

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>.

5. Gastrointestinální toxicita a hepatotoxicita

(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/10.14712/9788024659848.5>

5 GASTROINTESTINÁLNÍ TOXICITA A HEPATOTOXICITA

Gastrointestinální trakt (GIT) představuje pro CNM významný interakční kompartment. Nanočástice do něho vstupují cestou kontaminované potravy, nápojů a léků nebo enterohepatálním oběhem. GIT je složen z mnoha různých tkání s různou vnímavostí k expozici CNM. Lokální interakce nanočástic s buňkami GIT jsou ovlivňovány (omezovány) systémem bariér, tvořených střevním hlenem, střevním mikrobiomem a imunitním systémem. Nanočástice ale mohou tyto bariéry narušovat, snižovat jejich účinnost a dostávat se tak do přímého kontaktu s epiteliálními buňkami. Výsledkem interakcí je pak snížení míry buněčné proliferace a regenerace epitelu, zvýšená střevní propustnost a nárůst souvisejících zdravotních obtíží.¹

Interakce mezi GIT a CNM vedou k ovlivňování jak stavu GIT, tak i struktury CNM. Nanočástice jsou v GIT vystaveny účinkům mnoha faktorů (včetně trávicích enzymů a extrémně nízkého pH v žaludku), což může mít za následek jejich částečnou nebo úplnou degradaci či přeměnu. Příklad toho ukazuje např. práce autorů Masyutina et al., kteří vystavili mnohovrstevné uhlíkové nanotrubicce (MWCNT) účinkům směsi kyseliny chlorovodíkové (pH = 1) a žaludečních šťáv (pH = 2–3). Expozice vedla k částečné degradaci MWCNT.² K jiným výsledkům ale došli Guarnieri et al., kteří studovali biologické interakce grafenu a oxidu grafenu (GO) po simulované orální ingestci. V tomto experimentu degradace nanočástic pozorována nebyla.³ Zajímavý jev prezentovali Lu et al., jejichž experiment se zabýval degradací vícevrstvého grafenu (FLG) na značený ¹⁴CO₂. Nanočástice (FLG) při tomto experimentu pronikaly do erytrocytů, které byly následně v játrech fagocytovány Kupfferovými buňkami. Erytrofagocytóza zvýšila intracelulární koncentraci železa a iniciovala tak Fentonovu reakci, při které vznikají hydroxylové radikály. Tyto reaktivní intermediáty následně interagovaly s FLG a způsobily jeho degradaci.⁴ V játrech tedy nedochází jen k možné degradaci CNM, ale CNM mohou jaterní tkáň závažně poškodit.

Játra reprezentují hlavní detoxikační orgán systému a narušení jejich funkcí je pro organismus zatěžujícím, život ohrožujícím stavem. CNM vstupují do jater cestou cévního zásobení a následně dochází k jejich exkreci, degradaci nebo kumulaci. Mezi klasická centra kumulace patří rezidentní makrofágy (Kupfferovy buňky), endotel sinusoidů, stelární buňky a hepatocyty.⁵ Vlivem interakcí s CNM může docházet k závažnému poškození struktury těchto buněk či jejich funkcí. Následné spuštění apoptotických mechanismů pak vede k jejich zániku. Z rozpadlých buněčných struktur jsou přitom uvolňovány nanočástice s možností opětovné fagocytózy.^{6,7} V úvahu přichází i transport těchto nanočástic z jater (přes hepatobiliární systém) do střeva.^{8,9}

Je nutné doplnit, že částice, které v GIT nepodléhají degradaci, mohou dlouhodobě perzistovat ve tkáních a indukovat zde řadu nežádoucích účinků, včetně zánětu, oxidačního stresu a poškození mikrobiomu.

5.1 IN VITRO STUDIE

In vitro studie gastrointestinální toxicity a hepatotoxicity CNM jsou prováděny na buněčných liniích ze tkání GIT a jater. Výsledky naznačují, že řada nanočástic (MWCNT, SWCNT, GO) může poškozovat morfologii a funkce buněk GIT. Byl popsán nárůst oxidačního stresu, indukce zánětlivé odpovědi a zánik CNM exponovaných buněk. Některé ze studií, které toxicitu potvrzují, nyní představíme.

Ku příkladu Tirumala Kodavanti a Michael Hughes testovali účinky MWCNT (nemodifikovaných, hydroxylovaných a karboxylovaných) na IEC-6 buňky (buňky tenkého střeva potkana; 0,3–300 µg/ml / 24 h). Autoři uvádějí, že pouze MWCNT kratší než 8 nm (v dávce 300 µg/ml) snížily u 50 % exponovaných buněk jejich životaschopnost (cestou indukce buněčné smrti).¹⁰

V jiném experimentu byly buňky lidského kolorektálního adenokarcinomu s epiteliální morfologií (HT29) exponovány GO v dávkách 10–250 µg/ml po dobu 24, 48 nebo 72 hodin. Polovina maximální inhibiční koncentrace (IC₅₀) dosahovala pro všechny expoziční doby hodnoty 50 µg/ml. Tato koncentrace výrazně ovlivňovala buněčnou morfologii, konkrétně indukovala zrůdnění buněk, degradaci cytoplazmy, poškození jádra (včetně změn na DNA) a zvýšení permeability buněčné membrány.¹¹

