

Toto PDF obsahuje kapitolu z knihy:  
Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová (ed.):  
*Uhlíkové nanomateriály. Biomedicínské aplikace a toxicita*,  
Praha: Karolinum 2025,  
<https://doi.org/10.14712/9788024659848>.

## **1. Biomedicínské využití uhlíkových nanomateriálů**

(Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová)

© Univerzita Karlova, 2025

© Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová, 2025

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

<https://doi.org/10.14712/9788024659848.1>

# 1 BIOMEDICÍNSKÉ VYUŽITÍ UHLÍKOVÝCH NANOMATERIÁLŮ

Uhlíkové nanomateriály (CNM) mají jedinečné vlastnosti, které mohou být využity v klinické diagnostice a léčbě. „Horkými kandidáty“ jsou grafen, grafen oxid (GO), uhlíkové nanotrubičky (CNT, MWCNT) a fullereny. Uvedené materiály mají vysokou stabilitu, pevnost, odolnost, výbornou elektrickou a tepelnou vodivost a často i dobrou biokompatibilitu (která je dále zvyšována funkcionalizací). Většina aplikací CNM se zatím nachází ve stádiích preklinického výzkumu. Jedním z důvodů je i skutečnost, že zatím máme nedostatečné vědomosti o interakcích CNM s tělními tkáněmi a z toho plynoucí vyšší míru nejistoty odhadu toxického potenciálu. V následujícím textu se pokusíme shrnout poznatky o oblastech medicíny, ve kterých se již nanomateriály s úspěchem využívají či se o jejich využití uvažuje.

## 1.1 DIAGNOSTIKA S VYUŽITÍM NANOČÁSTIC

### 1.1.1 Zobrazovací vyšetření

CNM zvyšují kvalitu výsledků a ve většině případů i snižují finanční náročnost vyšetřovacích postupů. Díky svým unikátním fyzikálně-chemickým vlastnostem se stávají součástí zobrazovacích metod, které identifikují různé patologické stavy (nádorovou tkáň nebo záněty).<sup>1,2</sup> Většina uhlíkových nanočástic má přirozenou schopnost emitovat fluorescenci po expozici odpovídajícímu záření (indukce fotoexcitace).<sup>3,4</sup> Často jsou používány uhlíkové kvantové tečky, grafen a uhlíkové nanotrubičky. Poslední zmíněné látky, především vícevrstvé nanotrubičky (MWCNT), mají extrémní plochu, na kterou lze navázat velké množství molekul s různými funkcemi. Ty mohou zlepšovat detekci cílových látek a zesilovat signál analytického procesu.<sup>5</sup> Na tomto místě je však nutné zdůraznit, že pro výběr vhodného materiálu k zobrazovacímu vyšetření jsou dvě klíčová kritéria. Prvním kritériem je vhodnost (vysoká efektivita) daného CNM pro konkrétní diagnostický účel. Druhým, neméně důležitým kritériem je jejich snadná exkrece z organismu po splnění diagnostického úkolu.<sup>6</sup>

Díky přirozené rozmanitosti nanočástic a možnosti funkcionalizace je možné zacílit na zobrazení zcela určitých tkání, či dokonce buněk nebo organel. Pokusy *in vivo* i klinické studie přinášejí důkazy o tom, že využití uhlíkových nanočástic v zobrazovacích metodách může přinést mnoho výhod. Jednou z nich je i skutečnost, že CNM mohou pronikat prakticky do všech tělních kompartmentů. Například po intravenózní aplikaci prostupují uhlíkové kvantové tečky poměrně rychle do tkání plic, jater a ledvin. Jsou schopny překonávat

i hematoencefalickou bariéru. Posledně uvedený fakt naznačuje možnost využívání uhlíkových kvantových teček při zobrazovacích vyšetřeních CNS.<sup>7</sup>

Další výhody CNM pro zobrazovací technologie představují procesy funkcionalizace. Například nanotrubice pokryté virem M13 mohou být specificky zachytávány v nádorových tkáních. Pokud jsou tyto částice označeny vhodným radionuklidem (například techneciem<sup>99m</sup>), je možné nádory detekovat pomocí pozitronové emisní tomografie.<sup>8,9</sup> Obdobně lze značením nanočástic fluorescenčními látkami usnadňovat a zpřesňovat výsledky výpočetní tomografie a magnetické rezonance. U magnetické rezonance je možné dosáhnout lepších výsledků i díky nanodiamantům, a pokud jsou na ně navázány ještě ionty manganu, dochází k dalšímu zlepšení kvality zobrazení.<sup>10</sup> Tento efekt je možný díky tomu, že nanodiamanty fungují jako hyperpolarizační prvek.<sup>11</sup> Vyšetření má vyšší senzitivitu, kontrast a je možné detekovat více detailů.<sup>12</sup>

Uhlíkové nanočástice našly své uplatnění také při obrazové analýze hlubších vrstev tkání pomocí blízkého infračerveného záření (NIR). Vyšetření (*Near Infrared Optical Imaging*) využívá spektrum NIR-II (1000–1700 nm) a lze při něm získat údaje z nitra tkání ve velmi dobrém rozlišení bez autofluorescence. Díky tomu je možné provádět například celotělovou a mozkovou angiografii, při které je zobrazen krevní tok a mikrocirkulace. Vizualizace orgánů a tkání umožňuje využít tento typ zobrazení rovněž při nádorové terapii a chirurgických zákrocích.<sup>13,14</sup>

Další oblastí uplatnění uhlíkových nanočástic je zobrazování intracelulárních struktur a intracelulárního transportu. K tomuto účelu jsou využívány uhlíkové kvantové tečky nebo nanodiamanty (ND) s křemíkovým centrem, které jsou buňkami snadno pohlcovány, vykazují přijatelnou fotostabilitu a mají úzká emisní spektra v oblasti NIR.<sup>15,16</sup> Uhlíkové kvantové tečky mohou interagovat také s kmenovými buňkami, kde vedle detekce dochází i k podpoře jejich diferenciaci do specifických buněčných linií. Uvedený proces pak podporuje regeneraci poškozených tkání.<sup>16</sup>

V průběhu operačních zákroků lze uhlíkovými nanočásticemi detekovat lymfatické uzliny s nádorovými buňkami, které je pak možné ještě během operace odstraňovat. Identifikace metastatických uzlin je důležitá pro snížení rizika rekurence nádorů. Autoři Li s kolegy sledovali lymfatický transport a kumulaci uhlíkových nanočástic v uzlinách v průběhu gastrektomie pokročilých nádorů žaludku. U jedné skupiny pacientů byly před gastrektomií aplikovány uhlíkové nanočástice do žaludeční subserózy, druhá skupina pacientů podstoupila standardní operační protokol. Po aplikaci uhlíkových nanočástic nedošlo k žádné nežádoucí reakci a nanočástice se přednostně kumulovaly v drénujících lymfatických uzlinách, které zabarvovaly načerno. Touto metodou bylo možné detekovat i menší uzliny s metastázami, které by jinak mohly být přehlédnuty.<sup>17</sup> Stejně výsledky přinesly i studie zaměřené na pacienty s nádory štítné žlázy, karcinomu prsu, tlustého střeva a konečníku. Podané uhlíkové nanočástice pre- a perioperačně významně zvyšovaly úspěšnost detekce lymfatických uzlin s nádorovými buňkami.<sup>18–20</sup> V případě karcinomů štítné žlázy mohou uhlíkové nanočástice navíc pomáhat při rozlišení příštítných tělísek a lymfatických uzlin.<sup>21</sup> U kolorektálního karcinomu je možné po endoskopické aplikaci nanočástic doslova „vytětovat“ oblast nádoru a prekancerózních lézí. Uvedené skutečnosti vedou k lepším operačním výsledkům i k redukcí operačního traumatu.<sup>22</sup>

## 1.1.2 EEG

EEG umožňuje základní vyšetření stavu mozkové aktivity. Použití uhlíkových nanomateriálů má oproti jiným materiálům výhody zejména u klíčového prvku EEG, u snímacích elektrod. Zvýšení intenzity snímaného signálu podporuje například grafen a od něj odvozené nanomateriály. Garcia-Cortadella et al. popsali 64kanálový bezdrátový snímací systém na bázi grafenové suspenze, umožňující 24hodinové snímání mozkové aktivity. Systém byl použit u potkanů. Bylo jím možné snímat epikortikální mozkovou aktivitu volně se pohybujících zvířat a zkoumat asociace mezi chováním a nervovou aktivitou.<sup>23</sup> Autoři Ko et al. navrhli snímací elektrody obsahující grafen a GO. Jejich výhodou je, že mohou být použity bez vodivého gelu, aniž by to snížilo kvalitu výsledků (vodivý gel může být pro některé pacienty velmi nepříjemný).<sup>24</sup> K podobným (pozitivním) výsledkům dospěli také Faisal et al., když pro EEG použili „suché“ grafenové elektrody. Tyto elektrody zlepšily kontakt s pokožkou a měly v porovnání s komerčními suchými elektrodami vyšší výkonnost i po opakovaném použití. Přítomnost elektrolytů na pokožce (slané prostředí, pot) vedly k dalšímu zlepšení míry detekce.<sup>25</sup> Na závěr nutno doplnit, že grafenové elektrody nejsou využívány pouze k účelu detekce, ale lze je použít také ke stimulaci (hluboká mozková stimulace, retinální a kochleární implantáty).<sup>26</sup>

## 1.1.3 EKG

Vynikající elektrická vodivost uhlíkových nanočástic umožňuje jejich využití v řadě elektro-technických komponent, například tranzistorů. Přítomnost nanočástic zesiluje získaný signál a redukuje nežádoucí šумы, což je velmi důležité pro snímání srdeční aktivity. Uhlíkové nanočástice (grafen, GO a MWCNT) byly rovněž použity pro přípravu snímacích elektrod EKG. Testování elektrod probíhalo pro krátkou a dlouhou monitoraci. Při dlouhé monitoraci byly elektrody součástí přenosného snímacího zařízení, což umožnilo snímání změn srdeční aktivity během celého dne.<sup>27–29</sup>

## 1.1.4 Fotoakustická diagnostika

Fotoakustické zobrazování, využívané například ve fotoakustické mikroskopii nebo fotoakustické počítačové tomografii (CT), je řazeno do skupiny neinvazivních vyšetření. Jeho princip je založený na fotoakustickém efektu, při němž jsou světelné či laserové pulzy absorbovány exogenními nebo endogenními kontrastními látkami a konvertovány na termální energii s emisí ultrazvukového signálu. Fotoakustické CT má vysoké prostorově-časové rozlišení, které umožňuje zobrazení stavu hlubokých tkání, včetně diagnostiky nádorů mléčné žlázy, kůže, střeva a rekta. Jako kontrastního materiálu lze u této diagnostiky úspěšně využít uhlíkových nanočástic, například grafenu, CNT či GQD, které mohou být dále povrchově funkcionalizovány organickými polymery, peptidy, kovovými nanočásticemi nebo barvivy.<sup>30,31</sup> Takto upravené komplexy pak mohou být zacíleny na specifické tkáně. Například jednoduché uhlíkové nanotrubičky (SWCNT), funkcionalizované cyklickými Arg-Gly-Asp peptidy, jsou preferenčně vychytávány různými typy nádorů (nikoliv však tkáněmi zdravými).<sup>32</sup> Do nádorových tkání snadno prostupují také GQD, které po vystavení NIR-II mnohobarevně

fluorescenci emitují fotoakustický signál.<sup>33</sup> Poznamenáváme, že fotoakustický jev nemusí mít využití pouze diagnostické, ale že lze jej využít také léčebně, ve spojení s fototermiální terapií (viz dále).

