

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Vojtěch Buchta

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Využití nanotechnologií v radiční onkologii

Bakalářská práce

2023

Vojtěch Buchta

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Vojtěch Buchta**
Osobní číslo: **Z19035**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Využití nanotechnologií v radiační onkologii**
Téma práce anglicky: **Nanotechnologies and radiation oncology**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace průzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- ABDEL-MAGEED, H. M. et al., 2021. Nanoparticles in nanomedicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities. *J Microencapsul* [online]. London [England] ; Philadelphia : Taylor & Francis, c1984-, 38(6), 414-436. ISSN: 1464-5246. DOI: 10.1080/02652048.2021.1942275
- BAYDA, S. et al., 2019. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, c1995-, 25(1), 112. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules25010112.
- CHEN, Y. et al., 2020. Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine* [online]. Auckland : DOVE Medical Press, 15, 9407-9430. ISSN: 1178-2013. DOI: 10.2147/IJN.S272902
- PETERS, M. D. J. et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth* [online]. [Philadelphia, PA] : Wolters Kluwer, [2020]-, 18(10), 2119-2126. ISSN 2689-8381. DOI:10.11124/JBIES-20-00167
- ŠLAMPA, P. et al., 2021. *Radiační onkologie, Pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: © Maxdorf s.r.o. 772 s. ISBN 978-80-7345-674-0.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **15. června 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **14. srpna 2023**

doc. RNDr. ThLic. Karel Sládek, Ph.D., MBA v.r.
děkan

LS.

Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. června 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem „Využití nanotechnologií v radiační onkologii“ jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích, dne 14.8. 2023.

Vojtěch Buchta v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěl poděkovat Mgr. Anně Lierové, Ph.D., za její cenné rady, ochotu a čas, který mi věnovala během psaní této bakalářské práce. Za podporu během studia bych chtěl poděkovat mé rodině.

ANOTACE

Bakalářská práce je zpracována jako rešerše dostupných informací o nanotechnologiích a jejich využití v radiační onkologii. V teoretické části se sumarizují informace o nanotechnologiích, nanočásticích, jejich historii a využití v terapii. Výzkumná část se skládá ze souhrnné analýzy dostupných studií, dedikované laboratorním experimentům na zvířatech, o zlatých nanočásticích a jejich potenciálu být radiačními radiosenzibilizátory.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nanotechnologie, nanočástice, radiační onkologie, pokusy na zvířatech, zlaté nanočástice, radiosenzibilizátory.

NANOTECHNOLOGIES AND RADIATION ONCOLOGY

ANNOTATION

The bachelor thesis is processed as research of existing information on nanotechnologies and their use in radiation oncology. In the theoretical part is summarized information about nanotechnologies, nanoparticles, their history, and their use in therapy. The research part consists of a summary analysis of available studies and dedicated laboratory experiments on animals using gold nanoparticles and their potential to be radiation radiosensitizers.

KEYWORDS

Nanotechnology, nanoparticles, radiation oncology, animal experiments, gold nanoparticles, radiosensitizers.

OBSAH

Úvod.....	12
Cíle a metody práce	14
1.1 Cíl práce	14
1.2 Metody k dosažení cíle.....	14
TEORETICKÁ ČÁST	15
1 NANOTECHNOLOGIE, NANOČÁSTICE A NANOMEDICÍNA	15
2 NANOČÁSTICE V ONKOLOGII.....	20
2.1 Možnosti nanočástic v chemoterapií.....	21
2.1.1 Zlepšení chemoterapeutických možností.....	22
2.1.2 Výhody nanočástic v systémech podávání léčiv.....	24
2.2 Možnosti využití nanočástic jako radiosenzibilizátory před radioterapií	26
2.3 Nanoteranostika.....	27
3 POTENCIÁL NANOČÁSTIC V RADIAČNÍ TERAPII.....	29
3.1 Gadoliniové nanočástice	31
3.2 Hafniové nanočástice	32
3.3 Bismutové nanočástice.....	34
3.4 Tantalové nanočástice	34
3.5 Nanočástice oxidu ceričitého	35
3.6 Nanočástice oxidu titaničitého	35
3.7 Zlaté nanočástice	35
4 VÝZKUMNÁ ČÁST	37
5 POTENCIÁL ZLATÝCH NANOČÁSTIC JAKO RADIOSENZIBILIZÁTORŮ.....	41
5.1 Zlaté nanočástice bez povrchové úpravy	41
5.2 Povrchově modifikované zlaté nanočástice	49
5.3 Kombinované AuNP	68
6 DISKUZE	84

7	Závěr	88
8	Použitá literatura	89

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek č. 1: Richard P. Feynman (Caltech.edu, 2018).....	15
Obrázek č. 2: Robert A. Freitas Jr. (SciTechnol, 2018).....	17
Obrázek č. 3: Přehled používaných nanočástic (převzato a upraveno z: Germain et al., 2020)	18
Obrázek č. 4: Proces pasivního cílení (převzato a upraveno z: Shameera et al., 2021).	23
Obrázek č.5: Schéma aktivního cílení ligand / receptor (převzato a upraveno z: Shameera et al., 2021).	24
Obrázek č. 6: Konvenční nanoteranostika (převzato a upraveno z: Chen et al., 2017).....	28
Obrázek č.7: Prisma flow-chart pro vyhledávání článků (převzato a upraveno z: Haddaway et al., 2022,).	39
Tabulka č. 1: Přehled výhod a nevýhod nanonosičů (převzato a upraveno z: Lamberti et al., 2014)	19
Tabulka č. 2: Přehled nanosystémů k léčbě onkologických onemocnění (převzato a upraveno z: Pathak, 2019).	24
Tabulka č. 3: Přehled kombinovaných NPs k překonání MDR (Převzato a upraveno z: Mir et al., 2022).	26
Tabulka č.4: PCC vzorec.	37
Tabulka č. 5: Studie zaobírající se vlastnostmi čistých neupravených AuNPs.	48
Tabulka č. 6: Studie zaobírajíce se vlastnostmi povrchově modifikovaných AuNPs.	65
Tabulka č. 7: Studie zaobírajíce se vlastnostmi kombinovanými AuNPs.	81

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AuNPS	Zlaté nanočástice (Gold nanoparticles)
BSA	Hovězí sérový albumin (Bovine serum albumine)
CT	Výpočetní tomografie (Computed tomography)
DOX	Doxorubicin
EpCAM	Molekula adhézie epitelových buněk (Epithelial cell adhesion molecule)
EPR	Propustnost retenčního efektu (Enhanced Permeability and Retention)
FA	Kyselina listová (folic acid)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
IGRT	Radioterapie řízená obrazem (Image Guided Radiotherapy)
IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
IZ	Ionizující záření
MDR	Mnohočetná léková rezistence (Multiple Drug Resistance)
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
NPs	Nanočástice (Nanoparticles)
pAuNTs	Zlaté nanotrojúhelníky
PEG	Polyethylenglykol
PET	Pozitronová emisní tomografie
PNBys	nanobipyramidy
PTT	fototermální terapie (photothermal therapy)
ROS	Reaktivní druhy kyslíku (Reactive Oxygen Species)

RT	Radioterapie
SBRT	Stereotaktická ablativní radioterapie (Stereotactic Body Radiotherapy)
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single-Photon Emission Computed Tomography)
UZ	Ultrazvuk
VMAT	Volumetrická modulovaná oblouková radioterapie ((Volumetric Modulated Arc Therapy)

ÚVOD

Každým rokem se svět, co se týče technologií, neustále mění. Technologie a průmysl se vyvíjí v mnoha odvětvích, od textilního průmyslu přes těžký až po medicínu. V medicíně neustále vznikají nové studie a objevují se další poznatky o nemocech, jejich léčbě, dokonce i o lidském těle. Jednou z nejčastěji zkoumaných chorob je onemocnění rakovinou, a proto se vědci snaží vymýšlet diagnostické či terapeutické koncepty pro nové metody a přístroje, kterými by bylo možné tuto diagnózu překonat. Zároveň se snaží kombinovat všechny dostupné přírodní či syntetické látky pro výrobu nových léků nebo zdokonalení těch současných, a tím minimalizovat jejich současné nedostatky. Jedním z největších pokroků v průběhu posledních desetiletí bylo uplatnění nanočástic v poměrně novém lékařském oboru, který nese název nanomedicína. Nanočástice (NPs) jsou často rozdělovány na organické, anorganické aj. NPs se liší svými vlastnostmi, využitím a jejich chováním v živém organismu. Organické nanočástice, jako jsou například liposomy, se používají jak k detekci tumoru, tak i pro transport léků. Například anorganická nanočástice vyrobená ze zlata umožňuje kromě vyšší kvality obrazu při diagnostických vyšetřeních i využití při fototerminální terapii nebo radioterapii.

V důsledku nových poznatků v oblasti nanočástic je možné vyvíjet nové a zdokonalovat stávající metody jejich využití. Nanočástice byly do medicíny primárně zavedeny za účelem léčby mnohých onemocnění. V současnosti jsou nanočástice ve většině případů užívány hlavně k terapii nádorových onemocnění. Některé nanočásticové systémy, které byly schváleny příslušnými regulačními agenturami, mají nyní uplatnění i v klinické praxi. Z dostupných studií lze říci, že tyto formulace mají v porovnání s běžně používanými léky menší míru výskytu nežádoucích účinků na lidský organismus. Jelikož je jejich terapeutická účinnost stále omezena, tak se vědci stále snaží vyvíjet nové systémy s vyšší terapeutickou účinností. Klíčem tohoto vývoje je zdokonalit design systému pro transport léčiv díky přesné kontrole funkcí a vlastností materiálů.

Cílem této bakalářské práce je shrnout dosavadní možnosti léčby onkologických onemocnění s využitím nanočástic a současně popsat a porovnat výsledky experimentálních studií vykonaných na laboratorních zvířatech. Teoretická část práce shrnuje dosavadní dostupné informace o nanomedicíně, nanočásticích a jejich využití v léčbě nádorových onemocnění. Zároveň obsahuje přehled o nejčastěji využívaných nanočásticích a jejich vlastnostech v onkologii. Praktická část se skládá z popisu metodiky práce a ze sumarizace experimentálních terapií, které využívali zlaté nanočástice při radiosenzibilizaci nádorových buněk.

Nanočásticové terapie jsou na základě jejich modifikací následně rozděleny. Nakonec jsou popsány výsledky terapie ve spojitosti s testovacími modely.

CÍLE A METODY PRÁCE

1.1 Cíl práce

V rámci teoretické části představit nanotechnologie, jejich historii a využití, zrekapitulovat radiační onkologii a shrnout využití nanočástic v radioterapii. Pomocí rešeršně dostupných publikací zjistit uplatnění AuNPs jako radiosenzibilizátorů během radioterapie.

Dílčí cíle jsou:

1. Popsat vývoj nanomedicíny.
2. Sumarizovat nejčastěji používané nanočástice v onkologické léčbě.
3. Zjistit uplatnění zlatých nanočástic jako radiosenzibilizátorů během radioterapie.

1.2 Metody k dosažení cíle

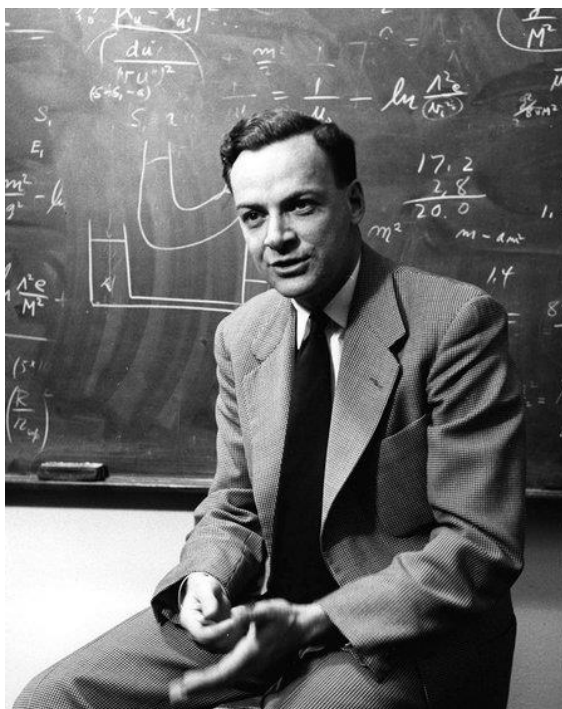
Metodika teoretické části spočívá ve vypracování přehledu dostupných informací o využití nanočástic v medicíně se zaměřením na léčbu onkologických onemocnění. Pro metodiku výzkumné části byla použita metoda scoping review, za účelem popsání uplatnění zlatých nanočástic jako radiosenzibilizátorů během radiační terapie.

TEORETICKÁ ČÁST

1 NANOTECHNOLOGIE, NANOČÁSTICE A NANOMEDICÍNA

Nanotechnologie je definována jako porozumění a ovládání hmoty v rozměrech mezi 1 – 100 nm, kde jedinečné jevy umožňují nové možnosti použití. V průběhu historie docházelo ke kontaktu člověka s nanočásticemi. Během průmyslové revoluce dramaticky vzrostl zájem o nanočástice. Koncept nanometru poprvé navrhl Richard Zsigmondy, nositel Nobelovy ceny za chemii z roku 1925. Pomocí mikroskopu charakterizoval tyto právě takto, protože je pozoroval pomocí mikroskopu. (Hulla et al., 2015).

Moderní nanotechnologie je považována za dítě Richarda Feynmana, nositele Nobelovy ceny za fyziku z roku 1965 (obrázek č.1). Během setkání Americké fyzikální společnosti v roce 1959 na Caltechu přednesl přednášku s názvem „Tam dole je spousta místa“ („There’s Plenty of Room at the Bottom“), ve které představil koncept manipulace s hmotou na atomové úrovni. Tato nová myšlenka demonstrovala nové způsoby myšlení a Feynmanovy hypotézy se postupem času potvrdily. Z těchto důvodů je považován za otce moderní nanotechnologie (Hulla et al., 2015; Bayda et al., 2020).



Obrázek č. 1: Richard P. Feynman (Caltech.edu, 2018).

V následujících dvou desetiletích technologie pokročila natolik, že se velké počítače dostali z hal na desky pracovních stolů. Vznikali nové mikroskopy pro studium nanoobjektů. Od počátku 90. let se úspěšně experimentuje s nanomateriály. O patnáct let později v roce 1974 vymyslel japonský vědec Norio Taniguchi název nanotechnologie, a tím dal jméno novému revolučnímu oboru (Pleskač, 2016).

Zlatá éra nanotechnologií začala v 80. letech, kdy H. Kroto, R. Smalley a R. Curl objevili fullereny. Tyto molekuly tvoří atomy uhlíku uspořádané do tvaru podobného kouli, elipse nebo trubice. Eric Drexler z Massachusettského technologického institutu použil myšlenky z Feynmanovy přednášky „There is Plenty of Room at the Bottom“ a Taniguchiho teorie nanotechnologie a v roce 1986 popsal v jeho knize s názvem česky: „Stroje stvoření: Nastávající éra nanotechnologií“ („Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology“) svoji myšlenku „assembleru“ v nanoměřítku, který by byl schopen tvořit své kopie a se přetvářet na jiné. Drexlerova vize nanotechnologie se často nazývá molekulární nanotechnologie. Vědní obor nanotechnologie pokročil po vývinu uhlíkových nanotrubic. Tyto trubice objevil japonský vědec S. Iijimou. (Drexler, 1986; Hulla et al., 2015)

Nanomedicína je Evropskou vědeckou nadací zkoumající nanomedicínu definována jako „obor využívající nástroje nano velikostí pro diagnostiku, prevenci a léčbu nemocí, za účelem získání většího porozumění základního komplexu patofyziologie onemocnění“ (Astruc, 2015). Pojem nanomedicína se poprvé objevil v roce 1999, kdy americký vědec Robert A. Freitas Jr. (obrázek č. 2), publikoval svoji práci s názvem česky: „Nanomedicína: Základní možnosti“ („Nanomedicine: Basic Capabilities“), který byl první z jeho dvou dílů, které tomuto tématu zasvětil (Freitas Jr., 1999).

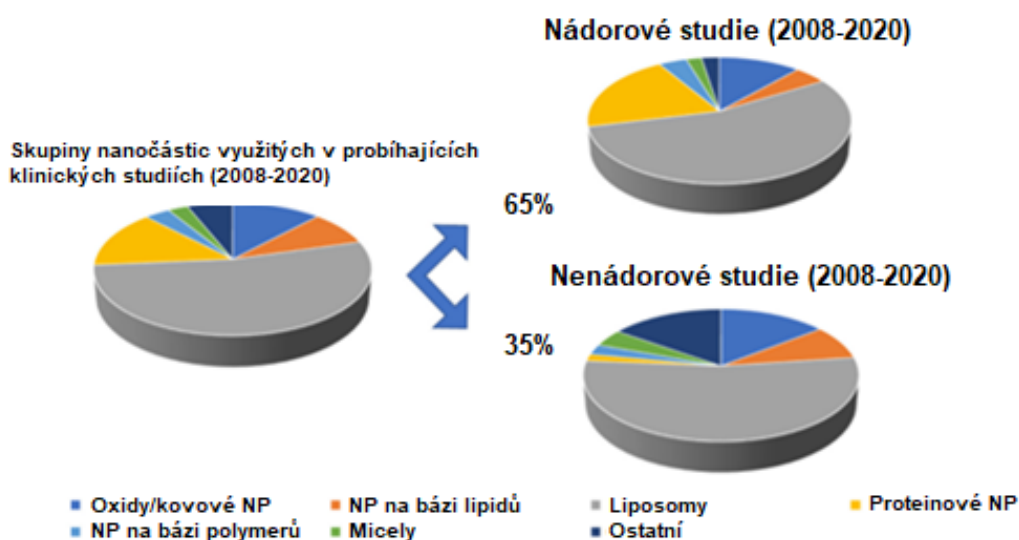


Obrázek č. 2: Robert A. Freitas Jr. (SciTechnol, 2018).

Nanomedicína je ještě mladý vědní obor existující pouze desítky let. V 90. letech 20. století se začaly využívat nanotechnologie v medicíně, lékařské technologii a farmakologii. Po vynálezu mikroskopu s vysokým rozlišením se tento obor v průběhu 20. století rozvinul současně v biologii, fyzice a chemii a byl příčinou rozvoje vědních disciplín, jako je mikroelektronika, biochemie a molekulární biologie. Pro nanomedicínu mají prvořadý význam znalosti nanobiotechnologie, které zkoumají nejen struktury a funkce buněk, ale i intracelulární a extracelulární procesy v buňce. Tento výzkum byl možným až na začátku 20. století, kdy se vynálezem inovativních mikroskopů otevřeli dveře do nanokosmu (Krukemeyer et al., 2015).

Nanomedicína je interdisciplinárním oborem, kde byla přijata konvergence mezi nanotechnologiemi, biotechnologiemi a informačními technologiemi. Přivedlo to mnoho bezvadných objevů ve vědách o živé přírodě, včetně rozsáhlých aplikací při podávání léků a in vivo terapeutik, diagnostických zařízení, biomarkerech, molekulárním zobrazování, regenerativní medicíně, teranostik (kombinace diagnostiky a léčby), implantovaných přístrojích a biosenzorech (Abdel-Mageed. et al., 2021).

Nanočástice jsou podle mezinárodních standardů ISO definovány jako částice, které ve třech rozměrech nepřesahují velikost 100 nm. Momentálně se využívá více než 50 nanomedicínských formulací schválené pro klinické použití. Tyto formulace jsou nejen užívané jako anestetika, ale i pro léčbu onkologických onemocnění. Použití NPs představuje novou oblast v moderní onkologii, a tím nabízí nové diagnostické a terapeutické možnosti. V závislosti na jejich specifických fyzikálně–chemických vlastnostech se NPs v onkologii užívají v lékařském zobrazování, vektorizaci léků a radiační senzibilizaci. Dále se využívají pro léčbu plísní, makulární degenerace a léčbu vzácných genetických onemocnění. Mezi nejznámější schválené nanočástice patří liposomy, koloidy železa, NPs s proteinovým základem, nanoemulze, nanokrystaly a NPs oxidu kovů (obrázek č.3) (Calugaru et al., 2015, Germain et al., 2020).



Obrázek č. 3: Přehled používaných nanočástic (převzato a upraveno z: Germain et al., 2020)

Terapeutické a diagnostické nanočástice se rozdělují zpravidla do anorganických a organických skupin. Anorganické nanočástice jsou nerosty nebo vytvořené sloučeniny, jako je zlato, oxid křemičitý, oxid železitý a tak dále. Tyto NPs jsou úspěšné v preklinických studiích pro různé aplikace např. intraoperační zobrazení, termickou ablací nádorů nebo zobrazování a léčbu anémie. V posledních letech jsou anorganické nanočástice kvůli jejich magnetizaci, optičnosti, stabilitě, inertnosti a schopnosti se snadno funkcionalizovat zájmovou skupinou pro jejich výzkum a využití. Na základě těchto vlastností jsou skvělou volbou pro diagnostické účely. Používají se při magnetické rezonanci (MRI), výpočetní tomografii (CT), pozitronové emisní tomografii (PET) a optoakustické tomografii. Zároveň jsou schopny detekce rakovinných biomarkerů nebo zacílit se na protilátky nádorových buněk. Dále se používají při imunologických testech, buněčném mapování a studiích in vivo. Zároveň mají nanočástice svoji terapeutickou roli, zejména ty zlaté, které slouží jako radiosensitizéry v radiační terapii nebo v kombinované terapii v onkologii. Organické nanočástice jsou vytvořené z živých buněk nebo jejich složek. Mezi organické nanočástice patří polymery (např. dendrimery), liposomy a micely, které vykazují značný úspěch v klinické praxi. V současnosti se vyvíjí pro široké spektrum užití, od vakcinace přes hemostázu až po dlouhotrvající depotní aplikační systémy. Současně slouží jako topické látky pro systémovou kožní aplikaci. Organické nanočástice jsou vynikající diagnostické a terapeutické látky kvůli jejich vztahu k živému organismu, a proto se skvěle hodí pro biozobrazování (např. fluorescenční zobrazení, PET zobrazení), transport léků a terapii. Všechny léky mají své výhody a nevýhody, a proto je o nanočástice takový zájem. NPs mají oproti ostatním látkám mnoho výhod. Nejjasnější výhodou nanočástic je jejich

velikost, a proto se mohou dostat do míst po celém organismu. Jejich největší nevýhodou je toxicita (tabulka č.1). Organické nanočástice mají ve srovnání s mnoha nitrožilně podávanými léky a biologickými přípravky vyšší účinnost a přínos. Jejich konstrukce je oproti jejich protějškům s volným léčivem navržena a formulována tak, aby zvýšila ochranu léčiv, řídila uvolňování léků, prodlužovala cirkulaci a zlepšovala schopnost léků se zacílit na nemocné tkáň. Anorganické nanočástice jsou spojeny se specifickými koloidními sestavami, které umožňují mnoho funkcí reagující na podněty. Anorganické NPs mají stejné výhody jako organické, a navíc těží ze svých fyzikálních a chemických vlastností společně s jejich funkcí reagovat na podněty, které jednotlivé léky a jiné molekuly nenabízí. Vzhledem k těmto výhodám mají nanočástice potenciál dramaticky změnit klinickou péči zdokonalením současných či zavedením nových terapií. NPs jsou díky svému potenciálu vhodné jako platformové aplikační systémy, které jsou schopny vyměňovat specifické konstrukční prvky ve formátu „plug-and-play“ pro léčbu dalších nebo jiných onemocnění (Anselmo et al., 2016; Giner-Casares et al., 2016; Khalisanni et al., 2020; Ming et al., 2021).

Tabulka č. 1: Přehled výhod a nevýhod nanonosičů (převzato a upraveno z: Lamberti et al., 2014)

Typy nosičů	Výhody	Nevýhody
Liposomy	Biokompatibilní Delší trvání cirkulace Amfifilní	Mohou spustit imunitní reakci
Uhlíkové nanočástice	Více funkcí Chemická modifikace Rozpusťné ve vodě a biokompatibilní	Toxicita
Polymerové micely	Efektivní nakládání Efektivní nosičský systém pro hydrofilické léky Biologicky rozložitelné, svévolné sestavení, biokompatibilní Potenciální cílení	Příležitostná cytotoxicita Potřeba povrchových modifikací
Dendrimery	Jednotnost velikosti, tvaru a délky větví Vyladěná farmakokinetika a biodistribuce Zvětšená povrchová oblast a nakládání Dosažené cílení	Komplexní syntetická cesta
Kovové nanočástice Zlaté nanoskořápky	Jednotnost velikosti, tvaru a délky větví Vyladěná farmakokinetika a biodistribuce Zvětšená povrchová oblast a nakládání Dosažené cílení	Toxicita

Nanočástice se neustále vylepšují, zkoumají se nové možnosti a mají širokou škálu využití v jakémkoliv vědeckém oboru. V posledních letech, a především v současnosti, se výzkum zaměřuje hlavně na nanočástice, které se dají využít ve zdravotnictví. Ze všech lékařských oborů se vědci především specializují na souhrnu nanočástic s ostatními látkami v onkologii.

2 NANOČÁSTICE V ONKOLOGII

Pojem onkologie je odvozen z řeckého slova *onkos* (krab) a řeckého *karkinos* (rak, nádor nebo rakovina). Jako první v roce 460 – 377 před naším letopočtem popsal nádor řecký lékař Hippokrates jako "dlouhé výběžky" podobající se račím nohám. Onkologie je obor medicíny, který se specializuje na diagnostiku a léčbu rakoviny, a dělí se na lékařskou, radiační a chirurgickou. Lékařská onkologie zahrnuje chemoterapii, hormonální terapii a další léky k léčbě rakoviny. V radiační onkologii radioterapie slouží k ozařováním tumorů a chirurgická léčba spočívá v operaci nebo v kombinaci s dalšími postupy. (linkos.cz, 2022; cancer.gov, 2022).

Radioterapie je jedna z primárně používaných léčebných strategií proti maligním i benigním onemocněním. Funguje na principu ionizující záření, kdy RTG paprsky procházející tělem pacienta, které se následně vstřebávají v nádorech. Používá se buď samostatně nebo v kombinaci s ostatními léčebnými postupy. Chirurgická a biologická léčba jsou dalšími typy onkologické terapie. Chirurgická léčba patří mezi konvenční léčebné metody. Ta narozdíl od chemoterapie a radioterapie způsobuje nejmenší možné poškození okolních tkání. Důvodem o rozhodnutí chirurgické léčby je fakt, že lze nádor odstranit bez rizika poškození okolní tkáně. Mezi chirurgickou léčbu patří nejen klasická operace, ale i radiační chirurgický nůž. Ten se dále dělí na stereotaktickou radiochirurgii (SRS), gama nůž a systém lineárních urychlovačů (Abbas et al., 2018). Biologická léčba je jedna z mála terapií, která by v budoucnu mohla přinést vítěznou strategii nad rakovinou. Cílem imunoterapie je vylepšit protinádorové imunitní reakce. Funguje na bázi přírodních mechanismů aktivující imunitní systém, který je schopen ničit rakovinné buňky. Imunoterapie je slibnou léčebnou strategií. Bohužel se nyní potýká s bezpečnostními problémy a účinností, kdy zabírá jen na určité pacienty (Riley et al., 2019). Z celého světa v roce 2018 podstoupilo chemoterapii přibližně 63 % pacientů z celkového množství onkologických případů. Chemoterapie je léčba založena na použití léků ke zničení rakovinných buněk. Jako pojem je vzpjata s německým chemikem Paulem Ehrlichem. Ten zkoumal léky proti infekčním onemocněním. Zároveň byl i prvním, kdo vyzkoušel a prozkoumal řadu chemikálií a jejich potenciální prospěch proti nemocem na zvířecích modelech (Amjad et al., 2023; Wilson et al., 2019). V následující podkapitole je upřesněno využití nanočástic při chemoterapeutických možnostech.

2.1 Možnosti nanočástic v chemoterapii

Chemoterapie se rozděluje podle tří hlavních klinických kritérií na primární, neoadjuvantní a adjuvantní. Primární se zaměřuje na těžká onemocnění rakoviny, pro které není možná efektivní léčba. Neoadjuvantní chemoterapie se specializuje na pacienty s předoperační distribucí onemocnění zabraňující požadovanou cytoredukci nebo na pacienty s vysokým operačním rizikem. Adjuvantní chemoterapie se používá jako sekundární metoda k primárním léčebným metodám. Nejčastěji se provádí po operaci a slouží k neutralizaci zbylých rakovinných buněk (Amjad et al., 2023; Anand et al., 2022; Coleman et al., 2020; Chu et al., 2018).

Chemoterapeutika jsou léky používající se při chemoterapii. Tyto léky můžeme podat perorálně, subkutánně, intravenózně, intramuskulárně a intratékálně. Rozdělují se do různých skupin. Na základě jejich mechanismu účinku je můžeme rozdělit na alkylační činidla, antimetabolity, antimikrotubulární činidla, antibiotika a smíšené. Mezi nejznámější chemoterapeutika patří například Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin a další. Cisplatin se používá u karcinomu močového měchýře, vaječnicků a varlat, Docetaxel při léčbě rakoviny prsu, plic a prostaty, Paclitaxel u karcinomu prsu, vaječnicků a plic a Doxorubicin se aplikuje k léčení rakoviny prsu, lymfomu a mnohočetného myelomu (Amjad et al., 2023; Anand et al., 2022; Coleman et al., 2020; Chu et al., 2018).

První, kdo přišel s myšlenkou využívat nanočástice v onkologii, byl v roce 1950 Horst Jatzkewitz, kdy vytvořil konjugát polymerického léku. Toho následovali Bangham a kolegové, kteří v 60. letech 20. století objevili liposomy. Scheffel a kolegové jako první vynalezly nanočástici na bázi albuminu, která tvořila základ pro paclitaxel vázaný albuminem (Abraxane). Ten byl v roce 2005 schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako lék pro léčbu karcinomu prsu. Abraxane byl nedávno schválen i pro léčbu rakoviny plic. Liposomální doxorubicin (Doxil) byl schválen FDA jako první liposomální chemoterapeutikum (Aslan et al., 2013).

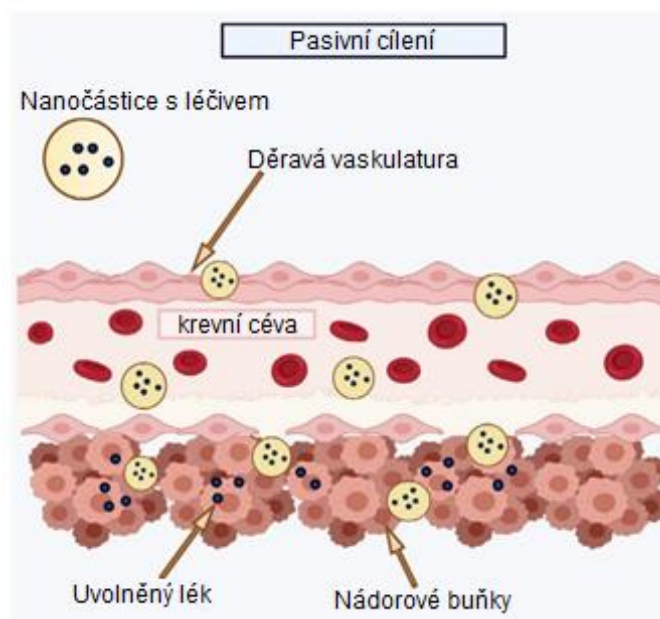
Největší předností nanočástic je jejich malá velikost v řádech nm. Jsou velikostně stejné jako mohutné biologické molekuly, jako jsou enzymy a receptory. Nanočástice menší než 50 nm mohou jednoduše vstoupit do intracelulárního prostoru buněk. NPs menší než 20 nm cirkulující tělem jsou schopny opustit prostor krevních cév. Díky této vlastnosti reagují snadno a mohou interagovat s biomolekulami jak na povrchu, tak i uvnitř buňky. NPs mají přístup po celém těle, a proto mají široký potenciál pro detekci onemocnění a současně NPs poskytují léčbu způsobu, které si dosud nikdo nedokázal představit (cancer.gov, 2017).

2.1.1 Zlepšení chemoterapeutických možností

Nanočástice nám dávají svými vlastnostmi možnost zdokonalovat diagnostické a terapeutické postupy. Můžeme je začlenit do kombinované terapie a využít je jako nosiče léků v léčbě rakoviny. Konvenční terapie je omezena špatnou specifíčností, která vede toxicitám. Tato překážka byla úspěšně překonána užitím nanomedicíny v cílené terapii. Tato metoda je zaměřena na inhibici určitých molekulárních nebo signálních drah či molekul, které mají rozhodující roli při inhibici nádoru. Nanočástice jsou nadměrně exprimovány v nádorech k dosažení buněčné smrti a vyvarují se vedlejším účinkům (Shameera et al., 2021).

Nanočástice se v cílené lékové terapii dělí na pasivní a aktivní. Nanonosiče jsou vybírány na základě jejich interakcí s okolními normálními buňkami a jejich schopnosti zvýšit terapeutickou účinnost. Těmito vlastnostmi nabízí ochranu účinku léčiva zapouzdřeného uvnitř, zvýšení rychlosti absorpce a distribuci léku v rakovinných buňkách. Současně NPs zabraňují možnost výskytu vedlejších účinků na zdravé okolní tkáň (Shameera et al., 2021; Yao et al., 2020).