Další často používanou buněčnou linií představují imortalizované lidské buňky kolorektálního adenokarcinomu (Caco-2). Ve snaze modelovat vliv CNM na bariérové funkce střeva, exponovali autoři Domenech et al. buněčnou kokulturu Caco-2/HT29 grafenem a GO (0,5, 15 a 50 µg/ml / 24 h). Testované nanočástice neměnily integritu ani permeabilitu střevního monolayeru a nezvyšovaly úroveň oxidačního stresu. Nicméně byly pozorovány funkční změny buněk, konkrétně v bioadhezi a biodistribuci, a bylo rovněž pozorováno poškození DNA.¹² Cebadero-Domínguez et al. testovali vliv GO a rGO (31, 63, 125 a 250 µg/ml / 4, 8, 12, 24 h) na samotnou linii Caco-2. Viabilitu buněk významně snižoval GO. Oba typy grafenu pak zvyšovaly úroveň oxidačního stresu (ROS) a indukovaly depleci hladiny antioxidantního glutathionu.¹³ Feng et al. exponovali Caco-2 a epitelioidní buněčné kultury z tenkého střeva potkana (IEC-6) GO o koncentracích 3, 40, 50 µg/ml. Po expozici autoři našli zvýšené hladiny ROS, zvýšenou aktivitu NADPH-oxidázy, zvýšenou permeabilitu mitochondriálních membrán a zvýšené hladiny cytochromu C. Všechny uvedené změny vedly k iniciaci odpovídajících apoptotických dějů.¹⁴ Garriga et al. exponovali Caco-2 buňky uhlíkovým nanorohům (CNH), uhlíkovým nanotrubicím (CNT), uhlíkovým destičkám (CNP), GO, rGO a nanodiamantům (ND) po dobu 24 a 72 hodin. Všechny testované CNM indukovaly snížení viability (v nejvyšší míře CNH a CNP) a kromě ND zvyšovaly hladiny ROS (v nejvyšší míře CNH a CNP).¹⁵ Gao et al. se zaměřili na testování cytotoxicity GO vůči NCM460 (epitelové buňky tlustého střeva). Po expozici byla zjištěna indukce zánětlivé odpovědi, dysfunkce lyzozomů (snížení schopnost degradovat sekvestrovaný materiál vlivem snížené acidity) a kumulace autofagozomů. Uvedené znaky jsou typické pro stárnoucí buňky. Lze se tedy domnívat, že GO urychluje biologické stárnutí organismu.¹⁶

Vedle studií zaměřených na přímou toxicitu CNM byly prováděny i studie orientované na indukci změn buněčného transkriptomu a proteomu. Například autoři Tilton et al. sledovali změny exprese vybraných ukazatelů Caco2/TH29-MTX buněk po expozici MWCNT o koncentracích 10 nebo 100 µg/ml / 1–24 h. Vyšší koncentrace MWCNT významně snižovala viabilitu buněk a měnila exprese 47 genů a 197 proteinů. Jednalo se o geny a proteiny zapojené do buněčného přežití, zvýšení proliferace, snížení úrovně apoptózy, reparace DNA a o geny zapojené do signalizace IL-6.¹⁷ Rovněž výsledky studie Lai et al. potvrzují modifikační vliv CNM na genovou expresi. V tomto experimentu byly buňky Caco-2 exponovány karboxylovaným SWCNT a MWCNT a MWCNT funkcionalizovaným polyvinylpyrrolidinem (MWCNT-PVP). Všechny testované CNM ovlivňovaly expresi celkem 428 proteinů. Byla pozorována zvýšená exprese proteinů z histonové rodiny (H2AFJ, H2AFV, H2AFX), a naopak snížená exprese proteinů spojených s ribozomy (EIF3C/Eucaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit C/F). Nebyl pozorován přímý toxický efekt, nicméně změny v expresi proteinů zcela jednoznačně indikovaly narušení buněčných funkcí a kanonických cest. Karboxylované MWCNT zasahovaly do uhlovodíkového metabolismu a metabolismu inositolu, snižovaly produkci energetických substrátů, glykolýzu i glukoneogenezi a ovlivňovaly signalizaci cyklin-dependentní kinázy 5. MWCNT-PVPV zvyšovaly posttranslační modifikaci a folding proteinů a mTOR (savčí serin/threoninová kináza) signalizaci. Jejich nižší dávky ovlivňovaly mechanismy apoptózy, snižovaly aktin-cytoskeletovou signalizaci, lipidový metabolismus a produkci energetických substrátů. Karboxylované SWCNT zvyšovaly aktivitu buněčného cyklu a redukovaly mTOR signalizaci.¹⁸ Z uvedeného je zřejmé, že CNM mohou významně zasahovat do buněčných funkcí a zvyšovat riziko maligní transformace buněk.

Gastrointestinální toxicita se netýká pouze buněk GIT, ale také střevní mikrobioty, která hraje důležitou roli v ochraně a stabilitě integrity střevní sliznice, moduluje aktivitu imunitního systému a metabolismus živin a produkuje mnoho substrátů, které ovlivňují CNS a mají antibakteriální a imunomodulační účinky. Narušení složení mikrobioty je rizikovým faktorem pro vznik mnoha nemocí, včetně střevních zánětů a nádorových onemocnění GIT.¹⁹ Velmi zajímavou práci v této oblasti publikovali Lahiani et al. Ve své studii exponovali kultury komenzálních bakterií *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* a *Escherichia coli* suspenzi grafenu o koncentracích 1, 10 a 100 µg/ml / 3, 6 a 24 h. Nejvyšší expozice měla ve všech sledovaných časech za následek významné pomnožení *Lactobacillus acidophilus*, zatímco u *Bifidobacterium longum* vykazovala tento účinek naopak expozice nejnižší. Kultura *Escherichia coli* byla grafenem ovlivněna minimálně. V druhé části studie byly suspenze grafenu exponovány čerstvé vzorky potkaní stolice (ve stejných koncentracích a po stejnou dobu jako v první části studie). Expozice byla prováděna za účelem zhodnocení změn širokého spektra mikrobiální populace, vyvolaných grafenem. Během prvních tří hodin autoři zjistili významné zvýšení počtu aerobních i anaerobních bakterií, vyjádřené jako počty CFU (*colony-forming unit*; kolonie tvořící jednotku). Celodenní expozice (24 h) vedla k významnému snížení počtu aerobních bakterií (počty CFU anaerobních bakterií zůstaly nezměněny). Z analýzy dat vyplývá, že doba expozice, stejně jako koncentrace grafenu, ovlivňují početnost bakteriální populace. Významné změny byly zjištěny celkově u patnácti taxonomických skupin.²⁰