### 1.1.5 Biomarkery a elektrochemické biosenzory

Pro správnou diagnostiku a posouzení průběhu nemoci je nezbytné průběžně stanovovat hladiny biomarkerů, které jsou pro dané onemocnění charakteristické. Jako biomarkery mohou sloužit například proteiny, nukleové kyseliny, hormony, antigeny, glukóza, lipidy a vitamíny, které je možné stanovovat v krvi (séru/plazmě), slinách, moči, sputu či vydechovaném vzduchu.<sup>34,35</sup> Některé biomarkery jsou však standardními postupy obtížně stanovitelné, nicméně právě užití uhlíkových nanočástic může tyto metodiky významně zjednodušit a zvýšit jejich výpovědní hodnotu. Týká se to například diagnostiky diabetu, karcinomu plic a žaludku, halitózy, astmatu, selhávání jater a snížení ledvinových funkcí ze sloučenin detekovaných ve vydechovaném vzduchu. Stanovované látky zahrnují v těchto případech například hydrogen-sulfan, toluen, aceton, benzen, amoniak a oxid dusný.<sup>36</sup> V případě karcinomu plic lze ve vydechovaném vzduchu stanovovat benzen, styren, hexanal, 2,2,4,6,6-pentamethylheptan, propylbenzen, 2-methylheptan, dekan, cyklohexan, 1,2,4-trimethylbenzen a 2,4-dimethylheptan.<sup>37</sup>

Grafen, jeho deriváty a CNT jsou schopny vázat myoglobin, kreatinkinázu, troponin a B typ natriuretického peptidu. Tato vlastnost je předurčuje jako imunosenzory diagnostiky poškození myokardu (z tělních tekutin a sekretů).<sup>38,39</sup>

Velmi důležitým diagnostickým biomarkerem je glukóza. Její detekci je možné zlepšit použitím uhlíkových nanočástic (grafenu, CNT a GQD) konjugovaných s glukózovou oxidázou. Sensory pak mají velmi vysokou senzitivitu a selektivitu, což bylo ověřeno při testování v přítomnosti dalších interferujících sloučenin, jako jsou acetoaminofen, kyselina močová nebo kyselina askorbová.<sup>40</sup> Zajímavá je studie autorů Lin et al., kteří popsali SWCNT glukózový senzor s detekčním limitem 50  $\mu\text{m}$  a velmi rychlou odpovědí; vyhodnocení výsledku trvá méně než 5 sekund. Senzor je možné propojit s chytrými telefony, které diabetiky průběžně informují o hodnotách glykemie.<sup>41</sup> Hladinu glukózy je možné stanovovat rovněž neenzymatickou cestou pomocí grafenových elektrod funkcionalizovaných dalšími nanočásticemi. Metoda významně snižuje detekční limit stanovení. Například detekční limit glukózy při použití elektrod z redukovaného GO, funkcionalizovaného oxidem cíničitým, je 13,35  $\mu\text{m}$ , při použití elektrod z GO, funkcionalizovaného měděnými nanokostkami, je limit dokonce 250 nM.<sup>42</sup>

Souběžně s glykemií jsou standardně hodnoceny také hladiny cholesterolu. Analýzy zahrnují enzymatické i neenzymatické metody, při kterých mohou být využívány vlastnosti uhlíkových nanočástic. U enzymatických metod je možné na povrch částic navázat například cholesterol oxidázu.<sup>43</sup> U neenzymatických byla popsána funkcionalizace grafenu  $\beta$ -cyclodextrinem. Methylenová modř (redox indikátor) vytváří s nanomateriály relativně nestabilní komplexy, ve kterých může být nahrazována cholesterolem. To může být základem elektrochemické detekce (methylenová modř je uvolňována do média).<sup>44</sup>

Uhlíkovými nanočásticemi lze detekovat také některé biomarkery spojené s neurodegenerativními onemocněními. Například grafen konjugovaný nanočásticemi zlata umožňuje stanovení plazmatických hladin  $\alpha$ -synukleinu (Parkinsonova nemoc). Autoři Aminabad s kolegy, kteří tuto metodu popsali, uvádějí detekční rozsah 4–128 ng/ml.<sup>45</sup>

Nanouhlíkové biosenzory významně usnadňují a urychlují diagnostiku infekčních onemocnění. Například grafen konjugovaný se specifickými protilátkami může na svém povrchu vázat řadu patogenů (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* či virus Zika). GO nanomateriály zase dobře detekují virus dengue a rotaviry.<sup>46</sup> V nedávné době se objevily studie, v nichž byly uhlíkové nanočástice s úspěchem použity k detekci SARS-CoV-2, a to nejen z tělních tekutin, ale také z vydechaného vzduchu.<sup>47–49</sup> Je zřejmé, že detekční metody založené na uhlíkových nanočásticích jsou ve většině případů efektivnější a levnější než standardní metody detekce patogenů.

Metoda „real-time“ monitorování je proces, při kterém je možné průběžně sledovat uvolňování neurotransmiterů v nervovém systému. Ku příkladu Wu s kolegy prezentovali implantovanou aptamer-grafenovou mikrotranzistorovou sondu, která u myši vysoce senzitivně monitorovala uvolňování dopaminu *ex vivo* i *in vivo*. Časový monitoring neurotransmiterů – jak ukázala mimo jiné tato studie – výrazně přispívá k pochopení fyziologických zákonitostí změn nervového systému a je důležitým nástrojem pro vývoj léčby neurologických onemocnění.<sup>50</sup>

## 1.2 OCHRANA PROTI RTG ZÁŘENÍ

Diagnostické a terapeutické postupy používané v radiologii a nukleární medicíně představují zvýšené riziko expozice ionizujícímu záření pro pacienty i obsluhující personál. Optimálně by měly být materiály používané pro ochranu před tímto zářením netoxické, lehké a měly by vykazovat vysokou míru redukce průchodu záření. Aktuálně jsou dostupné tradiční, velmi hmotnostně těžké stínící materiály obsahující olovo. Další skupinu stínících materiálů tvoří směsi olova s jiným, lehčím, prvkem, například cínem. Tyto materiály jsou přibližně o 25 % lehčí než standardní olověná stínění. Do třetí skupiny pak patří materiály, ve kterých je olovo nahrazeno jiným prvkem, například cínem, antimonem, wolframem či vizmutem. Jedná se o lehčí materiály (zhruba o 35–40 % oproti olovu) s jednoduchou recyklovatelností po vyřazení z provozu, která u stínění s obsahem olova není možná.

Další varianty materiálů, dále se přibližující k optimálním charakteristikám, by mohly být připravovány s využitím nanočástic. Například studie provedená Hashemim et al. testovala materiál (polyanilin) bez pokrytí GO a s pokrytím GO. Materiál pokrytý GO redukoval míru průchodu RTG záření významně více než materiál bez pokrytí.<sup>51</sup> Bylo zjištěno, že nanokompozit polyvinylidenfluoridu (PVDF) a síranu barnatého redukuje míru průchodu RTG záření zhruba o 9 %. Přidáním GO se míra redukce zvýšila zhruba na 25 %.<sup>52</sup> CNT redukuje míru průchodu významněji než pyrolytický grafit a fullereny (C<sub>60</sub>). Pokrytí textilie 25mm vrstvou CNT redukovalo průchod RTG zhruba o 70 %.<sup>53</sup> Autoři Viegas et al. porovnávali stínící vlastnosti GO, pyrolytického grafitu, MWCNT a amorfního uhlíku (sazí) nanosených na PVDF. Nejvyšší míra redukce RTG záření byla zjištěna v případě GO.<sup>54</sup> Autoři Zarei s kolegy navrhli stínící materiál tvořený polyanilinem, vločkami GO a komplexem wolfram-vismut-cín. Materiál velmi efektivně redukoval míru průchodu RTG záření a autoři jej doporučili pro výrobu zástěr k ochraně pohlavních orgánů a štítné žlázy při RTG vyšetření.<sup>55</sup> Autoři Türkaslan et al. modifikovali komerčně dostupné tkaniny, používané k výrobě plášťů pro klinický personál, nanočásticemi GO. Modifikované tkaniny významně redukovaly průchod RTG záření a současně byly i velmi flexibilní, skladné, lehké a prodyšné.<sup>56</sup>

## 1.3 LÉČBA S VYUŽITÍM UHLÍKOVÝCH NANOČÁSTIC

### 1.3.1 Adsorpce, hemofiltrace a hemodialýza

Díky své vysoké adsorpční kapacitě mohou uhlíkové nanočástice odstraňovat toxické látky ze systémové cirkulace (ionty, reaktivní intermediáty, prozánětlivé proteiny a toxické metabolity). Autoři Yishan Zheng s kolegy popsali adsorpci prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8 a TNF v cirkulaci na povrchu grafenu. Redukce hladiny cirkulačních cytokinů měla za následek zmírnění průběhu septických stavů a snížení rizika multiorgánového selhání s následným úmrtím na sepsi. Inkorporace grafenu do flexibilního polytetrafluoroetylenového (PTFE) filtru významně zvyšuje účinnost hemofiltrace.<sup>57</sup> Seredych et al. hodnotili míru schopnosti grafenu a grafenu kombinovaného s PTFE odstraňovat z cirkulace prozánětlivé cytokiny IL-6, IL-8 a TNF- $\alpha$ . Oba uvedené typy materiálů vykázaly velmi dobré výsledky (bylo dosaženo téměř 100% účinnosti).<sup>58</sup> Obdobná míra účinnosti byla popsána také u ND při odstraňování IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ .<sup>59</sup>

Vedle prozánětlivých cytokinů mohou CNM na svém povrchu adsorbovat také celou řadu endogenních substancí. Například studie Wua et al. popsala redukci vysokých hladin bilirubinu v cirkulaci pomocí CNT s navázaným lyzinem a chitinem. Je však důležité poznamenat, že bilirubin vykazuje určitou míru toxicity vůči CNS; zvýšené hladiny bilirubinu jsou pak vyvolávány dysfunkcemi hepatobiliárního systému nebo mohou být důsledkem hemolýzy. Použití zmíněných modifikovaných CNT významně zvýšilo clearance bilirubinu.<sup>60</sup> Muhammad Ifran a jeho kolegové navrhli novou variantu hemodialyzační membrány, obsahující MWCNT. Autoři uvádějí biokompatibilitu, vysokou efektivitu filtrace (zejména při odstraňování močoviny a kreatininu) a sníženou míru „zanášení membrány“ (až o 30 %).<sup>61</sup> Adsorpce na povrchu CNM je využívána také pro snižování hladin cholesterolu (rizikový faktor aterosklerózy a hepatosteatózy) a uplatňuje se u léčby geneticky podmíněných hypercholesterolemii.<sup>62</sup>

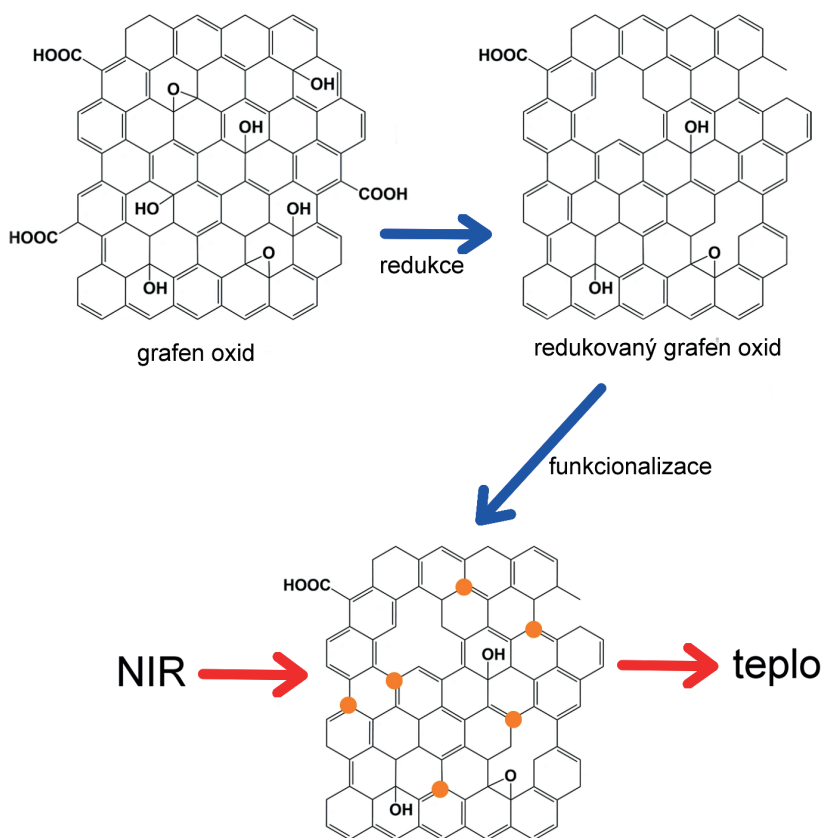
### 1.3.2 Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie (FDT) je využívána k cílené destrukci nádorových buněk pomocí reaktivních kyslíkových intermediátů (ROS). ROS ( $\text{OCl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{O}_2^-$ ,  $\cdot\text{O}_2^{-2}$ ) vznikají v široké škále po expozici CNM světlu o určitých vlnových délkách. Například SWCNT indukují primárně superoxidový aniont ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), zatímco GQD spíše singletový kyslík ( $^1\text{O}_2$ ).<sup>63,64</sup> FDT je považována za velmi účinnou neinvazivní terapii s minimálními nežádoucími systémovými účinky. Pro aktivaci nanočástic je často používáno NIR, které penetruje do hlubších tkáňových vrstev než UV záření.<sup>65,66</sup> FDT je používána také k léčbě bakteriálních a mykotických infekcí. Cuadrado et al. testovali antibakteriální a antimykotické účinky nanokompozitu složeného z GO a MWCNT. Nanokompozit byl přidán k bakteriálním a mykotickým kulturám a následně vystaven dávce ozáření 65  $\text{mW}/\text{cm}^2$  / 630 nm. Tímto postupem byly deaktivovány struktury *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Candida albicans*. V případě použití samotného GO byly deaktivovány pouze struktury bakterií.<sup>67</sup> Chen et al. prokázali, že funkcionalizovaný GO účinně deaktivuje (po expozici odpovídajícímu záření) struktury meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus*.<sup>68</sup>

### 1.3.3 Fototermální terapie

Fototermální terapie (FTT) je velmi blízká FDT a v praxi lze úspěšně obě metody kombinovat. FTT je založena na schopnosti CNM (většinou GO nebo CNT) transformovat světelnou energii na teplo. Tento proces umožňuje selektivní likvidaci nádorových buněk a uvolňování léčivých substrátů adsorbovaných na povrchu CMN (Obrázek 1).<sup>69,70</sup>

Jako v případě FDT je i FTT minimálně invazivní, selektivní, dobře kontrolovatelná ve smyslu lokalizace a rozsahu použití a kombinovatelná s jinými terapiemi. Příkladem může být lokální nebo systémová chemoterapie u léčby nádorových onemocnění. Protinádorová léčiva jsou navázána na CMN a následně dopravena do postiženého tělního kompartmentu. Zde po ozáření NIR dochází k uvolnění tepla a navázaných léčiv. Postup významně zvyšuje účinnost onkologické léčby.



