comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products*. *Pharmaceutics*. 2018; 10 (4): 263-281.
4. Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F. *Theranostic nanomedicine*. *Acc Chem Res*. 2011; 44 (10): 1029–1038.
5. Feynman RP. *There's plenty of room at the bottom*. *Annu Meet Am Phys Soc*. 1959. 29; 1–13.
6. Kreuter J. *Nanoparticles - a historical perspective*. *Int J Pharm*. 2007; 331 (1): 1–10.
7. *The European Commission: Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU)*. *Official Journal of the European Union* 2011; 275: 38-40.
8. *European Medicine Agency (CHMP): Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use (EMA/CHMP/79769/2006)*.
9. Prijic S, Sersa G. *Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology*. *Radiol Oncol*. 2011; 45 (1): 1–16.
10. Kristl J. *Vpliv nanotehnologije na razvoj zdravil*. *Farm Vestn*. 2012; 63:67–72.
11. Markides H, Rotherham M, El Haj AJ. *Biocompatibility and toxicity of magnetic nanoparticles in regenerative medicine*. *J Nanomater*. 2012; 1–11.
12. Kocbek P. *Novosti na področju farmacevtske nanotehnologije*. *Farm Vestn*. 2012; 63: 75–81.
13. Mura S, Couvreur P. *Nanotheranostics for personalized medicine*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (13): 1394–1416.
14. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira J-P. *Toward theragnostics*. *Crit Care Med*. 2009; 37 (Supplement): S50–58.
15. Chen X, Wong STC. *Chapter 1 - Cancer theragnostics: An introduction*. In: Chen X, Wong S. *Cancer Theragnostics*. Oxford: Academic Press; 2014: 3–8.
16. Fang C, Zhang M. *Nanoparticle-based theragnostics: Integrating diagnostic and therapeutic potentials in nanomedicine*. *J Controlled Release*. 2010; 146 (1): 2–5.
17. Xie J, Lee S, Chen X. *Nanoparticle-based theranostic agents*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62 (11): 1064–1079.
18. Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Ishikawa M, Baba Y. *Quantum dots as photosensitizers? Nat Biotechnol*. 2004; 22 (11): 1360–1361.
19. Janib SM, Moses AS, MacKay JA. *Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62 (11): 1052–1063.
20. Santra S, Kaitanis C, Grimm J, Perez JM. *Drug/dye-loaded, multifunctional iron oxide nanoparticles for combined targeted cancer therapy and dual optical/magnetic resonance imaging*. *Small*. 2009; 5 (16): 1862–1868.
21. Bardhan R, Chen W, Perez-Torres C, Bartels M, Huschka RM, Zhao LL, et al. *Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response*. *Adv Funct Mater*. 2009; 19 (24): 3901–3909.
22. Park J-H, von Maltzahn G, Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. *Micellar hybrid nanoparticles for simultaneous magnetofluorescent imaging and drug delivery*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2008; 47 (38): 7284–7288.
23. Veisheh O, Sun C, Fang C, Bhattarai N, Gunn J, Kievit F, et al. *Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier*. *Cancer Res*. 2009; 69 (15): 6200–6207.
24. Choi J, Park JC, Nah H, Woo S, Oh J, Kim KM, et al. *A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2008; 47 (33): 6259–6262.
25. Kralj S, Drogenik M, Makovec D. *Controlled surface functionalization of silica-coated magnetic nanoparticles with terminal amino and carboxyl groups*. *J Nanoparticle Res*. 2010; 13: 2829–2841.
26. Ho JA, Wang L-S, Chuang M-C. *Nanotheranostics - a review of recent publications*. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 4679–4695.
27. Sonali, Viswanadh MK, Singh RP, Agrawal P, Mehata AK, Pawde DM, et al. *Nanotheranostics: Emerging strategies for early diagnosis and therapy of brain cancer*. *Nanotheranostics*. 2018; 2 (1): 70–86.
28. Abd Elrahman AA, Mansour FR. *Targeted magnetic iron oxide nanoparticles: Preparation, functionalization and biomedical application*. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019; 52: 702–712.
29. Drude N, Tienken L, Mottaghy FM. *Theranostic and nanotheranostic probes in nuclear medicine*. *Methods*. 2017; 130: 14–22.
30. Medarova Z, Pham W, Farrar C, Petkova V, Moore A. *In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors*. *Nat Med*. 2007; 13 (3): 372–377.



31. Lee H-Y, Li Z, Chen K, Hsu AR, Xu C, Xie J, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008; 49 (8): 1371–1379.
32. Ranjbar-Navazi Z, Omid Y, Eskandani M, Davaran S. Cadmium-free quantum dot-based theranostics. *TrAC Trends Anal Chem*. 2019; 118: 386–400.
33. Misra R, Kandoi S, Varadaraj S, Vijayalakshmi S, Nanda A, Verma RS. Nanotheranostics: A tactic for cancer stem cells prognosis and management. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020; 55: 101457.
34. Chen AA, Derfus AM, Khetani SR, Bhatia SN. Quantum dots to monitor RNAi delivery and improve gene silencing. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33 (22): e190.
35. Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, Jon S, Kantoff PW, Langer R, et al. Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. *Nano Lett*. 2007; 7 (10): 3065–3070.
36. Vivero-Escoto JL, Slowing II, Wu C-W, Lin VS-Y. Photoinduced intracellular controlled release drug delivery in human cells by gold-capped mesoporous silica nanosphere. *J Am Chem Soc*. 2009; 131 (10): 3462–3463.
37. Koole R, van Schooneveld MM, Hilhorst J, Castermans K, Cormode DP, Strijkers GJ, et al. Paramagnetic lipid-coated silica nanoparticles with a fluorescent quantum dot core: a new contrast agent platform for multimodality imaging. *Bioconjug Chem*. 2008; 19 (12): 2471–2479.
38. Guthi JS, Yang S-G, Huang G, Li S, Khemtong C, Kessinger CW, et al. MRI-visible micellar nanomedicine for targeted drug delivery to lung cancer cells. *Mol Pharm*. 2010; 7 (1): 32–40.
39. Umeda Y, Kojima C, Harada A, Horinaka H, Kono K. PEG-Attached PAMAM Dendrimers encapsulating gold nanoparticles: growing gold nanoparticles in the dendrimers for improvement of their photothermal properties. *Bioconjug Chem*. 2010; 21 (8): 1559–1564.
40. Jain N, Tiwari S. Biomedical application of carbon nanotubes (CNTs) in vulnerable parts of the body and its toxicity study: A state-of-the-art-review. *Materials Today: Proceedings*. 2021; članek v tisku – dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785321009925>.