Negativní vliv na mikrobiom byl potvrzen také v případě GO. Couvillion et al. použili dávky 25 mg/l a 250 mg/l na modelech jednotlivých částí trávicí soustavy (ústní, žaludeční, tenkého a tlustého střeva). Nižší dávka snížila počty bakterií kmene *Bacteroidota* a zvýšila

poměr *Firmicutes/Bacteroidota*. To bylo spojeno se snížením produkce bakteriálních substrátů, jakou jsou např. mastné kyseliny s krátkým řetězcem a kyselina gama-aminomáselná. Vyšší dávka dále alterovala mikrobiom.²¹

Autoři Chen et al. zkoumali míru antibakteriálních účinků čistých i funkcionalizovaných MWCNT a SWCNT. Testy byly prováděny na kulturách *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus*. Nejvýraznější antibakteriální účinek byl zjištěn u SWCNT. Nanotrubice narušovaly peptidoglykanovou bakteriální stěnu, což vedlo k destrukci bakterií a uvolňování intracelulárních i jaderných komponent.²² Výsledky zmíněných studií dokazují, že CNM mohou zasahovat do složení střevní mikrobioty a vyvolávat dysbiózu.

Hepatotoxicita CNM bývá studována také na kultuře HepG2 buněk (buňky hepatocelulárního karcinomu). Loutfy et al. exponovali HepG2 buňky suspenzi GO. Při expozici 400 µg/ml / 24 h byly zjištěny významné morfologické změny a narušování buněčného cyklu. Po internalizaci GO docházelo k narušování a fragmentaci organel a k prostupu GO do mitochondrií a jádra. Bylo detekováno poškození DNA. Cytotoxicita GO byla testována v dávkách 200–1000 µg/ml / 48 h. Koncentrace 200 µg snížila viabilitu buněk zhruba na polovinu, k dalšímu poklesu (se zvyšujícími se koncentracemi) však již nedošlo. Při analýze změn exprese apoptotických genů byla zjištěna významně zvýšená hladina mRNA proapoptického proteinu Bax.²³

Judit Kalman, Fernando Torrent a José Navas vystavili izolované hepatocyty *Oncorhynchus mykiss* (pstruh duhový) působení dvou typů GO a uhlíkovým nanovláknům (CNF) s tubulárním tvarem (0–80 µg GO1 / ml, 0–128 µg GO2 / ml, 0–40 µg CNF / ml / 24 a 72 h) v prostředí fetálního bovinního séra (FBS) a v prostředí bez něho. V přítomnosti FBS zasahovaly GO do metabolických aktivit buňky a narušovaly integritu buněčných membrán (v případě CNF byla míra těchto účinků významně nižší). Nepřítomnost FBS dále snižovala životaschopnost buněk. Stojí za povšimnutí, že autoři nepozorovali poškození lysozomálních funkcí, indukci tvorby ROS či změny aktivity 7-ethoxyresorufin-O-deethylázy. Intracelulární příjem CNM byl pozorován pouze u CNF ve variantě inkubace bez FBS. Výsledky potvrzují roli sérových proteinů pro hodnocení environmentálních rizik CNM.²⁴

Autoři Uribe-Calderon et al. zjišťovali hepatotoxicitu „čistých“ a oxidovaných MWCNT (oxidace HNO₃, HNO₃ + H₂O₂, HNO₃ + H₂SO₄) v dávkách 10–50 µg/ml / 24 h. Testování bylo prováděno na kultuře buněk HepG2. Po expozici oxidovaným formám MWCNT bylo pozorováno významné snížení viability buněk (nejvíce viabilitu snižovala forma MWCNT-HNO₃ + H₂SO₄). Rovněž bylo pozorováno poškození DNA při dávce 50 µg/ml / 24 h (nejvyšší genotoxický účinek byl nalezen u „čistých“ MWCNT).²⁵

Toxický efekt nanočástic nemusí být vyvolán jen přímým poškozením, ale rovněž také zásahem do metabolismu buňky. Například Zhao et al. zjistili, že „čistá“ a karboxylovaná forma MWCNT podporuje vznik jaterní steatózy (kumulaci lipidů v jaterních buňkách). Ve své práci uvádějí, že u buněk HepG2 vedla internalizace nanočástic k destabilizaci lysozomů, k endoplazmaticko-retikulárnímu stresu a ke zvýšení produkce ROS. Byla zjištěna zvýšená lipofagie, kumulace lipidů v buňkách a zvýšená exprese *PLIN2* a *BECN1* (genů souvisejících s lipofagií).²⁶ Steatóza je spojena s indukci zánětu a fibrotických změn v jaterní tkáni a představuje významný rizikový faktor pro onemocnění jater. Piret et al. inkubovali buňky HepG2 s MWCNT (100 µg/ml / 24 h). Byla nalezena zvýšená exprese mRNA pro IL-7, CCR7 a endotelin 1, což naznačuje, že MWCNT mají přímou prozánětlivou aktivitu.²⁷

Výsledky většiny studií naznačují, že CNM mají potenciál poškozovat trávicí systém, jeho strukturu i funkce. Mohou měnit morfologii buněk, poškozovat orgány (včetně jícna a DNA), zvyšovat oxidační stres, indukovat zánět a buněčné stárnutí, narušovat bariérové funkce a měnit složení mikrobioty. Vždy záleží na typu nanočástic a často také na dávce a době expozice.