**Obrázek 1.** Princip fototermální terapie

GO je v prvním kroku redukován na rGO a následně funkcionizován vybranými substráty (například léčivými či proteiny; zelené ovály). Po vystavení funkcionizovaného rGO záření NIR (I, II) dojde k uvolnění tepla i navázaných substrátů.

(Drahomíra Holmannová; pro přípravu obrázku byl použit: Servier Medical Art. Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.)



*In vitro* a *in vivo* studie prokázaly, že pomocí FTT lze efektivně léčit nádory prsu, plic, močového měchýře a maligní melanom.<sup>71,72</sup> Důležitá je skutečnost, že při FTT dochází, vedle destrukce nádorových buněk, k indukci protinádorové imunitní odpovědi. Apoptotické a nekrotické buňky při tomto procesu uvolňují s nádory asociované antigeny s charakterem DAMP (*damage/danger-associated molecular patterns* – molekuly, které iniciují a zároveň udržují neinfekční zánětlivou odpověď), stimulační vrozenou i specifickou imunitu.<sup>73</sup>

Autoři Cheng et al. použili CNM s navázaným docetaxelem k léčbě metastáz v lymfatických uzlinách u myši. Nanočástice byly po aplikaci do cirkulace preferenčně vychytávány v uzlinách s metastatickými buňkami. Po laserové iradiaci došlo k lokálnímu uvolnění léku a lokálnímu zvýšení teploty, což vedlo k destrukci nádorových buněk.<sup>74</sup> Yunjian Li s kolegy popsali použití ND při léčbě karcinomu tlustého střeva u potkanů, při které byly ND s navázaným léčivem aplikovány orálně. Po adekvátním časovém úseku byla oblast tlustého střeva ozářena NIR-II, což mělo za následek lokální zvýšení teploty a uvolnění navázaného léčiva. Terapie vedla k významnému omezení růstu nádoru.<sup>75</sup> Pro FTT je možné využít také mezopórní uhlíkové nanočástice, které mají vyšší absorpční koeficienty než grafen nebo SWCNT a v oblasti NIR-I a NIR-II indukují silnější fototermální i fotoakustický signál.<sup>76</sup>

### 1.3.4 Výroba vakcín

Vakcíny jsou základním nástrojem primární prevence infekčních onemocnění, nicméně je lze s úspěchem využít i v terapii nádorových onemocnění či v imunoterapii. Velmi zjednodušeně můžeme říci, že vakcíny předkládají imunitnímu systému antigen, proti němuž se má rozvinout imunitní obranná reakce.<sup>77</sup> Důležitou součástí vakcíny však není jen složka nesoucí antigenní informaci, ale také „adjuvans“, které aktivuje imunitní systém. Jak již bylo zmíněno výše, na povrch CNM lze adsorbovat velké množství různorodých agens, včetně mikrobiálních a nádorových antigenů (či jiných imunogenních molekul), které zvyšují imunitní odpověď po očkování, a tedy i produkci protilátek a vznik paměťových buněk. Navíc poměrně dobře stimulují vrozenou imunitu. Nanočástice mohou v tomto procesu sloužit jako nosiče i jako adjuvans.<sup>78</sup> V experimentech *in vivo* (myši, potkani) byla porovnávána účinnost standardní vakcíny a vakcíny využívající CNT s navázanými antigeny patogenů a nádorových buněk. U vakcíny s CNT byla zaznamenána významně vyšší úroveň imunitní odpovědi. Byla zvýšena produkce neutralizujících specifických IgG proti patogenům a cytolytická aktivita T lymfocytů namířená proti patogenu nebo nádorovým buňkám.<sup>79</sup> Dong et al. popsali experiment s chřipkovou vakcínou využívající GO funkcionalizovaný polyetyleniminem. Po aplikaci myším vyvolala vakcína silnou protilátkovou i buněčnou imunitní odezvu, která dostatečně chránila před infekcí po vystavení patogenu.<sup>80</sup> Autoři Ho et al. použili v experimentu na myších chřipkovou vakcínu obsahující ND. Po aplikaci došlo k trojnásobnému navýšení produkce neutralizačních protilátek v porovnání s běžnou vakcínou.<sup>81</sup>

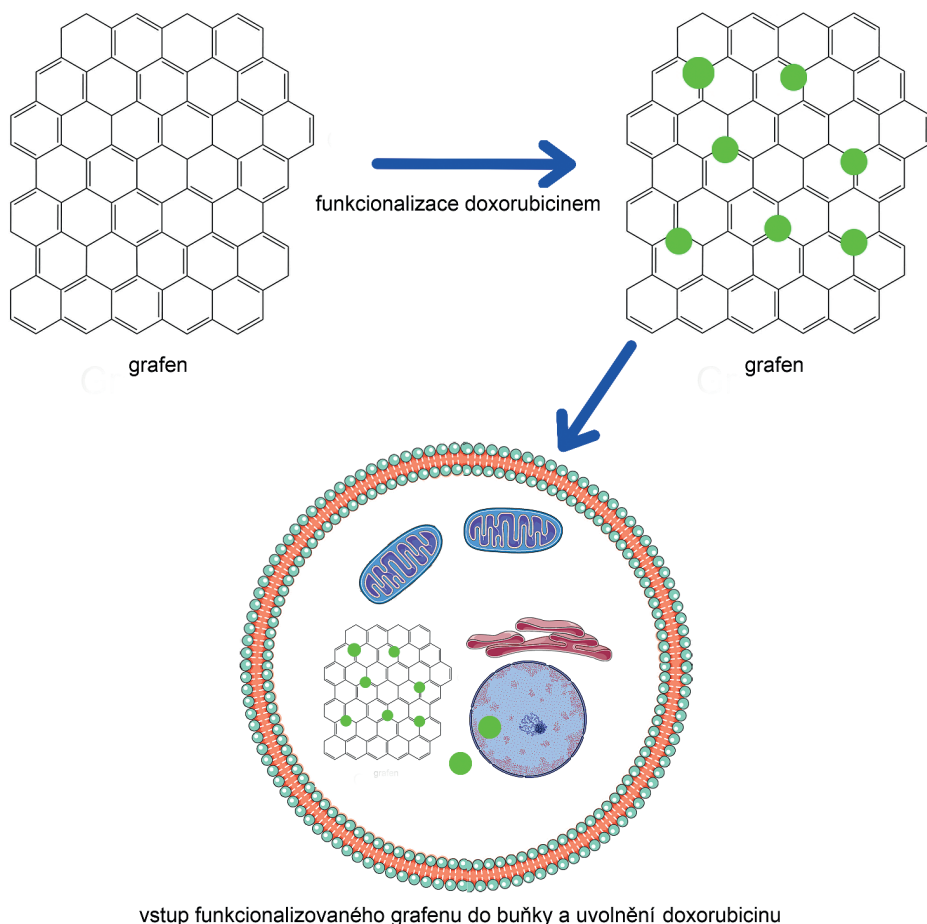
### 1.3.5 Platformy/nosiče léčiv

Při systémovém podávání je někdy obtížné dosáhnout dostatečných koncentrací léčiva v cílových kompartmentech (místech nádoru nebo infekce). Další zvyšování dávek bývá problematické z důvodu zvýšeného rizika poškození zdravých tkání. V předchozím textu bylo zmíněno,

že modifikací CNM je možné dosáhnout jejich preferenční kumulace v určitých typech tkání. CNM disponují velkou adsorpční plochou, na kterou mohou být navazována léčiva ve vysokých koncentracích, případně i kombinace léčiv. Použitím CNM jako nosiče tak lze dosahovat potřebných koncentrací léčiv v místech jejich maximálního účinku (Obrázek 2).

V buňkách je léčivo z komplexu CNM nosiče uvolňováno teplotou, změnou pH nebo enzymy.<sup>82</sup> Zacilení léčby vede ke snížení hladiny léčiva v celém systému a tím i ke snížení pravděpodobnosti výskytu nežádoucích reakcí.

Mezi CNM, které lze takto funkcionalizovat, bývají často řazeny CNT, grafeny a fullereny. Funkcionalizujícími substráty bývají protinádorová a antimikrobiální léčiva či proteiny (například monoklonální protilátky).<sup>83</sup> V probíhajících experimentech *in vitro* i *in*



**Obrázek 2.** Nanočástice jako nosič léčiva

Na grafen je v prvním kroku navazován doxorubicin a receptor pro specifický antigen, který je exprimován cílovými buňkami. V druhém kroku komplex interaguje s antigenem a membránou a vstupuje do buňky, kde dochází k uvolnění navázaného léčiva.

(Drahomíra Holmannová; pro přípravu obrázku byl použit: Servier Medical Art. Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.)

*vivo* jsou na CNM navazovány cisplatina, oxaliplatina, doxorubicin, metotrexát, paklitaxel, tamoxifen a rituximab.<sup>84</sup> Například Lay et al. navázali na polyetylen glykolované MWCNT (PEG-MWCNT) paklitaxel a tento komplex inkubovali s nádorovými buněčnými liniemi HeLa (karcinom děložního čípku) a MCF-7 (karcinom prsu). PEG-MWCNT vykazovaly nízkou cytotoxicitu a vysokou účinnost v likvidaci nádorových buněk (po uvolnění paklitaxelu).<sup>85</sup> Yu et al. připravili CNT s PEG, estradiolem a lobo-platinou, což představuje terapeutickou kombinaci pro léčbu nádorů prsu. Účinek této kombinace byl potvrzen v *in vitro* i *in vivo* studiích. Důležitým zjištěním bylo, že na rozdíl od standardní protinádorové léčby měla léčba s účastí CNT méně systémových nežádoucích účinků a účinnost si udržela i při nižších dávkovacích schématech.<sup>86</sup> Jako nosič lze použít také GO. Buskaran et al. navázali na GO protokatechovou, chlorogenní a listovou kyselinu, což vedlo k úspěšné likvidaci buněk karcinomu jater. Obdobně jako u předchozí práce byla pozorována dostatečná účinnost terapeutického komplexu i při relativně nízkých koncentracích léčiva.<sup>87</sup>

Léčba s využitím CNM může být zacílená také pomocí molekul, které jsou exprimovány určitými typy buněk. Například nádorové buňky obecně exprimují vyšší množství receptorů pro kyselinu listovou. CNM s povrchově adsorbovanou kyselinu listovou budou tedy atrahovány k nádoru. K zacílení je možné použít rovněž specifické antigeny nádorových buněk či patogenů, resp. monoklonální protilátky, které se na antigeny a receptory cílových buněk vážou.<sup>88–90</sup> Li et al. použili komplex GO s navázaným doxorubicinem v kombinaci se specifickým antigenem HN-1. Nanočástice byly intenzivně vychytávány buňkami orálního skvamózního karcinomu (CAL27), na který byly zacílené. Účinnost komplexu převyšovala účinnost samotného doxorubicinu.<sup>91</sup>

Kromě grafenu a jeho derivátů a CNT je možné jako nosiče použít také fullerény. I tento typ nanočástic je možné osadit léčivými, např. 5-aminolevulinovou kyselinou nebo doxorubicinem. Takto vzniklý komplex je schopen proniknout až do buněčného jádra.<sup>92,93</sup> Snadný přístup tělními bariérami je obecně velkou výhodou CNM nosičů. Řada z nich proniká i přes hematoencefalickou bariéru a může léčiva dopravovat do CNS (léčba gliomů).<sup>94</sup>

Vedle protinádorové léčby se CNM mohou uplatňovat i v dalších terapiích, například v procesu reparace poškozených tkání, kdy jsou na povrch CNM navazovány růstové faktory. Příkladem může být vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), který podporuje angiogenezi v ischemii poškozené srdeční tkáni. CNM mohou transportovat také látky s antimikrobiálním účinkem.<sup>38,95,96</sup> Pokud hovoříme o antimikrobiálním efektu nanočástic, je nutné zmínit skutečnost, že ten mají i samotné nanočástice. Mohou urychlovat virovou clearance a pomáhají překonávat bakteriální antibiotickou rezistenci (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*). Jejich přirozené antimikrobiální účinky je možné dále zvyšovat adsorpcí nanočástic stříbra.<sup>97</sup> CNM mohou být využity také v léčbě zánětlivých onemocnění (například nespecifických střevních zánětů). Na jejich povrch jsou v tomto případě adsorbovány protizánětlivé či imunomodulační látky, které zasahují do průběhu zánětlivé odpovědi.<sup>98</sup>

### 1.3.6 Genová terapie

CNM se uplatňují také jako nosiče genetické informace v genových terapiích.<sup>99</sup> Běžně se v genové terapii používají jako nosiče viry a touto formou je možné do buňky a jádra vnášet plazmidovou DNA, miRNA či siRNA.<sup>82,100,101</sup> Genomové součásti pak mohou regulovat či inhibovat genovou expresi cílových genů (selektivně je blokovat). Postup je využíván například u léčby nádorových onemocnění, kdy lze blokací vybraných genů omezit dělení a růst nádorových buněk.