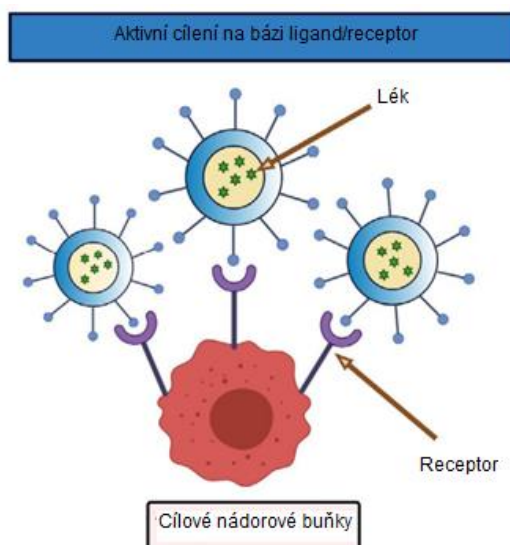
Pasivní cílení pracuje na principu vylepšené permeability a retenčního účinku (EPR), který poprvé v roce 1986 pozorovaly Y. Matsumura a H. Maeda. EPR efekt pracuje na principu neovaskularizace, která je zapříčiněna vysokou proliferací rakovinných buněk, kdy se vytvoří velké póry v cévní stěně. To oproti zdravým okolním cévám vede ke zhoršení permselectivity nádorových cév. Jelikož nádorové buňky potřebují pro jejich rychlou angiogenezi více živin, tak se makromolekuly, včetně nanočástic, hromadí uvnitř nádorové tkáně, protože unikají z krevních cév, které je zásobují. Nanočástice jsou zde zadržovány kvůli špatné lymfatické rakovinné drenáži, a tím mohou zevnitř nádorových buněk vypustit obsažený lék (obrázek č. 4). Vše záleží na velikosti nanočástic. Obvykle se používají nanočástice s velikostí 100–1000 nm kvůli jejich skvělé akumulaci v nádorové buňce. Podle mnoha studií jsou výhodnější malé nanočástice, poněvadž mají lepší penetraci a nepronikají do normálních cév. Naopak velké nanočástice mají větší pravděpodobnost, že je vycytá imunitní systém. Kromě EPR efektu závisí také na nádorovém mikroprostředí. Jeden z hlavních problémů pasivně cílené terapie je retikuloendotelový systém, který rychle čistí nanočástice, což ovlivňuje účinnost terapeutik stejně jako jejich bezpečnostní profil (Pathak, 2019, s. 125–143; Shameera et al., 2021; Yao et al., 2020).



Obrázek č. 4: Proces pasivního cílení (převzato a upraveno z: Shameera et al., 2021).

Aktivní cílená terapie je založena na konjugaci povrchu nanočástic ligandy nebo speciálními chemickými skupinami (obrázek č. 5). V závislosti na vybrané sloučenině se tyto konjugované NPs dostávají k molekulám určitých tumorů, které se exprimují jen na receptorech nádorových buněk, a proto odlišují zdravé okolní tkáně. Tato interakce způsobuje zprostředkovanou endocytózu, která má za následek uvolnění léčivých látek zapouzdřených uvnitř nanočástic. Existuje řada ligandů či speciálních chemických skupin, které se testují a aktivně využívají. Jsou to monoklonální látky, peptidy, aminokyseliny, aptamery, vitamíny, sacharidy, ale i polyethylen glykol (PEG) a další. Aktivní cílení je pro své vlastnosti vhodnou volbou pro přepravu makromolekulárních léčiv, jako jsou proteiny nebo malé interferující molekuly RNA. Mezi nejčastěji zaměřené a široce zkoumané receptory patří transferinové receptory, folátové receptory, glykoproteiny a receptory epidermálního růstového faktoru. Aktivní cílené systémy vykazují ve srovnání s těmi pasivně cílenými nebo se standardní léky značnou internalizaci léčiv, akumulaci a také specifickou k cíleným nádorovým buňkám, což z nich činí lepší látky pro cílenou terapii (Pathak, 2019, s. 95; Shameera et al., 2021; Tian et al., 2022; Yao et al., 2020).

Nanočástice, které jsou aktivně cílené, mají velký potenciál stát se optimální strategií pro přepravu léků. Nádorově cílené NPs se používají pro časnou diagnostiku, terapii, a dokonce i pro postterapeutické sledování. Aktivní cílení navíc umožnilo překonat řadu překážek, jako je obcházení hematoencefalické bariéry a multirezistence nádorů (Bazak et al., 2014).



Obrázek č.5: Schéma aktivního cílení ligand / receptor (převzato a upraveno z: Shameera et al., 2021).

2.1.2 Výhody nanočástic v systémech podávání léčiv

NPs užívané k léčbě onkologických onemocnění mají ve srovnání s klasickými terapeutickými postupy mnoho výhod. Mezi tyto výhody patří například překonání odolnosti vůči lékům, zvýšení rozpustnosti a specifikace léků ke snížení nežádoucích účinků. Několik nanočástic se vyvíjí jako terapeutické látky sdružené k chemoterapii, vysokoenergetické radioizotopy či další sloučeniny schopné elektromagnetické radiace ve formách fototermální a fotodynamické terapie (Liu et al., 2020). V současnosti máme k dispozici již některé schválené nanoformulace, které se používají (tabulka č.2). Tyto formulace vykazují značnou míru odezvy ve srovnání s lékem v jeho standardní formě.

Tabulka č. 2: Přehled nanosystémů k léčbě onkologických onemocnění (převzato a upraveno z: Pathak, 2019).

Název	Typ formulace	Bioaktivní sloučenina	Indikace
DaunoXome®	Liposomy bez PEG	Daunorubicin	Kaposiho sarkom
Myocet®	Liposomy bez PEG	Doxorubicin	Rakovina prsu
Onco TCS®	Liposomy bez PEG	Vincristine	non-Hodgkinův lymfom
Doxil®/ Caelyx®	Liposomy s PEG	Doxorubicin	Rakovina prsu a vaječnicků, mnohočetný myelom, Kaposiho sarkom
Abraxane®	Na bázi albuminu	Paclitaxel	Rakovina prsu
Oncaspar®	PEG-L-asparagináza	Specifický enzym asparaginu	Akutní lymfoblastická leukémie

Chemoterapie je jedna z nejčastěji používaných metod při léčbě rakoviny. Největším problémem této metody je mnohočetná léková rezistence nádoru (MDR). Ta má různé mechanismy. Mezi ně patří heterogenita nádoru a jeho mikroprostředí, změny na buněčných úrovních, genetické faktory a další. MDR se dělí na primární a sekundární. MDR ovlivňuje před chemoterapií primární rezistenční faktory, které jsou přítomny v buňce nebo ve tkáni nádoru, a tím snižují chemoterapeutickou účinnost. Sekundární rezistenční faktory se rozvíjí až později, kdy se aktivací specifických signálních drah nebo zvýšené exprese terapeutických cílů může vyvinout adaptace až následná léková rezistence. Kromě MDR existuje také řada rezistenčních buněčných a nebuněčných mechanismů souvisejících s chemoterapií, jako je eflux léku, detoxikace, kmenové buňky, epiteliální-tomezenchymový přechod, inaktivace léků před dosažením cíle, inhibice buněčné smrti (suprese apoptózy), atd... Aby k těmto mechanismům nedošlo, onkologové často mění chemoterapeutické agregáty nebo kombinují chemoterapii s ostatními léčebnými metodami. Překonání MDR strategií pro podání léků je velmi rozsáhlé téma. Díky Paulu Ehrlichovi, který vytvořil myšlenku „magic bullet“ (kouzelné kulky), se začal tvořit základ pro rozvoj cílených transportů léků (Cao et al., 2021; Ganoth et al., 2015; Majidinia et al., 2020; Mir et al., 2022;).

Administrace modulátorů MDR je další strategií, také známá jako chemosenzibilizátory, která kombinuje léky proti rakovině. Mechanismus účinku těchto MDR modulátorů je blokování efluxních pump vazeb ATP rodin kazetových transportérů. Hlavním nedostatkem tohoto přístupu je v několika případech toxická koncentrace chemosenzibilizátorů zamezující rezistenci. K překonání lékové rezistence se také využívají fyzikální přístupy nebo modulátory derivátů a přírodních produktů. Termální, ultrazvuková a fotodynamická terapie se považují za tři nejdůležitější kategorie fyzikálních přístupů. Mezi přírodní a derivační modulátory patří extrahované a purifikované biologicky aktivní přírodní produkty z hub, rostlin, a dokonce i mořských živočichů. Kurkumin, jeden z nejméně známých modulátorů, má schopnost obnovit lékovou citlivost u nádorových buněk, které nadměrně exprimují MDR. Klinicky používaný kurkumin je lipofilní povahy, a proto má rychlou metabolizaci a vysokou nerozpustnost. Dále existují také flavonoidové modulátory zahrnující flavoly, flavony, isoflavony, flavanoly, flavanonoly, flavanony a chalkony. Flavonoidy mění celkovou farmakokinetiku, včetně absorpce, penetrace a eliminace léčiva. Obecně platí, že tyto přírodní modulátory snižují eflux léčiva a soutěží s nádorovými buňkami o jejich aktivní vazby na transportérech. Řada nanočásticových formulací se již využívají k prevenci těchto překážek (tabulka č.3). Strategie chemoterapeutických nanosystémů pro přepravu léků jsou v posledních letech inovovány

přístupy pro zvrácení lékové rezistence za účelem zvýšení terapeutické účinnosti a ke snížení potenciální toxicity (Cao et al., 2021; Ganoth et al., 2015; Majidinia et al., 2020; Mir et al., 2022;).

Tabulka č. 3: Přehled kombinovaných NPs k překonání MDR (Převzato a upraveno z: Mir et al., 2022).

Systém pro transport léků	Léčebná strategie	Zapouzdřený lék	Druh rakoviny
Nanočástice cílené na mitochondrie	Down regulace proteinů souvisejících s pumpou podílející se na lékové rezistenci	Mitochondriální komplex, P-gp siRNA	Rakovina prsu
Lékový bikonjugát nanočástice-peptid	Zlepšení účinného dodávání a uvolňování léčiva	Doxorubicinové peptidy	H69AR
Polymer zdobený folátem	Kombinace chemoterapie s inhibitory P-gp	Paclitaxel, doxorubicin a tariquidar	MDR rakoviny prsu
Polymer-lék konjugát	Obcházení pump související s efluxem léčiv	Doxorubicin	Rakovina prsu
Nanočástice oxidu zinečnatého	Synergická autofagie se zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku	Doxorubicin a oxid zinečnatý	MCF-7
Liposomy	Jejich řízené uvolňování léčiva podporuje akumulaci léčiva u rakoviny	Docetaxel (DTX) a dexamethasone (DEX)	KBv Lidský epidermoidní karcinom

Mnoho nynějších protinádorových léků a kandidátů na tyto léky trpí nejen nízkou biologickou dostupností, ale i špatnou farmakokinetikou. K překonání těchto omezení je nezbytně nutné zlepšit jejich rozpustnost. Několik nanotechnologických strategií se snaží zvýšit rozpustnost léku. Jsou vyvíjeny nové tvary NPs, jako jsou lékové nanokrystaly, nanoemulze a polymerické micely. Wu a kolegové zkonstruovali nový glutathion a supramolekulární vezikuly a nový derivát lysinu, který účinně zapouzdří protinádorové léčivo mitoxantron a rychle ho podobně jako v nádorových buňkách uvolní do kyselého prostředí s vysokou koncentrací glutathionu. Derivát lysinu vykazuje silný protinádorový účinek (Liu et al., 2020).

Nejdůležitějším cílem pro přepravu léčiv je překonání hematoencefalické bariéry, která chrání centrální nervový systém (CNS). Stále zůstává výzvou dostat chemoterapeutické léky přes hematoencefalickou membránu, i když je narušena hematoencefalická bariéra v lokálním prostředí okolo mozkových malignit. Již bylo vyvinuto mnoho nanoteranostických strategií pro zesílení transportu léků do CNS malignit ke zvýšení propustnosti hematoencefalické membrány nebo jejímu úplnému obejití (Liu et al., 2020).

2.2 Možnosti využití nanočástic jako radiosenzibilizátory před radioterapií

Nanočástice se využívají také jako nanoradiosenzibilizátory. Radiosenzibilizace nádorových buněk pomocí nanočástic se jeví jako příznivá modalita pro zvýšení radioterapeutického poměru a jako účinný nástroj pro zesílení účinku chemoradioterapie. Vedlejší účinky na zdravé tkáně či orgány zůstává stále největším problémem i po použití dostatečné koncentrace nanočástic nebo nanočásticových radiosenzibilizátorů (NBRs) na cílený nádor. Výzkumníci

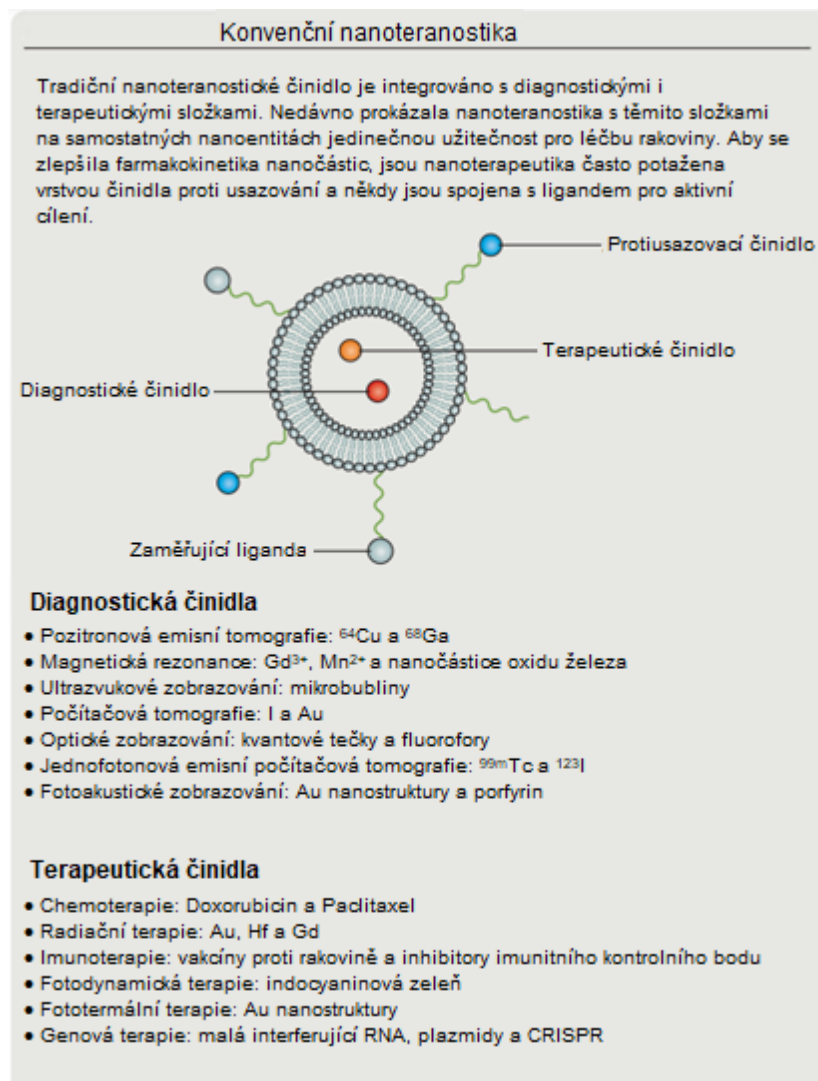
tedy usilují o zamezení či úplné předejití této závažné překážky. Kvůli efektu zvýšené permeability a retence (EPR) se i přes současný systém nitrožilního podání léků a cílených NPs dostane k nádoru jen jejich velmi malé množství. Zbytek cílených NPs nebo léčiva zůstává v systémové cirkulaci, což vede k systémové toxicitě, která může obecně snížit zdraví pacientů (Boateng et al., 2019).

Radiosenzibilizátory účinně zlepšují RT a jsou schopny zvýšit radiosenzitivitu nádorové tkáně a farmakologicky snížit toxicitu zdravé tkáně. Radiosenzibilizátory jsou sloučeniny, které v kombinaci se zářením dosahují oproti aditivnímu účinku jiných modalit větší inaktivaci nádoru. G. E. Adams, pionýr v poli RT, klasifikoval radiosenzibilizátory do pěti kategorií. Do těchto skupin patří potlačení intracelulárních thiolů nebo jiných endogenních radioprotektivních látek, tvorba cytotoxických látek radiolýzou radiosenzibilizátoru, inhibitory oprav biomolekul, analogy thyminu, které lze začlenit do DNA, a napodobeniny kyslíku, které mají elektrofilní aktivitu. Tato klasifikace byla založena na mechanismu poškození a opravy DNA a naznačila tak ranou fázi radiosenzibilizátorů. V důsledku technologických inovací stále vzniká více radiosenzibilizačních materiálů a léků. Kromě toho vědci objevili hloubkové mechanismy, které jsou schopny radiosenzibilizace. Podle nejnovějších studií se radiosenzibilizátory klasifikují do tří kategorií založených na jejich strukturách, Jsou to malé molekuly, makromolekuly a nanomateriály (Gong et al., 2021).

2.3 Nanoteranostika

Teranostika je definována jako kombinace terapie a diagnostiky. O tomto vznikajícím lékařském oboru se přemýšlí jako o novém potenciálním řešení pro léčení obtížně léčitelných onemocnění. Všechny smrtelné nemoci jsou v dnešní době těžko léčitelné. Je to proto, že všechny léčebné procedury mají schopnost vyléčit jen určitou a omezenou subpopulaci pacientů a pouze v určitých fázích stádia rozvoje onemocnění, a proto se tento obor stal motivem pro vývoj. Teranostika by mohla spojením diagnostických a terapeutických přístupů nabídnout zdokonalení léčebných procedur, které by nejen mohly vylepšit prognózu, ale zároveň navrhnout terapii pro každého pacienta. Nanoteranostika je pokročilá moderní forma teranostického systému kombinující nejnovější diagnostické a terapeutické metody do jedné látky, kterou vzápětí usměřňují a korigují nanočástice. Tato nová generace se skládá z různých typů nanonosičů, které zvyšují kombinovaný účinek (obrázek č. 6). Tyto nanonosiče jsou například polymerní konjugáty, dendrimery, aptamery, DNA nanostruktury, liposomy a kovové a anorganické nanočástice. Nanoteranostická činidla byla vytvořena za účelem vyléčit nemoce v jejich nejranější fázi vývoje. Kvůli svému potenciálu diagnostikovat a léčit nemoce na

buněčné a molekulární úrovni, a tím jim předcházet, je nanoteranostika ideální volbou pro terapii onkologických onemocnění. (Sharma et al., 2019; Ladju et al., 2022).



Obrázek č. 6: Konvenční nanoteranostika (převzato a upraveno z: Chen et al., 2017).

3 POTENCIÁL NANOČÁSTIC V RADIAČNÍ TERAPII

Radioterapie (RT) je léčebná metoda, která využívá ionizujícího záření, byla poprvé popsána a využita po roce 1895, kdy Wilhelm Conrad Roentgen objevil rentgenové záření. Tento fenomén se stal pouhou náhodou, když experimentoval s výboji v Crookesově katodové trubici naplněnou plynem. Provedl mnoho pokusů a zjistil, že při proudění katodového záření, které dopadá na kovovou anodu, vzniká záření, které je schopno proniknout i přes neprůhledné předměty. Tento experiment se skládal z výbojové trubice, která generovala paprsky záření, které dopadaly na blízko položené emulzní fotografické desky zabalené do černého papíru. Ve stejném roce, kdy W.C. Roentgen objevil rentgenové záření, A. H. Becquerel zkoumal přírodní zdroje záření a samotnou radioaktivitu. V roce 1898 manželé M. a P. Curie objevili přírodní zdroj záření radium. Tímto objevem vznikl koncept pro brachyterapii. Ačkoliv jsou to jen dohady a neexistují řádné důkazy, tak prvním, kdo použil rentgenové paprsky v roce 1896 pro léčbu karcinomu prsu, byl Emil Herman Grübbe (Bercovich et al., 2018; Gianfaldoni et al., 2017; Reichl et al., 2023; Stockham et al., 2019).

V současné době se radioterapie potýká s problémem dávky záření na okolní tkáň, a proto se usiluje o zvýšení dávek tak, aby se snížilo poškození zdravých tkání tím, že klesne počet ozařování neboli frakcionace. Z tohoto důvodu se uvažuje o dvou strategiích. První z nich je chránit okolní tkáň před radiací užitím chemických látek jako amifotinu, antioxidantů, fotochemikálií a tak dále. Druhá strategie se soustředí na radiosenzibilitu nádorové tkáně. V posledních letech došlo k výraznému zájmu o užívání formulací využívající nanočástice (Kwatra et al., 2013; Babaei et al., 2014).

Radioterapie má dva typy rozčlenění. První z nich je z hlediska typu léčby s rozdělením do čtyř skupin, a to kurativní, neoadjuvantní, adjuvantní a paliativní. Toto rozřazení závisí na typu nádoru a stádia onemocnění. Druhý typ záleží na typu umístění zdroje ionizujícího záření. Existuje externí paprsková RT (teleterapie), brachyterapie neboli interní paprsková RT a systémová radioizotopová terapie. Zevní radioterapie má mimotělní zdroj záření, zatímco u brachyterapie se zdroj záření, uzavřený v trubici, vkládá přímo do pacienta k léčenému místu. RT jako každý druh terapie má vedlejší účinky. Poškozuje a narušuje fungování orgánů a zdravých okolních tkání, což má za následek multiorgánovou dysfunkci a následnou smrt, a tak se vyvíjejí další metody spojené s RT, které by těmto vedlejšími účinkům mohly zabránit. V klinické praxi se již používají vylepšené postupy, a to například radioterapie s modulovanou intenzitou, stereotaktická ablativní radioterapie, volumetrická modulovaná oblouková

radioterapie, obrazem řízená radioterapie, adaptivní a částicová RT (Cmrečak et al., 2019; Koka et al., 2022; Šlampa et al., 2021; Yoon et al., 2017).

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je metoda založená na regulaci intenzity každého paprsku ionizujícího záření (IZ) k určení tvaru cílového místa a šetření okolní tkáně pomocí počítačově založeného optimalizačního algoritmu. Ten řídí vícero svazků IZ k vytvoření více oblastí s různou intenzitou záření. Zároveň je tento proces korigován vícelamelovými kolimátory. K pozitivům této metody patří právě procházející modulované paprsky IZ měnící intenzitu dávky a upravujícími kolimátory, které se během záření otáčejí. Toto souběžně vytváří dostatečně vysokou dávku záření na cílený požadovaný objem za účelem snížení dávky a maximálního šetření okolní zdravé tkáně. Volumetrická modulovaná oblouková radioterapie (VMAT) rozšiřuje IMRT o kombinaci 360 °C rotace gantry, dynamického pohybu kolimátoru a změn dávkového příkonu. Následkem tohoto přístupu se během jedné rotace gantry uvolní celý objem dávky IZ (Cmrečak et al., 2019; Koka et al., 2022; Yoon et al., 2017).

Stereotaktická ablativní radioterapie neboli stereotaktická radiační terapie těla (SBRT) je neinvazivní léčba, která spočívá ve vygenerování velmi vysoké dávky ionizujícího záření do konkrétního místa. Je to dáno větším množstvím paprskům, které míří do určitého místa pod různými úhly. Tato metoda je často spojována s radiochirurgií, kde se používá gama nůž. SBRT má výhodu v tom, že kvůli svému principu umožňuje snížení počtu opakování léčby neboli hypofrakcinaci. Gama nůž funguje na principu zaměření více než 201 radioizotopových kobaltových zářičů ^{60}Co do jednoho místa. Tím se může operovat v rámci pouhých mm v těžko dostupných místech. Nejčastěji se Gama nůž používá u mozkových nádorů a metastáz (Cmrečak et al., 2019; Koka et al., 2022; Šlampa et al., 2021; Yoon et al., 2017).

Jak už z názvu vypovídá, tak obrazem řízená radioterapie (IGRT) je terapie doprovázená zobrazovacími metodami, jako je MRI, CT, PET anebo ultrazvuk, k upřesnění ozařovaného místa, aby nedošlo k ozařování zdravých tkání či nesprávných míst kvůli anatomickému chování těla pacienta. Aby se tomu předešlo, tak se v současnosti u každého pacienta provádí CT sken, který je promítán do počítače a následně je možné rozlišit a upravit sféry ozařovaného místa. Za nevýhody se považuje nedokonalé vymezení celkové objemové plochy, delší doba akvizice, obdržení většího množství ionizujícího záření a vysoké infracenní chyby. Aby se těmto úskalím předešlo, využívá se v kombinaci s adaptivní radioterapií. Ta podle situace upravuje

ozařovací plán v důsledku anatomických a nádorových změn (Cmrečak et al., 2019; Koka et al., 2022; Yoon et al., 2017)

Částicová radioterapie je léčba atomovými částicemi. Proton, neutron a uhlíkové ionty jsou částice, která tato terapie využívá. Všechny tyto částice mají výhodu v tom, že mají dobré fyzikální vlastnosti a biologickou efektivitu. Protonová RT působí pouze v předem nastaveném určitém místě dané oblasti, kde předá svoji veškerou energii a zastaví se. Tento jev je označen jako Braggův vrchol. Tímto je protonová RT schopna dodat velké množství IZ, aniž by to nějak značně poškodilo vedlejší tkáň. Ačkoliv neutron nemá takový potenciál jako ostatní částice, tak stále způsobuje větší poškození než fotonové záření. Kvůli možnému poškození okolních tkání se neutrony užívají v tzv. boron neutronové záchytové terapii. Sloučenina boru se vstřebává v nádoru, který je ozařován neutrony. Interakcí vznikají alfa částice a lithiová jádra s krátkým dosahem, která napadají buňky v okolí. Uhlíkové ionty mají oproti protonům a neutronům větší radiobiologický efekt, a proto se využívá v kombinaci s imunoterapií. Největším problémem radioterapie uhlíkovými ionty je nepřesnost výpočtu dávky (Cmrečak et al., 2019; Koka et al., 2022; Yoon et al., 2017).

Nanočástice se pro jejich terapeutický potenciál a kontrastní vlastnosti studují k použití v radiační terapii jako teranostické a radisenzibilizační látky. Mnohé nanočástice se již testují nejen *in vitro*, ale i *in vivo*. Mezi nejznámější a nejvíce testované nanočástice patří kupříkladu gadoliniové, hafniové, bismutové, tantalové NPs, NPs oxidu ceričitého, nanočástice oxidu titaničitého, zlaté NPs a další (Rancoule et al., 2016). V následujících podkapitolách budou jednotlivé typy nanočástic blíže popsány.

3.1 Gadoliniové nanočástice

Gadolinium (Gd) je anorganický, feromagnetický a kovový prvek s vysokým protonovým číslem ($Z=64$). Gadoliniové nanočástice jsou vyrobeny ze sloučenin gadolinia. Oxid gadolinia se vyrábí syntetizací chloridu gadolinitého s kyselinou hyaluronovou. Tyto nanočástice mají průměr 105 nm. Extrémně malé nanočástice oxidu gadolinia jsou vyrobeny syntetizací gadolinia dusičnanem hexahydrát s průměrem 3,1 nm. AGuIX® je nejvyužívanější NPs gadolinia, která má schopnost nejen zesilovat dávku záření, ale také je schopna magnetizace, a proto se využívá i pro zobrazování magnetickou rezonancí. AGuIX jsou subatomární nanočástice dosahující velikosti 5 nm. Jsou vyrobené z polysiloxanové matrice s cyklickými cheláty gadolinia, které jsou kovalentně naroubovány na anorganickou matici. Používají se při radioterapii a částicové terapii. Jejich výhodou je rychlé vstřebávání a následné vylučování

ledvinami, radiosenzibilizace a farmakokinetika. Nejčastěji jsou užívány při léčbě mozkových metastáz a lokálně pokročilé rakoviny děložního čípku (Lux et al., 2019; Byrne et al., 2020; Tamanoi et al., 2020; Shen et al., 2020; Scher et al., 2020).

Existují celkově 4 studie na lidech s AGuIX, které jsou registrované na clinicaltrials.gov. U tří z těchto studií se pro experiment právě rekrutují pacienti. Poslední studie s názvem „Radiosensitization of Multiple Brain Metastases Using AGuIX Gadolinium Based Nanoparticles (NANO-RAD)“ a kódovým označením NCT02820454 se uskutečnila v Univerzitní nemocnici v Grenoble ve Francii. V této studii se budou zkoumat nežádoucí účinky AGuIX společně s biologickou bezpečností a tolerancí s radiací celého mozku. Zároveň se bude hodnotit limitovaná a tolerovaná dávka, která by zapříčinila toxicitu. Pacienti, kteří podstupují tuto studii, jsou starší osmnácti let a mají sekundární mozkové metastázy. Pacienti dostanou první den jednorázovou dávku AGuIX a podstoupili po dobu 14 dní 10x radioterapii. Frakcionace dávky byla stanovena na 3 Gy. Po 18 měsících se pomocí magnetické rezonance, AUC a Cmax bude zkoumat toxicita, stabilita, farmakokinetika a biodistribuce. Po 30 měsících se bude měřit celkové přežití a distribuce AGuIX v metastázách a v okolních zdravých tkáních. Tato intervenční studie v první fázi začala v roce 2016 a skončila v roce 2019 (clinicaltrials.gov, 2023).

3.2 Hafniové nanočástice

Hafnium (Hf) je vzácný, anorganický a feromagnetický kov s protonovým číslem ($Z=72$). Nanočástice jsou tvořeny z oxidu hafničitého (HfO_2). Mezi nejvýznamnější formulaci patří NBTXR3. Je vytvořen krystalickými nanočásticemi oxidu hafničitého, které jsou funkcionalizované s negativně nabitým povrchem o velikosti 50 nm. Mezi jeho výhody patří zesilování energie záření a intratumorální perzistence v nádorech při radioterapii. Zároveň nemá degradační a redoxní aktivitu. NBTXR3 je bez radioterapie neaktivní, a proto je vcelku biologicky bezpečný. Hojně se používá jako radiologický zesilovač – „enhancer“ v kombinované radioterapii a pro jedno modální a multimodální zobrazování. Jeho klinické využití je poměrně rozsáhlé. Využívá se při léčbě sarkomu měkkých tkání stěny končetiny a trupu, spinocelulárního karcinomu hlavy a krku u pacientů, kteří nejsou způsobilí podstoupit chemoterapii, lokálně pokročilého karcinomu děložního čípku, adenokarcinomu, hepatocelulárního a jaterních metastáz a tak dále (Scher et al., 2020; Długosz et al., 2023; Ding et al., 2023; Ginat et al., 2022).

V online databázi clinicaltrials.gov je právě registrováno 15 studií, které experimentují s NBTXR3 na lidech. Z toho jsou čtyři ukončeny, sedm ve fázi rekrutování, jedna aktivní, která zatím pacienty nerekrutuje, dvě dokončeny a jedna stažena. První dokončená studie v první fázi s názvem „NBTXR3 Crystalline Nanoparticles and Radiation Therapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma of the Extremity“ a kódovým označením NCT01433068 byla provedena ve Francii ve městech Bordeaux a Villejuif. Informovala o tom firma Nanobiotix, která vyvíjí a úzce pracuje s nanočásticemi. V této studii se bude prozkoumávat možnost aplikovat NBTXR3 přímo do nádoru, jeho bezpečnost a adekvátní dávka. Této studii se zúčastní pacienti starší 18 let s primárním nebo relapsovaným sarkomem měkkých tkání končetiny či trupu anebo nádor lokalizovaný v zadní části krku. První den se naaplikuje NBTXR3 intratumorálně a pacienti obdrží zevní ozáření 2 Gy. Během pěti týdnů dostanou celkovou dávku IZ 50 Gy. Pacienti následně podstoupí chirurgickou léčbu a po dobu dalších 5 týdnů se bude zkoumat toxicita. Po 6 měsících se budou prozkoumat NBTXR3 aktivované zevním ozářením. Následně se po 20 měsících bude pozorovat bezpečnost a určení rané dávky limitující toxicitu, protinádorový účinek NBTXR3. Ve stejném období se bude posuzovat rychlost odezvy NBTXR3 společně s jeho kinetikou. Tato intervenční studie začala v roce 2011 a skočila v roce 2015 (clinicaltrials.gov, 2023).