5.2 IN VIVO STUDIE

Studie *in vivo* popisují postexpoziční poškození střevní sliznice s nekrózami a narušením permeability, zánětlivé změny tkáně a změny v jejich transkriptomu. Jejich výsledky tedy jsou v souladu s *in vitro* studiemi.

Například autoři Masyutin et al. zjistili, že orální expozice myši dávkou 30 mg MWCNT / kg po dobu 30 dní vedla k poškození sliznice tenkého střeva, které bylo provázeno nekrotickými změnami střevních klků. Kumulace MWCNT ve střevě pozorována nebyla a vedle penetrace do systémové cirkulace byla majoritní cestou eliminace ze střeva stolice. Uvedené nálezy naznačují, že v horní části trávicího traktu nedochází k úplné degradaci MWCNT.²

Předmětem studie Fua et al. byly dlouhodobé účinky GO na kojící myši. Nálezy popisují poškození sliznice žaludku a lačnicku a zvýšené hodnoty jaterních enzymů alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Ve střevě nedocházelo k tvorbě GO aglomerátů, což mělo za následek vyšší adhezenci GO na střevní epitel a jeho translokaci do systémové cirkulace. Autoři sledovali také vliv expozice matek na kojená mláďata. Mláďata exponovaná GO v mateřském mléce (a po jedenácti dnech suspenzi GO v pitné vodě) vykazovala opožděný vývoj. Každý den laktace docházelo k výraznějším změnám v délce jejich ocasu a v tělesné váze (v porovnání s kontrolami). U mláďat byly pozorovány histologické a funkční změny v duodenu a v játrech (duodenální hyperplazie, otok a vakuolizace a hypertrofie hepatocytů). Z výsledků je zřejmé, že GO proniká do mateřského mléka a ovlivňuje vývoj potomků, včetně jejich trávicí soustavy.²⁸ Podobný účinek GO byl zjištěn i při expozici potkanů. Již zmiňovaní autoři Feng et al. exponovali potkany GO (40 mg/kg) denně po dobu 9 dní. Vzorky střevní sliznice potkanů nesly známky poškození mikrostruktury střeva, apoptózy a vykazovaly zvýšenou úroveň oxidačního stresu.¹⁴

Výsledky některých studií naznačují, že GO může narušovat střevní permeabilitu. Ve studii Wua et al. byly *Caenorhabditis elegans* (hádátka obecná) akutně (24 hodin) a dlouhodobě (od larvy do dospělce) exponovány suspenzi GO (0,5–100 mg GO / ml). Expozice způsobila poškození střeva se ztrátou mikrokloků a nárůstem hladiny oxidačního stresu, což narušilo permeabilitu a ovlivnilo délku defekačního cyklu. Defekační cyklus se prodloužil u prolongované expozice v závislosti na podané dávce. Z výsledků plyne, že GO narušuje jak strukturu, tak i funkci střeva.²⁹ Podobné výsledky získali také autoři Chen et al. z experimentu na myších, exponovaných SWCNT (dávky 0,05, 0,5 a 2,5 mg/kg/den) po dobu 7 dní. SWCNT indukovaly zánětlivou odpověď, doprovázenou nárůstem hladin prozánětlivých cytokinů IL-1 β , IL-6 a TNF- α a zvýšenou střevní permeabilitou. Byly rovněž zjištěny změny složení střevního mikrobiomu. SWCNT způsobily posun od *Firmicutes* k *Bacteroidetes* a zvýšily počty bakterií podporujících zánětlivé pochody ve střevě *Alistipes uncultured bacterium* a *Lachnospiraceae bacterium A4*. Je zřejmé, že poškození střeva SWCNT je spojeno s interakcí SWCNT s bakteriemi střevního traktu a s následným spuštěním reakcí „metabolického zánětu“.³⁰

Změny ve složení mikrobioty, popisované v podkapitole *in vitro* studií, byly pozorovány také v některých *in vivo* studiích. Například Zheng et al. exponovali sladkovodní ryby *Danio rerio* (zebrafish, dánio pruhované) grafenu, GO a rGO po dobu 21 dní. Přítomnost CNM zvyšovala ve střevech počty rodů kmene *Fusobacteria* a rody *Cetobacterium* a *Lactobacillus*. Zároveň poklesl počet zástupců kmene *Firmicutes* a rodu *Pseudomonas* ze skupiny *Gammaproteobacteria*. Vzorky střevní tkáň vykazovaly známky zvýšené úrovně oxidačního stresu a poškození buněk (vakuolizace, vyšší počty pohárkových buněk a narušení mezibuněčných spojů).³¹

Nutno doplnit, že CNM mohou, vedle přímého poškození střeva, indukovat také exacerbaci již existujícího střevního onemocnění. V experimentu na myších s kolitidou podávali Gao et al. po dobu 8 dní GO v dávce 60 mg/kg. Expozice GO posílila zánětlivou aktivitu ve střevě (zvýšila infiltraci střeva zánětlivými buňkami) a touto cestou významně zhoršila klinický průběh kolitidy.¹⁶