Andersen et al. publikovali metodu genové terapie s využitím SWCNT, na jejichž povrch navázali specifickou siRNA. V experimentu provedli inkubaci buněk karcinomu slinivky (PANC-1) ve dvou variantách, a to se samostatnou siRNA a dále s komplexem siRNA a SWCNT. Volná siRNA pronikala do buněk velmi obtížně, komplex siRNA a SWCNT však dosáhl transfekce téměř 92 %. Po internalizaci se siRNA uvolnila a interagovala s cílovým mutantním genem K-Ras, což vedlo k poklesu exprese mRNA K-Ras zhruba o 67 %.<sup>102</sup> Studie autorů Wang et al. popsala experiment s komplexem GO s navázanou siRNA, který autoři inkubovali s buňkami karcinomu prsu. I v tomto případě pozorovali vysokou míru internalizace komplexu a inhibici dělení a růstu nádorových buněk.<sup>103</sup>

Podobným způsobem je možné využít také grafeny, fullereny, GQD a ND.<sup>101</sup>

Pomocí genové terapie je možné léčit také řadu dalších patologických stavů. Příkladem může být inhibice zánětlivých procesů u nealkoholické hepatosteatózy cestou zacílení siRNA na CCR5 gen, tento výzkum je zatím ve fázích testování *in vitro*.<sup>104</sup> Využití genové terapie je stále rozšířenější a použití biokompatibilních nanočástic je pro elevaci její účinnosti jednoznačně přínosné.

## 1.4 STENTY A BIODOPADNÉ UHLÍKOVÉ NANOMATERIÁLY V ORTOPEDII, KARDIOLOGII A STOMATOLOGII

Biodopadnost je nejdůležitějším předpokladem pro použití materiálů v medicíně. Běžně se pracuje se standardními netoxickými materiály, jejichž biodopadnost je dále zvyšována speciálními povlaky. Tímto postupem lze vyrábět například stenty, kloubní náhrady nebo srdeční a zubní implantáty. Povrchová aplikace CNM na standardní materiály zlepšuje nejen jejich biodopadnost, ale i fyzikálně-chemické vlastnosti finálního produktu. CNM zlepšují odolnost, pevnost, hemobiodopadnost a antitrombotické vlastnosti materiálů, zvyšují míru reepitelizace a regenerace, zabraňují restenóze a chrání před infekcemi a tvorbou biofilmu.<sup>105</sup>

Nerezová ocel s označením 316L vykazuje velmi dobrou biodopadnost a je dobrým kandidátem pro výrobu srdečně-cévních stentů. Negativem v jejím případě je skutečnost, že může zvyšovat riziko trombózy a restenózy. Vellayappan et al. zjistili, že pokrytí stentů vyrobených z oceli 316L s několika vrstvami grafenu výrazně zlepšuje jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a snižuje trombogenitu a riziko restenózy.<sup>105</sup> Autoři Wawrzyńska et al. uvedli, že úprava oceli 316L pomocí grafenu nejenže nezvyšuje toxicitu takto upraveného materiálu vůči buňkám lidského primárního arteriálního endotelu (HPCAEC), ale naopak podporuje jejich adhezi, proliferaci a metabolickou aktivitu, což v konečném efektu podporuje regeneraci poškozené cévy. Navíc se díky grafenu snižuje adheze trombocytů a tím i tvorba trombů.<sup>106</sup> Zajímavou studii provedli Ösmer Burak İstanbullu a Gulsen Akdogan, kteří navázali SWCNT metodu spin-coating na stenty vyrobené z 316L, 316LVM, CoCr-slítiny a Ti-slítiny. Takto

ošetřené stenty byly více inertní, nereagovaly se složkami a buňkami krve a také lépe odolávaly poškození. Autoři dále uvádějí, že polarizační odpor  $1,433 \text{ k}\Omega \text{ cm}^2$  a elektrochemická impedance  $1,07 \text{ k}\Omega \text{ cm}^2$  povlakem SWCNT zvýšily na  $142,8 \text{ k}\Omega \text{ cm}^2$  a  $141,3 \text{ k}\Omega \text{ cm}^2$ , tj. zvýšila se korozní odolnost, a to až k 90 % v případě 316LVM se SWCNT.<sup>107</sup>

CNM jsou používány také pro výrobu umělých srdečních chlopní. Například Hastalex, který je tvořen funkcionalizovaným poly(carbonat-urea)urethanem (GO PCUU), má výborné mechanické vlastnosti, hemokompatibilitu a je odolný proti vzniku kalcifikací. Umělé srdeční chlopně je dále možné modifikovat polyuretanem a CNM s navázaným heparinem, což výrazně snižuje koagulaci a riziko vzniku trombů.<sup>108,109</sup>

U kardiostimulátorů je problémem nízká kapacita baterií a nutnost jejich periodické výměny. Některé studie prokázaly, že GO v kombinaci s polyvinylidendifluoridem by mohl fungovat jako nanogenerátor v samonapájecích kardiostimulátorech. Když autoři Azimi et al. implantovali takto upravené kardiostimulátory psům, zjistili, že nanogenerátor je schopen získávat energii  $0,487 \mu\text{J}$  z každého srdečního úderu. Tato hodnota je vyšší než prahová energie nutná pro stimulaci lidského srdce.<sup>110</sup> V kardiologii se mohou uplatnit také ND, které snižují riziko vzniku trombů, omezují adhezi a aktivaci trombocytů a inhibují tvorbu fibrinových depozit. Navíc disponují protimikrobiálními účinky.<sup>111</sup>

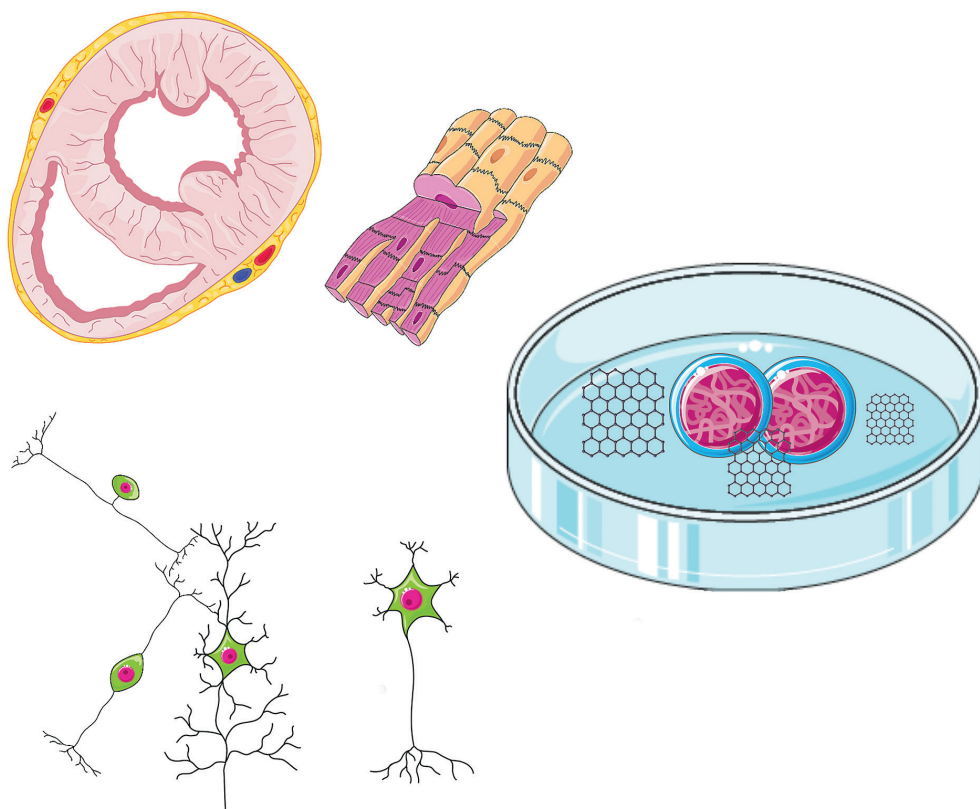
CNM nacházejí uplatnění i v ortopedii a ve stomatologii. Nanomateriály na povrchu náhrad a implantátů podporují regeneraci, přilnutí osteoblastů k náhradě a proliferaci. Tím se zlepšuje a urychluje vhojení náhrady a vznik kvalitní kostní tkáně. CNM rovněž zvyšují odolnost povrchu náhrad proti poškození a ořezu a prodlužují jejich životnost.<sup>112</sup>

Ve stomatologii je možné přidávat ND do zubních výplňových hmot, což zvyšuje pevnost v ohybu, pružnost a drsnost povrchu a snižuje ořez. Pro prevenci stomatitidy spojené se zubními náhradami je důležitá skutečnost, že ND v zubní pryskyřici snižují adhezenci *Candida albicans*.<sup>113–115</sup> Obdobně lze do stomatologických výrobků přidávat i CNT, které mají antibakteriální účinky a potlačují i *Streptococcus mutans*, který je součástí zubního kazu. CNT aplikované na scaffoldech podporují významně regeneraci kostní tkáně po resekcii zubů a vkládání implantátů. Implantáty pokryté CNT zvyšují pravděpodobnost jejich úspěšného vhojení do kosti.<sup>116</sup>

## 1.5 SCAFFOLDY, REGENERAČNÍ MEDICÍNA

CNM jsou biokompatibilní a mohou pozitivně ovlivňovat životaschopnost, diferenciaci, dediferenciaci, proliferaci a adhezi mnoha typů buněk. Tyto vlastnosti předurčují použití CNM v systémech scaffoldů, umožňujících rychlou regeneraci tkání. Nejčastěji se jedná o tkáň nervového, kardiovaskulárního a pohybového systému (Obrázek 3).<sup>117,118</sup>

Ve studiích týmů autorů Ning Liho a Rossany Rauti byl popsán pozitivní vliv grafenu na růst myších neuronů z hipokampu a na zvýšení počtu neuritů a prodloužení jejich délky. Grafen rovněž podporuje synaptogenezi a neurální aktivitu.<sup>119,120</sup> Zhou et al. implantovali scaffold s grafenem potkanům po poranění mozku, které bylo spojené se zánikem buněk a rozvojem zánětu. Přítomnost scaffoldů ve striatu a v subventrikulárním prostoru vedla k omezení aktivace mikroglie a astrocytů (potlačení zánětu), což se v konečné fázi projevilo nižší mírou zjizvení mozkové tkáně.<sup>121</sup> Jak ukázali Yan Zhang, Shu Qang a Ping Yang, GO a CNT jsou schopné indukovat diferenciaci myších embryonálních buněk do dopaminergních neuronů, což by mohlo být využíváno při léčbě Parkinsonovy nemoci.<sup>122</sup>



**Obrázek 3.** Regenerační potenciál nanočástic

CNM (například grafen) mohou podporovat diferenciaci kmenových buněk a tvorbu tkání (například vytvoření myokardu či součástí nervové soustavy).

(Drahomíra Holmannová; pro přípravu obrázku byl použit: Servier Medical Art. Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.)