Druhá dokončená studie ve druhé a třetí fázi s názvem „NBTXR3 Crystalline Nanoparticles and Radiation Therapy in Treating Randomized Patients in Two Arms With Soft Tissue Sarcoma of the Extremity and Trunk Wall“ s kódovým označením NCT02379845 byla provedena ve spolupráci Austrálie, Belgie, Francie, Německa, Hong Kongu, Maďarska, Itálie, Norska, Filipín, Polska, Rumunska, Jižní Afriky a Španělska. Stejně jako předchozí studie byla i tato sponzorována firmou Nanobiotix. Tento výzkumný intervenční experiment byl spuštěn v roce 2015 a byl ukončen v roce 2020. V této studii se zúčastnilo 180 pacientů starších 18 let s lokálně pokročilým sarkomem měkkých tkání. Pacienti se rozdělili do dvou skupin a jedna obdržela NBTXR3. Obě skupiny byly zevně ozářeny. Frakcionace dávky byla po dobu 5 týdnů stanovena na 5x 2 Gy za týden. Hlavním zaměřením této studie bylo porovnání protinádorového účinku NBTXR3 s nebo bez EBRT. V období 36 měsíců se zkoumaly časně a pozdní TEAE (například průjem), nádorový objem, jeho resekce a procento fibrózy a nekrózy. Dále se hodnotila míra působení NBTXR3 pomocí MRI a frekvence amputace končetiny (clinicaltrials.gov, 2023).

3.3 Bismutové nanočástice

Bismut (Bi) je diamagnetický, těžký kov, který má velkou magnetorezistenci, anizotropní chování jeho elektronů a tepelnou vodivost. Má protonové číslo 83. Čistý Bi sám o sobě nezajišťuje bezpečnou a efektivní radioterapii, protože není schopen se správně zacílit na akumulované místo nádorové tkáně. Zároveň způsobuje systémovou toxicitu vyvolanou dlouhou retencí a imunorezistencí. Existuje proto několik sloučenin spojených s nanočásticemi. Těmi nejběžnějšími jsou formy halogenidů, oxo-halogenidů, nitráty a oxidy bismutu, které mají nízkou toxicitu, větší absorpční účinek rentgenového záření, radiostabilitu a lepší biokompatibilitu. Mohou být dále kombinovány třeba se zlatem, oxidy železa atd. Bismutové nanostruktury se vyrábí mnoha způsoby například spalováním v roztoku, tepelnou oxidací, laserovou ablací anebo zelenou syntézou. Bismutové NP dosahují velikosti až 200 nm a jsou skvělými kontrastními látkami pro CT, fluorescenční, fotoakustické a trimodální zobrazování. Současně jsou užívány v teranostice, fototermální terapii, chemoterapii, kombinované terapii a jako radiosenzibilizátory v radioterapii. Po provedení několika desítek pokusů s BiNPs se přišlo na to, že jsou skvělými substancemi při léčbě karcinomu prsu (Badrigilan et al., 2020; Bartoli et al., 2020; Ganapathy et al., 2022; Gomez et al., 2021; Motakef-Kazemi et al., 2020; Wen et al., 2022; Zeini et al., 2019).

3.4 Tantalové nanočástice

Tantalum (Ta) je netoxický, inertní a biofilní kov s protonovým číslem 73, který disponuje excelentní biokompatibilitou. NPs oxidu tantalu (TaOx NPs) jsou nejběžnější diagnostické a terapeutické nanočástice. TaOx NPs zdobené zlatem nebo sulfidem měďnatým doplněným o PEG o velikosti okolo 5 nm jsou nejčastěji využívané kombinace. Další varianty, které se používají, jsou například poly-potažené tantalové NPs, nanokeramika s oxidem tantaličným, nanozymy intergrované v tantalu a uhlíku dosahující velikosti 300 nm, mezoporézní oxid tantalu modifikovaný PEG a tak dále. Tantalové nanočástice jsou převážně zaměřené jako kontrastní zobrazovací látky, ale formulace jako poly-potažené tantalové NPs nebo nanozymy intergrované v tantalu a uhlíku byly již použity v radioterapii pro jejich radiosenzibilizaci a zesílení protinádorového účinku. Ostatně i další modifikace s tantalovými oxidovými nanočásticemi se dají použít jako teranostické látky v kombinované terapii (Choi et al., 2020; Ji et al., 2022; Khorasani et al., 2023; Koshevaya et al., 2021; Lei et al., 2022; Li et al., 2022; Liu et al., 2021; Liu et al., 2018).

3.5 Nanočástice oxidu ceričitého

Cer (Ce) je kovem vzácným zemin s protonovým číslem 58. Oxid ceričitý CeO_2 a oxid ceritý Ce_2O_3 jsou dvě sloučeniny, které se používají. Cerium má dobré optické, chemické a magnetické vlastnosti. Nanočástice oxidu ceričitého neboli nanoceria či CNP mají vysokou tvrdost a tepelnou stabilitu. Jsou schopny absorbovat ultrafialové záření a mají regenerační a antioxidační účinek, který je způsoben tím, že cerium je schopno vytvářet Ce^{3+} a Ce^{4+} ionty, jenž interagují s volnými radikály, a proto snižují reaktivní formy kyslíku (ROS). Výhodou nanoceria je biologická bezpečnost. Ceriové nanočástice dokáží v maligních tkáních katalyzovat endogenní prostředí peroxidu vodíku na O_2 . Tím vzniká citlivé prostředí vhodné pro radioterapii. Využívají se v radioterapii a kombinované terapii jako radiosenzibilizační látky k odolání radiorezistance a jako kontrastní látky v diagnostice (Brenneisen et al., 2018; Dhal et al., 2018; Długosz et al., 2023; Feng et al., 2022; Kadivar et al., 2020; Liu et al., 2018; Tang et al., 2023).

3.6 Nanočástice oxidu titaničitého

Titan (Ti) je kovový prvek s protonovým číslem 22. Oxid titaničitý (TiO_2) s různými velikostmi $1 < \varphi \leq 100$ nm je netoxická, stabilní anorganická sloučenina, která se pojí s nanočásticemi. Rutil a atanáza jsou dvě krystalové struktury TiO_2 . Studie prokazují, že atanáza – TiO_2 -NP ulehčuje tvorbu ROS tím, že vyrábí volné radikály, jenž vzápětí poškozují DNA nebo jiné nukleové kyseliny. Samotný TiO_2 -NP je fotosezibilizátor, který má převážně využití při fotodynamické a sonodynamické terapii. Pokud se přidá další látka třeba zlato, polyakrylová kyselina, ionty vzácných zemin a další, tak se chovají jako radiosenzibilizátory a jako kontrastní látky. Existují však studie, ve kterých zkoumali čisté TiO_2 -NP. V těchto studiích se zjistilo, že TiO_2 -NP mají skvělou biokompatibilitu, selektivní absorpci na cílových místech a snižují toxicitu. Co se týče diagnostiky, tak vylepšují moderní metody, jako je fotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) a CT (Bogdan et al., 2017; Khalid et al., 2021; Morita et al., 2021; Wakefield et al., 2018; Wu Xiaoping, 2021; Youkhana et al., 2017; Çeşmeli et al., 2019).

3.7 Zlaté nanočástice

Zlato (Au) je kov se skvělými fyzikálními a chemickými vlastnosti s protonovým číslem 79. Pro výrobu zlatých nanočástic (AuNPs) se používají jeho různé izotopy, například radionuklid ^{198}Au . Zlato emituje fotoelektrony, Augerovy elektrony, Comptonovy elektrony a další sekundární elektrony. AuNPs dosahují různých velikostí od 1 nm do 100 nm a i více. Jejich tvary a velikosti ovlivňují jak jejich optické a elektrické vlastnosti, tak i biokompatibilitu.

AuNPs mohou mít různé tvary a konstrukce, jako jsou nanokrystaly, nanotrubičky, kruhové AuNPs, nanovlákna a další. AuNPs jsou často pro svoje využití konjugovány nebo funkcionalizovány s ostatními organickými a anorganickými látkami. Používají se v jakémkoliv odvětví od textilu až po biomedicínu. V medicíně se využívají jako diagnostické, terapeutické a teranostické látky. V diagnostice jsou díky svým vlastnostem skvělými kontrastními látkami, které zvyšují signály u CT, MRI, SPECT/CT, a v terapii jako zesilovače dávky. Zároveň jsou v chemoterapii užívány jako vozidla pro cílený transport léčiv a také jako zesilovače tepla při tepelné terapii a další. AuNPs jsou také skvělé pro kombinované terapie. Používají se k léčbě nádorů (Bai et al., 2020; Chen et al., 2020; Talarska et al., 2021; Zhang et al., 2022). Se zlatými nanočásticemi se často experimentuje kvůli jejich zmíněným vlastnostem. AuNPs mohou být složeny jen ze zlata. Dále mohou mít povrchovou úpravu ke zlepšení jejich účelů anebo se kombinují s dalšími nanočásticemi k ještě vylepšeným účinkům při synergických terapiích nebo kombinovaných diagnostických a terapeutických praktik.

4 VÝZKUMNÁ ČÁST

Praktická část je založena na literární rešerši. Cílem bylo zhotovit přehled o využití AuNPs jako efektivních radiosenzibilizačních látek během nádorové radioterapie a jejich možné využití pro klinické účely.

Pro zpracování a vyhodnocení dat jsem využil metodu scoping review v souladu s The Joanna Briggs Institut (JBI) a metodikou PRISMA Extension for Scoping Reviews, která pracuje na principu rešerše článků v publikovaných studiích a odborných časopisech (Klugar, 2015; Peters et al., 2020). Na základě zařazovacích a vyřazovacích kritérií byly články a studie zahrnuty a následně rozřazeny. K docílení mých cílů jsem použil JBI protokol sloužící pro vyhledávání v databázích s velkým množstvím literatury. Cílem bylo vytvořit souhrn výzkumů, shrnutí výsledků a určení rozsahu dostupných studií na dané téma. Prostřednictvím vzorce PCC (Population, Concept, Context) jsem vytvořil review otázku:

Jaké je uplatnění AuNPs jako radiosenzitérů během radioterapie v dostupné vědecké literatuře?

Z této otázky jsem následně zformuloval zařazovací kritéria. Vyhledávací kritéria, zhotovené z vytyčené review otázky, daly základ pro jednotlivé body PCC vzorce (tabulka č.4). Ty položily podstatu pro zařazovací a vyřazovací kritéria, která jsem uplatnil pro zařazení studií a článků do své výzkumné části. P=populace nebyla definovaná, protože nejsou vykonané klinické studie na lidech. Naším cílem bylo zahrnout všechny dostupné publikace, které spadají do vymezeného kontextu a konceptu.

Tabulka č.4: PCC vzorec.

Vzorec PCC	Kritéria
Populace (Population)	-
Koncept I (Concept)	Zlaté nanočástice
Koncept II (Concept)	Radiosenzibilizace
Context (Kontext)	Radioterapie

Pro vyhledávání odborných článků a publikací byly použity tři databáze. Mezi tyto databáze patřily PubMed, Scopus a Medvik. Ve těchto databázích byly veškeré vyhledané články

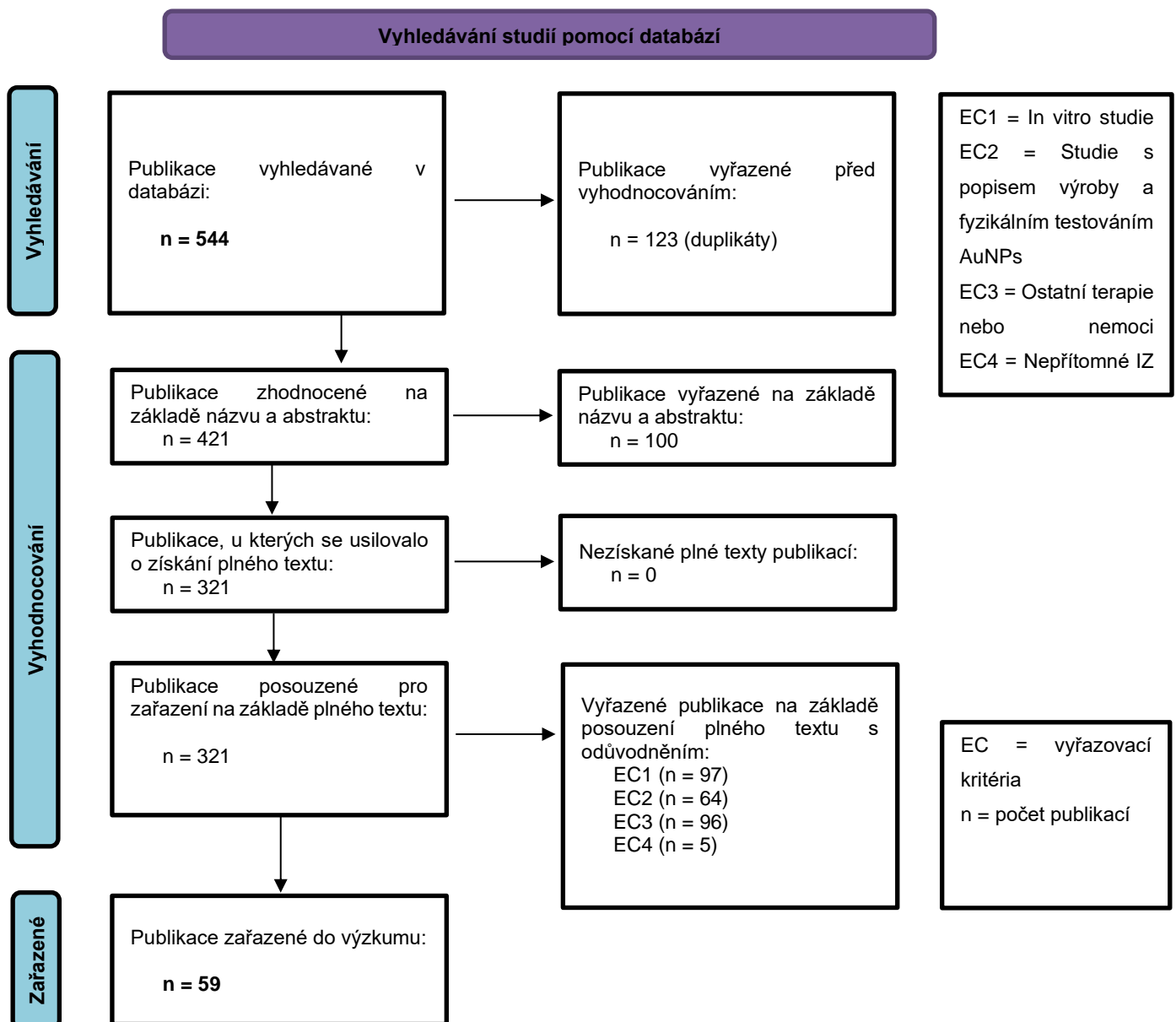
v anglickém jazyce vydané do 15.1.2023. V české databázi Medvik se z hlediska mých stanovených kritérií nenacházel žádný článek. PubMed je volně přístupná mezinárodní databáze, provozující Národní knihovna medicíny Spojených států amerických, která pojímá posuzované zdroje a odborné biomedicínské články s odkazy na plné články. Scopus je multioborová databáze, kterou provozuje nizozemský nakladatelství Elsevier. Ta propůjčuje registrovaným uživatelům abstrakty vědeckých časopisů a recenzované zdroje z lékařských, společenských, technických a přírodních věd.

Pro vyhledávání v databázích byly použity Booleovské operátory „AND“, „OR“ a „NOT“. Operátor „NOT“ byl použit k odstranění článků obsahujících REVIEW. Operátory „AND“ a „OR“ byly vkládány mezi slova pro specifikaci synonym a slovních spojení.

Tabulka č. 5: Vyhledávání v databázích Pubmed a Scopus.

Číslo	PCC	Klíčová slova	PubMed počet článku	Scopus počet článku
1	Koncept I	Gold nanoparticles	24 627	105 304
2	Koncept II	Sensitizing	15 621	33 706
3		Sensitizers	6 546	30 132
4		Radiosensitizer	2 430	2 934
5		Radiosensitizing	3 075	9 122
6		(1 AND 2 OR 3 OR 4 OR 5)	11 393	737
7	Kontext	Radiotherapy	212 944	474 715
8		Radiation therapy	90 212	288 180
9		(7 OR 8)	277 948	597 334
11				
12		6 AND 10	192	469
13		6 AND 10 NOT REVIEW	173	371

Pro vyhledávání článků v databázích jsem vlastnoručně zadal klíčová slova využitím tříkrokové vyhledávací strategie JBI. V databázi PubMed bylo nalezeno celkovo $n = 173$ článků a v databázi Scopus $n = 371$. Mým prvním krokem bylo porovnat název článku se zařazovacími kritérii. Na základě vyhledávání jsme vyřadili studie, které se zaměřovali na popis výroby AuNPs a jejich testování a *in vitro* studie. U publikací splňující první krok jsem následně přečetl a zkontroloval abstrakt s danými kritérii. Na základě posledního kroku jsem přečetl a vyhodnotil publikace přečtením celého textu. Postup výběru článků je vyobrazen v PRISMA flow diagramem na obrázku č.7.



Obrázek č.7: Prisma flow-chart pro vyhledávání článků (převzato a upraveno z: Haddaway et al., 2022.).

Články jsem vyloučil zejména kvůli duplicitě v obou databázích ($n = 123$), ale také kvůli nevyhovujícím kritériím po přečtení celého textu ($n = 261$). Studie, které jsem nakonec zařadil do literární přehledu ($n = 59$), se zabírají experimenty s AuNPs na laboratorních zvířatech. Tyto studie jsem rozdělil do tří skupin z hlediska složení zlatých nanočástic a jejich výsledky budou popsány v další kapitole.

5 POTENCIÁL ZLATÝCH NANOČÁSTIC JAKO RADIOSENZIBILIZÁTORŮ

Jak už bylo zmíněno, tak zlaté nanočástice kvůli svým fyzikálním a chemickým vlastnostem jsou vhodné jako radiosenzibilizátory, které zesilují dávky IZ v nádorovém ložisku. Po vyhledávání (celkový počet zahrnutých studií $n = 59$) byly následně AuNPs na základě jejich chemických vlastností rozděleny do třech skupin: čisté AuNPs, povrchově modifikované AuNPs chemickou molekulou nebo sloučeninou s cílem zlepšit fyzikální, chemické a / nebo biologické vlastnosti a kombinované AuNPs s rozdílným chemickým prvkem. U každé této skupiny byl následně vytvořen přehled jednotlivých studií. Následně byla zaznamenávána jejich velikost a tvar a byl důkladně popsán jejich radiosenzibilizační efekt (popřípadě zmíněn i jiný biologický efekt) *in vivo* na laboratorních modelech. Především byly využity imunodeficientní myši modely tzn. „nude“ myš, na kterých byla sledovaná reakce lidských nádorových buněk, anebo různé typy geneticky neupravených tzn. „wild“ kmenů (C57Bl/6, Balb/c, Kumning a jiné) nesoucí myši nádorové onemocnění. Pouze dvě studie Kefayat et al. (2019) a Chiang et al (2021) byly vykonány na potkaním modelu Wistar a Fisher 344.

5.1 Zlaté nanočástice bez povrchové úpravy

Z celkového počtu se pouze $n = 12$ studií zabíralo povrchově neupravenými AuNPs (tabulka č. 4). Do této skupiny byly také zařazené AuNPs, které byly povrchově upraveny pomocí PEG, bovinního sérového albuminu (BSA) nebo citrátu pro zlepšení jejich biologického poločasu v organismu, lepší retenci a rozpustnosti. Zároveň tyto povrchové úpravy nijak neovlivnily biologické vlastnosti NPs.

Nejstarší studie, která se zabírala využitím AuNPs k posílení účinků RT je Hainfeld et al. (2004). V této práci byly využity Balb/c myši nesoucí myši nádor mléčné žlázy (EMT-6). Následně byli myši rozděleny do 4 skupiny (bez léčby ($n=12$), jen AuNPs ($n=4$), jen RT ($n=11$), AuNPs + RT ($n=10$)). Na základě jejich rozdělení do skupin byli myším intravenózně aplikována AuNPs o velikosti 1.9 ± 0.1 nm a / nebo ozářeny dávkou 26 Gy. Radiosenzibilizace AuNPs se projevila 1 měsíc po ozáření, kdy u skupiny jen RT vyrostly všechny tumory o pětinašobek své původní velikosti. Zároveň 9 z 10 myší, které dostali AuNPs, neměli viditelný nádor a jedné se zmenšoval. Odezvy trvaly po ozáření 26 Gy déle než 1 rok. Všechny myši bez léčby a jen s AuNPs zemřely. RT sama zpomalila růst nádoru, ale postupně následovala 20% dlouhodobá remise. Druhá část práce se věnovala odhalení účinku množství AuNPs na přežívání, biologickou odezvu a biokinetiku. Myším bylo aplikované množství 1.35g anebo

2.70 g Au/kg AuNPs před RT. Po roce byla s dávkou 26 Gy 50% a 86% míra přežití. Nejvyšší akumulace AuNPs byla zjištěna pomocí mamografu v nádoru za 7.0 ± 1.6 za minutu a o polovinu své maximální hodnoty na 41.2 ± 19.5 za minutu, ve svalech 5.3 ± 0.6 min a pokles na polovinu byl za 24.2 ± 2.6 min. AuNPs se rychle vylučují ze svalů. Po 5 minutách, uprostřed aplikaci, byl poměr zlata v nádoru ke svalu 3,5 : 1 (Hainfeld et al., 2004).

Janic et al. (2021) se ve své studii věnovali terapeutickému zesílení účinku RT a imunomodulací nanočásticemi zlata u xenografu karcinomu prsu (trojitě negativní – nejobtížněji léčitelný) na myším „nude“ modelu. Myši byli rozděleny do skupin s AuNPs o velikosti 4 nm (n=5), 14 nm (n=5), RT o dávce 15 Gy (n=13), kombinací 4 nm AuNPs + RT (n=5) nebo 14 nm AuNPs + RT (n=9). Myši s RT a RT + 4 nm nebo 14 nm AuNP měly oproti skupině bez léčby opožděný růst nádoru ve 4. a v 7. dni. Významný rozdíl – radiosenzibilizující efekt ($p < 0,05$) byl pozorován u obou skupin s AuNPs. u myši s aplikovanými 4 nm od aplikace nastal tento efekt 30. den a u myši s aplikovanými 14 nm se objevil 19. a 23. den. Systémová toxicita byla hodnocena výpočtem procenta ztráty tělesné hmotnosti. Myši měly změny v tělesných hmotnostech, ale jejich velikost byla relativně malá, méně než $\pm 10 \%$ v průběhu celé studie. Analýza přežití (log-rank test) odhalila lišící se přežití u každé skupiny. RT skupina vykazovala vyšší přežití než kontrolní skupina. Ještě vyšší přežití měly myši s 4 nm AuNP + RT a 14 nm AuNPs + RT ($p < 0,05$). Značné zesílení účinku RT pro přežití bylo dosaženo kombinací 14 nm AuNPs + RT ($p = 0.0006$), ale u skupiny s aplikovanými 4 nm AuNPs nebyl pozorován. Intratumorální distribuce byla makroskopicky stanovena v odebraných nádorových tkáních ve 26. dni a odhalila heterogenní distribuce AuNPs v nádoru. AuNPs o velikosti 14 nm se rovnoměrněji rozptýlily v tkáni, zatímco AuNPs o velikosti 4 nm se shromáždily ve viditelných shlucích (Janic et al., 2021).

Další práce Chang et al. (2008) se také zabírala zesílením účinku RT AuNPs na myším modelu melanomu. Myši byly rozděleny do 4 skupiny (kontrolní, AuNPs, fosfátový pufr (PBS) + RT, AuNPs + RT). Aplikovaná dávka IZ byla 25 Gy. Experiment odhalil zpomalení růstu nádoru u RT a AuNP + RT skupiny. Objem nádoru u AuNPs + RT byl výrazně menší oproti samotné RT ($p < 0.05$). Samotné AuNPs nebo PBS neměly žádný protinádorový / radiosenzibilizující účinek. Samotná RT způsobila vyšší apoptózu rakovinných buněk než kontrolní skupina. Kombinace AuNPs + RT skupina měla naopak oproti samotné RT vyšší počet detekovaných apoptických buněk. V rámci této studie byla pozorována i biokinetika AuNPs. Za 24 hodin, co byly intravenózně podány AuNPs, byla změřena koncentrace Au pomocí atomové absorpce. Významná akumulace AuNPs byla naměřena uvnitř nádorové tkáně v poměru 6,4 : 1 mezi

nádorem a nádorem obklopujícím svaly. Vyšší koncentrace AuNPs byla naměřena i ve slezině a v játrech, které se akumulovaly přes retikuloendotelový systém (Chang et al., 2008).

Ve své studii se Liu et al (2018) věnovali radiosenzibilizačními účinky AuNPs o různých velikostech (187, 50 and 8 nm) na myším modelu Kuming s myším hepatocelulárním karcinomem (H22). Myši byly rozděleny do 8 skupin (kontrolní, skupiny pouze s aplikovanými 187 nm (velkými) AuNPs, 50 nm (středními) AuNPs a 8 nm (malými) AuNPs a jejich vzájmá kombinace s RT (5 Gy)). Výsledky prokázali, že nádory u všech velikostí AuNPs + RT rostly oproti ostatním skupinám pomaleji. Malé a střední AuNPs + RT měly ve srovnání s kontrolní skupinou významné rozdíly ($p < 0,05$). Nebyl pozorován žádný statický rozdíl mezi velkými AuNPs a velkými AuNPs + RT. Nádory ve skupinách s malými AuNPs + RT a středními AuNPs + RT měly pomalejší růst nádorové tkáně než ostatní skupiny. Všechny AuNPs + RT skupiny kromě té s velkými AuNPs + RT vykazovaly ve srovnání s kontrolní skupinou menší objem a růst nádorů. U malých a středních AuNPs v kombinaci s RT se prokázal radiosenzibilizační efekt. U velkých AuNPs byl pozorován jen omezený efekt. Průměrná doba přežití u RT, malé AuNPs + RT, střední AuNPs + RT a velké AuNPs + RT skupin byla oproti ostatním značně delší. Rozdíl mezi velkými AuNPs + RT a RT nebyl významný, zatímco malé AuNPs + RT a střední AuNPs + RT měli vyšší míru prodloužení života než samotná RT. U všech skupin nebyly patrné žádné abnormální fyziologické reakce. Míra inhibice růstu nádorové tkáně byla u malých AuNPs + RT a středních AuNPs + RT 52% a 58%, která byla mnohem vyšší než u ostatních skupin. Myši během tohoto experimentu neprojevovaly žádné známky toxicity, protože index brzlíku a sleziny neměly nadměrné hodnoty. Žádný z provedených testů funkce jater ($p > 0,05$) (AST, ALT, celkový protein, albumin), nenavědčoval poruše a toxicitě způsobené AuNPs. Barvení jater, sleziny a ledvin hematoxylinem a eosinem také nenaznačili nějakou poruchu (Liu et al, 2018).

Studie Zhang et al. (2020) se zabývala multimodálním zobrazováním a zesílením dvojího senzibilizačního účinku AuNPs (40 nm) v kombinované RT a fototermální terapie u xenografu karcinomu prsu MCF -7 na „nude“ myším modelu. Pro multimodální zobrazování byly jako kontrolní skupina použité neagregované AuNPs. Po intratumorální (i.t.) injekci AuNPs systému byly měřeny v nádorové sekce PA signály. Ty byly zesíleny již po 10 minutách po aplikaci a signál byl stabilní po dobu 2 hodin. Po intratumorální injekce AuNPs nedošlo k žádnému zesílení fotoakustického signálu z důvodu nevytvoření agregátů v nádoru. Po i.t. injekci AuNPs CT skeny vykazovaly zesílený CT signál v oblasti nádoru. Dále zkoumali po dobu 10 minut teplotní účinnost AuNPs u MCF-7 xenografu myši ozářených NIR laserem. Po 3 minutách po

ozáření AuNPs se zvýšila teplota nádorové tkáně o 13 °C, která byla schopna inhibovat samovolné opravení poškozené DNA. Pro zkoumání protinádorového účinku kombinované terapie byly následně myši rozděleny do 6 skupin (n=6 pro každou skupinu) – kontrolní, AuNPs, RT (4 Gy), AuNPs + fototermální terapie (laser $\lambda=808$ nm), AuNPs +RT a AuNPs + RT+ fototermální terapie. U skupiny AuNPs + laser nebyl uspokojivý účinek potlačení nádoru, protože produkovaná teplota nebyla dostačující ke zničení nádorové tkáně. Kombinovaná terapie AuNPs + RT + laser měla zvýšenou protinádorovou efektivitu. Ta zapříčinila omezení samovolné opravy poškozené DNA nádoru, a tím zamezila jeho růst. Pro zjištění toxicity a bezpečnosti AuNPs byly provedeny H&E testy a TUNEL barvení nádorových tkání. Skupina kombinované terapie AuNPs + RT + laser měla ze všech skupin nejvyšší úroveň produkce apoptózy a nekrózy v rakovinných buňkách. U žádné myši z experimentálních skupin nebyl patrný úbytek tělesné hmoty. Histologické barvení neprokázalo toxicitu ani zánět na životně důležitých orgánech (Zhang et al., 2020).

Studie Chen et al., (2015) se zabývala radiosenzibilizačními účinky AuNPs pokryté BSA na „nude“ myším modelu nesoucí U87 (glioblastom). Myši byly rozděleny do 4 skupin – kontrolní, RT, BSA-AuNPs (28nm), BSA-AuNPs+RT. Samotné BSA-AuNPs nevykazovaly oproti kontrolním skupině žádný inhibující efekt na růst nádoru. RT skupina způsobila snížení růstu a kombinovaná skupina. Největší regresi tumoru se statistickými rozdíly oproti ostatním skupinám zapříčinila kombinace BSA-AuNPs+RT (všechny skupiny $p<0,05$). U skupiny BSA-AuNPs+RT byly nalezeny otoky buněk, jaderné pyknózy a buněčné trosky. Kombinace radioterapie s BSA-AuNPs vedla ze všech skupin k největšímu zamezení úbytku tělesné hmotnosti. Samotné BSA-AuNPs neměly vliv na tělesnou hmotnost a samotné IZ záření potlačilo přírůstek hmotnosti. Pro biodistribuci a toxicitu byla po léčbě použita analýza zjišťující úroveň zlata v krvi a během dvou hodin došlo k rychlému odbourávání hladiny Au. Po 2 a 24 hodinách po intravenózním podání BSA-AuNPs byly myši ozářeny (D = 3 Gy za 2 h a 2 Gy za 24 h). Analýza během těchto dvou měření neprokázala žádné kritické dopady na životně důležité orgány. Nicméně se po dlouhodobém účinku začaly projevovat (Chen et al., 2015).

Ve své studii Hassan et al., (2020) porovnávali radiosenzibilizační účinky AuNPs a TiOxNPs na imunodeficientních „nude“ myších nesoucí buňky lidského karcinomu slinivky břišní (MIA PaCa-2). Myši byly rozděleny do 6 skupin – kontrolní, AuNPs (50nm), TiOxNPs (50nm), RT (5 Gy), AuNPs + RT a TiOxNPs + RT. Skupina TiOxNPs+RT vykazovala oproti RT a AuNPs+RT lepší radiační účinky zamezující a zpomalující růst nádorové tkáně (Obě, $p <$

0.0001). Po dobu pozorování 55 dní nedošlo k žádnému úmrtí. Zároveň se ani u jedné z myší neprojevil zjevný hmotnostní úbytek. Skupiny AuNPs a PAA-TiO_xNPs bez RT mírně znásobily počet apoptických buněk. AuNPs + RT a RT nezvýšili oproti PAA-TiO_xNPs počet apoptických buněk. PAA-TiO_xNPs zesílili produkci H₂O₂ ($p < 0,001$ a $p < 0,01$ v tomto pořadí). Čistě zlaté nanočástice bez radiačního záření neměly vliv na zvýšení apoptózy (Hassan et al., 2020).

Studie Xiang et al., (2020) se zabývala zesilujícími radiačními účinky AuNPs o velikosti 50 nm v kombinované radiační a PPT terapii u myší nesoucí myší buňky rakoviny tlustého střeva MC-38. Myši byly pro zjištění účinku synergické terapie rozděleny do 7 skupin – kontrolní, AuNPs + RT (dvakrát 5 Gy za dva dny), AuNPs + RT + PTT, AuNPs + PTT, AuNPs + PTT+ RT. Skupina s léčbou PPT nevykazovala ve srovnání s kontrolní skupinou žádný hmotnostní rozdíl nebo poškození. Skupina AuPd@PVP NPs jevila míru chemoterapeutického působení. U skupin pouze s terapiemi a AuNPs + RT + PTT došlo k podnícení apoptózy nádorových buněk. Myši léčené kombinovanou terapií AuNPs + PTT + RT projevíly extrémní odstranění nádorů. Teplotní nárůst u skupiny AuNPs ozářené infračerveným zářením překročil teplotu 50 °C, a tím přesáhly limity fotoablace (Xiang et al., 2020).

Ve studii Chuang et al. (2019) se zaměřili na radiosenzibilizační efektivitu zlatých nanodandelionů v radiační terapii u „nude“ myší nesoucí C6 glioma buňky. Myši byly rozděleny do 4 skupin po 3 myších v každé skupině – kontrolní, RT (16 Gy), AuNPs (73 ± 10 nm), AuNPs + RT. Skupiny bez radiačního ozáření měly během celého experimentu konzistentní rychlost cílového objemu nádorové tkáně. Z toho vyplývá, že zlaté nanodandeliony samy o sobě vykazovaly jen partné zpomalení nádorového růstu. IZ záření mírně zabránilo růstu (inhibice tumoru =27%). K největší omezení došlo u skupiny AuNPs + RT (inhibice tumoru =57%). Těmito výsledky Chuang a jeho kolegové prokázali to, že AuNPs jsou působivými radiosenzibilizátory, které by mohly být přínosem pro frakcionovanou radioterapii při nízkých dávkách, a tím jsou schopny vylepšit moderní léčebné metody a výsledky léčby. Cytotoxicita AuNPs byla po celou dobu experimentu monitorována a měřena úbytkem hmotnosti. Mezi skupinami se nenašel jediný případ, kde by byl výrazný pokles tělesné váhy, a proto se cytotoxicita neobjevila (Chuang et al., 2019).