Řada *in vivo* studií byla věnována hepatotoxicitě CNM. Například Ji et al. exponovali myši MWCNT funkcionalizovaným (oxidovaným) kyselinou (O-MWCNT) a MWCNT dispergovaným Tweenem-80 (T-MWCNT) po dobu 15 a 60 dnů. Obě expozice měly za následek závažné poškození jater (záněty, nekrózy, poškození mitochondrií a buněčnou lýzu). Pozorována byla rovněž zvýšená exprese GPCR (*G protein-coupled receptors*), genů podílejících se na syntéze cholesterolu a patřících do metabolických cest enzymu p450 (vyšší míru poškození indukovaly T-MWCNT).³² Poškození jater potvrdili také Adedara et al., kteří intraperitoneálně exponovali potkany nízkým dávkám MWCNT. Poškození jater se manifestovalo zvýšením sérových hladin AST, ALT, alkalické fosfatázy (ALP) a γ -glutamyltransferázy (GGT). Rovněž bylo pozorováno snížení aktivit vybraných antioxidačních enzymů (superoxiddismutázy a glutathion-S-transferázy). Přítomnost oxidačního stresu potvrdila zvýšená míra peroxidace lipidů. Autoři se domnívají, že poškození jater je možné přičítat indukci zánětu se zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů a enzymů (IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX2 a iNOS).³³

Poškození hepatocytů (a celé jaterní tkáň) CNM by nemělo být spojováno pouze s nárůstem hladiny oxidačního stresu a s rozvojem zánětu. CNM mají potenciál měnit i metabolické funkce hepatocytů. V *in vitro* studiích bylo ukázáno, že CNM indukují kumulaci lipidů v hepatocytech a mohou stát za rozvojem hepatosteatózy. Xu et al. ověřovali tento jev také v experimentech *in vivo*, ve kterých potkanům s navozenou nealkoholickou hepatosteatózou aplikovali intravenózně MWCNT (50, 100, 200 μ g/kg). Aplikace významně zhoršila stav jater, při kterém došlo k rozvoji chronické hepatitidy, doprovázené oxidačním stresem, kumulací lipidů v játrech a deplecí glutathionu.³⁴

Výše uvedené studie (zaměřené na toxicitu CNM vůči střevu) naznačují, že CNM neovlivňují pouze rodičovský organismus, ale i vývoj jejich potomků. Ve studii autorů Zhanga et al. byly myší samci i samice intratracheálně exponovány MWCNT (15 mg/kg / 1 \times týdně po dobu 13 týdnů) a byl hodnocen vliv této expozice na jaterní lipidový metabolismus jejich potomků. Mláďata myší, která byla exponována MWCNT, vykazovala (v porovnání s kontrolami) významně nižší váhu, histologické změny na jaterním parenchymu a zvýšenou expresi genů, které se podílejí na syntéze lipidů v játrech (posledně uvedený nález vede ke kumulaci tuků a k narušení jaterních funkcí).³⁵

Hepatotoxické účinky byly prokázány i u SWCNT. Principi et al. popisují kumulaci a persistenci SWCNT v jaterní tkáni po jejich intravenózní aplikaci myším (0,16, 1,6 nebo 6,4 mg/kg). Agregáty CNM byly v tkáni detekovatelné již za 24 hodin po expozici a maximální kumulace bylo dosaženo po třech týdnech. Agregáty se nacházely v cytoplasmě i v extracelulární matrix. Jejich nejvýraznější kumulace byla zjištěna v blízkosti Kupfferových

buněk, což naznačuje, že SWCNT mohou být těmito buňkami fagocytovány. Zvýšená aktivity rezidentních imunitních a jaterních buněk vedla k rozvoji zánětu, infiltraci jaterní tkáně periferními imunitními buňkami a k poškození hepatocytů (důkazem poškození byly zvýšené sérové hladiny AST, ALT a bilirubinu). V průběhu následujících tří týdnů hladiny AST a ALT postupně klesaly, ale hodnoty bilirubinu byly zvýšené minimálně čtyři měsíce po aplikaci nejvyšší dávky.³⁶

Zdá se, že hepatotoxický potenciál mají i CNM odvozené od grafenu. Ve studii Zhanga et al., provedené na potkanech, byly intravenózně aplikovány tři formy nanočástic GO (malé GO 50–200 nm, střední GO 200–500 nm a velké GO 500–2000 nm) v dávce 5 mg/kg. Všechny tři formy GO indukovaly expresi hepatocytárního IL-6 a zvyšovaly hladinu oxidačního stresu (nejvýraznější změny byly pozorovány u velké formy GO). Kromě hepatocytů aktivoval GO také makrofágy, což zvýšilo produkci prozánětlivých cytokinů IL-1 β a TNF- α .³⁷ K podobným závěrům došli i další dva kolektivy. Anita Patlolla, Jonathan Randolph a Paul Tchounwou exponovali pět dní orálně potkany GO v dávkách 20 a 40 mg/kg/den. Za 24 hodin od poslední dávky odebrali vzorky krve a jater. Byla zjištěna zvýšená úroveň oxidačního stresu a na dávce závislá funkční a morfologická poškození. Druhá skupina vědců uvedla, že expozice GO (0,4, 2,0 a 10,0 mg/kg / 15 dávek v průběhu 30 dní) významně zvýšila míru oxidačního stresu a míru poškození jater, což bylo doprovázené významným nárůstem hladin jaterních enzymů AST, ALT a ALP.^{38,39}

Funkční a morfologické změny jaterní tkáně bývají provázány také změnami v transkriptomu. Poulsen et al. ve své studii vystavili myši intratracheální expozici GO a rGO (v dávkách 18, 54 a 162 μ g/myš). Z výsledků vyplývá, že exprese genů v jaterní tkáni byla významněji ovlivňována expozicí GO. Vyšší dávky GO i rGO aktivovaly geny, které jsou součástí signálních drah pro regulaci syntézy lipidů a homeostázy (včetně homeostázy cholesterolu). Změny v expresi nukleárních receptorů transkripčních faktorů LXR/RXR napovídají, že vlivem expozice došlo ke zvýšení metabolismu a biosyntézy cholesterolu, zatímco míra lipogeneze a transportu cholesterolu byly omezeny.⁴⁰