CNM trojrozměrné verze scaffoldů imitují mikroprostředí nervové soustavy a pozitivně ovlivňují chování neuronů a formování nervové tkáně. Severino et al. aplikovali neurony z hipokampu na trojrozměrný grafenový scaffold. Byla pozorována intenzivní proliferace neuronů a tvorba nových spojů. V porovnání s dvojrozměrnými scaffoldy docházelo i k vyšší míře synchronicity.<sup>123</sup> Lopéz-Dolado et al. implantovali potkanům trojrozměrný GO scaffold do oblasti míšního poškození. Následkem byla zvýšená intenzita regeneračních procesů v míše a zvýšená úroveň angiogeneze. Rovněž byly zjištěny nové neurony, axony a funkční cévy.<sup>124</sup>

Vedle CNS ovlivňují CNM také regeneraci periferního nervového systému. Autoři Zhao et al. popsali pozitivní vliv scaffoldu s grafenem na růst a proliferaci Schwannových buněk.<sup>125</sup> Ke stejným výsledkům dospěli také Pi et al., kteří v první části své studie kultivovali Schwannovy buňky se scaffoldem s CNT a neurotrofním faktorem. Bylo pozorováno zvýšení proliferace, růstu a produkce myelinu. Ve druhé části studie byl tento scaffold použit na poškozený sedací nerv, což mělo za následek obnovení jeho funkcí.<sup>126</sup>

Kromě tkání nervové soustavy mohou uhlíkové nanočástice zlepšovat i stav kostí, chrupavek, pokožky a svalové tkáně.<sup>127</sup> Poškození kostí (v důsledku úrazů) se v některých případech špatně hojí a vyžaduje operační řešení s použitím kostních štěpů. Problémem je ovšem jejich dostupnost a výrazně by pomohla příprava této funkční tkáně v laboratorních podmínkách.<sup>128</sup> Experimentální studie potvrzují, že CNM podporují diferenciaci kmenových buněk do osteoblastů a zvyšují osteogenezi a ektopickou tvorbu kostní tkáně. Například autoři Nie et al. popsali použití trojrozměrného porézního nanohydroxyapatitového scaffoldu s GO, který v *in vivo* experimentu na králíkovi s cirkulárním defektem kalvy (4mm průměr) umožnil jeho rychlé a plné vyhojení. Scaffold významně podpořil osteogenezi, buněčnou proliferaci a vznik kolagenových depozit.<sup>129</sup> K obdobným výsledkům došla i studie autorů Daneshmandiho et al., ve které byl použit trojrozměrný scaffold s funkcionalizovaným grafenem a fosforečnanem vápenatým. Scaffold indukoval diferenciaci lidských mezenchymálních kmenových buněk do osteoblastů v *in vitro* experimentu a navodil rychlé vyhojení defektu kalvy v experimentu *in vivo* na myších.<sup>130</sup> Li et al. použili k léčbě defektu femorálního epikondyly u králíků implantát z titanové slitiny pokryté grafenem. Grafenový povrch významně urychlil osteogenezi a kvalita nově vytvořené kosti, kostní mineralizace a vrůst implantátu do kosti byly lepší než u kontrolní skupiny, která dostala implantát bez grafenového krytí.<sup>131</sup>

CNM prokázaly svou účinnost také při regeneraci oční sítnice. Poškození sítnice je spojeno s ireverzibilním zhoršením zraku a slepotou a jedinou možností, jak zrak zlepšit/obnovit je regenerace sítnice. Autoři Chemla et al. popsali, že CNT a uhlíková nanovlákná (CNF) podporují diferenciaci lidských embryonálních kmenových buněk do prekursorových buněk fotoreceptorů, které by mohly být v klinické praxi (v rámci regeneračního procesu) implantovány do oční sítnice.<sup>132</sup>

Kardiovaskulární onemocnění patří k nejčastějším příčinám populační morbidity a mortality. Ischemická choroba srdeční vede k nevratnému poškození srdečního svalu, který má limitovanou regenerační kapacitu. Dochází tak postupně k neléčitelným ztrátám srdečních funkcí, případně až k srdečnímu selhání. Zatím jedinou formou terapie tohoto stavu je transplantace srdce (ta má ovšem své zásadní omezení v podobě omezené dostupnosti orgánu). Studie dokladují, že CNM, aplikované v podobě scaffoldu nebo injikované v podobě hydrogelů (samostatně či s kmenovými buňkami), mohou indukovat regeneraci poškozené srdeční tkáně. Scaffoldy z CNM imitují extracelulární matrix, dávají mechanickou podporu a stimulují signály pro maturaci a diferenciaci kmenových buněk. Jejich velkou výhodou je biokompatibilita, mechanické vlastnosti a elektrická vodivost, nutná pro vytvoření funkční srdeční tkáně. Smith et al. použili ve své studii scaffold z PEG a scaffold z PEG/GO osazené neonatálními myocyty z komor potkanů. Scaffold z PEG/GO významně zvýšil úroveň růstu srdečních buněk, jejich vodivost i kontraktilitu.<sup>133</sup> Autoři Saravanan et al. připravili biodegradabilní chitosanový scaffold s GO/zlatými plátkami a testovali jej v experimentech *in vitro* a *in vivo* (na izolovaném srdci a na potkaním modelu infarktu myokardu). Scaffold byl netoxický vůči buňkám potkaního hladkého svalu a fibroblastů a lidským kardiomyocytům a neaktivoval imunitní systém (nevývolával zánětlivou odpověď) v prostředí *in vitro*. V potkaním modelu byl indukovan infarkt podvazem jedné z větví levé koronární arterie a aplikován připravený scaffold. Po pěti týdnech bylo pozorováno (dle EKG) zlepšení srdeční vodivosti, přenosu vzruchů a kontraktility v postižené tkáni. Ultrazvukové vyšetření potvrdilo zvýšení ejekční frakce.<sup>134</sup> Nutno doplnit, že regenerace srdce (i ostatních tkání) významně závisí na stavu cévního systému. Scaffoldy s uhlíkovými nanočásticemi zlepšují angiogenezi a přispívají k obnově krevního průtoku v poškozených oblastech.<sup>38</sup> V této souvislosti potvrdila studie

autorů Mukherjee et al., že GO a redukováný GO významně zvyšují úroveň angiogeneze.<sup>135</sup> Polykaprolaktonový scaffold s GO, připravený Quianem et al., podpořil nejen růst Schwannových buněk, ale také angiogenezi, která je nezbytná pro regeneraci poškozeného nervu.<sup>136</sup>

Regenerační potenciál CNM je využíván i při hojení poškozených částí kůže, obzvláště v situacích obtížně se hojících ran. Například diabetická poškození kůže (rány) jsou velmi rezistentní k jakékoli léčbě a mohou skončit i amputacemi končetin. Literatura uvádí, že použití CNM snižuje riziko infikování poškození kůže a urychluje její vyhojení s proliferací fibroblastů a reepitelizací, a to i v případě zmíněných diabetických ran či závažných popálenin.<sup>137</sup> Khalid et al. zjistili, že bakteriální celulóza, osazená MWCNT, indukuje u myši rychlejší uzávěr diabetické rány, reepitalizaci a vytvoření zdravé granulační tkáně. Nově vytvořená tkáň vykázala snížené hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-1 $\alpha$  a TNF- $\alpha$ ) a zvýšené hladiny vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF).<sup>138</sup> Antimikrobiální účinky CNM, v tomto případě grafenu, potvrdili Du et al. Nitrocelulóзовá membrána s grafenem, přiložená na myši ránu, zabránila infekci *Escherichia coli* a *Staphylococcus aureus* a urychlila uzavření a vyhojení rány.<sup>139</sup>

## 1.6 ZÁVĚR

CNM mají jedinečné fyzikálně-chemické vlastnosti, které umožňují jejich využití v klinické medicíně. Mohou výrazně zefektivnit, zrychlit, zpřesnit i zlevnit mnohé diagnostické i terapeutické postupy. Mohou najít uplatnění v tak zásadních klinických oborech, jako je onkologie (diagnostika i léčba), biochemie či regenerační medicína. V současné době však stále vyvstává nedeřešená otázka toxicity CNM. Zatímco využití v klinické biochemii či při EKG a EEG představuje minimální riziko, u přímého podání musíme zvažovat riziko toxicity a přínosu CNM. Ve prospěch využití CNM v klinické praxi hovoří fakt, že se často jedná o jednorázové vystavení nepříliš vysokým dávkám CNM. Vyšším rizikem je opakované podání či podání vysokých dávek.

## 1.7 LITERATURA

1. Thomas DT, Baby A, Raman V et al. Carbon-Based Nanomaterials for Cancer Treatment and Diagnosis: A Review. *ChemSelect*. 2022;7(36):e202202455. doi:10.1002/SLCT.202202455.
2. Nadar SS, Patil SP, Kelkar RK et al. Nanobiomaterials for Bioimaging. In: *Nanotechnology in Medicine and Biology*. Elsevier; 2022:189-234. doi:10.1016/B978-0-12-819469-0.00001-0.
3. Liu F, Gao Y, Li H, Sun S. Interaction of Propidium Iodide With Graphene Oxide and Its Application for Live Cell Staining. *Carbon*. 2014;71:190–195. doi:10.1016/j.carbon.2014.01.029.
4. Liu JJ, Li D, Zhang K, Yang M, Sun H, Yang B. One-Step Hydrothermal Synthesis of Nitrogen-Doped Conjugated Carbonized Polymer Dots With 31% Efficient Red Emission for In Vivo Imaging. *Small*. 2018;14(15):1703919. doi:10.1002/smll.201703919.
5. Sapna K, Sonia J, Kumara BN et al. Carbon Nanotubes for Bio-Imaging Applications. In: *Handbook of Carbon Nanotubes*. Springer, Cham; 2022. doi:10.1007/978-3-030-91346-5\_40.
6. Liu J, Li R, Yang B. Carbon Dots: A New Type of Carbon-Based Nanomaterial With Wide Applications. *ACS Cent Sci*. 2020;6(12):2179–2195. doi:10.1021/acscentsci.0c01306.
7. Patel KD, Singh RK, Kim HW. Carbon-Based Nanomaterials as an Emerging Platform for Therapeutics. *Mater Horiz*. 2019;6(3):434–469. doi:10.1039/c8mh00966j.



8. Ghosh D, Bagley AF, Na YJ et al. Deep, Noninvasive Imaging and Surgical Guidance of Submillimeter Tumors Using Targeted M13-Stabilized Single-Walled Carbon Nanotubes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(38):13948–13953. doi:10.1073/pnas.1400821111.
9. Bayoumi NA, Emam AN. <sup>99m</sup>Tc Radiolabeling of Polyethylenimine Capped Carbon Dots for Tumor Targeting: Synthesis, Characterization and Biodistribution. *Int J Radiat Biol*. 2021;97(7):977–985. doi:10.1080/09553002.2021.1919781.
10. Kunuku S, Lin BR, Chen CH et al. Nanodiamonds Doped With Manganese for Applications in Magnetic Resonance Imaging. *ACS Omega*. 2023;8(4):4398–4409. doi:10.1021/ACSOMEGA.2C08043.
11. Saul P, Schröder L, Schmidt AB, Hövener JB. Nanomaterials for Hyperpolarized Nuclear Magnetic Resonance and Magnetic Resonance Imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2023;15(4):e1879. doi:10.1002/wnan.1879.
12. Cherukula K, Lekshmi KM, Uthaman S et al. Multifunctional Inorganic Nanoparticles: Recent Progress in Thermal Therapy and Imaging. *Nanomater*. 2016;6(4):76. doi:10.3390/nano6040076.
13. Hu Z, Fang C, Li B et al. First-in-Human Liver-Tumour Surgery Guided by Multispectral Fluorescence Imaging in the Visible and Near-Infrared-I/II Windows. *Nat Biomed Eng*. 2020;4(3):259–271. doi:10.1038/s41551-019-0494-0.
14. Wan H, Yue J, Zhu S et al. A Bright Organic NIR-II Nanofluorophore for Three-Dimensional Imaging into Biological Tissues. *Nat Commun*. 2018;9(1):1171. doi:10.1038/s41467-018-03505-4.
15. Liu W, Alam MNA, Liu Y et al. Silicon-Vacancy Nanodiamonds as High Performance Near-Infrared Emitters for Live-Cell Dual-Color Imaging and Thermometry. *Nano Lett*. 2022;22(7):2881–2888. doi:10.1021/acs.nanolett.2c00040.
16. Liu H, Guo J, Aryee AA et al. Lighting Up Individual Organelles With Fluorescent Carbon Dots. *Front Chem*. 2021;9:784851. doi:10.3389/FCHEM.2021.784851.
17. Li Z, Ao S, Bu Z et al. Clinical Study of Harvesting Lymph Nodes With Carbon Nanoparticles in Advanced Gastric Cancer: A Prospective Randomized Trial. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):88. doi:10.1186/s12957-016-0835-3.
18. Ma JJ, Zhang DB, Zhang WF et al. Application of Nanocarbon in Breast Approach Endoscopic Thyroidectomy Thyroid Cancer Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(5):547–552. doi:10.1089/lap.2019.0794.
19. Liu P, Tan J, Tan Q et al. Application of Carbon Nanoparticles in Tracing Lymph Nodes and Locating Tumors in Colorectal Cancer: A Concise Review. *Int J Nanomed*. 2020;15:9671–9681. doi:10.2147/IJN.S281914.
20. Du J, Zhang Y, Ming J et al. Evaluation of the Tracing Effect of Carbon Nanoparticle and Carbon Nanoparticle-epirubicin Suspension in Axillary Lymph Node Dissection For Breast Cancer Treatment. *World J Surg Oncol*. 2016;14:164. doi:10.1186/s12957-016-0925-2.
21. Xu SW, Li ZF, Xu MB et al. The Role of Carbon Nanoparticle in Lymph Node Detection and Parathyroid Gland Protection During Thyroidectomy: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0223627. doi:10.1371/journal.pone.0223627.
22. Wang R, Zhan HL, Li DZ et al. Application of Endoscopic Tattooing With Carbon Nanoparticle in the Treatment for Advanced Colorectal Cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23(1):56–64. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.010.
23. Garcia-Cortadella R, Schwesig G, Jeschke C et al. Graphene Active Sensor Arrays for Long-Term and Wireless Mapping of Wide Frequency Band Epicortical Brain Activity. *Nat Commun*. 2021;12(1):1–17. doi:10.1038/s41467-020-20546-w.
24. Ko LW, Su CH, Liao PL et al. Flexible Graphene/GO Electrode for Gel-Free EEG. *J Neural Eng*. 2021;18(4):046060. doi:10.1088/1741-2552/abf609.
25. Faisal SN, Amjadipour M, Izzo K et al. Non-Invasive On-Skin Sensors for Brain Machine Interfaces With Epitaxial Graphene. *J Neural Eng*. 2021;18(6):066035. doi:10.1088/1741-2552/ac4085.
26. Bramini M, Alberini G, Colombo E et al. Interfacing Graphene-Based Materials With Neural Cells. *Front Syst Neurosci*. 2018;12:12. doi:10.3389/fnsys.2018.00012.