Studie Li et al., 2017 se zabývala radiosenzibilizačními účinky nanobipyramid (PNBys) o velikosti 38 ± 2 nm u kombinované radiační a laserové terapie, která zapříčiňuje před a po radiační hypertermii, na Balb/c myších nesoucí buňky karcinomu prsu EMT-6. Myši byly

rozděleny do skupin po 5 myších v každé skupině – kontrola, RT (5 Gy), PNBys (10 mg/kg) + RT (5 Gy), PNBys (15 mg/kg) + RT (5 Gy) a PNBys (15 mg/kg) + RT (8 Gy). PNBys se z hlediska distribuce hromadily ve slezině, v játrech a orgánech retikuloendoteliálního systému (RES). V mírné koncentraci se také nahromadili v srdci, plicích a ledvinách. Na základě detekce AuNPs byla po 6, 24 a 48 hodinách naměřena koncentrace v nádorech $5,62 \pm 1,21$ %; $8,46 \pm 0,64$ % a $6,72 \pm 0,92$ %. Tímto byla prokázána možnost akumulace EPR v nádorových tkáních. K nejvyššímu nahromadění PNBys došlo u skupin RT a PTT po 48 hodinách. Následně byla odebrána krev a zkoumaly červené krvinky, bílé krvinky, krevní destičky. Ve srovnání s PBS nebyly u PNBys objeveny zjevné změny v počtu krvinek a také nebyly patrné žádné viditelné změny v obarvené tkáni hematoxylin eosinem. To značí o biologické bezpečnosti. Myši byly pro studium PNBys jako radiosenzibilizačních látek následně rozděleny do 5 skupin. PNBys byly použity v koncentracích 10 nebo 15mg/kg. Po jednom dni od aplikace byly ozářeny 5 nebo 8 Gy. Nádorový růst byl zkoumán po 18. dni od léčby. U RT skupiny byly nádory výrazně menší než u kontrolní skupiny s PBS (39.18 %). PNBys (10 mg/kg) + RT (5 Gy) vykazovaly lepší zabraňovací účinek (44.93 %). Skupina s radioterapií o dávce 8 Gy měla mírnější inhibiční efekt (43,9 2 %). Největšímu zabránění růstu nádoru bylo u PNBys (10mg/kg) s radioterapií, a to až o 62,57 %. Zobrazení nádoru a jeho hmotnost potvrdila protinádorovu efektivitu PNBys následované radioterapií. Zároveň nedošlo ke značnému úbytku na myši váze, a proto jsou PNBys biokompatibilní. Studie se dále zaměřila na synergickou kombinovanou radiační terapii s PNBys a fototermální terapií – laser (PTT). Myši byly proto rozděleny do 8 skupin – kontrola, PNBys (38 ± 2 nm), RT, PNBys + PTT, PNBys + RT, PNBys + PTT + RT, PNBys + RT + PTT a PNBys + PTT + RT + PTT a následně byly podány intravenózně PNBys o koncentraci 15mg/kg. Po skončení léčebných procesů se každé dva dny měřila tělesná váha a objemy nádoru. Myši ozářeny pouze laserem měly ve srovnání se skupinou PBS zanedbatelný účinek nádorového omezení. PBS a PNBys skupiny měly nejmenší vliv na nádorovou tkáň a čistá radioterapie mírně snížila jeho růst (38,85%). PNBys + RT přednesly oproti samotné RT. PNBys + PTT mnohem větší inhibiční účinek na nádorovou tkáň (49.72%). RT + PNBys + PTT měly podobný účinek jako PNBys+RT (45,23%). Kombinace fototermální terapie s PNBys a následující radioterapie posílila účinek až na 63,88 % a seskupením PNBys, radiační terapie následované fototermální terapií byl účinek posílen dokonce až na 69,90 %. Největší účinek byl u skupiny s kombinací PNBys s radioterapií společně s fototermální terapií, která byla použita před i po té radiační. Výsledné omezení dosáhlo až k 85,15 %. Jelikož došlo ke zmírnění hypoxie a k zamezení opravy poškozené DNA nádoru (Li et al., 2017).

Studie Mulgaonkara et al., (2017) se zabírala radiosenzibilizačními účinky dutých AuNPs u xenografu lidského karcinomu prsu MDA-MB-231 na „nude“ modelu myši. Myším byly aplikované AuNPs o velikosti 120 nm. Myši (n=28) byly rozděleny do 4 skupin – (I) AuNPs, (2,8 mg/g) + RT (10 Gy), (II) fyziologický roztok + RT (10 Gy), (III) AuNPs, (2,8 mg/g) a (IV) fyziologický roztok. Jako první provedly CT zobrazování. CT skeny odhalily po podání AuNPs akumulaci na 5 – 6 nádorových míst. Skupiny III a IV měly oproti I a II vyšší rychlost růstu nádoru v 6. dni po léčbě až po dobu 25 a 28 dní pozorování. Po 30 dnech od léčby měla I skupina opožděnější růstu nádoru než skupina II. 56. den měla skupina II asi 2,4x vyšší průměrný objem nádoru než ta kontrolní. Během těchto 56. dní byly skupiny I a II statisticky stejné a nedošlo k odlišnosti. Ze skupiny RT se několik myši muselo následkem agresivnějšího růstu nádoru spojené s jejich klinickými stavy (nefunkčnost a otoky končetin) utratit. V počátcích studie u skupin s radiační terapií došlo k vyšší buněčné smrti a nekróze. Tím vznikly kolem nádorů viditelné strupy, které mohou vést až k nedostatečnému průtoku krve v okolních svalech a tím zapříčinit otoky a ztrátu funkce končetiny. U skupiny I nebyly tyto kondiční stavy pozorovány a myši přežily dalších 32 dní. Skupiny III a IV také nevykazovaly známky poruch. AuNPs samy o sobě nemají terapeutický efekt a nejsou významně toxické. K většímu prozkoumání objemů nádorů použili magnetickou rezonanci. Rychlost růstu objemu nádorové tkáně měřená MRI byla pro každou skupinu stejná jako při předešlém měření. Medián přežití skupiny I (66 dní) byl přibližně 1,5x delší než u skupiny II (40 dní) a 2,6x delší než u skupin III (25 dní) a IV (26dní). Analýza biodistribuci AuNPs odhalila koncentraci zlata zadržovaných v nádorech ($97,4 \pm 3,71$ %). Jen $1,3 \pm 0,58$ % a $0,2 \pm 0,08$ % zlata bylo nalezeno v játrech a slezině (Mulgaonkar et al., 2017).

Ve studii Bhattaral et al., (2017) se zabývali radiosenzibilizačními účinky zlatých nanotrojuhelníků (pAuNTs) u Swiss nu/nu myši nesoucí U87MG glioblastom. Použili pAuNTs o velikosti 61.51 ± 2.91 nm a dávku IZ 6 Gy. Hmotnostní spektroskopii vázaného plazmatu (ICP-MS) byla po 24 hodinách od podání pAuNTs měřena distribuce zlata v myších orgánech. pAuNTs byly rozšířeny po celém těle. Největším akumulačním místem byla slezina. Zlato se hromadilo více v nádorové mase než ve svalech, krvi, srdci a mozku. Radiosenzibilizační studie byla rozdělena na dvě části. V první části zjistili, že samotné pAuNTs nezpůsobují pokles růstu nádorové tkáně. V druhé části se zabývaly objemy nádoru. Myši byly rozděleny do kontrolní skupiny (n=5), radiační terapeutické skupiny bez pAuNTs (n=7) a radioterapeutické skupiny s pAuNTs (n=8). Doba, kdy se objem nádoru ztrojnásobil, byla u samotné radioterapie 3 dny, zatímco u skupiny radioterapie s pAuNTs byla tato doba až 8 dní. RT + pAuNTs zvýšily dávku

IZ o 2,67 Gy a tento účinek vydržel po dobu 32 dní. Skupina radioterapie + pAuNTs měla průměrný objem nádorové masy podstatně menší než skupina se samotnou RT ($p=0,004$), a proto byl u skupiny RT+pAuNTs vyšší průměr přežití ($p=0.08$). Koncentrace podaných pAuNTs byla 2,7mg/kg. Krevní testy odebrané 18 dní po nitrožilním podání částic neodhalily žádné výrazné biochemické či hematologické rozdíly mezi kontrolní skupinou a samotné pAuNTs skupinou. U léčených myši byl nepatrný nárůst počtu lymfocytů a aspartátaminotrasferázy. Kromě cizích granulomových těles a mononukleárních infiltrátů v játrech a zánětlivých infiltrátů sestávajících z mononukleárních buněk a granulomů ve slezině se neobjevily značné histopatologické změny mezi kontrolní a pAuNTs skupinou. Biochemické parametry nebyly nijak ovlivněny. Částice pAuNTs mají nízkou toxicitu a nebyly akumulovány v ledvinách, játrech, srdci a plicích. Zároveň také nebyla odhalena ani jedna histologická abnormalita (Bhattaral et al., 2017).

Tabulka č. 5: Studie zaobírající se vlastnostmi čistých neupravených AuNPs.

Autor (rok)	Tvar	Velikost	Dávka IZ	Lab. model
Hainfeld et al. (2004)	kulovitý	1.9 ± 0.1 nm	26 Gy	Balb/c + nádor prsní žlázy
Janic et al. (2021)	kulovitý	4 and 14 nm	15 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Chang et al. (2008)	kulovitý	13 nm	25 Gy	C57BL/6 + melanom
Zhang et al. (2020)	kulovitý	40 nm	4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Liu et al. (2018)	kulovitý + BSA	187, 50 and 8 nm	5 Gy	Kunming + hepatocelulární karcinom
Chen et al. (2015)	kulovitý + BSA	18 nm AuNPs nm; BSA-AuNPs 28 nm	3 Gy a 2 Gy za 2 h a 24 h	„nude mouse“ + glioblastom
Hassan et al. (2020)	kulovitý + citrát	50 nm	5 Gy	„nude mouse“ + karcinom pankreatu
Xiang et al. (2020)	Kulovitý	50 nm	2 x 5 Gy	Balb/c + nádor tlustého střeva
Chuang et al. (2019)	Nanodandeliony	73 ± 10 nm	16 Gy	„nude mouse“ + gliom
Li et al. (2020)	nanobipyramidy + PEG	38 ± 2 nm	5 a 8 Gy	Balb/c + nádor prsní žlázy
Mulgaonkar et al. (2017)	AuNPs s prázdným jádrem	120 nm	10 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Bhattarai et al. (2017)	Nanotrojuhelníky	61.51 ± 2.91 nm	4 Gy a 6 Gy	„nude mouse“ + glioblastom

5.2 Povrchově modifikované zlaté nanočástice

Z celkového počtu se 27 studií věnovalo možnostmi a vlastnostmi povrchově upravených nanočástic (tabulka č. 5). AuNPs lze snadno funkcionalizovat pomocí různých druhů ligand, polymerů a biomolekul. Molekuly, které byly navázány na povrch AuNPs, jsou poměrně heterogenní skupina zahrnující skupiny různých sacharidů (glukóza, fruktóza nebo chitosan), léčiva pro zlepšení výsledku terapeutického účinku (např. trastuzumab, doxorubicin, cetuximab, cisplatin...). Dále se mohou vázat různé peptidy, signalizační molekuly, hormony anebo monoklonální protilátky pro cílenější a specifitější podání do nádorového ložiska anebo látky ovlivňující nádorové mikroprostředí, popřípadě látky pro podporu procesu radiosenzibilizace.

Studie Li et al., (2021) se zabývala radiosenzibilizačními účinky kombinovaných AuNPs s povrchově navázanou glukózou a aplikovaným kurkuminem u „nude“ myši s transplantovaným karcinomem prsu MDA-MB231-luc. Myši byly rozděleny do 7 skupin (n=35) – kontrolní, model, cisplatin (Cis), kurkumin (Cur), RT, kurkumin + Glu–AuNPs a kurkumin+Glu – AuNPs +RT. Použili dávku 10 Gy IZ. Experiment poukázal na rychle zvětšující se objemy nádorů u kontrolní skupiny, zatímco růst nádoru v ostatních skupinách byl pomalejší. Skupina s cisplatinem prokázala nejpomalejší růst a nejmenší objem nádoru ($P < 0:001$). Po ozařování rentgenem se objemy nádoru myši významně snížily, zejména u skupin, které dostaly kombinaci kurkumin s AuNPs ale i samostatný kurkumin. Po ozařování se hmotnosti myši významně snížily a myši ve skupině Cis stále ztrácely na váze. Přišli také na to, že kurkumin omezuje růst nádoru bez jasných toxických vedlejších efektů. Přesto se u skupiny myši léčené s Cur+Glu-AuNPs+RT snížila jejich tělesná hmotnost. Po odebrání vzorků byla tkáň nádoru zvážena a hmotnost nádoru každé skupiny se signifikantně lišila od kontrolní skupiny. Hmotnost nádorů u skupin Cis, Cur+RT a Cur+Glu- AuNPs +RT byla oproti kontrolní skupině snížena. Pro sledování intenzity bioluminiscence se z každé skupiny vybraly dvě náhodné myši. Intenzita bioluminiscence v modelové skupině byla nejvyšší ze všech myši s nádorem. Skupiny Cis a Cur+Glu-A AuNPs +RT ji měly naopak výrazně sníženou. Řezy z nádorové tkáně obarvené H&E vykazovaly velké a heterogenní jádra s minimální cytoplazmou a centrální nekrózu (Li et al., 2021).

Studie Jia et al., (2021) se věnovala zesilovacím účinkům nanoklastrů o velikosti 2,59 nm potažené D-fruktózou u radiační terapie u „nude“ myši nesoucí HeLa tumor. Myši byly rozděleny do tří skupin – kontrolní, RT (D=4 Gy), D- AuNPs +RT (D=4 Gy). Pro test radiosenzibilizace D- AuNPs zkoumaly velikosti nádoru a hmotnost myši, která byla měřena

každý druhý den. Dvacátý den byl změřen relativní objem nádorů. Tento poměr byl u kontrolní skupiny 5,7, u RT skupiny 4,9 a u skupiny s D- AuNPs +RT 2,4. Objem nádoru u skupiny léčené D- AuNPs +RT byl podstatně nižší až o 58 % oproti kontrolní skupině a až o 51 % u skupiny s RT. Studie odhalila nízkou toxicitu D- AuNPs z důvodu žádných změn v tělesné hmotnosti myši. Mimo to nebyly zaznamenány patologické poškození na tkáních životně důležitých orgánů (Jia et al., 2021).

Studie Hua et al., (2021) se zabývala vícestupňovým responzivním shlukovaným zlatých nanoklastrů potažené fluorescenčním indokyanově zeleným barvivem a karboxylmethylovým chitosanem (Cs-AuNPs -ICG NPs) zesilující synergickou radiační a fototermální terapií u BALB myši nesoucí metastazující karcinom prsu 4T1. Použité zlaté nanoklastry dosahovaly velikosti 5 nm a kombinované Cs-Au-ICG nanočástice dosahovaly velikosti 50 nm. Dávka IZ byla 11 Gy a vlnová délka PTT byla 808 nm. Myši byly rozděleny do 9 skupin – kontrolní, NPs s fluorescenčním indokyanově zeleným barvivem, skupiny s Cs-AuNPs-ICG NPs, skupiny s PTT, skupiny s RT a jejich vzájemná kombinace. První byl zkoumán Cs-AuNPs-ICG NPs pro jeho schopnost fluorescenčního zobrazování a akumulaci v nádorech. Fluorescenční snímky zjistily vyšší akumulaci Cs-AuNPs -ICG v nádoru než u skupiny s ICG. Fluorescenční signály Cs-AuNPs -ICG byly detekovány i po 72 hodinách, zatímco signály ICG jen po dobu 12 hodin. Cs-AuNPs-ICG projevily lepší fotostabilitu než ICG, protože jejich fluorescenční signál se po 15 minutách laserového ošetření neměnil. Pomocí ICP zjistili vyšší obsah Au v játrech, ledvinách a nádoru, ale do 72 hodin se množství AuNPs v játrech a ledvinách rapidně snížilo. Cs-AuNPs-ICG měly maximální fotoakustické signály po 12 hodinách od podání a zůstali silné i po 72 hodinách. Pro další zkoumání akumulace a průniku Cs-AuNPs-ICG do nádoru byly připraveny nádorové plátky po fototermální terapii 12 hodin po injekci. Cs-AuNPs -ICG +NIR skupina prokázala silnější fluorescence signály a lepší distribuci v nádoru než Cs-Au-ICG NPs skupina. Dále zkoumali synergické protinádorové působení Cs-AuNPs -ICG s fototermální terapií. Ve skupině s Cs-AuNPs -ICG rychle stoupala teplota nádoru až na 54 °C ve srovnání s PBS skupinou, u kterých byla teplota pouhých 41°C. Navíc Cs-AuNPs -ICG skupina měla silnější fototermální účinek než skupina ICG. Následně měřili protinádorový účinek pomocí nádorového objemu. PTT i RT vyvolaly protinádorový účinek. Skupina s Cs-Au-ICG NPs ukázala lepší inhibici nádoru než skupina s ICG. Neoptimálnější vliv na inhibici nádoru měla skupina léčená Cs-AuNPs -ICG + PTT + RT. Histologické barvení a další analýzy tyto výsledky potvrdily. U všech skupin kromě skupiny s Cs-AuNPs-ICG +PTT+RT se objevily v šestnáctém dni metastatické léze v plicích a játrech. Pro hodnocení toxicity provedly analýzu

tělesné hmoty, krevních vzorků a histologické barvení orgánů. Hmotnosti myši byly stabilní a během léčebného období se neprojevíly změny. Analýza krevního obrazu a biochemických ukazatelů taktéž neprokázala nepříznivé výsledky léčby. Histologické barvení Cs-AuNPs-ICG odhalilo mírnou toxicitu (Hua et al., 2021).

Studie Chattopadhyay et al., (2012) se věnovala radiačním zesilovacím účinkům molekulárně cílených zlatých nanoshluků potažené trastuzumabem (AuNPs-T) u xenografu lidského karcinomu prsu MDA-MB-361 u nu/nu myši. Použili Au-T o velikosti 20 nm. Myši byly rozděleny do 4 skupin – kontrolní, RT, AuNPs-T a AuNPs-T + RT. Pro určení optimální dávky záření myši obdržely 0, 2, 6 nebo 15 Gy RTG záření. Jejich průměrné objemy nádorů činily 304 ± 110 , 216 ± 74 , 165 ± 43 a 375 ± 96 mm³. Po sérii testů léčba s dávkou 2 Gy neměla vliv na růst nádoru v porovnání s neléčenými myšmi a léčba s dávkou 6 a 15 Gy vedla ke zpomalení růstu nádoru. Při dávce 15 Gy zemřeli tři ze čtyř myši ve 14. a 29. dni po ozáření. Na základě těchto zjištění byla dávka 11 Gy vybrána pro další hodnocení radiosensitizačních vlastností AuNPs. Experiment započal s počátečními průměrnými objemy nádorů před léčbou u kontrolní skupiny (158 ± 24), pouze AuNPs-T (173 ± 34), AuNPs-T + RT (177 ± 37) a pouze RT (218 ± 42 mm³). Analýza křivek TGI pomocí lineární regrese ukázala u myši léčených AuNPs-T + RT regresi nádoru v porovnání s myšmi neozářenými (TGI: $-0,0027 \pm 0,00072$ vs. $0,027 \pm 0,0039$ za den, F-test, $P < 0,0001$). Kromě toho použití AuNPs-T + RT společně vedlo k pomalejšímu nádorovému růstu ve srovnání s myšmi léčenými pouze rentgenovým ozářením (TGI: $-0,0027 \pm 0,00072$ vs. $0,0018 \pm 0,00048$, $P = 0,0002$). Na konci studie se snížil velikost nádoru ve skupině myši léčených AuNPs-T + RT o 46% z původní velikosti, zatímco u myši léčených pouze RT došlo k nárůstu velikosti nádoru o 16,0% (hodnoty TGI: $0,55 \pm 0,07$ vs. $1,16 \pm 0,30$, 118 dní po léčbě). Během čtyřměsíčního pozorovacího období analýza křivek neukázala rozdíly mezi kontrolními skupinami a skupinami vystavenými RT nebo AuNPs-T. To značí žádnou toxicitu v normální tkáni v důsledku použití AuNPs-T s 11 Gy soustředěného radiačního záření. Měření krevního obrazu a sérových hladin nádory neukázala značné rozdíly v počtu krviček a sledovaných parametrů pro AuNPs-T + RT, samotné IZ nebo samotné AuNPs-T. Výjimkou byla hladina kreatininu, která byla značně odlišná u myši, které dostaly pouze RT a u neléčených myši (Chattopadhyay et al., 2012).

Studie Chen et al., (2020) se zabývala radiosenzibilizačními účinky hybridních nosičů složených ze zlatých nanotyček a fluorescenčních nanočástic (AuNPs) naložené doxorubicinem (DOX) o velikosti 122 nm u kombinované chemoradioterapie řízenou dvojitě aktivovanou laserovou fluorescencí a fotoakustickým zobrazováním u myši nesoucí MCF-7. První, co

zkoumali, byla možnost použití hybridních vezikul pro aktivní duální zobrazení fotoakustickým a fluoroluminiscenční . Po šestnácti hodinách od nitrožilního podání hybridních vezikul bylo pozorováno maximální zvýšení signálu NIR-II PA. Analýza časového průběhu naznačila, že hybridní vezikuly se hromadí na místě nádoru díky efektu elektronové paramagnetické rezonance. Během průběhu zobrazování byla v oblasti nádoru viděna silná detekce signálu, zatímco v ostatních oblastech byl pouze signál nízký. Signály fotoakustické v oblasti nádoru byly v souladu s průměrnou intenzitou jednotlivých metod, což lze vysvětlit konkurencí mezi metabolismem a akumulací hybridních váčků v nádoru. Fotoakustický signál dosáhl maxima přibližně 16 hodin po injekci, zatímco fluoroluminiscenční signál postupně narůstal až do 48 hodin, což naznačuje převahu akumulace hybridních vezikul. K tomuto efektu přispěl pH-reaktivní rozpad hybridních vezikul na jednotlivé komponenty Dále zaměřili na průzkum působení DOX-naložených hybridních vezikul v kombinované radioterapii a chemoterapii. Dávka IZ byla 5 a 10 Gy. Myši byly rozděleny do 6 skupin – Kontrolní s PBS, DOX, DOX+RT, DOX naložený pH responzivním nosičem, DOX naložený pH neresponzivním Ve+RT, DOX naložený pH responzivním Ve+RT. Skupiny s DOX a DOX+RT mírně zpomalily růst nádoru. U skupiny s DOX-naložené pH-responzivní vezikuly se v prvních dnech růst nádoru zpomalil a byl po ozáření nekontrolovaný. DOX uvolněný z pH-reaktivních vezikul měl omezený terapeutický efekt. Skupina s DOX-naloženými pH-reaktivními vezikulami ozařované rentgenem působily lépe než skupiny s DOX-naložené pH-responzivní vezikuly a DOX-naložené -pH neresponzivní vezikuly+RT. To bylo způsobeno tím, že DOX-naložené pH-reaktivní vezikuly obdržely kombinovanou chemoradioterapii, což výrazně snížilo růst nádoru. Tyto výsledky ukazují, že DOX-naložené pH-reaktivní vezikuly ozářené rentgenem mají významnou radiosenzitivitu. Jako poslední zkoumali toxicitu a bezpečnost. V této studii nebyly během léčby spatřeny patrné změny v tělesné hmotnosti. Skupina myši podstupující RT a DOX naložené pH responsivní Ve projevila vynikající a efektivní reakci s kvantitativním procentem inhibice objemu nádoru po 18 dnech léčby. Tři z pěti myši v této skupině byly vyléčeny a přežily alespoň 32 dní po léčbě. Většina hybridních vezikul injikovaných do kyselého mikroprostředí nádoru byla odstraněna z těla. (H&E) barvení dokazovalo malou toxicitu pro životně důležité orgány po 18 dnech a tkáň nádoru prokázala nepatrnou nekrózu. Kombinace radioterapie a chemoterapie s DOX naloženými pH responsivními Ve byla velmi efektivní při indukci masivní apoptózy nádorových buněk oproti kontrolní skupině, která jen ve spojení s DOX nebo RT měla nízký výsledek léčby (Chen et al., 2020).

Studie Gal et al., (2022) se věnovala radiosenzibilizačním a zobrazovacím účinkům cílené terapie glioblastomu pomocí AuNPSs potažené inzulinem a protilátkami zaměřené na nádor cetuximabem (CTX-INS-AuNPS) u atymických „nude“ myši nesoucí lidský glioblastom U-87 MG. Dávka IZ byla 10 Gy a velikost AUNPSs byla 20 nm. Jako první hodnotili vliv CTX-INS-AuNPS se standardní terapií na progresi glioblastomu a na přežití myši. Myši byly rozděleny do 3 skupin – kontrolní neléčená (n=5), TMZ+RT (n=10) a CTX-INS-AuNPS+ TMZ +RT (n=8). CT vyšetření po týdnu od léčby prokázalo úspěšnost CTX-INS-AuNPS překonat krevní mozkovou bariéru. Množství zlata v mozku bylo analyzováno pomocí prvkového ICP-OES a výsledky ukázaly množství $0,0338 \pm 0,009$ mg CTX-INS-AuNPS. To naznačuje významné vstřebání CTX do mozku, které je alespoň ~15krát větší než vstřebání volných protilátek do mozku. Poté hodnotili radiosenzibilizační účinek měřením nádoru a přežití. Léčba CTX-INS-AUNPS spolu s TMZ a RT měla výraznou inhibici růstu nádorové tkáně šest týdnů po léčbě oproti myším neléčeným a léčeným jen TMZ+RT. Přežití po indukci nádoru je datováno až do 180 dnů. Medián přežití pro neléčené myši byl (28 dní), léčené myši TMZ-RT (29 dní). Nejvyšší medián přežití měly myši léčené CTX-INS-AUNPS+TMZ+RT (77 dní) ($p=0.043$). Nakonec hodnotili biokompatibilitu CTX-INS-AUNPSs. H&E barvení potvrdilo nádorové buňky v mozcích všech skupin. Mozky u myši, které zemřeli při studii, byly nekrotické. Kombinovaná léčba CTX-INS-AUNPS+TMZ+RT kompletně zničila receptory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Během studie nebyla nalezena kožní toxicita ani žádné změny v chování myši (Gal et al., 2022).

Studie Shi et al., (2016) se zabírala radiosenzibilizačními účinky nízkých dávek AuNPSs potažené tioproninem u samcích „nude“ myši aplikované lidským kolorektálním karcinomem (HCT116). Tiopronin, je nízkomolekulární thiolový derivát glycinu, který se používá k léčbě různých stavů, u nádorových onemocnění je využíván hlavně kvůli antioxidačním vlastnostem a schopnosti potlačit nežádoucí účinky. Dávka IZ použitá při této studii byla 10 Gy a velikost nanočástic byla 2.77 ± 0.69 nm. AuNPs byly aplikované buď intravenózně anebo intratumorálně. Myši byly rozděleny do 6 skupin – , IV Tio-AuNPSs, IV Tio-AuNPSs+RT, IT Tio-AUNPSs, IT Tio-AUNPSs+RT, IT PBS kontrolní, IT PBS + RT. Zkoumali toxicitu a radiosenzibilizaci Tio-AUNPSs. Tio-AUNPS nebyly toxické a nepříznivě neovlivnily růst nádoru při jejich podání IV nebo IT ve srovnání s neléčenou skupinou (IT Tio-AUNPS vs kontrolní, $P=0,3755$; IV Tio-AUNPS vs kontrolní, $P=0,1106$). Dávka ozáření 10 Gy snížila růst nádoru a čtyřnásobkem prodloužila čas potřebný k obnově jeho původní velikosti až na 37 dní oproti neléčeným skupinám, u kterých se nádor vrátil do své původní velikosti za pouhých 7 dní.

Rozdíl v růstu nádorové tkáně nebyl ani po 8 hodinách u skupiny IV Tio-AUNPS+RT ve srovnání s čistou RT (medián 4Td 32 dní, $P=0,6547$). IT TioAUNPS skupina vedla k značné radiosenzibilizaci nádorové tkáně (medián (4Td=54 dní) oproti skupině pouze ozářené ($P=0,0018$) nebo IV Tio-AUNPS+RT ($P=0,038$). IT injekce Tio-AUNPS měla vyšší nádorové uchopení ($496\pm 106 \mu\text{g Au/g}$) než IV Tio-AUNPS ($5,27\pm 1,17 \mu\text{g Au/g}$) (Shi et al., 2016).

Studie Zhang et al. (2019) se věnovala duálně pH-responzivním AuNPs zesilující nádorovou retenci při kombinované chemoradioterapii u C57 myši nesoucí melanom. Dávka IZ byla stanovena na 4 Gy. Velikost Au@PAH-Pt/SA byla 75,02 nm a velikost Au@PAH-Pt/DMMA byla 78.3 nm. Myši byly rozděleny do 8 skupin – PBS, AuNPs+cisplatin, Au@PAH-Pt/SA, Au@PAH-Pt/DMAA, PBS+RT, AuNPs+cisplatin+RT, Au@PAH-Pt/SA+RT a Au@PAH-Pt/DMAA+RT. Jako první měřily distribuci, akumulaci a retenci. Skupiny s podanými IT léčivými měly stejnou koncentraci cisplatinu. Po 24 hodinách byl cisplatin většinou vyloučen do jiných tkání nebo do krevního oběhu. Retence zlata pro Au@PAH-Pt/DMMA byla výrazně vyšší než u Au@PAH-Pt/SA jak u responzivních, tak u neresponzivních agregátů. Po 24 hodinách čítala retence nanozlata u Au@PAH-Pt/DMMA $32,40 \% \pm 3,11 \%$, zatímco u Au@PAH-Pt/SA byla pouze $16,15\% \pm 4,20\%$. Akumulace %ID Pt pro skupinu Au@PAH-Pt/DMMA byla po 24 hodinách $15,75\% \pm 1,01\%$ a pro skupinu Au@PAH-Pt/SA $10,25\% \pm 0,74\%$. Au@PAH-Pt/DMMA má delší dobu retence a účinnější protinádorové účinky než Au@PAH-Pt/SA. TEM řezy odhalily po injekci Au@PAH-Pt/DMMA po dobu 6 hodin přítomnost více rozptýlené v melanomu než částice Au@PAH-Pt/SA. Po 24 hodinách byly agregáty vytvořené pomocí Au@PAH-Pt/DMMA stále viditelné, zatímco částice Au@PAH-Pt/SA nebyly téměř pozorovatelné. Jako poslední zkoumali protinádorový účinek. Nejefektivnější léčba bez ozáření byla u skupiny Au@PAH-Pt/DMMA s inhibicí nádoru až 58,65 %. Naopak skupiny Au@PAH-SA s cisplatinem a Au@PAH-Pt/SA byly méně účinné kvůli rychlejšímu vylučování léku. To mělo za následek snížení koncentrace léku pod účinnou koncentraci v krátkém čase. Mezi ozařovanými skupinami měly Au@PAH-SA+cisplatin a Au@PAH-Pt/SA zlepšené protinádorové působení. pH-reaktivní agregace u Au@PAH-Pt/DMMA způsobila nejdéle stání a nejvyšší koncentraci v nádorové tkáni, spolu s tím má Au@PAH-Pt/DMMA nejlepší protinádorový vliv a inhibice nádorového růstu se vyšplhala až na 91,59%. Léčba Au@PAH-Pt/DMMA+RT zapříčinila nekrózu nádoru a nevyvolává vedlejší účinky (Zhang et al., 2019).