Vedle prokazatelné střevní a jaterní toxicity některých CNM je na druhou stranu nutno zmínit také jejich protektivní účinky, reprezentované především zástupci z řady fullerenu. Organová toxicita fullerenu je nejen velmi nízká až zanedbatelná, ale naopak existují důkazy o tom, že expozice fullerenu podporuje regeneraci a normální fyziologický stav tkání (včetně tkání střev a jater). Ve studii autorů Takahashi et al. byli potkani orálně exponováni fullerenem (C₆₀) v dávkách 1, 10, 100 a 1000 mg/kg/den po dobu 29 dní. V následujících 14 dnech nebyly u žádné z dávek pozorovány patologické organové změny a nebyla pozorována ani organová kumulace. Jedinou pozorovatelnou změnou byl nevýznamný nárůst hmotnosti jater. Zvířata exponovaná nejvyšší dávkou měla černou stolici a stopy fullerenu byly nalezeny v žaludku a v tlustém střevě.⁴¹ Protektivní účinek fullerenu (C₆₀) popsali například Elshater et al. V jejich studii byl potkanům podáván hepatotoxický cyklofosfamid, přičemž jedna ze skupin dostávala navíc také fulleren C₆₀ (4 mg/kg/denně po dobu 10 dní). U těchto potkanů (ve srovnání s potkany, kteří dostávali pouze cyklofosfamid) došlo k normalizaci krevního obrazu (erytrocytů, trombocytů i leukocytů), neklesla hladina hemoglobinu a byly nalezeny nižší hladiny ALT, AST, ALP a oxidačního stresu.⁴²

Z dalších živočišných druhů, které byly využity k monitorování účinků CNM, je možné zmínit například kachnu domácí. Al-Badri et al. se pokusili o odhad hepatotoxických účinků v oblasti, jejíž prostředí bylo kontaminováno CNM. Zde žijící kachny domácí tak byly kontinuálně vystaveny expozici ultrajemných sazí (*carbon black*) a MWCNT. Z výsledků vyplývá,

že játra kachen vykazovala zřetelné známky poškození. Došlo k dilataci sinusoidů, kongesci a k zánětu. Autoři se domnívají, že k poškození jater může docházet i u ostatních zde žijících živočichů, včetně exponovaných osob.⁴³ Vzhledem k tomu, že se CNM mohou dostávat i do vodního prostředí, jsou významné studie s vodními živočichy. V jedné studii Chernick et al. testovali toxicitu MWCNT na rybách *Oryzias latipes* (medaka japonská). Ryby byly exponovány orálně v sedmi dávkách během 16 dní. Mezi nálezy patří především poškození jater a žlučových cest. Histologická analýza odhalila otoky drsného endoplazmatického retikula, zvýšenou lysozomální aktivitu hepatocytů a otoky v intrahepatických žlučových cestách.⁴⁴

5.3 ZÁVĚR

Gastrointestinální trakt je jednou se vstupních bran CNM do organismu, kam mohou pronikat s potravou, tekutinami, léky atd. Skrze něj pak mohou přestupovat do tkání a krevního oběhu, kde, jak jsme již popsali, mohou působit i toxicky. Toxicita byla prokázána také vůči buňkám gastrointestinálního traktu, a to jak *in vitro*, tak *in vivo*. Jak se ukazuje, toxicky působí hlavně MWCNT, SWNCT, grafen, GO a rGO. Mohou poškodit nejen střevní sliznici, ale také játra. Často se jedná o poškození zprostředkované indukci chronického zánětu a oxidačního stresu. Alarmující je, že některé studie dokládají také mezigenerační toxicitu.

5.4 LITERATURA

1. Sohal IS, O'Fallon KS, Gaines P, Demokritou P, Bello D. Ingested Engineered Nanomaterials: State of Science in Nanotoxicity Testing and Future Research Needs. *Part Fibre Toxicol.* 2018;15(1):1–31. doi:10.1186/S12989-018-0265-1.
2. Masyutin A, Erokhina M, Sychevskaya K et al. Multi-Walled Carbon Nanotubes: Biodegradation by Gastric Agents in Vitro and Effect on Murine Intestinal System. *MS&E.* 2015;98(1):012008. doi:10.1088/1757-899X/98/1/012008.
3. Guarnieri D, Sánchez-Moreno P, Del Rio Castillo AE et al. Biotransformation and Biological Interaction of Graphene and Graphene Oxide During Simulated Oral Ingestion. *Small.* 2018;14(24):1800227. doi:10.1002/sml.201800227.
4. Lu K, Dong S, Xia T, Mao L. Kupffer Cells Degrade ¹⁴C-Labeled Few-Layer Graphene to ¹⁴CO₂ in Liver Through Erythrophagocytosis. *ACS Nano.* 2021;15(1):396–409. doi:10.1021/acsnano.0c07452.
5. Rana SVS. A Comprehensive Assessment of Hepatotoxicity Induced by Engineered Nanoparticles: A Review. *J Toxicol Risk Assess.* 2020;6(2):035. doi:10.23937/2572-4061.1510035.
6. Gustafson HH, Holt-Casper D, Grainger DW, Ghandehari H. Nanoparticle Uptake: The Phagocyte Problem. *Nano Today.* 2015;10(4):487–510. doi:10.1016/j.nantod.2015.06.006.
7. Zhang YN, Poon W, Tavares AJ, McGilvray ID, Chan WCW. Nanoparticle–Liver Interactions: Cellular Uptake and Hepatobiliary Elimination. *J Control Release.* 2016;240:332–348. doi:10.1016/J.JCONREL.2016.01.020.
8. Bartucci R, Paramanandana A, Boersma YL, Olinga P, Salvati A. Comparative Study of Nanoparticle Uptake and Impact in Murine Lung, Liver and Kidney Tissue Slices. *Nanotoxicology.* 2020;14(6):847–865. doi:10.1080/17435390.2020.1771785.
9. Bartneck M, Warzecha KT, Tacke F. Therapeutic Targeting of Liver Inflammation and Fibrosis by Nanomedicine. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(6):364–376. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.02.