27. Cui TR, Li D, Huang XR et al. Graphene-Based Flexible Electrode for Electrocardiogram Signal Monitoring. *Appl Sci*. 2022;12(9):4526. doi:10.3390/APP12094526.
28. Tasneem NT, Pullano SA, Critello CD, Fiorillo AS, Mahbub I. A Low-Power On-Chip ECG Monitoring System Based on MWCNT/PDMS Dry Electrodes. *IEEE Sens J*. 2020;20(21):12799–12806. doi:10.1109/JSEN.2020.3001209.
29. Murastov G, Bogatova E, Brazovskiy K et al. Flexible and Water-Stable Graphene-Based Electrodes for Long-Term Use in Bioelectronics. *Biosens Bioelectron*. 2020;166:112426. doi:10.1016/J.BIOS.2020.112426.
30. Lee C, Jeon M, Kim C. Photoacoustic Imaging in Nanomedicine. In: *Appl Nanoscience Photomed*. Chandos Publishing. 2015:31–47. doi:10.1533/9781908818782.31.
31. Jia Z, Dai R, Zheng Z et al. Hollow Carbon-Based Nanosystem for Photoacoustic Imaging-Guided Hydrogenothermal Therapy in the Second Near-Infrared Window. *RSC Adv*. 2021;11(20):12022–12029. doi:10.1039/d1ra00093d.
32. De La Zerda A, Zavaleta C, Keren S et al. Carbon Nanotubes as Photoacoustic Molecular Imaging Agents in Living Mice. *Nat Nanotechnol*. 2008;3(9):557–562. doi:10.1038/nnano.2008.231.
33. Han Y, Liu H, Fan M et al. Near-Infrared-II Photothermal Ultra-Small Carbon Dots Promoting Anticancer Efficiency by Enhancing Tumor Penetration. *J Colloid Interface Sci*. 2022;616:595–604. doi:10.1016/j.jcis.2022.02.083.
34. Liu J, Li R, Yang B. Carbon Dots: A New Type of Carbon-Based Nanomaterial With Wide Applications. *ACS Cent Sci*. 2020;6(12):2179–2195. doi:10.1021/acscentsci.0c01306.
35. Cheraghi S, Taher MA, Karimi-Maleh H et al. Novel Enzymatic Graphene Oxide-Based Biosensor for the Detection of Glutathione in Biological Body Fluids. *Chemosphere*. 2022;287:132187. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.132187.
36. Chen Y, Zhang Y, Pan F et al. Breath Analysis Based on Surface-Enhanced Raman Scattering Sensors Distinguishes Early and Advanced Gastric Cancer Patients From Healthy Persons. *ACS Nano*. 2016;10(9):8169–8179. doi:10.1021/acsnano.6b01441.
37. Peng G, Track E, Haick H. Detecting Simulated Patterns of Lung Cancer Biomarkers by Random Network of Single-Walled Carbon Nanotubes Coated With Nonpolymeric Organic Materials. *Nano Lett*. 2008;8(11):3631–3635. doi:10.1021/nl801577u.
38. Alagarsamy KN, Mathan S, Yan W et al. Carbon Nanomaterials for Cardiovascular Theranostics: Promises and Challenges. *Bioact Mater*. 2021;6(8):2261–2280. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.12.030.
39. Demirbakan B, Sezgintürk MK. A Novel Ultrasensitive Immunosensor Based on Disposable Graphite Paper Electrodes for Troponin T Detection in Cardiovascular Disease. *Talanta*. 2020;213:120779. doi:10.1016/j.talanta.2020.120779.
40. Papanikolaou E, Simos YV, Spyrou K et al. Is Graphene the Rock Upon Which New Era Continuous Glucose Monitors Could Be Built? *Exp Biol Med*. 2023;248(1):14–25. doi:10.1177/15353702221134105.
41. Lin Y, Lu F, Tu Y, Ren Z. Glucose Biosensors Based on Carbon Nanotube Nanoelectrode Ensembles. *Nano Lett*. 2004;4(2):191–195. doi:10.1021/nl0347233.
42. Reghunath R, Devi K, Singh KK. Recent Advances in Graphene Based Electrochemical Glucose Sensor. *Nano-Struct Nano-Obj*. 2021;26:100750. doi:10.1016/j.nanoso.2021.100750.
43. Alagappan M, Immanuel S, Sivasubramanian R et al. Development of Cholesterol Biosensor Using Au Nanoparticles Decorated f-MWCNT Covered With Polypyrrole Network. *Arab J Chem*. 2020;13(1):2001–2010. doi:10.1016/j.arabjc.2018.02.018.
44. Agnihotri N, Chowdhury AD, De A. Non-Enzymatic Electrochemical Detection of Cholesterol Using  $\beta$ -Cyclodextrin Functionalized Graphene. *Biosens Bioelectron*. 2015;63:212–217. doi:10.1016/j.bios.2014.07.037.
45. Aminabad ED, Mobeid A, Hasanzadeh M et al. Sensitive Immunosensing of  $\alpha$ -Synuclein Protein in Human Plasma Samples Using Gold Nanoparticles Conjugated With Graphene: An Innovative

- Immuno-Platform Towards Early Stage Identification of Parkinson's Disease Using Point of Care (POC) Analysis. *RSC Adv.* 2022;12(7):4346–4357. doi:10.1039/d1ra06437a.
46. Peña-Bahamonde J, Nguyen HN, Fanourakis SK et al. Recent Advances in Graphene-Based Biosensor Technology With Applications in Life Sciences. *J Nanobiotechnol.* 2018;16(1):75. doi:10.1186/s12951-018-0400-z.
  47. Kim S, Ryu H, Tai S et al. Real-Time Ultra-Sensitive Detection of SARS-CoV-2 by Quasi-Freestanding Epitaxial Graphene-Based Biosensor. *Biosens Bioelectron.* 2022;197:113803. doi:10.1016/j.bios.2021.113803.
  48. Zhu A, Luo X. Detection of Covid-19 Through a Heptanal Biomarker Using Transition Metal Doped Graphene. *J Phys Chem B.* 2022;126(1):151–160. doi:10.1021/acs.jpcc.1c09580.
  49. Jia H, Zhang A, Yang Y et al. A Graphene Oxide Coated Tapered Microfiber Acting as a Super-Sensor for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Lab Chip.* 2021;21(12):2398–2406. doi:10.1039/d0lc01231a.
  50. Wu G, Zhang N, Matarasso A et al. Implantable Aptamer-Graphene Microtransistors for Real-Time Monitoring of Neurochemical Release in Vivo. *Nano Lett.* 2022;22(9):3668–3677. doi:10.1021/acs.nanolett.2c00289.
  51. Hashemi SA, Mousavi SM, Faghihi R et al. Superior X-Ray Radiation Shielding Effectiveness of Biocompatible Polyaniline Reinforced With Hybrid Graphene Oxide-Iron Tungsten Nitride Flakes. *Polymers (Basel).* 2020;12(6):1407. doi:10.3390/polym12061407.
  52. Silva LA, Batista AMS, Serodre T et al. Enhancement of X-Ray Shielding Properties of PVDF/BaSO<sub>4</sub> Nanocomposites Filled With Graphene Oxide. *MRS Adv.* 2019;4(3–4):169–175. doi:10.1557/adv.2018.651.
  53. Fujimori T, Tsuruoka S, Fugetsu B et al. Enhanced X-Ray Shielding Effects of Carbon Nanotubes. *Mater Express.* 2011;1(4):273–278. doi:10.1166/mex.2011.1043.
  54. Viegas J, Silva LA, Batista AMS et al. Increased X-Ray Attenuation Efficiency of Graphene-Based Nanocomposite. *Ind Eng Chem Res.* 2017;56(41):11782–11790. doi:10.1021/acs.iecr.7b02711.
  55. Zarei M, Sina S, Hashemi SA. Superior X-Ray Radiation Shielding of Biocompatible Platform Based on Reinforced Polyaniline by Decorated Graphene Oxide With Interconnected Tungsten–Bismuth–Tin Complex. *Radiat Phys Chem.* 2021;188:109588. doi:10.1016/j.radphyschem.2021.109588.
  56. Türkaslan SS, Ugur ŞS, Türkaslan BE et al. Evaluating the X-Ray-Shielding Performance of Graphene-Oxide-Coated Nanocomposite Fabric. *Mater.* 2022;15(4):1441. doi:10.3390/MA15041441.
  57. Zheng Y, Pescatore N, Gogotsi Y et al. Rapid Adsorption of Proinflammatory Cytokines by Graphene Nanoplatelets and Their Composites for Extracorporeal Detoxification. *J Nanomater.* 2018;2018:6274072. doi:10.1155/2018/6274072.
  58. Seredych M, Haines B, Sokolova V et al. Graphene-Based Materials for the Fast Removal of Cytokines From Blood Plasma. *ACS Appl Bio Mater.* 2018;1(2):436–443. doi:10.1021/acsabm.8b00151.
  59. Yoo W, Lee W, Kim HN et al. Nanodiamond as a Cytokine Sponge in Infectious Diseases. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:862495. doi:10.3389/fbioe.2022.862495.
  60. Wu S, Duan B, Zeng X et al. Construction of Blood Compatible Lysine-Immobilized Chitin/Carbon Nanotube Microspheres and Potential Applications for Blood Purified Therapy. *J Mater Chem B.* 2017;5(16):2952–2963. doi:10.1039/c7tb00101k.
  61. Irfan M, Irfan M, Idris A et al. Fabrication and Performance Evaluation of Blood Compatible Hemodialysis Membrane Using Carboxylic Multiwall Carbon Nanotubes and Low Molecular Weight Polyvinylpyrrolidone Based Nanocomposites. *J Biomed Mater Res A.* 2019;107(3):513–525. doi:10.1002/jbm.a.36566.
  62. Vakhrushev AV, Vakhrushev AA, Chuckova NN et al. Adsorption of Cholesterol by Carbon Nanotubes. In: *Carbon Nanotubes and Nanoparticles*. Apple Academic Press; 2019:65–80. doi:10.1201/9780429463877-4.