Studie Luo et al. (2019) se zabíraly zesilujícími účinky cílených Au₂₅ NCs potažené specifickým antigenem pro prostatovou membránu v radioterapii u „nude“ myši nesoucí

karcinomy prostaty PC3pip a PC3flu. Dávka IZ byla 6 Gy a velikost použitých nanočástic byla 3.0 (± 0.7) nm nebo 5 nm. Jako první zkoumali CT zobrazováním biodistribuci a akumulaci CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs. CT skeny určovaly v různých časových bodech zaměřovací schopnost CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs a jejich vyloučení z těla. Úspěšně se hromadily v nádorech PC3pip s přebytkem PSMA 1 hodinu po injekci, s vrcholem po 4 hodinách a vyloučením do 24 hodin. Nádor PC3flu s CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs nejevil zvýšení signálu ani 4 hodiny od injekci. Obsah Au₂₅-NC v nádorech PC3pip dosáhl 374 Hounsfieldů (HU) 4 hodiny od jejich podání, kdežto u PSMA-negativního tumoru PC3flu byla pouze 195 HU. CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs jsou během několika hodin rychle vylučovány z těla. Následně zkoumali radiosenzibilizační účinek této nanoformulace. Myši s nádory PC3pip a PC3flu se rozdělili do čtyř skupin – PBS, PBS+RT, CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs, CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs+RT. Dávka záření 6 Gy byla podána každé skupině 4 hodiny po injekci CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs, aby se využilo vrcholu akumulace a aby nedošlo k poklesu zlata v krvi. Velikost nádorů a hmotnost těla myší byly sledovány po dobu 18 dnů. Skupina myší CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs+RT se projevila snížená rychlost nádorového růstu a jeho velikost se do 18 dne zvětšila o 94%. CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs zesílily radiální citlivost PC3flu nádorů a v 18. dni se zvýšil objem o 311% v porovnání s PBS skupinou. Nicméně efekt u PC3pip byl menší. PC3pip a PC3flu nádory léčené CY-PSMA-1-Au₂₅ NCs dosahovaly podobným růstovým křivkám a jejich růst byl srovnatelný s myšmi aplikovanými PBS, přičemž objem nádoru se zvýšil o přibližně 430 %. U myši s cílenými NCs v přítomnosti ozáření se nacházela stabilní hmotnost těla a u ostatních neozářených skupin klesla hmotnost o 19 % (Luo et al., 2019).

Studie Ghahremani et al. (2018) se zabývala radiosenzibilizačními účinky cílených GNCs potažené proteinem redukcující růst nádorových buněk (AS1411 aptamer) u samičích BALB/c myši nesoucí karcinom prsu 4T1. Podaná dávka IZ byla 6 Gy. Použili nanočástice GNCs o velikosti 7,7 nm a Apt-GNCs o velikosti 15,2 nm. Myši byly rozděleny do 6 skupin (n=8 pro každou skupinu) – PBS, GNCs, Apt-GNCs, RT, GNCs+RT a Apt-GNCs+RT. Jako první zkoumali akumulaci zlata. Myším byly podány injekce GNCs a Apt-GNCs o koncentracích 8 mg/kg. Nejvyšší koncentrace nahromaděného zlata v nádoru činila po 24 hodinách u myši s injikovanými Apt-GNCs ($p < 0.05$) a u skupiny s GNCs ($p < 0.005$). Pro radiosenzibilizační účinek zkoumali inhibici nádoru. RT zpomalila růst nádoru. S aplikací GNC nebo Apt-GNC 24 hodin před ozáření se zvýšila účinnost léčby s výraznějším efektem u Apt-GNC. Průměrný objem nádoru u myši v RT skupině nebyl v poslední osmnáctý den sledování odlišný od skupiny GNC+RT ($p > 0,05$). Kdežto ve skupině Apt-GNC+RT byly významně menší než u RT

skupiny ($p < 0,05$). Jako poslední určovaly dobu přežití a toxicitu. Nejdéle žily myši s injikovanými Apt-GNCs+RT s mediánem přežití 29 dní. Skupina s GNCs+RT měla vyšší medián přežití (26 dní) než skupina PBS+RT (23,5 dní) a skupina PBS (17,5 dní). GNCs nebo Apt-GNCs jsou bezpečné a nevyvolaly orgánovou toxicitu (Ghahremani et al., 2018).

Studie Liang et al. (2017) se zabírala radiosenzibilizací fluorescenčních zlatých nanoklastrů modifikované RGD peptidy (c(RADyC)) a (c(RGDyC)) v cílené radioterapii u Balb/c myši nesoucí karcinom prsu 4T1. Dávka IZ byla 6 Gy a velikost NPs byla 3.2 ± 0.54 nm. Jako první se zkoumala možnost využití c(RGDyC)-AuNCs a c(RADyC)-AuNCs jako kontrastní látky CT zobrazování. Po 30 minutách od podaných c(RGDyC)-AuNCs v dávce 0,10 mmol Au/kg myším se kontrastní CT signál v místech nádoru zesílil a takto silný zůstal až 3,5 hodiny, až do doby 4 hodin, kdy byl jeho maximální nárůst dvakrát větší. Při podání c(RADyC)-AuNCs myším se signál zpočátku zesílil a následně rychle poklesl. Intenzita po 4 hodinách byla oproti myším s c(RGDyC)-AuNCs pouze 60%. Následně zkoumali akumulaci a biodistribuci těchto nanoklastrů. Akumulace c(RGDyC)-AuNCs na místě nádoru dosáhla $6,4 \pm 1,3$ % injikované dávky (ID) po 4 hodinách od podání na rozdíl od c(RADyC)-AuNCs, u kterých bylo nižší nádorové přijetí ($p < 0,005$) s hodnotou $2,0 \pm 1,8$ % ID. c(RGDyC)-AuNCs má eliminační poločas krve ve výši 124,3 minut. Po 72 hodinách od injekce bylo vyloučeno 28% ID nanoklastrů. Částice AuNPs například s průměrem $7,5 \pm 1,6$ nm a povrchově kryty peptidy c(RGDyC) jsou po analýze ICP-MS a CT zobrazování špatně vylučovány močí. Jako poslední sledovali hmotnosti a nádorový objem pro zjištění bezpečnosti a radiosenzibilizaci. Za 14 dní se nádory u salinové a c(RGDyC)-AuNCs rapidně zvětšily z původní velikosti nádoru 100 mm^3 na více než 700 mm^3 . Ostatní skupiny zpzdily nádorový růst a nejpůsobivější byla skupina s kombinovanou c(RGDyC)-AuNCs+RT léčbou, u které vzrostl jen o 30%. U intravenózně aplikovaných myši s c(RGDyC)-AuNCs došlo během dvou týdnů ke zvýšení hmotnosti těla ve srovnatelném poměru s kontrolní skupinou. Současně nevykazují orgánovou toxicitu (Liang et al., 2017).

Studie Dong et al. (2021) se zabírala radiosenzibilizačními účinky multifunkčních GSNPs (5,2 nm) a D-iGSNPs (10,6 nm) při radioterapii u myši nesoucí GL261 gliom. Dávka IZ byla u radioterapie s nízkými dávkami 4 Gy a s vysokými dávkami 8 Gy. Myši byly ozářeny celkem dvakrát a byly rozděleny do 6 skupin – PBS, D-iGSNPs, LDRT, HDRT, GSNPs+LDRT, D-iGSNPs+LDRT. Jako první byly zkoumány myši s nádorem a bez nádoru, kterým podaly D-iGSNPs, pro fluorescenční zobrazování, BBB penetraci a akumulaci. U myši s injukovanými D-iGSNPs pronikali více přes krevní mozkovou bariérou než u ostatních skupiny myši bez

nádoru (AUNPSs, GSNPs). Mozek myši nesoucí gliom GL261 s aplikovanými D-iGSNPs měl intenzivní signál fluorescence. Skupina s AUNPSs vykazovala světlejší intenzitu fluorescenčního signálu než skupiny s GSNPs a D-iGSNPs. Zároveň skupina s D-iGSNPs jevila vyšší selektivitu a hromadění v gliomu. Obsah zlata v mozku myši s D-iGSNPs byl vyšší než u kontrolní skupiny a poločas rozpadu v krvi D-IGSNPs je 2 hodina s tím, že se zcela odstraní za 24 hodin. Ozáření nemá vliv na hromadění D-IGSNPs v gliomech a minimální působení záření na D-IGSNPs je 24 hodin od podání. Pro radiosenzibilizační účinek zkoumali inhibici nádoru, přežití a váhu myši. Myši léčené PBS, D-iGSNPs a LDRT jevily rychlý růst nádoru. Zatímco myši ošetřované D-iGSNPs a stejnou dávkou radiace měly vynikající inhibici nádoru, dosahující stejné účinnosti jako HDRT. Nicméně u všech skupin byla ovlivněna váha a přežití myši. Ve skupině myši léčených D-iGSNPs+LDRT bylo po 40 dnech stále naživu 50% myši a u skupin PBS a HDRT přežily jen 26 a 22 dní. D-iGSNPs stejně inhibovaly nádor jak ve spojení s LDRT, tak i s HDRT. D-iGSNPs+LDRT přivodily vysokou nekrózu a potlačily proliferaci nádoru po léčbě (Dong et al., 2021).

Studie Masood et al. (2012) se zabírala radiosezibilizací cílených zlatých nanotrubeček potaženými SphK siRNA (nádorový gen) u xenografu lidského spinocelulárního karcinomu (USC HN-1 u Balb/C atymických myši. Dávka IZ byla 1 Gy dvakrát týdně a velikost nanočástic byla stanovena na 50–70 nm a 35 nm. Pro radiosenzibilizační účinek hodnotili objem nádoru, bezpečnost. Myši byly rozděleny do 6 skupin – PBS, PBS+RT, GNR-GFPsiRNA (1mg/kg), GNR-SphK1siRNA (1mg/kg), GNR-GFPsiRNA+RT a GNR-SphK1siRNA+RT. Léčba s GNR-SphK1siRNA, buď samostatně nebo s ozařováním snížila objem nádoru o 43 % a 60 %, v porovnání s léčbou pouze GNR. Léčené myši pomocí GNR-SphK1siRNA+rt měly snížený objem a hmotnost průměrného nádoru v porovnání se skupinou s PBS ($p = 0.007$, $p = 0.001$). U myši se nevyskytly klinické příznaky toxicity a aktivita s tělesnou hmotností setrvaly normální. Skupiny GNRs a nespecifické GNR-GFPsiRNA neměly žádný radiosenzibilizační účinek. Pro distribuci a akumulaci využili zobrazování tmavého pole u myši, které byly utráceny. Nádorové tkáně myši léčených GNRs, tak GNR-siRNA obsahovaly 4,32 % a 13,51 % GNRs oproti tkáním kontrolní a siRNA skupiny. Okolní tkáně nevykazovaly známky po stopě GNRs. Dále byly protinádorové účinky hodnoceny imunohistochemickými testy. Tyto testy odhalily 66% snížení exprese SphK1 v nádoru u GNR-SphK1siRNA, kdežto u kontrolní skupiny GNR-GFPsiRNA se snížil na 94 % ($p=0,0003$). Mezi skupinami GNR-SphK1siRNA a GNR-SphK1siRNA+RT nebyl tak velký rozdíl snížení exprese SphK1 (66 % a 74 %; $p=0,15$). Ki-67 barvení odhalilo u skupiny GNR-SphK1siRNA+RT snížené procento proliferujících

buněk (38 %) a pouze SphK1siRNA (63 %) ($p=0,003$). GNR-SphK1siRNA taktéž měla oproti kontrolní skupině GNR-GFPsiRNA snížené proliferující buňky (63 % a 81%; $p=0,01$). Barvení kaspázy 3 odhalilo zvýšení apoptických buněk u skupiny GNR-SphK1siRNA+RT (9,5 %) oproti GNR-SphK1siRNA (5,2 %) ($p=0,002$) a oproti GNR-GFPsiRNA (1,6%, $p<0,05$). GNR-SphK1siRNA inhibují růst nádoru, proliferaci, snižují expresi SphK1 a indukují apoptózu (Masood et al., 2012).

Studie Nicol et al. (2018) se zabývala radiosenzibilizačními účinky zlatých nanočástic potaženými dvojitým peptidem (AuNP-DP) u „nude“myši nesoucí karcinom prsu MDA-MB-231. Dávka IZ byla 4 Gy a použité nanočástice byly o velikosti 36.6 ± 3.07 nm. Pro radiosenzibilizační účinky se zkoumal růst nádorové tkáně a přežití. Myši byly rozděleny do 4 skupin – Kontrolní ($n=6$), AuNP-DP ($n=5$), RT ($n=5$), AuNP-DP+RT ($n=6$). AuNP-DP bez přítomného radiačního záření neovlivnili nádorový růst a kontrolní a RT skupiny mezi sebou byly rozdílné ($p<0,05$). AuNP-DP+IR nejvíce působily na růst nádoru ($p<0,001$). Léčené myši samotnou RT a AuNP-DP+RT neměly mezi sebou rozdílné hodnoty růstu. RT zpomalila růst nádoru o objemu 300 mm^3 o 3,39 dní v porovnání s kontrolní skupinou ($P<0.05$). AuNP-DP+RT zase naopak oproti RT skupině vysoce zpozdila nádorové zvětšování o 6,7 dní ($p<0,001$) a měly nejvyšší úroveň přežití ($p = 0,081$) (Nicol et al., 2018).

Studie Ma et al. (2017) se věnovala radiosenzibilizačními účinky zlatými nanohroty potaženými peptidem penetrující buňky TAT (TAT-GNSs) u BALB/c-nu myši nesoucí U14. Pro biodistribuci GNS a TAT-GNS zkoumali akumulaci. Povrchově modifikované GNS a TAT-GNS se hlavně rozšiřovali do jater a sleziny. GNS se po 24 hodinách hromadily v nádorech o koncentraci přibližně 2,4% ID/g a u TAT-GNS tato hodnota dosahovala až 5,2 ID/g. Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali relativní objemy nádorů a bezpečnost. Myši byly rozděleny do 6 skupin – kontrolní, GNSs, TAT-GNSs, RT, GNSs+RT a TAT-GNSs+RT. Dávka IZ byla 6 Gy a velikost použitých nanohrotů byla 54 ± 9 nm. Relativní objemy nádorů u GNSs a TAT-GNSs nabyly hodnot 7,1 a 7, které byly podobné jak u kontrolní skupiny (7,2). Během 8 dní měla skupina TAT-GNSs+RT nejpomalejší růst nádorového objemu ($V/V_0=3,8$) ve srovnání se skupinou GNSs+RT ($V/V_0=4,7$). GNSs a TAT-GNSs mají zanedbatelné vedlejší účinky. U skupiny myši s TAT-GNSs+RT byla výrazná nekróza nádorové tkáně a myši s GNSs+RT měly pouze malé poškození (Ma et al., 2017).

Studie Xu et al. (2019) se zabývala nanoteranostickými zlatými nanoklecmi potažené kyselinou hyaluronovou (AuNCs-HA) pro synergickou radiační, fototermální a

fotodynamickou terapii navigovanou fotoakustickým zobrazováním u samičích Blab/c myši nesoucí karcinom prsu 4T1. Dávka IZ byla stanovena na 6 Gy. Velikost použitých nanočástic byl $193.3 \text{ nm} \pm 8.1 \text{ nm}$. Pro zkoumání biodistribuce, zobrazování byly myši rozděleny do tří skupin – PBS, AuNCs (50,4 nm) a AuNCs-HA. AuNCs-HA se převážně nahromaduje v nádoru, játrech a slezině 6, 12, 24 a 48 hodin od podání. Nejvyšší akumulace AuNCs-Ha byla zaznamenána v prvním dni a po dvou dnech začala postupně klesat. Navíc nádory léčené AuNCs-HA obsahovaly mnohem více zlata než AuNCs ošetřené nádory. AuNCs-HA také po 24 hodinách zesilovaly PA signály v místech nádorů, kdežto u myši s PBS byly i po 48 hodinách stejné. Pro radiosenzibilizační účinky byly zkoumány hmotnosti a relativní objemy nádorů. Myši byly rozděleny do 8 skupin (n=4 pro každou skupinu) – PBS, PBS+NIR, PBS+RT, PBS+NIR+RT, AuNCs-HA, AuNCs-HA+NIR, AuNCs-HA+RT a AuNCs-HA+NIR+RT. Za 21 dní od injekce nádory u skupin s PBS (relativní objem nádoru: 6,03, hmotnost nádoru: 962,11 mg) a AuNCs-HA (relativní objem nádoru: 5,28, hmotnost nádoru: 926,32 mg) rychle vzrostly oproti skupinám PBS+NIR, PBS+RT, PB, AuNCS-Ha+NIR a AuNCs-HA+RT (objemy nádoru: 4,25, 2,21, 2,69 a 1,27; hmotnosti nádorů: 872,11, 664,14, 624,77 a 260,69 mg v tomto pořadí). Vysoké zastavení růstu nádoru projevila skupina léčená s AuNCs-HA+NIR+RT o relativním objemu nádoru 0,15 a jeho hmotnosti 10,01 mg. Poměr terapií AuNCs+NIR a AuNCs-HA+RT zabraňující růst nádoru činil 0,35, kdežto u kombinované terapie AuNCs-HA+NIR+RT byl 0,99. Nedošlo k žádnému úmrtí myši (Xu et al., 2019).

Studie Cheng et al. (2019) se věnovala zlepšené radioterapii a CT zobrazování světlem spouštěné dAuNP potažené kyselinou listovou (FA) u myši nesoucí 4T1. Myši byly rozděleny do 5 skupin (n=6 pro každou skupinu) – kontrolní, Laser (405 nm), RT, dAuNP-FA (10 mg/kg)+RT, dAuNPFA+laser+RT a ozářeny dávkou IZ 4 gy jednou za 6 a jednou za 48 hodin. Velikost použitých NPs byla 64.0 nm. Jako první zkoumali vylepšení CT zobrazování. CT signály odhalily akumulaci maximum Au na 3 hodiny se zlepšením kontrastu přítomným i po 24 hodinách. Křížové spojení světla se zobrazováním odhalila 76% CT signál, který po 48 hodinách nadále zůstal přítomný v nádorové tkáni. Bez křížového spojení bylo naopak zachováno pouze 30 % z toho původního. ICP-MS prokázalo fungování křížového propojení na zlepšené Au nanosondy v nádorech.

Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali růst nádoru a bezpečnost. Au nanočástice zvyšují terapeutickou účinnost frakcionované radioterapie. Rychlost růstu nádoru se po dvou RTG ozáření snížila z $8,6 \pm 2,7$ (ne-překřížené Au částice) na $3,5 \pm 0,5$ (překřížené částice).

Neozářená skupina a skupina s laserem měly podobně vyšší rychlost růstu ($8,9 \pm 3,1$ a $18,1 \pm 1,2$). Přestože mají RT skupiny dobrou rychlost potlačení růstu ($12,0 \pm 1,1$), tak stále byla jejich rychlost růstu větší než u skupiny dAuNPFA+laser+RT. Použití zkřížených dAuNP-FA nanosond během radioterapie vedlo k nádorovým tkáním s atrofickými buňkami, které byly méně koherentní a křehčí. H&E barvení odhalila agresivní metastázy na plicích přítomné v ostatních skupinách (Cheng et al., 2019).

Studie Wolf et al. (2015) se zabývali radiosenzibilizačními cílenými zlatými nanotrubicemi pAuNRs potažené goserelinem u Foxn1 nu myši nesoucí karcinom prostaty. Dávka IZ byla 5 Gy a velikost nanočástic byla 100 nm. Myši byly rozděleny do 4 skupin – kontrolní, RT, pAuNR a gAuNR. Cílené gAuNRs i necílené pAuNRs nanotrubičky odstranily RES. Nicméně po 24 hodinách se cílené gAuNRs stále zdržovaly v nádoru v koncentraci třikrát vyšší než necílené pAuNRs. Větší zpoždění růstu nádoru vykazovaly myši léčené gAuNRs+RT a oddálily ve srovnání s pouhou RT růst o 17 ± 1 dní ($p < 0,001$). Naopak léčba pAuNRs + RT neoddlala v porovnání s RT růst nádoru (3 ± 2 dny; $P = 0,78$) (Wolf et al., 2015).

Studie Jia et al. (2019) se zabývala radiosenzibilizačními účinky zlatých nanoklastrů potažené levonogestrem u BALB/c-nude SPF myši nesoucí EC1. Myši byly rozděleny do 3 skupin ($n=5$ pro každou skupinu) – kontrolní, Au₈NCs a RT. Dávka IZ byla 4 Gy a velikost NPs byla 2 nm. Pro biodistribuci zkoumali koncentraci zlata. Nejvyšší naměřená koncentrace zlata ICP-MS metodou byla po 24 hodinách od podání v nádorech a nejmenší v myších orgánech kromě močového měchýře. Au₈NC+RT omezovala růst nádoru o 74,2% v porovnání s RT. Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali objemy nádorů a bezpečnost. Objemy nádorů v kontrolní skupině se zvýšily zhruba pětkrát, zatímco ve skupině Au₈NC+RT klesly. Navíc se po dobu 14 dní neobjevila vysoká toxicita. (H&E) barvení ukázalo na široké poškození nádorové tkáně a nevypátralo histopatologické abnormality u skupiny Au₈NC+RT než u zbylých skupin (Jia et al., 2019).

Studie Chao et al. (2021) se zabývala radiosenzibilizačními dvojitými endogenními a exogenními účinky zlatých AuNPs s dendrimery u myši nesoucí A549. Dávka IZ byla 6 Gy a velikost NPs byla 175.7-206.7 nm. Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali protinádorové účinky, tělesnou hmotnost a distribuci. Myši byly rozděleny do 6 skupin – salin, Vector/si-ctrl, Vector/si-HIF-1 α , RT, Vector/si-ctrl+RT a Vector/si-HIF-1 α +RT. Nádory léčené Vector/si-HIF-1 α bez RT projevily snížení relativního objemu 15 dní po léčbě ($5,3$, $p < 0,001$) v porovnání s fyziologickým roztokem a skupinou Vector/si-ctrl bez RT, které prokázaly jen

malou nebo žádnou inhibici růstu nádoru. Kromě toho všechny tři skupiny ukázaly výrazně lepší inhibici nádoru, když byla přítomna rentgenová radiace, než když nebyla ($p < 0,001$). Všechny skupiny s RT vykazovaly lepší inhibici nádoru oproti skupině bez RT ($p < 0,001$). Skupiny léčené vektorem/si-ctrl a vektorem/si-HIF-1 α prokázaly větší účinek inhibice nádoru po 15 dnech než skupina léčená pouze IZ ($p < 0,01$). Léčba vektorem/si-HIF-1 α +RT měla nejmenší velikost nádorů. Skupiny neměly viditelné změny v tělesné hmotnosti. Zlato se minimálně distribuovalo do hlavních orgánů. V ledvinách postupně rostla akumulace zlata a jsou do 48 hodin vyloučeny močí. Polyplexy Vector/si-HIF-1 α nezpůsobily žádné poškození orgánů. Vector/si-HIF-1 α +RT měla nejvyšší úroveň tumorové nekrózy a rozkladu buněčného jádra ve srovnání se všemi ostatními skupinami. Zároveň podnítila vyšší počet apoptotických tumorových buněk (66,0 %) než Vector/si-ctrl+RT (50,7 %), pouze RT (30,0 %) a všechny ostatní léčby, které nezahrnovaly RT. Procento Ki67 pozitivních buněk ve skupině Vector/si-HIF-1 α +RT bylo 8,5 %, což bylo mnohem nižší než ve skupinách Vector/si-ctrl+RT (17,1 %) a jednotlivé RT (32,2 %) a všech ostatních skupinách neléčeným radioterapií. Nejvyšší úroveň γ -H2AX se ve skupině Vector/si-HIF-1 α +RT přiblížila na 40 %, u skupiny Vector/si-ctrl+RT 30,2 % a skupina s jednotlivou RT 10,8 %. Úroveň γ -H2AX byly vyšší ve všech RT skupinách než u všech skupin bez RT ($p < 0,001$). Dvojitá senzitivace endogenního utlumení genů s exogenním Au složením ničila lomy DNA buněk nádorů více než samotná Au senzitivace ($p < 0,01$) a RT ($p < 0,001$). Myši skupin Vector/si-HIF-1 α a Vector/si-HIF-1 α +RT neměly jako jediné ze všech skupin metastázy na plicích (Chao et al., 2021).

Studie Wang et al. (2021) se věnovala radiosenzibilizačním účinkům AuNPs potažené 8-hydroxyquinolinem (AuHQ) u myši nesoucí CD31. Myši byly rozděleny do 8 skupin ($n=5$ pro každou skupinu) – PBS, AuNPs, AuHQ, HQ, PBS+RT, AuNPs+RT, AuHQ+RT a HQ+RT. Ozařované skupiny byly ozářeny dávkou IZ 4 Gy 0. a 4. den. Velikost nanočástic byla 58 nm. Pro radiosenzibilizační účinky měřily objem nádoru. AuHQ nezpůsobují hemolýzu a propojují endotelové buňky s pericyty v Pearsonově korelačním poměru (PCC) 0,7731, který byl větší než u skupiny PBS a AuNPs (0,0693 a 0,0324). Skupina AuHQ projevila změny v morfologii cév nádoru. Skupina AuHQ poměr perfundovaných lectin+CD31+ k CD31+ zvýšen o 40% oproti skupině s PBS. AuHQ zvyšuje perfuzi a zlepšuje hypoxii nádoru. Průměrná perfusní jednotka (PU) po ošetření AuHQ vzrostla o 52%. Skupina AuHQ snížila intenzitu fluorescence a snížila tedy hypoxickou pozitivní oblast z 61,6 % na 15,7 % v porovnání s PBS skupinou. Akumulace skupiny AuHQ v nádorech se oproti kontrolní skupině zvýšila 1,94 krát. Skupina s AuHQ+RT prokázaly nejvyšší míru inhibice nádoru (86,4 %) v porovnání se skupinou HQ (27

%) a AuNPs (48 %). U skupin HQ, AuNPs a PBS bez radiace se zvětšil objem nádoru. Myši ve skupinách bez RT měly zanedbatelné rozdíly v hmotnostech nádorů. Všechny experimentální skupiny s ozářením utrpěly poškození tkáně, přičemž skupina AuHQ měla největší nádorovou nekrózu, změnu buněk a kondenzaci jader. Zároveň všechny skupiny s RT měly nízkou toxicitu a skupiny bez RT ji měly nulovou (Wang et al., 2021).

Studie Liu et al. (2017) se zabývali radiosenzibilizačními účinky funkcionalizovaných Au@I NPs (AIRA NPs) potažené protilátkami Rhoj u xenografu pozitivní na estrogenový receptor (ER β), s negativní expresí receptoru lidského epidermálního růstového faktoru-2 (HER-2-) a progesteronového receptoru (PR-) u BALB/c nu/nu „nude“ myši. Dávka IZ byla 5 Gy a velikost použitých NPs byla 2,6 nm. Myši byly rozděleny do 5 skupin (n=10 pro každou skupinu) – AIRA NP+RT, RT, AIRA NP, Bevacizumab a kontrolní. Pro biodistribuční účinky zkoumali akumulaci doprovázené CT zobrazováním. AIRA NPs se lokalizovaly v cévách nádorů s nadměrným výskytem Rhoj, což značí jejich specifickou schopnost vázat se na cévní struktury nádoru. Během prvních 24 hodin se akumulace AIRA rychle zvýšila a po dobu 48 hodin dosáhla rovnoměrné úrovně. CT skeny poukázaly na heterogenní zesílení v nádorových sekcích a měly shluknuté nebo difuzní formy, které se rovnaly peritumorálním a intratumorálním cévám. Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali objemy nádorů, bezpečnost a přežití. Objem nádoru skupiny AIRA NP+RT klesal prvních šest dnů a následně došlo k regresí. K úplnému odstranění u této skupiny došlo 20. den. U skupiny s RT nebo bevacizumabem se nádorový objem snížil od 1. až do 10 dne a pak rychle relapsoval. Objem nádoru v kontrolní skupině a skupině AIRA nadále rostl po celou dobu testování. AIRA NPs mají nízkou toxicitu. Objem tumoru kontrolní skupiny a skupiny AIRA se v průběhu testovacího období stále zvyšoval. Skupiny RT, bevacizumab nebo AIRA NPs nemohou úplně inhibovat růst. Na povrchu plic se u všech skupin kromě AIRA NP+RT objevily metastatické uzliny. U myši s cílenou RT (AIRA NP+RT) se v průběhu 4 týdnů byla absence metastáz. U ostatních skupin postupně rostly. První úmrtí se zjevili 14, 16, 20 a 12 den. Všechny myši z kontrolní, RT, bevacizumab a AIRA skupin zemřely 36, 44, 52 a 40 den. Skupina cílené RT nezaznamenala během 56 dní žádné úmrtí. Pomocí optických obrazů a Power Doppler mappingu se našly u kontrolní, RT a bevacizumab skupiny peri a intratumorální cévy. U myši léčených cílenou RT byl jejich počet omezený. RT, Bevacizumab a kontrolní skupiny projevíly citlivou detekci průtoku krve v a okolí nádoru. U skupiny cílené terapie byly cévy téměř neviditelné. Cílená terapie s AIRA NPs ovlivňuje receptory pro růstový faktor cévního endotelu a krevních destiček inhibicí angiogenezi v dlouhodobém měřítku a tím zajišťují dlouhodobou ochranu před návratem nádoru. Také

snižují příznivost hypoxie v nádorové tkáni, a tím zlepšují protinádorový účinek. Zároveň bezpečně eliminuje nádor v hypoxickém prostředí. Patologické obrazy skupiny AIRA NP se jevíly bez abnormalit nebo zánětlivých lézí v 7., 15. a 30 dni. AIRA NP způsobily nízký toxický účinek na játra, ledviny a slezinu (Liu et al., 2017).

Studie Zhang et al. (2015) se zabývali radiosenzibilizačními účinky ultramalých zlatých nanoklastrů potažené glutationem u „nude“ myši nesoucí U14 nádor. Dávka záření byla 5 Gy a velikost AuNCs byla změřena na 2 nm. Pro distribuci byla zkoumána akumulace a koncentrace. Poločas rozdělení $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ NCs v krvi byl zjištěn na 6,5 hodin a koncentrace v krvi se ustálila po 12 hodinách. Nejvyšší vstřebávání NCs v nádorech se uskutečnilo 24 hodin po injekci s hodnotou 8,1% ID/g. Vstřebávání NCs $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ v nádorech bylo nižší než u menších částic, jako jsou $Au_{25}(SG)_{18}$ a $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$. $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ vykazoval silnou oranžovou emisi při 610 nm s vysokým kvantovým výtěžkem 15%, což může být výhodné pro některé biomedicínské aplikace. Poměry koncentrace Au v nádorech v porovnání s jinými tkáněmi a orgány byly stanoveny na nádor/ledvina, nádor/krev a nádor/játra, které jsou rovny (2,1/1,0, 4,5/1,0 a 14,2/1,0.). $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ se vyskytly po 24 hodinách a ve 28. dnu v tumorech a ledvinách více než v játrech, slezině, srdci a plicích. Do 28 dnů po injekci byla většina NCs vyloučena z těla. Hodnoty byly naměřeny v játrech (0,2% ID/g Au), ledvinách (0,4% ID/g Au) a nádoru (0,1% ID/g. Pro radiosenzibilizační účinky byly zkoumány objemy nádorů a bezpečnost. Myši byly proto rozděleny do 4 skupin (n=8 pro každou skupinu) – kontrolní, $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$, RT, $Au_{29-43}(SG)_{27-37}+RT$. $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ působivě cílí na nádorovou tkáň a jsou efektivně vylučovány ledvinami. $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ NCs+RT naznačily významné snížení objemu a hmotnosti nádorů (76%) oproti kontrolní skupině a RT skupině (66%). Analýza toxikologie $Au_{29-43}(SG)_{27-37}$ NCs neprokázala významné ztráty hmotnosti drastické změny v orgánech nebo krevní chemii (Zhang et al., 2015).

Studie Zhang et al. (2014) se zabývala radiosenzibilizačními účinky ultramalých $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$ potažené taktéž glutationem u „nude“ myši nesoucí nádor U14. Podaná dávka IZ byla 5 Gy. Pro distribuci byla měřena akumulace doprovázené CT zobrazováním. Akumulace zlata z nanomolekul $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$ v nádoru rychle stoupá od 6 do 10 hodin po injekci a postupně dosahuje maxima 24 hodin s hodnotou standardizované absorpce (SUV) 10,86, která se udrží až do 48 hodin po injekci. Ultravysoká absorpce těchto nanomolekul v nádorech je přičítána ultramalé velikosti HD (2nm) a vysokému poměru GSH ku Au (1:1). $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$ vykazovaly farmakokinetiku dvoukompartimentového typu s distribuční poločasem přibližně 2,4 hodiny a poločasem eliminace z krve přibližně 22 hodin. I po 24

hodinách po aplikaci zůstala koncentrace nanomolekul v krvi vysoká, a to více než 4,91 SUV. Po 24 hodinách od injekce byla koncentrace nanomolekul v nádorech mnohem vyšší než v klíčových orgánech, včetně ledvin a jater (v poměru 1:0,172 u nádor:ledviny; 1:0,0446 u nádor:játra) a po 23 dnech od injekce se koncentrace nanomolekul v klíčových orgánech a nádorech snížila pod hodnotu 0,019 SUV. CT snímky potvrdili přijetí nanomolekul v nádorové tkáni po 6 hodinách od aplikace. CT hodnota nádoru (326 HU) byla vyšší než hodnota svalové tkáně (207 HU). Pro radiosenzibilizační účinky byly měřeny objemy nádorů a krevní testy. Nádorový objem u myši léčených pouze nanomolekulami $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$ neklesl. Nejvyšší pokles zaznamenala skupina léčená $Au_{10-12}(SG)_{10-12}+RT$, kdy v porovnání s kontrolní a RT skupinou klesl o 65 a 57%. Myši léčené nanomolekulami $Au_{10-12}(SG)_{10-12}$ (20 mg Au/kg) neztratily na váze. Zároveň se nevyskytly abnormality na orgánech a nedošlo k jejich poškození. Ačkoliv měly snížené chemické a biochemické hodnoty krve, tak se obnovily do normálního rozmezí za 23 dní (Zhang et al., 2014).