10. Kodavanti T, Tennant A, Hughes M. Toxicity of Multi-walled Carbon Nanotubes in Rat and Human Intestinal Cell Models. Presented at: Society of Toxicology Annual Meeting; March 15–19, 2020; Anaheim, CA. Poster. doi:10.23645/epacomptox.19104815.
11. Heshmati M, Hajibabae S, Barikrow N. Genotoxicity and Cytotoxicity Assessment of Graphene Oxide Nanosheets on HT29 Cells. *J Kermanshah Univ Med Sci.* 2018;22(1): e69641. doi:10.5812/jkums.69641.
12. Domenech J, Hernández A, Demir E, Marcos R, Cortés C. Interactions of Graphene Oxide and Graphene Nanoplatelets with the In Vitro Caco-2/HT29 Model of Intestinal Barrier. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–15. doi:10.1038/s41598-020-59755-0.
13. Cebadero-Domínguez O, Ferrández-Gómez B, Sánchez-Ballester S, Moreno J, Jos A, Cameán AM. In Vitro Toxicity Evaluation of Graphene Oxide and Reduced Graphene Oxide on Caco-2 Cells. *Toxicol Rep.* 2022;9:1130–1138. doi:10.1016/J.TOXREP.2022.05.010.
14. Feng W, Wang J, Li B et al. Graphene Oxide Leads to Mitochondrial-Dependent Apoptosis by Activating ROS-p53-mPTP Pathway in Intestinal Cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;146:106206. doi:10.1016/J.BIOCEL.2022.106206.
15. Garriga R, Herrero-Contiente T, Palos M et al. Toxicity of Carbon Nanomaterials and Their Potential Application as Drug Delivery Systems: In Vitro Studies in Caco-2 and MCF-7 Cell Lines. *Nanomaterials.* 2020;10(8):1–21. doi:10.3390/nano10081617.
16. Gao Y, Xu A, Shen Q, Xie Y, Liu S, Wang X. Graphene Oxide Aggravated Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis Through Intestinal Epithelial Cells Autophagy Dysfunction. *J Toxicol Sci.* 2021;46(1):43–55. doi:10.2131/jts.46.43.
17. Tilton SC, Karin NJ, Tolic A et al. Three Human Cell Types Respond to Multi-Walled Carbon Nanotubes and Titanium Dioxide Nanobelts with Cell-Specific Transcriptomic and Proteomic Expression Patterns. *Nanotoxicology.* 2014;8(5):533–548. doi:10.3109/17435390.2013.803624.
18. Lai X, Yost BLB, Clack JW et al. Protein Expression Profiles of Intestinal Epithelial Co-Cultures: Effect of Functionalised Carbon Nanotube Exposure. *Int J Biomed Nanoscience Nanotechnol.* 2013;3(1-2):127–162. doi:10.1504/ijbnn.2013.054508.
19. Bantun F, Singh R, Alkhanani MF et al. Gut Microbiome Interactions with Graphene Based Nanomaterials: Challenges and Opportunities. *Sci Total Environ.* 2022;830:154789. doi:10.1016/J.SCITOTENV.2022.154789.
20. Lahiani MH, Gokulan K, Williams K, Khare S. Impact of Pristine Graphene on Intestinal Microbiota Assessed Using a Bioreactor-Rotary Cell Culture System. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(29):25708–25719. doi:10.1021/acsami.9b07635.
21. Couvillion SP, Danczak RE, Cao X et al. Graphene Oxide Exposure Alters Gut Microbial Community Composition and Metabolism in an In Vitro Human Model. *NanoImpact.* 2023;30:100463. doi:10.1016/J.IMPACT.2023.100463.
22. Chen H, Wang B, Gao D et al. Broad-Spectrum Antibacterial Activity of Carbon Nanotubes to Human Gut Bacteria. *Small.* 2013;9(16):2735–2746. doi:10.1002/sml.201202792.
23. Loutfy SA, Salaheldin TA, Ramadan MA, Farroh KY, Abdallah ZF, Youssef T. Synthesis, Characterization and Cytotoxic Evaluation of Graphene Oxide Nanosheets: In Vitro Liver Cancer Model. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(4):955. doi:10.22034/APJCP.2017.18.4.955.
24. Kalman J, Torrent F, Navas JM. Cytotoxicity of Three Graphene-Related Materials in Rainbow Trout Primary Hepatocytes Is Not Associated to Cellular Internalization. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;231:113227. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113227.
25. Uribe-Calderon JA, Poot-Bote CG, Cervantes-Uc JM, Pacheco-Pantoja EL, Echevarría-Machado I, Rodríguez-Fuentes N. Physicochemical and Biological Characterization of Oxidized Multi-Walled Carbon Nanotubes on HepG2 Liver Cells. *J Nanopart Res.* 2022;24(7):1–19. doi:10.1007/s11051-022-05489-1.