63. Hsieh HS, Wu R, Jafvert CT. Light-Independent Reactive Oxygen Species (ROS) Formation Through Electron Transfer From Carboxylated Single-Walled Carbon Nanotubes in Water. *Environ Sci Technol*. 2014;48(19):11330–11336. doi:10.1021/es503163w.
64. Ge J, Lan M, Zhou B et al. A Graphene Quantum Dot Photodynamic Therapy Agent With High Singlet Oxygen Generation. *Nat Commun*. 2014;5(1):1–8. doi:10.1038/ncomms5596.
65. Chen L, Chen M, Zhou Y, Ye C, Liu R. NIR Photosensitizer for Two-Photon Fluorescent Imaging and Photodynamic Therapy of Tumor. *Front Chem*. 2021;9:629062. doi:10.3389/fchem.2021.629062.
66. de Freitas LF. Nanomaterials for Enhanced Photodynamic Therapy. In: *Photodynamic Therapy – From Basic Science to Clinical Research*. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.94255.
67. Cuadrado CF, Díaz-Barrios A, Campaña KO et al. Broad-Spectrum Antimicrobial ZnMintPc Encapsulated in Magnetic-Nanocomposites With Graphene Oxide/MWCNTs Based on Bimodal Action of Photodynamic and Photothermal Effects. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):705. doi:10.3390/pharmaceutics14040705.
68. Chen Y, Huang W, Dong Y, Yu X, Mo A, Peng Q. Enhanced Antibacterial Activity of Indocyanine Green-Loaded Graphene Oxide via Synergistic Contact Killing, Photothermal and Photodynamic Therapy. *J Biomed Nanotechnol*. 2022;18(1):185–192. doi:10.1166/jbn.2022.3236.
69. Lu H, Zhao Q, Wang X et al. Multi-Stimuli Responsive Mesoporous Silica-Coated Carbon Nanoparticles for Chemo-Photothermal Therapy of Tumor. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;190:110941. doi:10.1016/j.colsurfb.2020.110941.
70. Yu J, Yang L, Yan J, Wang WC, Chen YC, Chen HH, Lin CH. Carbon Nanomaterials for Photothermal Therapies. In: Hui YY, Chang HC, Dong H, Zhang X, eds. *Carbon Nanomaterials for Bioimaging, Bioanalysis, and Therapy*. John Wiley & Sons Ltd. 2019:309–340. doi:10.1002/9781119373476.ch12.
71. McKernan P, Virani NA, Faria GNF et al. Targeted Single-Walled Carbon Nanotubes for Photothermal Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibition for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Nanoscale Res Lett*. 2021;16(1):1–9. doi:10.1186/s11671-020-03459-x.
72. Wang S, Jin S, Li G et al. Transmucosal Delivery of Self-Assembling Photosensitizer-Nitazoxanide Nanocomplexes With Fluorinated Chitosan for Instillation-Based Photodynamic Therapy of Orthotopic Bladder Tumors. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(4):1485–1495. doi:10.1021/acsbiomaterials.0c01786.
73. Xu P, Liang F. Nanomaterial-Based Tumor Photothermal Immunotherapy. *Int J Nanomed*. 2020;15:9159–9180. doi:10.2147/IJN.S249252.
74. Cheng J, Liu Y, He L et al. Novel Multifunctional Nanoagent for Visual Chemo/Photothermal Therapy of Metastatic Lymph Nodes via Lymphatic Delivery. *ACS Omega*. 2020;5(7):3194–3206. doi:10.1021/acsomega.9b03258.
75. Li Y, Su Y, Pan H et al. Nanodiamond-Based Multifunctional Platform for Oral Chemo-Photothermal Combinational Therapy of Orthotopic Colon Cancer. *Pharmacol Res*. 2022;176:106080. doi:10.1016/j.phrs.2022.106080.
76. Zhou L, Jing Y, Liu Y et al. Mesoporous Carbon Nanospheres as a Multifunctional Carrier for Cancer Theranostics. *Theranostics*. 2018;8(3):663–675. doi:10.7150/THNO.21927.
77. van Eden W. Vaccination Against Autoimmune Diseases Moves Closer to the Clinic. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(2):228–232. doi:10.1080/21645515.2019.1593085.
78. Gottardi R, Douradinha B. Carbon Nanotubes as a Novel Tool for Vaccination Against Infectious Diseases and Cancer. *J Nanobiotechnol*. 2013;11(1):1–7. doi:10.1186/1477-3155-11-30.
79. Scheinberg DA, McDevitt MR, Dao T, Mulvey JJ, Feinberg E, Alidori S. Carbon Nanotubes as Vaccine Scaffolds. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(15):2016–2022. doi:10.1016/j.addr.2013.07.013.
80. Dong C, Wang Y, Gonzalez GX et al. Intranasal Vaccination With Influenza HA/GO-PEI Nanoparticles Provides Immune Protection Against Homo- and Heterologous Strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(19):e2024998118. doi:10.1073/pnas.2024998118.

81. Ho TT, Pham VT, Nguyen TT et al. Effects of Size and Surface Properties of Nanodiamonds on the Immunogenicity of Plant-Based H5 Protein of A/H5N1 Virus in Mice. *Nanomater.* 2021;11(6):1597. doi:10.3390/nano11061597.
82. Zare H, Ahmadi S, Ghasemi A et al. Carbon Nanotubes: Smart Drug/Gene Delivery Carriers. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:1681–1706. doi:10.2147/IJN.S299448.
83. Daniyal M, Liu B, Wang W. Comprehensive Review on Graphene Oxide for Use in Drug Delivery System. *Curr Med Chem.* 2020;27(22):3665–3685. doi:10.2174/13816128256661902011296290.
84. Sequeira CA. Carbon Nanotubes in Cancer Research and Therapy. *Biomed J Sci Tech Res.* 2020;25(5):19437–19442. doi:10.26717/bjstr.2020.25.004252.
85. Lay CL, Liu HQ, Tan HR, Liu Y. Delivery of Paclitaxel by Physically Loading Onto Poly(Ethylene Glycol) (PEG)-Graft Carbon Nanotubes for Potent Cancer Therapeutics. *Nanotechnology.* 2010;21(6):065101. doi:10.1088/0957-4484/21/6/065101.
86. Yu S, Zhang YI, Chen L et al. Antitumor Effects of Carbon Nanotube-Drug Complex Against Human Breast Cancer Cells. *Exp Ther Med.* 2018;16(2):1103–1110. doi:10.3892/etm.2018.6334.
87. Buskaran K, Hussein MZ, Moklas MAM, Masarudin MJ, Fakurazi S. Graphene Oxide Loaded With Protocatechuic Acid and Chlorogenic Acid Dual Drug Nanodelivery System for Human Hepatocellular Carcinoma Therapeutic Application. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5786. doi:10.3390/ijms22115786.
88. Rastogi V, Yadav P, Bhattacharya SS et al. Carbon Nanotubes: An Emerging Drug Carrier for Targeting Cancer Cells. *J Drug Deliv.* 2014;2014:670815. doi:10.1155/2014/670815.
89. Perepelytsina OM, Yakymchuk OM, Sydorenko MV, Bakalinska ON, Bloisi F, Vicari LRM. Functionalization of Carbon Nanomaterial Surface by Doxorubicin and Antibodies to Tumor Markers. *Nanoscale Res Lett.* 2016;11:314. doi:10.1186/s11671-016-1537-z.
90. Xiao Y, Gao X, Taratula O et al. Anti-HER2 IgY Antibody-Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes for Detection and Selective Destruction of Breast Cancer Cells. *BMC Cancer.* 2009;9:351. doi:10.1186/1471-2407-9-351.
91. Li R, Wang Y, Du J et al. Graphene Oxide Loaded With Tumor-Targeted Peptide and Anti-Cancer Drugs for Cancer Target Therapy. *Sci Rep.* 2021;11:1725. doi:10.1038/s41598-021-81218-3.
92. Serda M, Gawecki R, Dulski M et al. Synthesis and Applications of [60]Fullerene Nanoconjugate With 5-Aminolevulinic Acid and Its Glycoconjugate as Drug Delivery Vehicles. *RSC Adv.* 2022;12(11):6377–6388. doi:10.1039/d1ra08499b.
93. Biswas R, Yang S, Crichton RA et al. C60- $\beta$ -Cyclodextrin Conjugates for Enhanced Nucleus Delivery of Doxorubicin. *Nanoscale.* 2022;14(12):4456–4462. doi:10.1039/d2nr00777k.
94. Wang B, Guo H, Xu H, Chen Y, Zhao G, Yu H. The Role of Graphene Oxide Nanocarriers in Treating Gliomas. *Front Oncol.* 2022;12:736177. doi:10.3389/FONC.2022.736177.
95. Teixeira-Santos R, Gomes M, Gomes LC, Mergulhão FJ. Antimicrobial and Anti-Adhesive Properties of Carbon Nanotube-Based Surfaces for Medical Applications: A Systematic Review. *iScience.* 2021;24(1):102001. doi:10.1016/j.isci.2020.102001.
96. Sengupta J, Hussain CM. Carbon Nanomaterials to Combat Virus: A Perspective in View of COVID-19. *Carbon Trends.* 2021;2:100019. doi:10.1016/j.cartre.2020.100019.
97. Xia MY, Xie Y, Yu CH et al. Graphene-Based Nanomaterials: The Promising Active Agents for Antibiotics-Independent Antibacterial Applications. *J Control Release.* 2019;307:16–31. doi:10.1016/j.jconrel.2019.06.011.
98. Zhang L, Gui S, Xu Y et al. Colon Tissue-Accumulating Mesoporous Carbon Nanoparticles Loaded With *Musca Domestica* Cecropin for Ulcerative Colitis Therapy. *Theranostics.* 2021;11(7):3417–3438. doi:10.7150/THNO.53105.
99. Mostafavi E, Zare H. Carbon-Based Nanomaterials in Gene Therapy. *OpenNano.* 2022;7:100062. doi:10.1016/J.ONANO.2022.100062.

100. Bates K, Kostarelos K. Carbon Nanotubes as Vectors for Gene Therapy: Past Achievements, Present Challenges and Future Goals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(15):2023–2033. doi:10.1016/j.addr.2013.10.003.
101. Mostafavi E, Zare H. Carbon-Based Nanomaterials in Gene Therapy. *OpenNano.* 2022;7:100062. doi:10.1016/J.ONANO.2022.100062.
102. Anderson T, Hu R, Yang C, Yoon HS, Yong KT. Pancreatic Cancer Gene Therapy Using an siRNA-Functionalized Single Walled Carbon Nanotubes (SWNTs) Nanoplex. *Biomater Sci.* 2014;2(9):1244–1253. doi:10.1039/c4bm00019f.
103. Wang Y, Sun G, Gong Y, Zhang Y, Liang X, Yang L. Functionalized Folate-Modified Graphene Oxide/PEI siRNA Nanocomplexes for Targeted Ovarian Cancer Gene Therapy. *Nanoscale Res Lett.* 2020;15(1):1–11. doi:10.1186/S11671-020-3281-7.
104. Hasan MT, Campbell E, Sizova O et al. Multi-Drug/Gene NASH Therapy Delivery and Selective Hyperspectral NIR Imaging Using Chirality-Sorted Single-Walled Carbon Nanotubes. *Cancers.* 2019;11(8):1175. doi:10.3390/cancers11081175.
105. Vellayappan MV, Balaji A, Subramanian AP et al. Multifaceted Prospects of Nanocomposites for Cardiovascular Grafts and Stents. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:2785–2803. doi:10.2147/IJN.S80121.
106. Wawrzyńska M, Bil-Lula I, Krzywonos-Zawadzka A et al. Biocompatible Carbon-Based Coating as Potential Endovascular Material for Stent Surface. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2758347. doi:10.1155/2018/2758347.
107. Istanbulu OB, Akdogan G. Blood-Repellent and Anti-Corrosive Surface by Spin-Coated SWCNT Layer on Intravascular Stent Materials. *Phys Eng Sci Med.* 2023;46:227—243. doi:10.1007/S13246-022-01212-5.
108. Ovcharenko EA, Seifalian A, Rezvova MA et al. A New Nanocomposite Copolymer Based On Functionalised Graphene Oxide for Development of Heart Valves. *Sci Rep.* 2020;10:5271. doi:10.1038/S41598-020-62122-8.
109. Dehghani F, Khorasani MT, Movahedi M. Fabrication of Polyurethane–Heparinized Carbon Nanotubes Composite for Heart Valves Application. *Mater Chem Phys.* 2022;280:125819. doi:10.1016/J.MATCHEMPHYS.2022.125819.
110. Azimi S, Golabchi A, Nekookar A et al. Self-Powered Cardiac Pacemaker by Piezoelectric Polymer Nanogenerator Implant. *Nano Energy.* 2021;83:105781. doi:10.1016/j.nanoen.2021.105781.
111. Beshchasna N, Saqib M, Kraskiewicz H et al. Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents. *Pharmaceutics.* 2020;12(4):349. doi:10.3390/pharmaceutics12040349.
112. Bhong SY, More N, Choppadandi M, Kapusetti G. Review on Carbon Nanomaterials as Typical Candidates for Orthopaedic Coatings. *SN Appl Sci.* 2019;1:76. doi:10.1007/s42452-018-0082-z.
113. Gad MMA, Ali MS, Al-Thobity AM et al. Polymethylmethacrylate Incorporating Nanodiamonds for Denture Repair: In Vitro Study on the Mechanical Properties. *Eur J Dent.* 2022; 16(02): 286–295. doi:10.1055/s-0041-1735792.
114. Al-Harbi FA, Abdel-Halim MS, Gad MM et al. Effect of Nanodiamond Addition on Flexural Strength, Impact Strength, and Surface Roughness of PMMA Denture Base. *J Prosthodont.* 2019;28(1):e417–e425. doi:10.1111/JOPR.12969.
115. Fouda SM, Gad MM, Ellakany P et al. Effect of Low Nanodiamond Concentrations and Polymerization Techniques on Physical Properties and Antifungal Activities of Denture Base Resin. *Polymers.* 2021;13(24):4331. doi:10.3390/polym13244331.
116. Castro-Rojas MA, Vega-Cantu YI, Cordell GA, Rodriguez-Garcia A. Dental Applications of Carbon Nanotubes. *Molecules.* 2021;26(15):4423. doi:10.3390/molecules26154423.
117. Ghosh S, Chatterjee K. Poly(Ethylene Glycol) Functionalized Graphene Oxide in Tissue Engineering: A Review on Recent Advances. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:5991–6006. doi:10.2147/IJN.S249717.