Studie Zhang et al. (2018) se věnovala radiosenzibilizačním účinkům AuNCs potažené histadinem u myši nesoucí U14. Myši byly ozářeny dávkou IZ 6 Gy. Modifikované nanočástice měli na povrchu histidin. Myši byly rozděleny do 6 skupin – kontrolní, RT, AuNCs@His+RT, GSH-AuNCs@His, AuNCs@His a GSH-AuNCs@His+RT. Pro radiosenzibilizační účinek byl zkoumán nádorový růst, bezpečnost a akumulace. Všechny neozářené skupiny neměly efekt na nádorový růst. Nádory u skupiny RT dorostly za dva dny. Kombinovaná léčba Au NCs@His s rentgenovým ozářením inhibovala růst nádoru po dobu ~6 dnů a vykazovala nejlepší účinek na inhibici růstu nádoru v porovnání s ostatními skupinami. Au NCs@His mají dlouhodobou retenci v nádoru, vylučují se ledvinami a u myši se neobjevila ztráta hmotnosti nebo systémová toxicita. Současně se nenalezly známky po zánětu, buněčné nekrózy či apoptózy v životně důležitých orgánech. Au NCs@His se distribuují hlavně v nádoru (95,6% ID/g) a ledvinách (14,7% ID/g). Obsah zlata v nádoru se snížil na přibližně 0,94% ID/g za 7 dní (Zhang et al., 2018).

Studie Choi et al., (2018) se zabývala radiačním zesílením a monitorováním ROS zlatými nanočásticemi ($d=20$ nm) potaženými dihydrorhodaminem 123 (DHR-123) u „nude“ myši nesoucí buňky MDA-MB-231. Pro detekční účinky a radiosenzibilizační účinky vytvářené ROS byly myši rozděleny do 4 skupin PEG-DHR123, RPAuNP, PEG-DHR123+RT a RPAuNP+RT. Myši ozařovaných skupin dostali dávku IZ 6 Gy. Při Fluorescenčním a CT zobrazování byly R-PAuNPs viditelné v ozařovaných nádorech. Aktivace fluorescence se zvětšila v nádorech injikovaných RPAuNP než v těch injikovaných PEG-DHR123. Průměrné

počty fotonů v ozářených nádorech s RPAuNP byly 3-6krát vyšší než u kontrolní skupiny. Cílené ozařování nádoru RT efektivně indukuje tvorbu ROS v blízkosti povrchu zlatých NP (Choi et al., 2018).

Studie Kefayat et al. (2019) se zabírala radiosenzibilizačními účinky ultramalých cílených AuNCs potažené kyselinou listovou (FA) u Wistar krysy nesoucí gliomy. Dávka IZ byla 6 Gy a použili NPs o velikosti $5,5 \pm 0,4$ nm. Pro biodistribuci a bezpečnost zkoumali akumulaci. Po 24 hodinám měly krysy s FA-AuNCs vyšší koncentraci zlata v nádorové tkáni než v mozkové. Histopatologické testy tří krysy neodhalily toxické účinky FA-AuNCs. Pro radiosenzibilizační účinky zkoumali přežití a nádory. Myši byly rozděleny do 4 skupin – (n=8), PBS, FA-AuNCs, RT, FA-AuNCs+RT. Skupině krys léčených radiačním ozářením se prodloužila doba přežití o 5 dní v porovnání se skupinou, která dostala pouze PBS ($P < 0,05$). Samotné FA-AuNCs neovlivňovaly dobu přežití. Kombinované FA-AuNPs+RT protáhly dobu přežití na 12 dní ($P < 0,001$) oproti skupině pouze s RT. Použití FA-AuNPs pro radiosensibilizaci nádorů ve srovnání s neléčenou skupinou snížilo index Ki-67 ($P < 0,001$) a s RT skupinou ($p < 0,05$) (n=3 pro každou skupinu). Indexy Ki-67 byly pro skupiny různé (kontrolní skupina $48,89\% \pm 9,93\%$; $29,98\% \pm 8,32\%$ RT; $11,53\% \pm 7,65\%$ FA-AuNCs+RT). Přítomnost FA-AuNCs v mozkové tkáni nezpůsobuje poškození. Játra, plíce, slezina a ledviny měly podobný obsah zlata ($P > 0,05$) (Kefayat et al., 2019).

Tabulka č. 6: Studie zabírající se vlastnostmi povrchově modifikovaných AuNPs.

Autor (rok)	Tvar	Velkost	Povrchová molekula	Dávka IZ	Lab.model
Li (2021)	Kulovitý	12-15nm	Glukóza	10 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Jia (2021)	Nanoshluky	2.59 nm	D-fruktóza	4 Gy	„nude mouse“ + HeLa bunky
Hua (2021)	Nanoshluky	50 nm	carboxymethyl chitosan + fluorescenční farbivo (ICG)	11 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Chattopadhyay (2012)	Kulovitý	30 nm	Au-T trastuzumab a (HER-2) a Au-N trastuzumab	11 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Chen (2020)	Nanotyčky	122 nm	Doxorubicin	5 a 10 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu

Gal (2022)	Kulovitý	20 nm	insulin a cetuximab (CTX)	10 Gy	„nude mouse“ + glioblastom
Shi (2016)	Kulovitý	2.77 ± 0.69 nm	Tiopronin	10 Gy	„nude mouse“ + nádor tlustého střeva
Zhang (2019)	Kulovitý	78.3 nm a 75.02 nm	2,3-dimethylmaleic anhydrid (DMMA), nebo Succinic anhydride (SA) + cisplatina	4 Gy	C57BL/6 + melanom
Luo (2019)	Nanoshluky	3.0 ± 0.7 nm	CY-PSMA-1 peptid	6 Gy	„nude mouse“ + rakovina prostaty
Ghahremani (2018)	Nanoshluky	7.7 nm a 15.2 nm	AS1411 aptamer	G Gy	Balb/c + rakovina prsu
Liang (2017)	Nanoshluky	3.2 ± 0.54 nm	(c(RADyC) peptid	6 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Dong (2021)	Kulovitý	5.2 nm a 10.6 nm	iRGD peptide a α -difluoromethyl ornithine (DFMO)	2 x 4 Gy , 2 x 8 Gy	C57BL/6 + gliom
Masood (2012)	Nanotyčky	50 – 70 nm and 35 nm	siRNA s cílením na SphK1 gen	1 Gy	„nude mouse“ + nádor hlavy a krku
Nicol (2018)	Kulovitý	28.7 ± 0.89 nm; 36.6 ± 3.07 nm, 45.9 ± 0.92 nm	RME receptor a H5WYG peptid	4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Ma (2017)	Nanohroty	54 ± 9 nm	peptide TAT	6 Gy	„nude mouse“ + rakovina děložního čípku

Xu (2019)	Nano „klece“	193.3 nm ± 8.1 nm	Kys. hyaluronová	6 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Cheng (2019)	Nanoprobess	64.0 nm	Kys.listová a fotolabilní skupina	4 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Wolfe (2015)	Nanotyčky	Asi 100 nm	Goserelin	5 Gy	„nude mouse“ + rakovina prostaty
Jia (2019)	Nanoshluky	2 nm	Levonorgestrel	2 a 4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Chao (2021)	Au dendrimers	175.7-206.7 nm	HIF-1 α	6 Gy	„nude mouse“ + nádor plic
Wang (2021)	Kulovitý	58 nm	8-hydroxyquinoline	4 Gy	Balb/c + hepatocelulární karcinom
Liu (2017)	Ultra-malé nanoshluky	2.6 nm	anti-RhoJ protilátka	5 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Zhang (2015)	Ultra-malé nanoshluky	2,8 nm e	glutathion	5 Gy	„nude mouse“ + rakovina děložního čípku
Zhang (2014)	Ultra-malé nanoshluky	2,8 nm	glutathion	5 Gy	„nude mouse“ + rakovina děložního čípku
Zhang (2018)	Nanoshluky	4.0 – 6.3 nm	Histidine	6 Gy	„nude mouse“ + rakovina děložního čípku
Choi (2018)	Kulovitý	20 nm	dihydrorhodamine 123	6 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Kefayat (2019)	Nanoshluky	5.5 ± 0.4 nm	Kys. listová	6 Gy	Wistar potkany + gliom

5.3 Kombinované AuNP

Z celkového počtu zahrnutých studií bylo 20 studií, ve kterých se rozhodli testovat proces radiosenzibilizace AuNPs s jiným prvkem. Tento přístup využívá vlastností obou prvků, ze kterých jsou následně vytvořeny NPs a dochází tak k různým kombinacím a širším aplikacím. Ze zahrnutých studií je nejčastější kombinace s atomy prvků železa, manganu nebo křemíku (tabulka č. 6). Některé ze zahrnutých studií přístup, a okrem kombinaci jednoho nebo dvou jiných atomů byla AuNPs následně ještě povrchově modifikované.

Studie Wang et al. (2023) ve svojí práci využila kombinaci radiační, imunizační a antiangiogenezní terapie založené na oxidu křemičitém (Si) s jednoduchým povlakem AuNPs. Tato kombinace nanočástic byla následně ještě povrchově modifikována látkami toripalimab (monoklonální protilátka proti proteinu 1 programované smrti) a bevacizumab (monoklonální protilátka zacílená na vaskulární endoteliální růstový faktor) a to buď individuálně nebo v kombinaci obou látek. „nude modelu myší byl aplikován xenograf nádoru prostaty. Hmotnost nádoru byla u skupiny SiAuNPs + RT (5Gy) menší než u skupiny RT, tímto se zjistil sensibilizační účinek. Skupina léčená jen léčivými toripalimab + bevacizumab + RT měla výrazně větší nádorovou hmotnost než skupina s léčivými navázanými na SiAuNPs, což naznačuje kontrolované uvolňování léčiv. Tato trojitá kombinace terapie měla tak vysokou účinnost, že ve skupině zbylo jen 0,01g nádoru. U kontrolní skupiny bez terapie měly nádory největší a nejrychlejší nárůst nádorové tkáně. RT skupina potlačovala rychlost nárůstu nádoru a u kombinace imunoterapie s antiangiogenezní terapií se objevil inflexní bod ve 20. dni, kdy se nádor začal zmenšovat. Inflexní bod se u kombinace trojí terapií (radioterapie, imunoterapie a antiangiogenezní terapie) objevil již 15. den a trval až do takřka vyléčeného nádoru, který nastal 30. den. Biokompatibilita se měřila tělesnou hmotností myší. U žádné skupiny nebylo signifikantní potlačení tělesné hmotnosti oproti té kontrolní. a proto se potvrdila biokompatibilita. V životně důležitých orgánech nebyla zpozorována značná histopatologická změna, a tak jsou SiAuNPs naložené toripalimabem a bevacizumabem bezpečné (Wang et al., 2023).

Další studie od Chiang et al. (2021) využila myší „nude model glioblastoma multiforme a kombinaci AuNPs a oxidu křemičitého (Si) s kombinací kyseliny hyaluronové a 5-aminolevulinové modifikovaných na povrchu NPs pro cílenější vychytávání v nádorovém ložisku. Pro zjištění bezpečnosti byla biodistribuce stanovena jak v myším, tak v potkaním modelu Fisher 344. U myší a krys se po intrakraniální aplikaci prováděla toxikologické, histologické, biodistribuční a hematologické vyšetření. U myší s nitrožilně podanými

modifikovanými SiAuNPs se během sedmidenní studie nejevily žádné vážné poškození orgánů, klinické příznaky ani úmrtnost. Přestože se NPs ukládaly v jaterních buňkách, tak histologické vyšetření prokázalo ve všech životně důležitých orgánech nálezy v normálových mezích. U myši nebyla přítomna porucha požití potravy a měly normální rozmezí tělesné a orgánové hmotnosti. Po 24 hodinách od doby aplikace SiAuNPs imobilizovaným rhodaminem (fluorescenční barvivo) se u myši s glioblastomem akumuloval v nádoru bez úniku do jiných životně důležitých orgánů. U potkanů Fisher 344 s podanými různými dávkami povrchově modifikovaných NPs se ani u jedné neobjevila klinická abnormalita a nebyla spatřena mortalita. Po 24 hodinách se také neobjevila abnormalita na hematologických testech. Na stanovení účinku radiosenzibilizace byly experimentálně využity skupiny modifikovanými SiAuNPs + US + RT (2 a 10 Gy) anebo US + RT a modifikovanými SiAuNPs + RT. Skupina s US+RT zpomalila progresi glioblastomu, ale jeho tvorba nepřestala až do 28. dne. U skupiny SiAuNPs + US + RT (10 Gy) se projevila omezení funkce nádorových buněk. Zároveň došlo zamezení progresi nádoru cílenou radiosenzibilizací a zvýšením dávky IZ. Kombinace SiAuNPs + US + RT (10 Gy) byla nejlepší možná metoda, kdy kompletně zlikvidovala buňky GBM a také zároveň a prodloužila střední dobu oproti ostatním skupinám (Chiang et al., 2021).

Další studie Zhao et al. (2016) také využila kombinaci AuNPs a oxidu křemičitého (Si) ve tvaru nanoteček s povrchovou modifikací navázaným peptidem RGD (arginyl-glycyl-asparagová kyselina), což je nejběžnějším peptidovým motivem odpovědným za buněčnou adhezi k extracelulární matici. Zároveň je ve velkém množství exprimován v nádorovém ložisku, a tak i zajímavý cíl pro protinádorovou terapii. Použili myši „nude model s xenografem lidské rakoviny prsu v kombinaci s RT (10 Gy). Po 24 hodinách po nitrožilní aplikaci se RGD-SiAuNPs akumulovaly v játrech a ve slezině, které eliminoval retikuloendotelový systém. Tyto cílené RGD-SiAuNPs zůstali v nádoru až třikrát déle a množství než necílené SiAuNPs. Růst nádoru byl značně opožděn ve skupině léčené RGD-SiAuNPs + RT. V této skupině byla po měsíci pozorována nejvyšší redukce nádorového růstu oproti skupině se SiAuNPs + RT a skupině léčenou jen RT. V kontrolní a negativně kontrolní (aplikován jen RGD peptid) se nevyskytl radiosenzibilizační efekt (Zhao et al., 2016).

Ve studii Yue et al. (2021) použili totožný peptid, který kombinovali namísto oxidu křemičitého s oxidem železa (Fe). Tato studie využila „wild“ myši kmen Balb/c aplikován buňkami rakovina prsu. Ozáření bylo vykonáno D = 4 Gy. Akumulace RGD-FeAuNPs v myších nosicích nádory byla sledována pomocí hmotnostní spektrometrie ke zjištění množství přítomného zlata. Výsledky získané z MRI a fluorescenčního zobrazování potvrdily efektivní hromadění RGD-

FeAuNPs v nádorech. Skupina se RGD-FeAuNPs vykazovala míru omezeného objemu a hmotnosti nádoru v porovnání s ostatními skupinami (kontrolní, skupina jen s RGD-FeAuNPs, skupina jen s RT). Výsledky systémové toxicity RGD-FeAuNPs při léčbě nádorů ukázaly významný synergický terapeutický efekt bez pozorování histopatologických abnormalit v hlavních orgánech (Yue et al., 2021).

Studie Chen et al. (2017) také aplikovala AuNPs kombinované s oxidem železa (Fe) bez povrchové modifikace. Tato práce se zaměřila na využití kombinované terapie s laserem a RT (4 Gy). MRI vyšetření odhalilo u myši s intratumorálně aplikovanými nanočásticemi FeAuNPs tmavší a jasnější efekt než kontrolní skupina. Rychlý růst nádorové tkáně byl pozorován u kontrolní, PTT a u skupin pouze s FeAuNPs a FeAuNPs + PTT. Nejvyšší účinnost inhibice růstu nádoru měla synergisticky zesílená kombinovaná terapie FeAuNPs + PTT + RT. Zároveň tato terapie měla oproti kontrolním skupinám vyšší úmrtnost nádorových buněk. I vysoká koncentrace FeAuNP (20 mg/kg) nezpůsobila změnu tělesné hmotnosti myši nebo změny v krevní biochemii obrazu (Chen et al., 2017).

Ve studii Nosrati et al. (2020) využívali heterodimerní komplexy FeAuNP s povrchovou modifikací s FA a kurkuminem. Kyselina listová byla přidána pro zvýšení navigace k nádorovému místu, specifitě a absorpce. Kurkumin byl přidán pro své protirakovinné účinky jako inhibice karcinogeneze, inhibice angiogeneze a inhibice růstu nádoru. Studie na BALB/c samičích myši s xenografem rakovina prsu. Biokompatibilita u skupiny FeAuNPs-FA neprojevila žádné změny ve srovnání s kontrolní skupinou, a tím nebyly žádné nepříznivé účinky. Byly sledovány účinky různých léčených skupin na růst nádoru u myši. Kombinovaná terapie skupiny kurminin + FeAuNPs-FA + RT (2 Gy) byla nejúčinnější, která zlikvidovala nádor a jako jediná byla bez jakéhokoliv úmrtí po pozorované době 60 dní. Nanočástice nezpůsobují toxicitu a AuNPs omezili růst nádoru. Stejně jako kontrolní skupina, tak skupina jen s kurkuminem nebo terapie kurminin + FeAuNPs-FA bez RT nezměnily objem nádoru. U skupiny kurkumin + RT došlo k poddajnému snížení objemu oproti samotné kurkuminové a kontrolní skupině. Toxicita byla zkoumána u čtyř hlavních orgánů (játra, slezina, srdce a ledviny) a neodhalily žádné zjevné anomálie, což naznačuje, že jsou nanočástice netoxické (Nosrati et al., 2020).

Další studie McQuade et al. (2015) využili micelární komplex FeAuNPs pro zlepšení zobrazovací schopnosti a radiosenzibilizačních účinků. Na modelu fibrosarkomu u „nude“ myši v kombinaci s RT (6 Gy). Intravenózní podání FeAuNPs (400 mg Au/kg) zdravým myším

nevyvolalo žádné příznaky nemoci, změnu aktivity ani ztrátu hmotnosti. Všechny myši skupiny velmi dobře snášely GSM bez pozorovatelných změn v jejich chování či hepatální a gastrointestinální toxicitě. Po provedení toxikologické analýzy výsledky ukázaly, že neexistovala významná změna v krevní biochemii. Clearance FeAuNPs z cirkulačního oběhu měla poločas 1,45 h pro distribuční fázi a 17,5 h pro fázi eliminace. Během týdne docházelo k poklesu koncentrace Au v játrech a slezině. Myši byly před a po 24 hodinách po injekci FeAuNPs vyšetřeny pomocí MRI a CT a následně podstoupily RT. Velikost nádoru byla průběžně monitorována a následně se provedla analýza kontrastu nádoru. Myši, kterým byly podány FeAuNPs před radioterapií, vykazovaly statisticky významné ($p < 0,05$) zlepšení průměrného přežití v porovnání s myšmi léčenými RT. U myši ze skupiny FeAuNPs + RT ($p < 0,05$) došlo k úplnému vymizení nádorové tkáně (71 %) ve srovnání s myšmi ve skupině jen s RT (25 %) (McQuade et al., 2015).

Studie Liu et al. (2020) využila kombinaci tří prvků (Au, Fe a Se) pro vytvoření nanotyček. Povrch této formy nanočástice byl ještě modifikován proteinem adheze epitelových buněk – EpCAM (známý také jako CD326), pro cílenější vychytávání v nádorovém ložisku. Studie se zaměřila jak na využití nanotyček pro multimodální zobrazování, tak i k popsání a prokázání radiosenzibilizačního účinku NPs v kombinaci s RT (4 Gy) na „nude“ myších s xenografem rakovina prsu (MCF-7). Z výsledků byla akumulace zobrazováním řízené terapie u skupiny SeFeAuNPs-EpCAM silnější v oblasti nádoru i po 48 hodinách ve srovnání se skupinami Fe NPs, FeAuNPs nebo SeFeAuNPs. SeFeAuNPs-EpCAM nanočástice mají stejný kontrastní efekt s klinicky používanými jodovými kontrastními látkami. Z porovnání výsledků CT a MRI vyplývá, že optimálním časovým bodem pro radiosensibilizaci nádoru je 8 hodin po podání. Před aplikací nanočástic nebyly pozorovány fotoakustické signály v oblasti nádoru, zatímco po aplikaci v oblasti nádoru byly pozorovány výrazně zvýšené signály po ozařování laserem. Analýza relativního objemu a hmotnosti nádorů naznačila u skupiny myši léčených intravenózně podanými SeFeAuNPs-EpCAM + RT významné zpomalení růstu. Během období 21 dní nebyly mezi léčenými a kontrolními skupinami myši zaznamenány žádné signifikantní rozdíly v hmotnosti těla, což naznačuje, že nanočástice nezpůsobily žádné systémové toxické vedlejší účinky a histologické vyšetření prokázalo významný nárůst apoptózy buněk nádoru. Po 21 dnech léčby proběhla analýza protinádorové aktivity aktivitu SeFeAuNPs-EpCAM pomocí MRI. Objem nádoru byl značně menší u skupiny SeFeAuNPs-EpCAM + RT než u kontrolní skupiny. Nebyly viditelné žádné podstatné poškození ostatních životně důležitých orgánů myši.

Biodistribuce u skupiny se SeFeAuNPs-EpCAM potvrdila, že se akumulují v nádorech mnohem účinněji oproti skupině se SeFeAuNPs (Liu et al., 2020).

Studie Chang et al. (2017) se věnovala kombinaci AuNPs a selenu ve formě nanotyček o velikosti přibližně 120 nm. U „nude“ myši s xenografem melanomu a RT (4 Gy) sledovali akumulaci SeAuNPs. Ta dosahovala oblasti nádoru po 2 hodinách a k akumulaci v celém nádoru došlo po 6 hodinách od aplikace. Samotná radioterapie neměla značný účinek na růst nádoru, zatímco použití SeAuNPs při intratumorální a intravenózní aplikaci vedlo k mírnému omezení růstu nádoru. U skupiny s intratumorální aplikací SeAuNPs + RT se projevila vyšší terapeutická účinnost než u skupiny s intravenózním podáním. Analýza biodistribuce ukázala hromadění SeAuNPs v játrech, slezině a nádoru. Hmotnost zvířat zůstala během léčebného období stabilní, což prokazuje absenci vedlejších účinků. Protinádorová účinnost u myši v kontrolní skupině neprojevily žádnou výraznou apoptózu buněk, zatímco mírnou apoptózu tumorových buněk vykazovaly skupiny bez RT. Oproti tomu skupiny s naaplikovanými i.v. a i.t. SeAuNPs + RT projevily značné poškození nádoru a nepravidelné rozšíření mezibuněčného prostoru. Neprojevila se žádná toxicita u intravenózního podání SeAuNPs v porovnání s kontrolními skupinami. Biochemické krevní testy hlavních orgánů u skupiny SeAuNPs + RT nevykazovaly stejně jako zdravé myši žádné nepříznivé účinky, což značí bezpečnost kombinace SeAuNPs s radioterapií (Chang et al., 2017).

V této studii Huang et al. (2019) využily taktéž kombinaci tří atomů (Au, Se a Cu) pro tvorbu nanokrystalů o velikosti 17.6 ± 1.4 nm pro zlepšení působení radiosenzibilizace a PPT efektu na „nude“ myších s xenografem rakoviny prsu (nádorové bunky 4T1). Nanokrystalby byly ještě modifikovány PEG. Doba cirkulačního oběhu CuSeAuNPs byla přibližně 3,4 hodiny. Z krevní analýzy se zjistilo chování CuSeAuNPs v krvi zdravých myši. V malých dávkách nezpůsobují vážné zdravotní problémy a jejich účinky na imunitní systém jsou zanedbatelné. Počet leukocytů se v prvním týdnu po injekci snižoval a hladiny krevních destiček již v prvních třech dnech. Po dvou týdnech se krevní složky vrátily na normálové hodnoty. Akumulace CuSeAuNPs byla ve velkém množství v játrech a slezině kvůli jejich vysoké fagocytární aktivitě a jaterní funkce nebyla nějak ovlivněna. Nízká dávka heterogenních CuSeAuNPs nanokrystalů nezpůsobuje nevratné poškození zdraví. Maximální fotoakustický signál byl naměřen kolem 10. hodiny od aplikace. CuSeAuNPs označené radioizotopem ^{99m}Tc zvýšilo efektivitu SPECT/CT zobrazování na 92 %, dosahující svého maxima 8 hodin po podání. Pro studii radiosenzibilizačních účinků vytvořili sedm skupin. U nádory myši ve skupinách CuSeAuNPs + PTT a CuSeAuNPs + PTT + RT (6 Gy) proběhla vynikající fototerminální ablace

především kvůli synergii RT a PTT. Hmotnosti myši z kontrolní skupiny a léčených skupin byly podobné a mírně kolísaly v čase. U skupiny pouze s CuSeAuNPs došlo k podobnému jevu jako u kontrolní skupiny. Protinádorová účinnost fototerapie byla lepší než u radioterapie. Relativní objem nádorů myši injikovaných CuSeAuNPs + RT byl menší než u myši pouze s RT. Nádory myši léčených CuSeAuNPs + RT + PPT byly úspěšně ablovány bez relapsu. Výsledky ukázaly 100% přežití u myši podstupující kombinovanou terapii. U CuSeAuNPs + PTT skupiny byla relativní míra přežití 80%, jenž je vyšší než v CuSeAuNPs + RT skupině (40%). Skupina s PTT terapií ukázala pouze 20% přežití a žádná z ostatních tří skupin neměla žádné přeživší. Pro histologickou analýzu se odebrali životně důležité orgány. V plicích byly patrné plicní metastázy u skupin myši kontrolní, CuSeAuNPs, skupin pouze s RT nebo PTT, CuSeAuNPs + RT, a některé plíce prokazovaly abnormální strukturu. U myši ze všech skupin kromě CuSeAuNPs + RT + PTT se objevily závažné jaterní metastázy původem z podkožně inokulovaného nádoru. I když CuSeAuNPs + PTT měla 80% míru přežití, tak u zemřelých myši se objevily metastázy nádoru v plicích a játrech (Huang et al., 2019).

Studie Zhang et al. (2022) vyvinuly poly(N-vinylkaprolactam) (PVCL) nanogel naložený atomem zlata a oxidem manganičitým pro duální počítačovou tomografii (CT)/magnetickou rezonanci (MR) řízenou zobrazením naváděnou senzibilizační RT (4 Gy) u C57BL/6 myši nesoucí Pan02 tumory. Velikost nanogelu (NGs) činila 121.5 nm. Poločas rozpadu PVCL-AuMnO₂, zjištěný analýzou rozkladu, je 1,38 hodin. Výsledkem této analýzy se zjistilo, že NGs zůstávají v těle poměrně dlouho a usnadňují pasivní akumulaci v nádorových ložiscích založených na zlepšené permeabilitě a retenci (EPR). Po dalším zkoumání byla určena distribuce zlata v životně důležitých orgánech a nádorech. Významná koncentrace zlata se vyskytovala v játrech a slezině po 6 a 12 hodinám od aplikace. Postupem času došlo ke snižování koncentrace zlata, což naznačuje vstřebávání a eliminace NGs orgány retikuloendotelového systému. PVCL-Au-MnO₂ NGs se efektivně akumulovaly v oblasti nádoru s relativně vysokou koncentrací 12,37 % po 24 hodinách od aplikace, a to značí optimální dobu pro léčbu radioterapií. Při CT zobrazování PVCL-Au-MnO₂ bylo výrazné vylepšení CT signálu na místě nádoru, který se zvyšoval z $21,7 \pm 1,6$ HU na $436,3 \pm 3,8$ HU 24 hodin po injekci. Při MRI vyšetření byl pozorován významný nárůst intenzity MR signálu v nádoru po 24 hodinách od aplikace v porovnání s předchozími hodnotami. Analýza poměru signálu k šumu ukázala čtyřnásobný nárůst po aplikaci, což naznačuje potenciál PVCL-Au-MnO₂ NG jako vhodnou kontrastní látku pro aktivované MR zobrazování nádorů. Použití NGs obsahujících MnO₂ (PVCL-MnO₂ a PVCL-Au-MnO₂ NGs) při léčbě nádorů vedlo ke snížení

hypoxických markerů oproti léčbě s PBS, PVCL NGs a PVCL-Au NGs. Hlavní příčinou tohoto efektu je zvýšená tvorba kyslíku, která byla usnadněna přítomností MnO₂ v NGs v rámci TME. Kvantitativní analýza hypoxické fluorescenční intenzity vykazovala významné snížení procenta oblasti hypoxických nádorů u skupin PVCL-MnO₂ a PVCL-Au-MnO₂ NGs (22,4 % a 25,3 %) v porovnání s kontrolní skupinou PBS (67,6 %) ($p < 0,001$) a oblasti hypoxických nádorů ve skupinách PVCL a PVCL-Au NGs nenaznačily ani jeden značný rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou PBS ($p > 0,05$). Během dvacetidenního léčebného období byl zaznamenán nárůst tělesné hmotnosti u všech skupin s minimálními vedlejšími účinky NGs a rentgenového záření. Nejvýraznější zamezení nádorového růstu a zároveň vynikající radiosenzibilizační účinek byl prokázán u skupiny PVCL-Au-MnO₂ NGs + RT. PVCL-Au-MnO₂ NGs projevují antitumorovou účinnost i v nepřítomnosti RT. Skupiny pouze s RT, PVCL NGs (45mg/mL) + RT a PVCL-Au-MnO₂ NGs (10 mg/mL) projevili střední účinnost inhibice nádoru ve srovnání s kontrolními skupinami. Skupina léčená PVCL-Au-MnO₂ NGs + RT dosahovala nejvyšší úrovně nekrózy a apoptózy nádorových buněk a také významně nižší rychlost proliferace nádorových buněk v porovnání s ostatními skupinami. Sensibilizační účinek RT PVCL-Au-MnO₂ NGs byl přisuzován "celoprostorovému" radiosenzibilizačnímu mechanismu. H&E barvení neukázaly žádné významné poškození normálních orgánů po různých léčbách, a to značí o zanedbatelných vedlejších účincích PVCL-Au-MnO₂ NGs s RT. Hematologické a biochemické testy, které byly v normálním rozmezích, potvrdily bezpečnost PVCL-Au-MnO₂ NGs v každé léčebné skupině (Zhang et al. 2022).

Ve studii Lin et al. (2021) se zaměřili na Janusovy nanovesikuly (JNP) o velikosti 100 nm složené z iontu oxidu manganičitého a AuNPs zapouzdřující fluorescenční barvivo v blízkosti infračervené oblasti (NIR) (IR1061) reagující na GSH u „nude“ myši nesoucí karcinom prsu (MCF-7). JNP Ve vykazovaly silné PA signály o vlnové délce 1260 nm, které spolu s jasnějším rozložením kontrastních látek umožnily přesné určení polohy nádoru. S odstupem času byla naměřena vysoká akumulace a pronikání JNP Ve do nádoru. Kromě toho byly detekovány GSH-reaktivní NIR-FL signály na místě nádoru po injekci JNP Ve které jasně ohraničují hranice nádoru. Schopnost Au-MnO Janusových nanovesikul doručovat RT nebyla ovlivněna vyprázdněním IR1061, zatímco IR1061 sám o sobě nebyl schopen pasivně cílit na nádor ani produkovat reaktivní FL signály. Vrchol PA signálu byl pozorován před FL signály, což může být způsobeno intracelulárním GSH-indukovaným strukturálním poškozením JNP Ve vedoucím k výraznému oslabení PA signálů. Postupné zvyšování MRI signálů také potvrdilo úspěšnou akumulaci JNP Ve v nádoru. Kombinované použití FL, PA a MRI může vyřešit

omezení jakékoliv techniky a umožnit detekci nádorů s vysokou citlivostí, kontrastem a prostorovým rozlišením. Multimodální obrazově naváděná terapie byla použita ke zvýšení účinnosti léčby a minimalizaci vedlejších účinků. K určení polohy nádorů u myši s podanými JNP Ve bylo použito PA zobrazení v NIR-II okně, NIR-II FL zobrazení a MRI. H&E barvení a TUNEL barvení nádorových tkání po 14 dnech prokázalo, že kombinace JNP Ve a rentgenového záření inhibovala růst ortotopických jaterních tumorů a vedla k rozsáhlé nekróze tkáně nádoru. JNP Ve vykazovalo časově závislou eliminaci a metabolický efekt s významným poklesem akumulace v hlavních orgánech po 7 dnech. Nebyly pozorovány žádné značné změny hmotnosti nebo patologické příznaky životně důležitých orgánů, což naznačuje absenci systémové nebo chronické toxicity. Analýzy biochemie krve neodhalily statisticky významné rozdíly ve srovnání s normálními myšmi (Lin et al. 2021).