26. Zhao C, Zhou Y, Liu L et al. Lipid Accumulation in Multi-Walled Carbon Nanotube-Exposed HepG2 Cells: Possible Role of Lipophagy Pathway. *Food Chem Toxicol.* 2018;121:65–71. doi:10.1016/J.FCT.2018.08.033.
27. Piret JP, Vankoningsloo S, Noël F et al. Inflammation Response at the Transcriptional Level of HepG2 Cells Induced by Multi-Walled Carbon Nanotubes. *J Phys Conf Ser.* 2011;304:012040. doi:10.1088/1742-6596/304/1/012040
28. Fu C, Liu T, Li L, Liu H, Liang Q, Meng X. Effects of Graphene Oxide on the Development of Offspring Mice in Lactation Period. *Biomaterials.* 2015;40:23–31. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.11.014
29. Wu Q, Yin L, Li X, Tang M, Zhang T, Wang D. Contributions of Altered Permeability of Intestinal Barrier and Defecation Behavior to Toxicity Formation From Graphene Oxide in Nematode *Caenorhabditis Elegans*. *Nanoscale.* 2013;5(20):9934–9943. doi:10.1039/c3nr02084c
30. Chen H, Zhao R, Wang B et al. Acute Oral Administration of Single-Walled Carbon Nanotubes Increases Intestinal Permeability and Inflammatory Responses: Association With the Changes in Gut Microbiota in Mice. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(13):1701313. doi:10.1002/ADHM.201701313
31. Zheng M, Lu J, Lin G, Su H, Sun J, Luan T. Dysbiosis of Gut Microbiota by Dietary Exposure of Three Graphene-Family Materials in Zebrafish (*Danio Rerio*). *Environ Pollut.* 2019;254:112969. doi:10.1016/j.envpol.2019.112969
32. Ji Z, Zhang D, Li L et al. The Hepatotoxicity of Multi-Walled Carbon Nanotubes in Mice. *Nanotechnology.* 2009;20(44):445101. doi:10.1088/0957-4484/20/44/445101
33. Adedara IA, Anao OO, Forcados GE et al. Low Doses of Multi-Walled Carbon Nanotubes Elicit Hepatotoxicity in Rats With Markers of Oxidative Stress and Induction of Pro-Inflammatory Cytokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):3167–3173. doi:10.1016/j.bbrc.2018.08.112
34. Xu YY, Ge J, Zhang MH et al. Intravenous Administration of Multiwalled Carbon Nanotubes Aggravates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis in Sprague Dawley Rats. *Int J Toxicol.* 2016;35(6):634–643. doi:10.1177/1091581816653363
35. Zhang HY, Chen RL, Shao Y, Wang HL, Liu ZG. Effects of Exposure of Adult Mice to Multi-Walled Carbon Nanotubes on the Liver Lipid Metabolism of Their Offspring. *Toxicol Res.* 2018;7(5):809–816. doi:10.1039/c8tx00032h
36. Principi E, Girardello R, Bruno A et al. Systemic Distribution of Single-Walled Carbon Nanotubes in a Novel Model: Alteration of Biochemical Parameters, Metabolic Functions, Liver Accumulation, and Inflammation In Vivo. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:4299–4316. doi:10.2147/IJN.S109950
37. Zhang Y, Ma C, Wang Z et al. Large-Sized Graphene Oxide Synergistically Enhances Parenchymal Hepatocyte IL-6 Expression Monitored by Dynamic Imaging. *Nanoscale.* 2020;12(15):8147–8158. doi:10.1039/C9NR10713D
38. Patlolla AK, Rondalphi J, Tchounwou PB. Biochemical and Histopathological Evaluation of Graphene Oxide in Sprague-Dawley Rats. *Austin J Environ Toxicol.* 2017;3(1):1021.
39. Nirmal NK, Awasthi KK, John PJ. Hepatotoxicity of Graphene Oxide in Wistar Rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;28(34):46367–46376. doi:10.1007/S11356-020-09953-0
40. Poulsen SS, Bengtson S, Williams A et al. A Transcriptomic Overview of Lung and Liver Changes One Day After Pulmonary Exposure to Graphene and Graphene Oxide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021;410:115343. doi:10.1016/j.taap.2020.115343
41. Takahashi M, Kato H, Doi Y et al. Sub-Acute Oral Toxicity Study With Fullerene C60 in Rats. *J Toxicol Sci.* 2012;37(2):353–361. doi:10.2131/jts.37.353
42. Elshater AEA, Haridy MAM, Salman MMA, Fayyad AS, Hammad S. Fullerene C60 Nanoparticles Ameliorated Cyclophosphamide-Induced Acute Hepatotoxicity in Rats. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:53–59. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.134

43. Al-Badri AM, Bargooth AF, Al-Jebori JG, Zegyer EAK. Identification of Carbon Nanotube Particles in Liver Tissue and Its Effects on Apoptosis of Birds Exposed to Air Pollution. *Vet World*. 2019;12(9):1372–1377. doi:10.14202/vetworld.2019.1372-1377
44. Chernick M, Kennedy A, Thomas T et al. Impacts of Ingested MWCNT-Embedded Nanocomposites in Japanese Medaka (*Oryzias Latipes*). *Nanotoxicology*. 2021;15(10):1403–1422. doi:10.1080/17435390.2022.2028919

ZKRATKY

| | |
|-----------------|---|
| 16HBE | lidská bronchiální epiteliální buněčná linie (<i>human bronchial epithelial cells</i>) |
| 3HFWC | hyper-harmonizovaný vodní komplex hydroxylovaného fullerenu C ₆₀ |
| 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 ₆₀ | 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 nanovlákna (<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 nanotrubicce (<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 ₅₀ | 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 | několikvrstvý grafen oxid (<i>few-layer graphene oxide</i>) |
| FN1 | fibronektin |
| FSF1 | fibroblasty z kůže lidského obličeje |
| FSH | folikuly stimulující hormon |
| FTT | fototermální terapie |
| GGT | γ -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- κ 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 β (<i>transforming growth factor β</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 |