118. Wei M, Li S, Le W. Nanomaterials Modulate Stem Cell Differentiation: Biological Interaction and Underlying Mechanisms. *J Nanobiotechnol.* 2017;15(1):75. doi:10.1186/s12951-017-0310-5.
119. Li N, Zhang X, Song Q et al. The Promotion of Neurite Sprouting and Outgrowth of Mouse Hippocampal Cells in Culture by Graphene Substrates. *Biomaterials.* 2011;32(35):9374–9382. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.08.065.
120. Rauti R, Musto M, Bosi S, Prato M, Ballerini L. Properties and Behavior of Carbon Nanomaterials When Interfacing Neuronal Cells: How Far Have We Come? *Carbon.* 2019;143:430–446. doi:10.1016/j.carbon.2018.11.026.
121. Zhou K, Motamed S, Thouas GA et al. Graphene Functionalized Scaffolds Reduce the Inflammatory Response and Supports Endogenous Neuroblast Migration When Implanted in the Adult Brain. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151589. doi:10.1371/journal.pone.0151589.
122. Zhang Y, Wang S, Yang P. Effects of Graphene-Based Materials on the Behavior of Neural Stem Cells. *J Nanomater.* 2020;2020(1):2519105. doi:10.1155/2020/2519105.
123. Severino FPU, Ban J, Song Q et al. The Role of Dimensionality in Neuronal Network Dynamics. *Sci Rep.* 2016;6(1):1–14. doi:10.1038/srep29640.
124. López-Dolado E, González-Mayorga A, Gutiérrez MC, Serrano MC. Immunomodulatory and Angiogenic Responses Induced by Graphene Oxide Scaffolds in Chronic Spinal Hemisectioned Rats. *Biomaterials.* 2016;99:72–81. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.05.012.
125. Zhao Y, Gong J, Niu C et al. A New Electrospun Graphene-Silk Fibroin Composite Scaffolds for Guiding Schwann Cells. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017;28(18):2171–2185. doi:10.1080/09205063.2017.1386835.
126. Pi W, Zhang Y, Li L et al. Polydopamine-Coated Polycaprolactone/Carbon Nanotube Fibrous Scaffolds Loaded With Brain-Derived Neurotrophic Factor for Peripheral Nerve Regeneration. *Biofabrication.* 2022;14(3):035006. doi:10.1088/1758-5090/ac57a6.
127. Bramini M, Alberini G, Colombo E et al. Interfacing Graphene-Based Materials With Neural Cells. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:12. doi:10.3389/fnsys.2018.00012.
128. Du Z, Wang C, Zhang R, Wang X, Li X. Applications of Graphene and Its Derivatives in Bone Repair: Advantages for Promoting Bone Formation and Providing Real-Time Detection, Challenges and Future Prospects. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:7523–7551. doi:10.2147/IJN.S271917.
129. Nie W, Peng C, Zhou X et al. Three-Dimensional Porous Scaffold by Self-Assembly of Reduced Graphene Oxide and Nano-Hydroxyapatite Composites for Bone Tissue Engineering. *Carbon.* 2017;116:325–337. doi:10.1016/j.carbon.2017.02.013.
130. Daneshmandi L, Holt BD, Arnold AM, Laurencin CT, Sydlík SA. Ultra-Low Binder Content 3D Printed Calcium Phosphate Graphene Scaffolds as Resorbable, Osteoinductive Matrices That Support Bone Formation In Vivo. *Sci Rep.* 2022;12(1):6960. doi:10.1038/S41598-022-10603-3.
131. Li K, Wang C, Yan J et al. Evaluation of the Osteogenesis and Osseointegration of Titanium Alloys Coated With Graphene: An In Vivo Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):1843. doi:10.1038/s41598-018-19742-y.
132. Chemla Y, Avraham ES, Markus A et al. Carbon Nanostructures as a Scaffold for Human Embryonic Stem Cell Differentiation Toward Photoreceptor Precursors. *Nanoscale.* 2020;12(36):18918–18930. doi:10.1039/d0nr02256j.
133. Smith AST, Yoo H, Yi H et al. Micro-and Nano-Patterned Conductive Graphene-PEG Hybrid Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Chem Commun.* 2017;53(53):7412–7415. doi:10.1039/c7cc01988b.
134. Saravanan S, Sareen N, Abu-El-Rub E et al. Graphene Oxide-Gold Nanosheets Containing Chitosan Scaffold Improves Ventricular Contractility and Function After Implantation Into Infarcted Heart. *Sci Rep.* 2018;8(1):15069. doi:10.1038/s41598-018-33144-0.
135. Mukherjee S, Sriram P, Barui AK et al. Graphene Oxides Show Angiogenic Properties. *Adv Healthc Mater.* 2015;4(11):1722–1732. doi:10.1002/adhm.201500155.

136. Qian Y, Song J, Zhao X et al. 3D Fabrication With Integration Molding of a Graphene Oxide/Polycaprolactone Nanoscaffold for Neurite Regeneration and Angiogenesis. *Adv Sci*. 2018;5(4):1700499. doi:10.1002/advs.201700499.
137. Kaur G, Narayanan G, Garg D, Sachdev A, Matai I. Biomaterials-Based Regenerative Strategies for Skin Tissue Wound Healing. *ACS Appl Bio Mater*. 2022;5(5):2069–2106. doi:10.1021/acsbm.2c00035.
138. Khalid A, Madni A, Raza B et al. Multiwalled Carbon Nanotubes Functionalized Bacterial Cellulose as an Efficient Healing Material for Diabetic Wounds. *Int J Biol Macromol*. 2022;203:256–267. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.01.146.
139. Du S, Liu B, Li Z et al. A Nanoporous Graphene/Nitrocellulose Membrane Beneficial to Wound Healing. *ACS Appl Bio Mater*. 2021;4(5):4522–4531. doi:10.1021/acsbm.1c00261.



# ZKRATKY

16HBE	lidská bronchiální epiteliální buněčná linie ( <i>human bronchial epithelial cells</i> )
3HFWC	hyper-harmonizovaný vodní komplex hydroxylovaného fullerenu C <sub>60</sub>
A549	alveolární epiteliální buňky A549 ( <i>adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells</i> )
ABCA-1	<i>ATP-binding cassette transporter</i>
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
ARPE-19	imortalizované lidské retinální buňky
AST	aspartátaminotransferáza
BAL	bronchoalveolární laváž
BEAS-2B	imortalizovaná a nenádorová linie lidských plicních epiteliálních buněk ( <i>bronchial epithelial cells</i> )
BMEC	mozkové mikrovaskulární endoteliální buňky ( <i>bone marrow microvascular endothelial cells</i> )
BSA	bovinní sérový albumin
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>
C <sub>60</sub>	fulleren
CaCo2	buněčná linie lidského kolorektálního adenokarcinomu ( <i>human colon adenocarcinoma cell line</i> )
Caco-2	imortalizované lidské buňky kolorektálního adenokarcinomu
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAT	kataláza
CB	saze ( <i>carbon black</i> )
CD	uhlíkové tečky ( <i>carbon dots</i> )
CDH1	kadherin 1
CFU	kolonie tvořící jednotku
CHCE-T	lidské rohovkové epitelové buňky
CNF	uhlíková nanovláknina ( <i>carbon nanofibres</i> )
CNH	uhlíkové nanorohy ( <i>carbon nanohorns</i> )
CNM	uhlíkové nanomateriály ( <i>carbon nanomaterials</i> )
CNP	uhlíkové destičky ( <i>carbon platelets</i> )
CNS	centrální nervová soustava
CNT	uhlíkové nanotrubičky ( <i>carbon nanotubes</i> )
CPPED1	<i>calcineurin-like phosphoesterase domain containing 1</i>
CT	počítačová tomografie
CVD	chemická depozice z plynné fáze

DAMP	<i>damage/danger-associated molecular patterns</i>
DWCNT	dvoustěnné uhlíkové nanotrubičky ( <i>double-walled carbon nanotubes</i> )
EC <sub>50</sub>	polovina maximální účinné koncentrace
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EPC	endoteliální progenitorové buňky
EPO	eozinofilní peroxidáza
FBN1	fibrilin 1
FBS	fetální bovinní sérum
FDT	fotodynamická terapie
FLG	vícevrstvý grafen ( <i>few layer graphene</i> )
FLGO	několikavrstvý grafen oxid ( <i>few-layer graphene oxide</i> )
FN1	fibronektin
FSF1	fibroblasty z kůže lidského obličeje
FSH	folikuly stimulující hormon
FTT	fototermální terapie
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferáza
GIT	gastrointestinální trakt
GNP	grafenové nanodestičky ( <i>graphene nanoplatelets</i> )
GO	oxid grafenu ( <i>graphen oxide</i> )
GO-DOTA	oxid grafenu funkcionalizovaný kyselinou 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctovou
GO-QD	kvantové tečky oxidu grafenu ( <i>graphene oxide quantum dots</i> )
GP	grafenové plátky
GPCR	receptor spřažený s G proteinem ( <i>G protein-coupled receptors</i> )
GQD	grafenové kvantové tečky ( <i>graphene quantum dots</i> )
H2AFX	<i>histone family member X</i>
H9c2	kardiomyoblasty
HaCaT	imortalizované keratinocyty
HASMC	buňky hladké svaloviny aorty ( <i>human aortic smooth muscle cells</i> )
HBEC-3KT	nenádorové buňky lidského bronchiálního epitelu
hConECs	lidské epitelové spojivkové buňky
hCorECs	lidské epitelové buňky rohovky
HEB	hematoencefalická bariéra
HEK-293T	lidské embryonální ledvinné buňky
HepG2	buňky hepatocelulárního karcinomu
HK-2	dospělé lidské buňky proximální tubulárního epitelu
HLF	lidské plicní fibroblasty ( <i>human lung fibroblasts</i> )
HNEpC	primární buňky lidského nosního epitelu
hpf	hodin po fertilizaci
HSC 2012	Hazard Communication Standard
Hsp90	<i>heat shock protein 90</i>
HT29	buňky lidského kolorektálního adenokarcinomu s epiteliální morfologií
HUVEC	endoteliální buňky lidské pupečnickové žíly ( <i>human umbilical vein endothelial cells</i> )
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAM-1	solubilní intercelulární adhezivní molekuly 1 ( <i>intercellular adhesion molecules</i> )
IL	interleukin
LLC-PK1	prasečí buňky proximálního ledvinného tubulu
LOX-1	<i>lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor</i>
LPS	lipopolysacharid

MAMP	<i>microbe-associated molecular patterns</i>
MPO	myeloperoxidáza
MWCNT	vícetěnné uhlíkové nanotrubičky ( <i>multi-walled carbon nanotubes</i> )
MWCNT-PVP	mnohovrstvé uhlíkové nanotrubičky funkcionalizované polyvinylpyrrolidonem
MWCNT-TEPA	MWCNT funkcionalizované tetraetylenpentaminem
NCI-H322	nemalobuněčný bronchoalveolární karcinom
NCM460	epitelové buňky tlustého střeva
ND	nanodiamanty
NET	extracelulární neutrofilové pasti ( <i>neutrofil extracellular traps</i> )
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NHBE	normální lidské bronchiální epitelové buňky
NHDF	lidské dermální fibroblasty
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NIR	blízké infračervené záření
NKR-52E	krysi epitelové buňky ledvin
NLR	<i>NOD-like receptor</i>
NLRP3	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 3</i>
NOD	<i>nucleotide-binding oligomerization domain</i>
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
Ox-MWCNT	oxidované MWCNT
PAMP	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PEG	polyethylenglykol
PEG-MWCNT	polyethylenglykolované MWCNT
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
PTEN	homolog fosfatázy a TENSinu ( <i>phosphatase and TENsin homolog</i> )
RES	retikuloendoteliální systém
rGO	redukovaný GO
RhE	SkinEthic™ model rekonstruované lidské epidemirs
ROS	volné kyslíkové radikály ( <i>reactive oxygen species</i> )
RPE	retinální pigmentový epitel
RTG	rentgenové záření
SAEC	epitelové buňky nižších etází dýchacích cest ( <i>small airway epithelial cells</i> )
sFLG	malý vícevrstevný grafen ( <i>small few-layer graphene</i> )
SLGO	jednovrstvý grafen oxid ( <i>single-layer graphene oxide</i> )
SOD1	superoxiddismutáza
SWCNT	jednovrstvé uhlíkové nanotrubičky ( <i>single-wall carbon nanotubes</i> )
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TGFB1	transformující růstový faktor $\beta$ ( <i>transforming growth factor <math>\beta</math></i> )
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
T-MWCNT	dispergované Tweenem-80
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
VCAM-1	solubilní vaskulární buněčné adhezni molekuly 1 ( <i>vascular cell adhesion molecule</i> )
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor
Vero	buněčná linie epitelálních buněk ledvin z afrického kočkodana zeleného
ZO-1	zonula occludens-1