Studie Yang et al. (2020) se zabývala biomimetickými hybridními anorganickými nanozymy MnO_2 a ultramalých AuNPs, které se postupně ukládají na mezopórní křemičité nanotrubičky o velikosti 208 nm, u „nude“ myši nesoucí karcinom prsu (4T1) pro zlepšení radiačního efektu a obsahu O_2 a tepelné citlivosti hypoxických solidních nádorů řízených multimodálním zobrazováním. Po NIR ozáření bylo na místě nádoru rychlé zvýšení teploty. Zvýraznění kontrastu bylo na místě nádoru pozorováno nahromadění nanočástic $\text{MSNR}@\text{MnO}_2\text{-Au}$ po 6 hodinách od aplikace. Biodistribuce nanočástic se hodnotila pomocí CT, MR/MSOT zobrazování a ICP-AES. Zmizení signálů v životně důležitých orgánech s výjimkou místa nádoru naznačuje relativně rychlou exkreci nanočástic z těchto orgánů a obohacení nanočástic na místě nádoru prostřednictvím pasivního cílení, které je způsobeno EPR efektem. Postupná exkrece Mn^{2+} prostřednictvím renálního čištění vede k vysokým hladinám Mn^{2+} v ledvinách. Analýza biokompatibility $\text{MSNR}@\text{MnO}_2\text{-Au}$ se uskutečnila pomocí komplexního vyšetření biochemie krve, kompletní analýzy krevního panelu a H&E barvení. Po podání $\text{MSNR}@\text{MnO}_2\text{-Au}$ intravenózní injekcí byly monitorovány u zdravých myši ukazatele funkce jater a ledvin, včetně alkalické fosfatázy (ALP), aspartátové aminotransferázy (AST), albuminu (ALB), alaninové aminotransferázy (ALT), A/globulinu (G) a dusíku močoviny v krvi (BUN). Výsledky nenaznačovaly značné rozdíly ve srovnání s kontrolní skupinou, a proto jsou příznivé pro bezpečí jater a ledvin. Kromě toho byly zaznamenány hematologické parametry, jako jsou bílé krvinky (WBCs), hematokrit (HCT), hemoglobin (HGB), průměrná korpuskulární hmotnost hemoglobinu (MCH), průměrná koncentrace hemoglobinu v korpuskulách (MCHC), průměrný objem korpuskul (MCV), krevní test destiček (PLT) a červených krvinek (RBCs). Všechny tyto parametry byly v normálových mezích, a to značí dobrou hemokompatibilitu

MSNR@MnO₂-Au. MSNR@MnO₂-Au jsou bezpečné, protože léčba nezpůsobila u myši žádnou patrnou ztrátu hmotnosti. V kontrolní a MSNR@MnO₂ + RT nebyl nádorový růst účinně potlačen. Nicméně, objem nádoru byl relativně snížen ve skupinách léčených MSNR@MnO₂-Au + PTT nebo MSNR@MnO₂-Au + RT. Největší účinek byl u skupiny, která obdržela oba typy léčby. To dokazuje vzájemně se posilující nanozymová mediální PTT/RT schopna synergicky potlačovat růst nádoru. Následně se zkoumaly terapeutické mechanismy léčby MSNR@MnO₂-Au pomocí H&E barvení a TUNEL analýzy. Výsledky H&E barvení pro indikaci biologické bezpečnosti u myši ošetřených MSNR@MnO₂-Au ve srovnání s kontrolní skupinou neprojevovaly žádné důležité orgánové postižení, zánět nebo nekrózu. Výsledky TUNEL analýzy prokázaly vynikající schopnost MSNR@MnO₂-Au ničit apoptózou a nekrózou nádorové buňky. Vzorke nádorové tkáně byly následně analyzovány pro detekci protilátek proti HSP70, HSP90 a HIF-1 α , stejně jako pro detekci hladiny ROS. HIF-1 α exprese ve všech ošetřených skupinách vykazovala výrazné snížení v porovnání s kontrolní skupinou. Významné snížení hladiny ROS bylo pozorováno u skupiny ošetřené MSNR@MnO₂ kvůli spotřebě H₂O₂. Hladina ROS u skupin ošetřených MSNR@MnO₂-Au zůstala konstantní nebo dokonce byla vyšší než v kontrolní skupině (Yang et al. 2020).

Další studie Chen et al. (2017) se zabírala bovinním sérovým albuminem (BSA) jako templátu pro indukci růstu nanoklastrů zlata a oxidu manganického prostřednictvím biomineralizace. Tento komplex BSA-AuMnO₂ nanoklastrů o velikosti přibližně 60 nm vykazují silně červenou fluorescenci pro snadné zobrazování a působí jako radiosenzitizér absorbcí a ukládáním RTG energie v nádorech v posílené RT. Studie je provedena na „nude“ myši nesoucí karcinom prsu (4T1). BSA-Au-MnO₂ generuje v přítomnosti H₂O₂ kyslík a zmírňuje nádorové hypoxie katalyzací endogenního H₂O₂ k produkci kyslíku. Na tumorových plátcích extrahovaných z myši 6 a 24 hodin po i.v. injekci BSA-Au-MnO₂ byla provedena imunohistochemická analýza hypoxické sondy (pimonidazol) a hypoxický indukovatelný faktor (HIF)-1 α barvení. Kontrolní skupina byla ošetřena cross-linked BSA-Au nanočásticemi. Tumorové plátky z myši ošetřených BSA-Au-MnO₂ ukázaly slabší hypoxické nebo HIF-1 α pozitivní fluorescenční signály než kontrolní skupina. BSA-Au NPs neukázaly žádný významný účinek na zmírnění hypoxie. Semi-kvantitativní statistická analýza potvrdila účinek BSA-Au-MnO₂ pro překonání tumorové hypoxie bez vlivu na hustoty krevních cév (Chen et al., 2017).

V této studii Li et al. (2016) použili nanočástici skládající se ze zlatého jádra a z obalů obsahující manganové a zinkové sulfidy Au@MnS@ZnS funkcionalizované PEG pro posílení MR zobrazování a zesílení RT u BALB/c myši nesoucí karcinom prsu (4T1). Myším s nádory

se intravenózně podalo 200 μL nanočástic (s manganovou koncentrací 4 mg/mL) a sledovala se jejich přijetí a distribuce pomocí 3.0-T zvířecího MRI skeneru v různých časových bodech po podání. Výsledky ukázaly vysoké přijetí nanočástic v nádorech a viditelný bělení nádorů, s 280% nárůstem T1 MR signálů 24 hodin po podání. Pro zkoumání krevního oběhu Au@MnS@ZnS-PEG zdravých myší BALB/c (50 mg/kg) se odebraly krevní vzorky v různých časových bodech od podání. Pomocí ICP-AES se měřili úrovně Au^{3+} v krvi a pozoroval se tak úbytek dvoukompartmentního modelu s vypočtenými poločasy cirkulace 0.142 ± 0.058 h a 21.715 ± 3.53 h pro první a druhou fázi. Pro analýzu biodistribuce se odebrali životně důležité orgány od myší léčených nanočásticemi Au@MnS@ZnS-PEG 24 hodin po podání a opět se měřili úrovně Au^{3+} . Výsledky značí pasivní akumulovaci nanočástic v nádorech (~ 12 %ID/g). To je nejspíše způsobeno EPR efektem a dlouhým poločasem cirkulace v krvi. Byla pozorována vysoká akumulace nanočástic v RES, včetně jater a sleziny, kvůli makrofágovému přijetí, což naznačuje o potenciálu Au@MnS@ZnS-PEG nanočástic být účinným terapeutickým činidlem pro zvýšenou radioterapii nádorů. Pro hodnocení účinku terapie byly změřeny objemy nádorů posuvným měřítkem. Nádory u myší léčených Au@MnS@ZnS-PEG (150 mg/kg intravenózní injekcí) při ozáření dávkami 4 Gy a 6 Gy byly významně potlačeny s pozorovaným snížením růstové rychlosti. U nádorů vystavených samotným ozařováním rentgenovými paprsky s dávkami 4 Gy nebo 6 Gy se růst nádorů zpozdil pouze dočasně v počáteční fázi po léčbě a po 8 dnech opět obnovil rychlý růst. Samotná injekce Au@MnS@ZnS-PEG neovlivnila vývoj nádoru. Růst nádorových tkání byl ve všech kontrolních skupinách bez vystavení rentgenovému záření podobný. Během pozorovaného období se nenašly žádné výrazné změny v hmotnostech myší s různými léčebnými metodami. Toxicita Au@MnS@ZnS-PEG byla změřena krevními analýzami a histologickým vyšetřením. Všechny parametry byly v normálním rozmezí a v porovnání s kontrolní skupinou byly normální. Kromě toho byly odebrány životně důležité orgány, které následně byly obarveny (H&E). V porovnání s kontrolní skupinou se u ošetřených myší nezaznamenali žádné výrazné vedlejší účinky, jako je viditelné poškození orgánů ani zánět (Li et al., 2016).

Studie Yi et al. (2016) se zabírala nanočásticí složenou ze zlatého jádra a z obalem z oxidu manganičitého a potaženou PEG (Au@MnO₂-PEG) k zesílení účinku radiační terapie skrz zlepšení oxygenace nádoru u samičích Balb/c myší nesoucí karcinom prsu (4T1). Au@MnO₂-PEG je použit o velikosti 50 nm. Kvůli vlastnostem MnO₂ se Au@MnO₂-PEG zkoumal jako kontrastní látka MR zobrazování. Au@MnO₂-PEG v dávce 2 mg/kg MnO₂ (odpovídající 1,8 mg/kg Au) ve srovnání s kontrolní skupinou vykazoval při MRI významné zjasnění již po 30

minutách od aplikace. K imunohistochemickému testu a k ověření generování O_2 se od skupin s MnO_2 -PEG a $Au@MnO_2$ -PEG posbíraly nádory a nádorové řezy tkání podrobené různým ošetřením. Zbarvené tumorové řezy jasně ukázaly významné snížení hypoxických signálů pimonidazolu v nádoru po intratumorální injekce MnO_2 -PEG a $Au@MnO_2$ -PEG nanočásticemi, zatímco ošetření Au-PEG nemělo na hypoxii žádný vliv. K určení radiosenzibilizačních účinků se měřila velikost nádorů posuvným měřítkem každý druhý den po léčbě. Nádory u myši léčených PBS, Au-PEG, MnO_2 -PEG nebo $Au@MnO_2$ -PEG nevykazovaly žádný značný vliv na jeho vývoj. Při použití radiačního záření (6 Gy) byl nádorový růst částečně zpomalen. Nádory léčené samotnými nanočásticemi Au-PEG a MnO_2 -PEG měly pomalou rychlost růstu v raných fázích léčby (v prvních 6 dnech), ale později pokračovaly v rychlém růstu. Naopak, nádory myši léčených nanočásticemi $Au@MnO_2$ -PEG (3,8 mg/kg na myš) a vystavených rentgenovému záření s dávkou 6 Gy byly významně potlačeny po celou dobu pozorování. Během experimentů nebyl pozorován žádný značný úbytek tělesné hmotnosti při žádné léčbě. Pro určení účinnosti terapie se u různých typů léčby provedly TUNEL testy. Nádory léčené Au-PEG nebo MnO_2 -PEG kombinované s ozařováním rentgenovými paprsky vykazovaly mírně zvýšenou úroveň apoptózy v porovnání s nádory léčenými pouze RT. $Au@MnO_2$ -PEG s ozařováním rentgenovými paprsky prokázaly nejvyšší úroveň apoptózy buněk. Toxicita byla zkoumána podáním čtyřnásobné terapeutické dávky $Au@MnO_2$ -PEG (20mg/kg). Následně byly myši pro biochemické a kompletní krevní testy obětovány 1., 7. a 30. den po injekci. Nanočástice $Au@MnO_2$ -PEG nezpůsobují zjevné poškození jater nebo ledvin, protože všechny jaterní markery byly normálních rozmezích a nebyly nějak odlišné od kontrolní skupiny. Komplexní analýza krevního obrazu a H&E barvení životně důležitých orgánů u skupiny $Au@MnO_2$ -PEG neodhalila pozorovatelné poškození orgánů ani zánět oproti kontrolní skupině. Zároveň byly všechny krevní parametry v normě (Yi et al., 2016).

Následující studie Yang et al. (2021) se věnovala kombinaci Au a Pt NPs potažené PEG k duálnímu efektu radioterapie a tepelného zobrazování u BALB/c myši nesoucí karcinom prsu (4T1). Velikost této nanočástice je 150 ± 20 nm. Po injekci Au-Pt NPs probíhal odběr krevních vzorků myši v různých časových bodech. NPs mají v krevním oběhu dlouhý poločas ($t_{1/2} = 0,5$ h). Signály ICP-MS byly zaznamenány v několika orgánech, především v játrech, když RES čistil nanočástice. Po 24 hodinách byla akumulace v nádorové tkáni na 6,5 % ID/g. Nádor po injekci prokázal časově závislé zvýšení signálů CT, což naznačovalo účinné přijetí NPs nádorem. Po čtyřech hodinách od injekce Au-Pt NPs byly myši utráceny a jejich nádory byly

odebrány pro imunofluorescenční zbarvení. Signály detekované hypoxie-probem (pimonidazolem) vykazovaly významné snížení v nádorech injikovaných s Au-Pt NPs ve srovnání se skupinou léčenou jen rentgenovým zářením a kontrolní, které měly velké hypoxické oblasti. V 16. dni byly nádory myši ze všech čtyř skupin vyšetřeny a výsledky poukázaly na to, že velikost nádorů u myši léčených Au-Pt NP byla menší než u jakékoli jiné skupiny. A dokonce v seskupení Au-Pt NP s RT byl účinek dvakrát vyšší v porovnání se skupinou léčenou pouze radiačním ozářením, která pouze částečně zpomalila růst. Navíc myši léčené Au-Pt NP nevykazovaly úbytek hmotnosti, a tím nevznikly krátkodobé vedlejší účinky. H&E barvení životně důležitých orgánů myši také neodhalilo patologické poškození a změny. V celé tumorové tkáni myši léčených Au-Pt NP byl značný počet morfologických změn a apoptózy rakovinných buněk (Yang et al., 2021).

Ve studii Liu et al. (2021) se zabývali kombinací zlatého jádra s palladiovým obalem potažené PEG (Au@Pd-PEG) ke zvýšení radiosenzibilizačního účinku u BALB/c myši nesoucí rakovinu prsu (4T1). Po provedení testu hemolýzy se prokázaly minimální hemolytické vlastnosti skupiny ošetřené s Au@Pd-PEG NPs, která měla podobnou barvu jako negativní kontrolní skupina. Hemolytická míra Au@Pd-PEG NPs odhalila vynikající biokompatibilitu a byla vypočtena na přibližně $7,0 \pm 0,7$ %. Koncentrace Au@Pd-PEG NPs v krvi dosáhla maxima 12 hodin po injekci a postupně s časem klesala. Distribuce nanočástic v životně důležitých orgánech byla měřena 1., 3., 5. a 7. den po injekci. NPs se převážně hromadily v játrech kvůli RES. Au@Pd-PEG NPs mají příznivou akumulaci v tumoru do sedmého dne po injekci. Krevní analýza a histologické vyšetření odhalilo v rozmezí dvou týdnů u myši s podanými Au@PdPEG NPs minimální jaterní a vůbec žádnou renální toxicitu. H&E barvení taktéž neodhalilo známky zánětu. Pro posouzení dopadu farmakologického askorbatu na radiosenzitivní vlastnosti Au@Pd-PEG NPs se myším podali různé léčby. Myši ošetřené pouze s Au@Pd-PEG NPs nebo askorbátem měly omezené účinky růstu nádoru, zatímco růst nádoru byl částečně inhibován během terapeutického období po RTG ozářením. Kombinace Au@Pd-PEG NPs s RT (10 Gy) vedla k dobrému protinádorovému účinku, a tím se zvýšila radiosenzitivita nádoru. Farmakologický askorbat také inhiboval společně s terapií růst nádoru. Téměř úplné zmizení nádorové tkáně nastalo po kombinované léčbě askorbátem a Au@Pd-PEG NPs + RT. Nebyly pozorovány žádné velké změny hmotnosti myši po celou dobu terapie. H&E barvení odhalilo u skupin léčených Au@Pd-PEG nebo askorbátem + RT vznik nekrózy. U kombinované skupiny Au@Pd-PEG a askorbatu + RT byla po 48 hodinách po ošetření nejvyšší úroveň nekrózy. Pro posouzení radiačního efektu byla u myši ošetřených askorbátem nebo

Au@Pd-PEG NPs a následně ozářeny dávkou 10 Gy provedena analýza celkové DNA z kostní dřeně. Výsledky poukázaly na snížení počtu BMNCs u skupiny RT s nebo bez Au@Pd-PEG NPs a přidáním askorbátu se účinně zmírnilo poškození kostní dřeně. Dále k určení účinků radiace na periferní krev provedly hematologické vyšetření. Ty odhalily snížený počet WBC u skupiny vystavené RTG zářením a u kombinované skupiny Au@Pd-PEG NPs s askorbátem a RT se počet WBC částečně obnovil. Ještě se provedla analýza hladiny MDA v plicích a játrech. Ozářené myši s nebo bez Au@Pd-PEG NPs měly zvýšené hladiny MDA v obou orgánech, ale další léčba askorbátem obnovila hladinu MDA na normální úroveň. Jako poslední zkoumali poškození jejunu H&E nebo Massonovým barvením. Ukázalo se, že radiace způsobila rozsáhlé zkrácení klků a sníženou kryptovou architekturu u myší. Doplněný askorbát potlačil radiotoxické účinky na myším jejunu a vylepšil abdominální depozici kolagenu (Liu et al., 2021).

Studie He et al. (2019) se zabývala kombinací nanohybridem složeného z AuNPs a porfyrinové kovovo-organické struktury (MOF) k dosažení O₂-rozvíjející se chemoradioterapie u „nude“ myši nesoucí glioblastom (U87MG). Velikost tohoto nanohybridu je 200 nm. Pozitronová emisní tomografie (PET) se použila pro detekci distribuce NPs v myších tělech. U myši s nitrožilně podanými ⁶⁴Cu-označené MOF-Au-PEG (⁶⁴Cu-MOF-AuPEG) se objevil patrný signál nádoru s vysokým kontrastem mezi ním a pozadím. K určení biodistribuce použili analýzu oblasti zájmu (ROI). ⁶⁴Cu-MOF-AuPEG zůstává v krvi a nebylo použito fluorescenční barvení k měření úrovně O₂ v nádoru. Myši léčené MOF-Au-PEG měli výrazně nižší zelenou fluorescenci indikující hypoxii, a proto mají vynikající předpoklady pro zmírňování hypoxie nádoru. Dále hodnotili účinky různých léčebných metod. Myším byly podány různé formulace v dávce ekvivalentní 2 mg/kg Doxu a některé byly následně ozářeny 8 Gy po 24 hodinách od injekce. V kontrolní skupině s fyziologickým roztokem se nádory rychle zvětšovaly, ale volný Dox, Dox@MOF-Au-PEG nebo samotná radiace zpomalily mírně růst nádorů. MOF-Au-PEG+RT měly značný inhibiční účinek na růst nádoru. Nejlepší účinek měla léčebná formulace skupiny Dox@MOF-Au-PEG+RT, která po dobu léčby trvale smršťovala nádor a měla v 13. dni po léčbě míru inhibice nádoru 89 %. H&E barvení ukázalo zvýšenou nekrózu nádoru v řezech nádoru myši ošetřených Dox@MOF-Au-PEG+RT. Zároveň díky synergickým účinkům tato formulace snižovala systémovou toxicitu. Nebyly pozorovány žádné významné změny hmotnosti těla ani histopatologie orgánů po léčbě (He et al., 2019).

V poslední studii Cheng et al. (2018) zkoumali hybridní anizotropní nanostrukturu složenou ze zlata a oxidu titaničitého (DATs) ke zvýšení radisenzibilizačního účinku RT (10 Gy) u „nude“

myši nesoucí triple negativní karcinom prsu (TNBC). K určení biodistribuce DATs se měřila koncentrace zlata v životně důležitých tkáních nebo orgánech zvířat. V játrech a slezině bylo po 4 hodinách od podání nahromaděno vysoké množství DATs. Během následujících 20 hodin došlo k postupnému poklesu koncentrace zlata v játrech a mírnému zvýšení úrovně zlata ve střevěch. Efektem EPR dosáhla nádorová akumulace DATů maximální hodnoty (4,1 % ID/g) po 4 hodinách a postupně klesala po dobu 24 hodin. Doba optimální léčby byla stanovena na 4–10 hodin po nitrožilním podání DATs. Stabilitu DATs vypočítali poměrem obsahu Au a Ti v nádoru a životně důležitých orgánech. Během 24 hodin nedošlo ke významné změně poměru Au k Ti v nádorech. Dále zkoumali účinek DATs vyvolané RTG paprsky. Skupina pouze s DATs neměla vliv na růst nádoru. Skupina jen s RT potlačovala růst nádoru až 50 dní, s průměrným objemem nádoru dvakrát menším než u kontrolní skupiny v den 54. Skupina AuNP+RT měla podobný účinek jako skupina se samotnou RT. Růst nádoru byl výrazně snížen u skupiny léčené s DATs+RT ($P < 0,01$ podle Studentova t-testu). Medián přežití se u skupiny léčené pouze s DATs zvýšil až na 66 dní, u samotné RT skupiny 98 dní. Nejvyšší medián přežití měla skupina kombinující DATs a RT, a to více než 110 dní. DATs sami o sobě měly lepší odezvu na rentgenové ozáření s šestinásobným snížením průměrného objemu nádoru ve srovnání s kontrolní skupinou a čtyřnásobným snížením ve srovnání se skupinou léčenou rentgenovým zářením. Pro zkoumání toxicity provedli histologické a mikroskopické vyšetření životně důležitých orgánů u myši podaným buď PBS nebo DATs doprovázené radiačním ozářením. H&E obarvení ani histologické vyšetření životně důležitých orgánů neodhalilo po dobu 54–110 dnů značné mikroskopické léze nebo poškození ve srovnání s kontrolní skupinou (Cheng et al., 2018).

Tabulka č. 7: Studie zaobírající se vlastnostmi kombinovanými AuNPs.

Autor (rok)	Tvar NPs	Velkost	Jiný atom NPs	Povrchová molekula	Dávka IZ	Typ myši
Wang (2023)	kulovité	30 nm	Si	toripalimab a/nebo bevacizumab,	5 Gy	„nude mouse“ + nádor prostaty
Chiang (2021)	Kulovitě – ulitovitě	20 ± 6 nm	Si	Kys. Hyaluronová,	2 Gy a 10 Gy	„nude mouse“ + glioblastom,

				5-aminolevu- linová kyselina		Fischer 344 potkany
Zhao (2016)	Nanotyčky	81.52±1.80 nm,	Si	RGD peptid	10 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Yue (2021)	Nanoshluky	100nm	Fe	RGD peptid	4 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Chen (2017)	Kulovitě – ulitovité	100 nm	Fe	-	4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Nosrati (2020)	Heterodimer	138.4 nm	Fe	Kurkumin a Kys. listová	2 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
McQuade (2015)	Micela	100 nm	Fe	-	6 Gy	„nude mouse“ + fibrosarkom
Liu (2020)	Kulovitě – ulitovité	240 nm	Se, Fe	EpCAM, (CD326)	4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Chang (2017)	Nanotyčky	120 nm	Se	-	4 Gy	„nude mouse“ + melanom
Huang (2019)	Nanokrystaly	17.6 ± 1.4 nm	Se, Cu	-	6 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Zhang (2022)	Nanogely	200-220 nm	Mn	poly(N- vinylcapro lactam (PVCL)	4 Gy	C57BL/6 + rakovina pankreasu
Lin (2021)	Nanovezikuly	100 nm	Mn	-	Neuvedeno	„nude mouse“ + rakovina prsu

Yang (2020)	Nanotyčky (nanozymes)	208 nm	Mn	-	8 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Chen (2017)	Nanoshluky	60 nm	Mn		6 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Yi (2016)	Kulovitě – ulitovitě	50 nm	Mn	-	6 Gy	Balb/c + rakovina prsu
Li (2016)	Kulovitě – ulitovitě	110 nm,	Mn, Zn	-	6 Gy	BALB/C mice
Yang (2021)	Kulovitě	150 ± 20 nm	Pt	-	8 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
Liu (2021)	Kulovitě – ulitovitě	10.4 ± 1.6 nm,	Pd	-	4 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu
He (2019)	Nanohybrid	50 nm	MOF	MOF – na porfyriu založený metalický komplex	8 Gy	„nude mouse“ + glioblastom
Cheng (2018)	Nanosondy	79.6 ± 5.4 nm Asi	Ti	gold-titanium oxide nanoparticles	10 Gy	„nude mouse“ + rakovina prsu

6 DISKUZE

Nanočástice jsou velmi malé částice, které dosahují velikostí od 1 – 100 nm. Za zakladatele moderní nanotechnologie je považován Richard Feynman, který ve svojí práci „Tam dole je spousta místa“ představil koncept manipulace s atomovou hmotou. Tyto myšlenky dali vzniknout novému oboru nanomedicíny, který se využívá pro preventivní a léčebné procesy (Hulla et al., 2015). Jak jsem již zmínil, tak nanočástice jsou velmi malé a vyrábí se téměř z kteréhokoliv materiálu. Můžou být jak organické (liposomy, dendrimery, ...), tak anorganické (zlaté, bizmutové, platinové, ...). NPs mají široké spektrum využití od kontrastních látek při různých diagnostických vyšetření až po terapeutické látky. V terapii se dají využít pro jejich radiosenzibilizační účinky, jako nosiče léků při chemoterapii anebo pro více účelů v kombinovaných terapiích. Mezi nejvíce používané anorganické NPs patří zlaté nanočástice (AuNPs). Ty se vyrábí z různých izotopů zlata o jiné velikosti. AuNPs se stejně jako ostatní NPs formulují do určitých tvarů (kulovité, nanotrubky, nanoklastry a jiné). Radiosenzitizace AuNPs umožňuje ničit DNA nádorové tkáně bez schopnosti regenerace. V praktické části se AuNPs z celkového počtu 59 rozdělily do tří skupin podle jejich složení, a to jako čisté AuNPs, povrchově modifikované anebo kombinované. Následně byly popsány jejich využití a účinky.

AuNPs bez povrchové úpravy měly různé tvary. Jeden z použitých tvarů byl kulovitý, který se vyskytl až v osmi studiích (Hainfeld et al., 2004; Janic et al., 2021; Chang et al., 2008; Zhang et al., 2020; Liu et al., 2018; Chen et al., 2015; Hassan et al., 2020 a Xiang et al., 2020). Mezi další použité tvary bez povrchové modifikace patří nano„pampelišky“ (nanodandeliony) (Chuang et al., 2019), nanobipyramidy (Li et al., 2020), AuNPs s prázdných jádrem (Mulgaonkar et al., 2017) a jako poslední nanotrojehelníky (Bhattarai et al., 2017). Jejich tvary měly vliv na účinnost radiosenzibilizace. Všechny tvary působily jako efektivní radiosenzibilizátory.

Studie Liu et al., Xiang et al. a Hassan et al. použili stejně velké nanočástice o průměru 50 nm. Chuang et al. použili trochu větší nanočástice o průměru 73 ± 10 nm. AuNPs studií Liu et al., Xiang et al., Hassan et al. a Chuang et al. neměli sami o sobě vliv na zpomalení růstu nádorové tkáně. AuNPs studie Chuang et al. měli 57% inhibici nádoru při dávce 16 Gy oproti studii Liu et al. ve které se při pouhé dávce 5 Gy zvýšila inhibice nádoru o 1 %. Ve studii Hassan et al. neměli AuNPs+RT takový účinek zamezení růstu nádoru jako studie Chuang et al., Liu et al. a Xiang et al. Ani v jedné studii nebyla pozorovaná značná toxicita kromě studie Mulgaonkar et al., kde museli kvůli agresivnímu růstu nádoru utratit několik myší. AuNPs studie Liu et al. o průměru 187 nm s radiačním ozářením 5 Gy měli pouze omezující efekt na zpomalení růstu

nádoru, kdežto u studie Mulgaonkar et al. s velikostmi AuNPs 120 nm s radičním ozářením o dávce 10 Gy měli myši až po dobu 30 dní opožděný nádorový růst.

AuNPs byly povrchově upraveny různými látkami pro cílené nebo synergické terapie doprovázené zobrazováním. Studie Li et al. (2021), Chattopadhyay et al. (2012), Gal et al. (2022), Shi et al. (2016), Zhang et al. (2019), Nicol et al. (2018), Wang et al. (2021) a Cho et al. (2018) měli nanočástice kruhovitého tvaru. Studie Zhang et al. (2015), Zhang et al. (2014) a Liu et al. (2017) použili ultra malé zlaté nanočásticové klastry. Studie Jia et al. (2021), Hua et al., (2021), Luo et al. (2019), Ghahremani et al. (2018), Liang et al. (2017), Kefayat et al. (2019), Jia et al. (2019) a Zhang et al. (2018) zkoumali a použili nanočástice s kulovitým tvarem. Jako poslední studie Masood et al. (2012), Ma et al. (2017), Xu et al. (2019), Wolfe et al., (2015) a Chao et al. (2021) zkoumali částice z různých tvarů (dendrimery, tyčky, ...).

Studie Hainfeld et al. (2004) použila nanočástice s průměrem 1.9 ± 0.1 nm a kulovitým tvarem. Ve studii Liu et al. (2017) byly použity NPs o velikosti 2,6 nm s anti-RhoJ protilátkami. RhoJ, protein s dominantní expresí na povrchu endoteliálních buněk v nádorové vaskularitě, a to jak nově vytvořených cévách (angiogeneze) v peri- a intratumorálních oblastech, tak již existujícího tumoru cév v intratumorálních oblastech. Modifikací RhoJ proteinu pomocí jeho monoklonální protilátky se inhibuje nádorové angiogeneze, a dochází i k rozrušení existujících nádorových cév, čím se zlepšují výsledky léčby nádorového onemocnění (Liu, 2017). Studie Zhang et al. (2015) použily ultra malé NPs s průměrem 2 nm potažené glutationem. Glutation je intracelulární antioxidant a stabilizátor vnitrobuněčné rovnováhy a hladiny ROS. Podílí se na odstraňování xenobiotik i nádorových léčiv z organismu. Ovlivnění hladiny a syntézy glutationu nádorových buněk je v současné době velmi zajímavý terapeutický cíl a AuNPs ve vzájemné kombinaci s touto molekulou ovlivňují jak radiosenzibilizaci, tak metabolismus nádorových buněk. (Kennedy et al., 2020).

Ve studii Hainfeld et al. (2004) použili oproti Liu et al. (2017) a Zhang et al. (2015) vysokou dávku IZ, která byla stanovena na 26 Gy. Studie Liu et al. (2017) a Zhang et al. (2015) použili stejnou dávku IZ, a to 5 Gy. Studie Liu et al. (2017) měla za 24 hodin zvýšenou akumulaci AuNPs stejně jako studie Zhang et al. (2015), u které byla pozorována hodnota 8,1 % ID/g. Naopak studie Hainfeld et al. (2004) měla časově výrazně nižší akumulaci, a to 7.0 ± 1.6 za minutu a o polovinu své maximální hodnoty na 41.2 ± 19.5 za minutu. U studie Hainfeld et al. (2004) neměla skupina AuNPs+RT viditelné nádory déle než rok, kdežto u studie Liu et al. (2017) za prvních šest dní došlo k rychlému poklesu nádorové tkáně a poté došlo k regresi. U

skupiny Aira NPs+RT došlo k úplnému odstranění až 20. den. U studie Zhang et al. (2015) k úplnému odstranění nedošlo, ale došlo u skupiny myši s $\text{Au}_{29-43}(\text{SG})_{27-37} \text{NCs} + \text{RT}$ k poklesu hmotnosti a objemu na 76 %.

Fototermální terapie je minimálně invazivní metoda zahrnující aktivaci fotosenzitizujících látek pomocí laserového ozáření v blízkosti infračerveného záření k vytvoření tepla, kterým lze způsobit tepelná ablace nádorových tkání (Fong et al., 2018). Studie Zhang et al. (2020), Li et al. (2020), Hua et al. (2021) a Xiang et al. (2020) zkoumali kombinovanou synergickou fototermální a radiační terapie s nanočásticemi. Studie Zhang et al. (2020), Li et al. (2020) a Xiang et al. (2020) neměly jejich nanočástice spojené s PTT téměř žádný vliv na potlačení nádoru, kdežto studie Hua et al. (2021) měla ve skupině Cs-Au-ICG NPs rychle stoupající teplotu až na 54 °C. U studie Xiang et al. (2020) překročila teplota 50 °C kombinovaná skupina s AuNPs+PTT+RT, které přesáhly limity fotoablace. U všech studií byly kombinované AuNPs + PTT + RT nejúčinnějšími skupinami a u studie Li et al. (2020) inhibice nádoru dosáhla až 85,15 %. U jedné studie byl pozorován nejvyšší účinnost omezení růstu nádoru při synergisticky zesílené kombinované terapie kombinovaných FeAuNPs + PTT + RT (Chen et al., 2017). Dokonce studie Huang et al. (2019) potvrdila lepší relativní míru přežití ve skupině CuSeAuNPs v PTT terapií než ve skupině s RT terapií. Tato studie také potvrdila nejlepší radiosenzibilizační efekt a přežití v případě vzájemné kombinace obou terapií.

Ve 20 studiích se vědci zabývali kombinací AuNPs s jiným prvkem. Studie Wang et al. (2023), Chiang et al. (2021), Zhao et al. (2016), přidali ke AuNPs atom křemíku. Oxid křemičitý zabraňuje agregaci, tvorbě nevratných agregátů a nežádoucí aglomeraci NPs. Zároveň by mohl oxid křemičitý usnadnit systém doručování léků, fototermální, radiační a chemo terapii (Wang et al., 2023; Chiang et al., 2021). Studie Chen et al. (2017), Nosrati et al. (2020), Yue et al. (2021), McQuade et al. (2015) doplnili AuNPs o atom železa. Přidané železné ionty u těchto studií jsou schopny poskytnout silné pole infračerveného záření (NIR) pro fotodynamickou terapii a fotoakustické zobrazování. Kromě toho by mohly realizovat zlepšené zobrazování magnetickou rezonancí (MR) a chemoterapii založenou na Fentonově reakci. Tento chemický děj nastává při oxidaci organických sloučenin spojením peroxidu vodíku se solí oxidu železnatého (Fe^{2+}). Reakcí oxidu železnatého s optimálním pH a peroxidem vodíku vzniká oxid železitý, hydroxylový radikál a hydroxylový aniont. Železo zde působí jako katalyzátor (Chen et al., 2017; Cossu et al., 2018). Studie Zhang et al. (2022), Lin et al. (2021), Yang et al. (2020), Chen et al. (2017), Yi et al. (2016) vytvořili komplex AuNPs doplněné o atom manganu. Oxid manganičitý byl aplikován pro jeho schopnost zvýšit apoptózu nádorových buněk a současně

umožňuje v místě nádoru rozpad H_2O_2 na O_2 , a tím značně omezit hypoxii nádoru (Zhang et al., 2022). Kromě těchto zmíněných prvků byly také použité atomy prvků selenu (Chang et al., 2017), platiny (Yang et al., 2021), palladia (Liu et al., 2021), Kovovo-organické struktury MOF (He et al., 2019) a titan (Cheng et al., 2018). Selenové NPs jsou efektivními anti tumorózní látky a nosiči léků, a proto se skvěle hodí pro kombinované radiační a chemo terapie (Chang et al., 2017). Platinové NPs by mohli umožnit chemoterapii, pasivní cílení nádorové tkáně anebo způsobit hypoxii (Yang et al., 2021). Atomy PdNPs jsou schopnými chemickými katalyzátory a mohli by zlepšit fototermální a anti tumorózní terapii (Joudeh et al., 2022). MOF nanočástice mohou způsobit hypoxii a používají se jako katalyzátory a nosiče léků, a proto by mohli vylepšit současnou radiační a chemo terapii (Wang et al., 2018). NPs Oxid titaničitého mohou pohlcovat ultrafialové záření, a tím produkovat cytotoxické hydroxylové a superoxidové radikály. TiO_2 NPs také na svém povrchu vytváří ROS a mohou uskutečnit zlepšenou radioterapii a chemoterapii (Cheng et al., 2018). Celkově se tři studie zaměřili na kombinaci dvou atomů prvků s AuNPs. Studie Liu et al. (2020) použila kombinaci selenu a železa. Studie Li et al. (2016) spojila AuNPs s atomy manganu a zinku a studie Huang et al. (2019) zkombinovala AuNPs s atomy selenu a mědi. NPs sulfidu zinečnatého se používají pro ochranu kombinovaných NPs před oxidací ve vodních roztocích. Zároveň slouží jako fotokatalyzátory. ZnSNPs jsou schopny umožnit chemoterapii (AjiBade et al., 2020; Li et al., 2016). NPs sulfidu měďného by mohli uskutečnit multimodální zobrazování (fotoakustické zobrazování, CT a jednofotonová emisní tomografie) a synergickou radiofototermální terapii řízenou zobrazováním (Wang et al., 2023; Zhang et al., 2019).

Současnou limitací podaných NPs je v několika studiích jejich koncentrace, která stále způsobuje toxicitu. I když je mírná, tak stále může způsobit nějaké poškození. Huang et al. (2019) ve své práci potvrdil výskyt metastatických onemocnění v játrech a plicích při aplikaci kombinovaných CuSeAuNPs v kombinaci s PTT nebo RT terapií. Obecně se dá říct, že nanočástice jsou stále omezeny svojí dostupností, biologickou funkčností. Podle mého názoru by nanočástice mohli v budoucnu změnit celkový pohled na terapii a diagnostiku rakoviny. Mělo by se provádět více pokusů s nanočásticemi a snažit se omezit nežádoucí účinky na minimum nebo je úplně odstranit.

7 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo pomocí literárních rešerší vyhledat studie a následně popsat zlaté nanoradiosenzibilizátory spojené s radiační terapií. AuNPs radiosensitizéry by mohly přinést vyšší efektivitu radioterapie se snížením dávky záření, omezením růstu nádoru a zamezením či úplným odstraněním nežádoucích účinků. Do tohoto literárního přehledu bylo zařazeno 59 studií. Výsledky zařazených studií se shodují a potvrzují přínos nanočásticových radiosenzibilizátorů užívaných v radiační terapii. Tato bakalářská práce pojednává o využití nanotechnologií v radiační onkologii a má rešeršní charakter. V teoretické části jsem se zaměřil na představení nanotechnologií, nanočástic a nanomedicíny. Další kapitola je věnována nanočásticím v onkologii. Těžištěm bakalářské práce je popis jejich potenciálu v radioterapii. V empirické části mé bakalářské práce shromažďuji rešerší vyhledané publikace k problematice využívání nanočásticových radiosensitizérů v radiační terapii. Zpracováním tohoto literárního přehledu s sebou přineslo řadu pozitiv. Motivací k bakalářské práci byl zájem o rozšíření vědomostí v oblasti nanotechnologií a jejich využití. V první řadě je to potvrzení toho, že efektivita nanočásticových radiosensitizérů v kombinaci s radioterapií je oproti klasické klinické radioterapii výhodnější. Kladně hodnotím rozšíření mých obzorů ve tvorbě literárního předmětu a současné ucelení mých znalostí o problematice jejich využití v radioterapii. Stanovené cíle práce byly splněny.

.

8 POUŽITÁ LITERATURA

ABBAS, Z. et al., 2018. *Neoplasm* [online]. 254 s. ISBN 978-1-83881-393-2. DOI: 10.5772/intechopen.69560sss

ABDEL-MAGEED, H.S. et al., 2021. Nanoparticles in nanomedicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities. *J Microencapsul* [online]. London [England] ; Philadelphia : Taylor & Francis, c1984-, 38 (6), 414-436 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1464-5246. DOI: [10.1080/02652048.2021.1942275](https://doi.org/10.1080/02652048.2021.1942275)

AJIBADE, P.A. et al., 2020. Structural, photocatalytic and anticancer studies of hexadecylamine capped ZnS nanoparticles. *Chemical Physics Letters* [online]. Copyright © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved, 755 [cit. 2023-08-10]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137813>

AMJAD, M.T. et al., 2023. Cancer Chemotherapy. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

ANAND, U. et al., 2022. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases* [online].

ANSELMO, A.C. et al., 2016. Nanoparticles in the clinic. *Bioeng Transl Med* [online]. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons Inc., [2016]-, 3 (1), 10-29 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2380-6761. DOI: [10.1002/btm2.10003](https://doi.org/10.1002/btm2.10003)

ASLAN, B. et al., 2013. Nanotechnology in cancer therapy. *J Drug Target* [online]. Yverdon, Switzerland ; New York, NY, USA : Harwood Academic Publishers ; Reading, Berks, UK : Distributed by STBS Ltd., c1993-, 21 (10), 904-913 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1029-2330. DOI: [10.3109/1061186X.2013.837469](https://doi.org/10.3109/1061186X.2013.837469)

ASTRUC, Didier, 2015. Introduction to Nanomedicine. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, c1995-, 21 (1), E4 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1420-3049. DOI: [10.3390/molecules21010004](https://doi.org/10.3390/molecules21010004)

BABAEI, M. et al., 2014. The potential effectiveness of nanoparticles as radio sensitizers for radiotherapy. *Bioimpacts* [online]. Tabriz : Tabriz University of Medical Sciences, 4 (1), 15-20 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2228-5660. DOI: [10.5681/bi.2014.003](https://doi.org/10.5681/bi.2014.003)

- BADRIGILAN, S. et al., 2020. Bismuth-Based Nanomaterials: Recent Advances in Tumor Targeting and Synergistic Cancer Therapy Techniques. *Adv Healthc Mater* [online]. Weinheim : Wiley-VCH, 2012-, 9 (7), e1901695 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2192-2659. DOI: [10.1002/adhm.201901695](https://doi.org/10.1002/adhm.201901695)
- BAI, X. et al., 2020. The Basic Properties of Gold Nanoparticles and their Applications in Tumor Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, [2000-, 21 (7), 2480 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1422-0067. DOI: [10.3390/ijms21072480](https://doi.org/10.3390/ijms21072480)
- BARTOLI, M. et al., 2020. A Short Review on Biomedical Applications of Nanostructured Bismuth Oxide and Related Nanomaterials. *Materials (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : Molecular Diversity Preservation International, 2008-2010, 13 (22), 5234 ISSN: [cit. 2023-03-25]. 1996-1944. DOI: [10.3390/ma13225234](https://doi.org/10.3390/ma13225234)
- BAYDA, S. et al., 2020. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, c1995-, 25 (1), 112 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1420-3049. DOI: [10.3390/molecules25010112](https://doi.org/10.3390/molecules25010112)
- BAZAK, R. et al., 2014. Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. *Mol Clin Oncol* [online]. London, UK : Spandidos Publications UK Ltd, 2 (6), 904-908 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2049-9469. DOI: [10.3892/mco.2014.356](https://doi.org/10.3892/mco.2014.356)
- BERCOVICH, Eyal a Marcia C. JAVITT, 2018. Medical Imaging: From Roentgen to the Digital Revolution, and Beyond. *Rambam Maimonides Med J* [online]. [Haifa : Rambam Health Care Campus], 9 (4), e0034 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2076-9172. DOI: [10.5041/RMMJ.10355](https://doi.org/10.5041/RMMJ.10355)
- BHATTARAI, S.R. et al., 2017. Gold nanotriangles: Scale up and X-ray radiosensitization effects in mice. *Nanoscale* [online]. Royal Society of Chemistry, 9 (16), 5085-5093 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2040-3364. DOI: 10.1039/c6nr08172j
- BOATENG, F. et al., 2019. Delivery of Nanoparticle-Based Radiosensitizers for Radiotherapy Applications. *Int J Mol Sci* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, [2000-, 21 (1), 273 [cit. 2032-03-25]. ISSN: 1422-0067. DOI: [10.3390/ijms21010273](https://doi.org/10.3390/ijms21010273)
- BOGDAN, J. et al., 2017. Nanoparticles of Titanium and Zinc Oxides as Novel Agents in Tumor Treatment: a Review. *Nanoscale Research Letters* [online]. Springer New York, 12, 225 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1556-276X. DOI: 10.1186/s11671-017-2007-y

BRENNEISEN, P. et al., 2018. Nanotherapy and Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer: A Novel Perspective. *Antioxidants (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2012]-, 7 (2), 31 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2076-3921. DOI: [10.3390/antiox7020031](https://doi.org/10.3390/antiox7020031)

BYRNE, H.L. et al., 2020. Enhanced MRI-guided radiotherapy with gadolinium-based nanoparticles: preclinical evaluation with an MRI-linac. *Cancer Nanotechnology* [online]. Springer Science + Business Media, 11 (9), [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1868-6966. DOI: 10.1186/s12645-020-00065-5

CALUGARU, V. et al., 2015. [Nanoparticles and radiation therapy]. *Bull Cancer* [online]. Paris : Masson, 102 (1), 83-91 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1769-6917. DOI: [10.1016/j.bulcan.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2014.10.002)

CANCER.GOV, 2017, Benefits of Nanotechnology for Cancer. In: *cancer.gov* [online]. NIH ... Turning Discovery Into Health ®. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/benefits>

CANCER.GOV, 2022. onkology. In: *cancer.gov* [online]. NIH ... Turning Discovery Into Health ®. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncology>

CAO, Lei et al., 2021. Emerging Nano-Based Strategies Against Drug Resistance in Tumor Chemotherapy. *Front Bioeng Biotechnol* [online]. Lausanne : Frontiers Media S.A., [2013]-, 9, 798882 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2296-4185. DOI: [10.3389/fbioe.2021.798882](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.798882)

ÇEŞMELI, S. et al., 2019. Application of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles in cancer therapies. *J Drug Target.* [online]. Yverdon, Switzerland ; New York, NY, USA : Harwood Academic Publishers ; Reading, Berks, UK : Distributed by STBS Ltd., c1993-, 27 (7), 762-766 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1029-2330. DOI: [10.1080/1061186X.2018.1527338](https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1527338)

CLAVIN, Whitney, 2018. Richard Feynman. In: *Caltech.edu* [online]. © 2022, [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.caltech.edu/about/news/remembering-richard-feynman-81875>

CLINICALTRIALS.GOV, 2023. AGuIX nanočástice. In: *clinicaltrials.gov* [online]. Clinical. National library of Medicine (NLM) [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AGuIX&draw=2&rank=2#rowId1>

CLINICALTRIALS.GOV, 2023. Název článku. In: *clinicaltrials.gov* [online]. [2023-08-10]. Dostupné z:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01433068?cond=cancer&intr=NBTXR3&aggFilters=status:com&rank=2>

CLINICALTRIALS.GOV, 2023. Název článku. In: *clinicaltrials.gov* [online]. [2023-08-10]. Dostupné z:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02820454?cond=cancer&intr=AGuIX&aggFilters=status:com&rank=1>

CLINICALTRIALS.GOV, 2023. Název článku. In: *clinicaltrials.gov* [online]. [2023-08-10]. Dostupné z:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02379845?cond=cancer&intr=NBTXR3&aggFilters=status:com&rank=1>

CMREČAK, F. et al., 2019. MODERN RADIOTHERAPY TECHNIQUES. *Libri Oncologici : Croatian Journal of Oncology* [online]. Tumor Clinic, Clinical Hospital Center Sestre milosrdnice Ilica 197, 10 000 Záhřeb, 47 (2-3), 91-97 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2584-3826. DOI: : 10.20471/LO.2019.47.02-03.17

COLEMAN, L.R. et al., 2020. Carcinoma of the Ovaries and Fallopian Tubes. *Abeloff's Clinical Oncology* [online]. Copyright © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved, 6, 1525-1543.e7 [cit. 2023-03-25]. ISBN: 978-0-323-47674-4. DOI: 10.1016/C2015-0-05400-4

COSSU, R. et al., 2018. Chapter 10.4 - Physical–Chemical Leachate Treatment. *Solid Waste Landfilling* [online]., Copyright © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved. [cit. 2023-08-10]. ISBN: 978-0-12-818336-6. DOI: 10.1016/C2012-0-02435-0

CRAPANZANO, R. et al., 2021. Co-Adjuvant Nanoparticles for Radiotherapy Treatments of Oncological Diseases. *Appl. Sci.* [online]. Basel: MDPI AG, 2011-, 11 (15), 7073 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2076-3417. DOI: 10.3390/app11157073

DHALL, A. et al., 2018. Cerium Oxide Nanoparticles: A Brief Review of Their Synthesis Methods and Biomedical Applications. *Antioxidants (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2012]-, 7 (8), 97 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2076-3921. DOI: [10.3390/antiox7080097](https://doi.org/10.3390/antiox7080097)

DING, S. et al., 2023. Harnessing Hafnium-Based Nanomaterials for Cancer Diagnosis and Therapy. *Small* [online]. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, c2005-, 8, e2300341 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1613-6829. DOI: 10.1002/sml.202300341

- DŁUGOSZ, O. et al., 2023. Inorganic Nanomaterials Used in Anti-Cancer Therapies: Further Developments. *Nanomaterials (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 13 (6), 1130 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2079-4991. DOI: [10.3390/nano13061130](https://doi.org/10.3390/nano13061130)
- DONG, CH.Y. et al., 2021. Multifunctionalized Gold Sub-Nanometer Particles for Sensitizing Radiotherapy against Glioblastoma. *Small* [online]. Wiley-VCH Verlag, 17 (5) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 16136810. DOI: 10.1002/sml.202006582.
- DREXLER, Eric, 1987. *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*. Anchor; 58153rd edition (October 16, 1987). 320 s. ISBN: 978-0385199735
- FENG, N. et al., 2022. Advanced applications of cerium oxide based nanozymes in cancer. *RSC Adv* [online]. 12 (3), Cambridge [England] : Royal Society of Chemistry, [2011]-, 1486-1493 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2046-2069. DOI: [10.1039/d1ra05407d](https://doi.org/10.1039/d1ra05407d)
- FONG, J.F.Y. et al., 2018. *Chapter 7 - Carbon dots as a new class of light emitters for biomedical diagnostics and therapeutic applications* [online]. Copyright © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved. 227-295 s. ISBN: 978-0-12-813691-1. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04206-7>
- FREITAS, Robert A. Jr., 1999. *Nanomedicine, Volume I: Basic Capabilities*. Landes Bioscience, Austin, Texas. 534 s. ISBN: 978-1570596803
- GAL, O. et al., 2022. Antibody Delivery into the Brain by Radiosensitizer Nanoparticles for Targeted Glioblastoma Therapy. *J Nanotheranostics* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, [2020]-, 3 (4), 177-188 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2624-845X. DOI: [10.3390/jnt3040012](https://doi.org/10.3390/jnt3040012)
- GANAPATHY. D. et al., 2022. Recent Breakthrough of Bismuth-Based Nanostructured Materials for Multimodal Theranostic Applications. *Journal of Nanomaterials* [online]. Hindawi Publishing Corporation, 2022, 7 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1687-4129. DOI: 10.1155/2022/4944320
- GANOTH, A. et al., 2015. Overcoming multidrug resistance with nanomedicines. *Expert Opin Drug Deliv* [online]. London : Ashley Publications, Ltd., 12 (2), 223-238 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1744-7593. DOI: [10.1517/17425247.2015.960920](https://doi.org/10.1517/17425247.2015.960920)
- GERMAIN, M. et al., 2020. Delivering the power of nanomedicine to patients today. *Journal of Controlled Release* [online]. Elsevier, 326, 164–171 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 0168-3659. DOI: [10.1016/j.jconrel.2020.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.007)

- GHAHREMANI, F. et al., 2018. AS1411 aptamer-targeted gold nanoclusters effect on the enhancement of radiation therapy efficacy in breast tumor-bearing mice. *Nanomedicine* [online]. Future Medicine Ltd., 13 (20), 2563-2578 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 17435889. DOI: 10.2217/nnm-2018-0180
- GIANFALDONI, S. et al., 2017. An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Maced J Med Sci* [online]. Skopje, Republic of Macedonia : ID Design Press, [2013]-, 5 (4), 521-525 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1857-9655. DOI: [10.3889/oamjms.2017.122](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122)
- GINAT, D.T. et al., 2022. Imaging Features of Intratumoral Injection of NBTXR3 for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Lymph Node Metastases. *Diagnostics (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 12 (9), 2156 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2075-4418. DOI: 10.3390/diagnostics12092156
- GINER-CARACES, J.J. et al., 2016. Inorganic nanoparticles for biomedicine: where materials scientists meet medical research. *Materials Today* [online]. Copyright © 2023 Elsevier B.V, 19 (1), 19-28 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1369-7021. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.07.004
- GOMEZ, C. et al., 2021. Medical Applications of Metallic Bismuth Nanoparticles. *Pharmaceutics* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, 13 (11), 1793 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1999-4923. DOI: [10.3390/pharmaceutics13111793](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111793)
- GONG, L. et al., 2021. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *International Journal of Nanomedicine* [online]. Auckland : DOVE Medical Press, 16, 1083-1102 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1178-2013. DOI: [10.2147/IJN.S290438](https://doi.org/10.2147/IJN.S290438)
- HADDAWAY, N.R. et al., 2022. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev.* [online]. Oslo : Campbell Collaboration, [2005]-, 18 (2), e1230 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1891-1803. DOI: [10.1002/cl2.1230](https://doi.org/10.1002/cl2.1230)
- HAINFELD, J.H. et al., 2004. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol.* [online]. Bristol : IOP Publishing, 49 (18), N309-15 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1361-6560. DOI: [10.1088/0031-9155/49/18/n03](https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/18/n03)
- HASSAN, M. et al., 2020. A Comparative Assessment of Mechanisms and Effectiveness of Radiosensitization by Titanium Peroxide and Gold Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel)*.

[online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 10 (6), 1125 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2079-4991. DOI: [10.3390/nano10061125](https://doi.org/10.3390/nano10061125)

HE, Z. et al., 2019. A Catalase-Like Metal-Organic Framework Nanohybrid for O₂-Evolving Synergistic Chemoradiotherapy. *Angewandte Chemie - International Edition* [online]. Wiley-VCH Verlag, 58 (26), 8752 – 8756 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 14337851. DOI: 10.1002/anie.201902612

HUA, S. et al., 2021. Multistage-responsive clustered nanosystem to improve tumor accumulation and penetration for photothermal/enhanced radiation synergistic therapy. *Biomaterials* [online]. Elsevier Ltd, 268 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120590.

HUANG, Q. et al., 2019. Boosting the Radiosensitizing and Photothermal Performance of Cu₂-xSe Nanocrystals for Synergetic Radiophotothermal Therapy of Orthotopic Breast Cancer. *ACS Nano* [online]. American Chemical Society, 13 (2), 1342 – 1353 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19360851. DOI: 10.1021/acsnano.8b06795

HULLA, J.E. et al., 2015. Nanotechnology: History and future. *Hum Exp Toxicol* [online]. Houndmills, Basingstoke, Hampshire, UK : Scientific & Medical Division, Macmillan Press, c1990-, 34 (12), 1318-1321 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1477-0903. DOI: [10.1177/0960327115603588](https://doi.org/10.1177/0960327115603588)

CHANG, M.Y et al., 2008. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci.* [online]. Tokyo : Japanese Cancer Association, c2003-, 99 (7), 1479-84 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1349-7006. DOI: [10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x)

CHANG, Y. et al., 2017. Designing Core-Shell Gold and Selenium Nanocomposites for Cancer Radiochemotherapy. *ACS Nano* [online]. American Chemical Society, 11 (5), 4848-4858 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19360851. DOI: 10.1021/acsnano.7b01346

CHAO, Y. et al., 2021. Dual-mode endogenous and exogenous sensitization of tumor radiotherapy through antifouling dendrimer-entrapped gold nanoparticles. *Theranostics* [online]. Ivyspring International, 11 (4), 1721-1731 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 18387640. DOI: 10.7150/thno.54930

CHATTOPADHYAY, N. et al., 2012. Molecularly targeted gold nanoparticles enhance the radiation response of breast cancer cells and tumor xenografts to X-radiation. *Breast Cancer*

Research and Treatment [online]. The Hague ; Boston : M. Nijhoff, c1981-, 137 (1), 81-91 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1573-7217. DOI: 10.1007/s10549-012-2338-4.

CHEN, H. et al., 2017. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nat Rev Mater* [online]. London : Nature Publishing Group : Springer Nature : Macmillan, 2:17024 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2058-8437. DOI: [10.1038/natrevmats.2017.24](https://doi.org/10.1038/natrevmats.2017.24)

CHEN, J. et al., 2017. Albumin-templated biomineralizing growth of composite nanoparticles as smart nano-theranostics for enhanced radiotherapy of tumors. *Nanoscale* [online]. Royal Society of Chemistry, 9 (39), 14826 – 14835 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 20403364. DOI: 10.1039/c7nr05316a

CHEN, J. et al., 2017. Synergistic Effect of Thermo-Radiotherapy Using Au@FeS Core–Shell Nanoparticles as Multifunctional Therapeutic Nanoagents. *Particle and Particle Systems Characterization* [online]. Wiley-VCH Verlag, 34 (3) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 09340866. DOI: 10.1002/ppsc.201600330

CHEN, N. et al., 2015. BSA capped Au nanoparticle as an efficient sensitizer for glioblastoma tumor radiation therapy. *RSC Advances* [online]. Royal Society of Chemistry, 5 (51), 40514 – 40520 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2046-2069. DOI: 10.1039/c5ra04013b

CHEN, T. et al., 2020. Dual activated NIR-II fluorescence and photoacoustic imaging-guided cancer chemo-radiotherapy using hybrid plasmonic-fluorescent assemblies. *Nano Research* [online]. Tsinghua University, 13 (12), 3268-3277 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19980124. DOI: 10.1007/s12274-020-3000-9

CHEN, Y. et al., 2020. Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine* [online]. Auckland : DOVE Medical Press, 15, 9407-9430 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1178-2013. DOI: [10.2147/IJN.S272902](https://doi.org/10.2147/IJN.S272902)

CHENG, X. et al., 2019. Light-triggered crosslinking of gold nanoparticles for remarkably improved radiation therapy and computed tomography imaging of tumors. *Nanomedicine* [online]. Future Medicine Ltd., 14 (22), 2941-2955 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 17435889. DOI: 10.2217/nnm-2019-0015

CHENG. K. et al., 2018. Synergistically Enhancing the Therapeutic Effect of Radiation Therapy with Radiation Activatable and Reactive Oxygen Species-Releasing Nanostructures. *ACS Nano* [online]. American Chemical Society, 12 (5), 4946 – 4958 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19360851. DOI: 10.1021/acsnano.8b02038.

CHIANG CH.S. et al., 2021. Tumor cell-targeting radiotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme using linear accelerators. *Acta Biomaterialia* [online]. Acta Materialia Inc, 125, 300-311 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 17427061. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.02.019

CHOI, B. J. et al., 2018. A gold nanoparticle system for the enhancement of radiotherapy and simultaneous monitoring of reactive-oxygen-species formation. *Nanotechnology* [online]. Institute of Physics Publishing, 29 (50) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 09574484. DOI: 10.1088/1361-6528/aae272.

CHOI, J. et al., 2020 Chu 2018 . Radiosensitizing high-Z metal nanoparticles for enhanced radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Nanobiotechnology* [online]. London : BioMed Central, 2003-, 18 (1), 122 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1477-3155. DOI: [10.1186/s12951-020-00684-5](https://doi.org/10.1186/s12951-020-00684-5)

CHUANG, Y.CH. et al., 2019. Precision control of the large-scale green synthesis of biodegradable gold nanodandelions as potential radiotheranostics. *Biomaterials Science* [online]. Royal Society of Chemistry, 7 (11), 4720-4729 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2047-4830. DOI: 10.1039/c9bm00897g

JANIC, B. et al., 2021. Therapeutic enhancement of radiation and immunomodulation by gold nanoparticles in triple negative breast cancer. *Cancer Biol Ther.* [online]. Georgetown, TX : Landes Bioscience, c2002-, 22 (2), 124-135 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1555-8576. DOI: [10.1080/15384047.2020.1861923](https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1861923)

JI, CH. et al., 2022. Biocompatible Tantalum Nanoparticles as Radiosensitizers for Enhancing Therapy Efficacy in Primary Tumor and Metastatic Sentinel Lymph Nodes. *ACS Nano* [online]. Washington D.C. : American Chemical Society, 16 (8), 9428-9441 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1936-086X. DOI: [10.1021/acsnano.2c02314](https://doi.org/10.1021/acsnano.2c02314)

JIA, T.T. et al., 2019. Atomically Precise Gold-Levonorgestrel Nanocluster as a Radiosensitizer for Enhanced Cancer Therapy. *ACS Nano* [online]. American Chemical Society, 13 (7), 8320-8328 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19360851. DOI: 10.1021/acsnano.9b03767.

JIA, T.T. et al., 2021. Enantiomeric alkynyl-protected Au₁₀ clusters with chirality-dependent radiotherapy enhancing effects. *Nano Today* [online]. Elsevier B.V., 39 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1748-0132. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101222

JOUDEH, N. et al., 2022. Synthesis methods and applications of palladium nanoparticles: A review. *Frontiers in Nanotechnology* [online]., @ 2022 Joudeh, Saragliadis, Koster, Mikheenko and Linke, 4:1062608 [cit. 2023-08-10]. DOI: 10.3389/fnano.2022.1062608

KADIVAR, F. et al., 2020. Protection effect of cerium oxide nanoparticles against radiation-induced acute lung injuries in rats. *Rep Pract Oncol Radiother.* [online]. Poznań : Greatpoland Cancer Center and Polish Society of Radiation Oncology, 1998-, 25 (2), 206-211 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2083-4640. DOI: [10.1016/j.rpor.2019.12.023](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.12.023)

KAZEMI-MOTAKEF, Negar a Masoumeh YAQOUBI, 2020. Green Synthesis and Characterization of Bismuth Oxide Nanoparticle Using Mentha Pulegium Extract. *Iran J Pharm Res* [online]. Tehran : School of Pharmacy, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, 19 (2), 70-79 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1726-6890. DOI: [10.22037/ijpr.2019.15578.13190](https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15578.13190)

KEFAYAT, A. et al., 2019. Ultra-small but ultra-effective: Folic acid-targeted gold nanoclusters for enhancement of intracranial glioma tumors' radiation therapy efficacy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* [online]. Elsevier Inc., 16, 173-184 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 15499634. DOI: 10.1016/j.nano.2018.12.007

KENNEDY, L. et al., 2020. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, 2011-, 10 (10), 1429 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2218-273X. DOI: [10.3390/biom10101429](https://doi.org/10.3390/biom10101429)

KHALID, A. et al., 2021. Unmodified Titanium Dioxide Nanoparticles as a Potential Contrast Agent in Photon Emission Computed Tomography. *Crystals* [online]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 11 (2), 171 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2073-4352. DOI: 10.3390/cryst11020171

KHALID, K. et al., 2020. Advanced in developmental organic and inorganic nanomaterial: a review. *Bioengineered* [online]. Austin : Landes Bioscience, 11(1), 328-355 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2165-5987. DOI: [10.1080/21655979.2020.1736240](https://doi.org/10.1080/21655979.2020.1736240)

KHORASANI, A. et al., 2023. Recent Metal Nanotheranostics for Cancer Diagnosis and Therapy: A Review. *Diagnostics (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 13 (5), 833 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2075-4418. DOI: [10.3390/diagnostics13050833](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050833)

KLUGAR, Miloslav, 2015. Systematická review ve zdravotnictví. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. 120p. ISBN 978-80-244-4785-8.

KOKA, K. et al., 2022. Technological Advancements in External Beam Radiation Therapy (EBRT): An Indispensable Tool for Cancer Treatment. *Cancer Manag Res* [online]. [Auckland, N.Z.] : Dove Medical Press, c2009-, 14, 1421-1429 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1179-1322. DOI: [10.2147/CMAR.S351744](https://doi.org/10.2147/CMAR.S351744)

KOSHEVAYA, E. et al., 2021. Tantalum oxide nanoparticles as an advanced platform for cancer diagnostics: a review and perspective. *J Mater Chem B* [online]. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 9 (25), 5008-5024 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2050-7518. DOI: [10.1039/d1tb00570g](https://doi.org/10.1039/d1tb00570g)

KRUKEMEYER, M.G. et al., 2015. History and Possible Uses of Nanomedicine Based on Nanoparticles and Nanotechnological Progress. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* [online]. OMICS International, 06 (06), [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2157-7439. DOI: [10.4172/2157-7439.1000336](https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000336)

KWATRA, D. et al., 2013. Nanoparticles in radiation therapy: A summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. *Transl Cancer Res TCR* [online]. AME Publishing Company, 2 (4), 330-342 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2219-6803. DOI: [10.3978/j.issn.2218-676X.2013.08.06](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2013.08.06)

LADJU, R.B. et al., 2022. Nanotheranostics: A powerful next-generation solution to tackle hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [online]. 2014- : Pleasanton, CA : Baishideng Publishing Group, 28 (2), 176-187 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2219-2840. DOI: [10.3748/wjg.v28.i2.176](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i2.176)

LAMBERTI, M. et al., Advantages and risks of nanotechnologies in cancer patients and occupationally exposed workers. *Expert Opin Drug Deliv* [online]. London : Ashley Publications, Ltd., 11 (7), 1087-101 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1744-7593. DOI: [10.1517/17425247.2014.913568](https://doi.org/10.1517/17425247.2014.913568)

LEI, P. et al., 2022. Noninvasive Visualization of Sub-5 mm Orthotopic Hepatic Tumors by a Nanoprobe-Mediated Positive and Reverse Contrast-Balanced Imaging Strategy. *ACS Nano* [online]. Washington D.C. : American Chemical Society, 16 (1), 897-909 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1936-086X. DOI: [10.1021/acsnano.1c08477](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c08477)

- LI, M. et al., 2016. Au@MnS@ZnS Core/Shell/Shell Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging and Enhanced Cancer Radiation Therapy. *ACS Applied Materials and Interfaces* [online]. American Chemical Society, 8 (15), 9557 – 9564 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19448244. DOI: 10.1021/acsami.5b11588
- LI, M. et al., 2021. Curcumin Administered in Combination with Glu-GNPs Induces Radiosensitivity in Transplanted Tumor MDA-MB-231-luc Cells in Nude Mice. *BioMed Research International* [online]. Hindawi Limited, 2021 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2314-6133. DOI: 10.1155/2021/9262453.
- LI, Q. et al., 2020. Pre- and post-irradiation mild hyperthermia enabled by NIR-II for sensitizing radiotherapy. *Biomaterials* [online]. Elsevier Ltd, 257 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 0142-9612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120235
- LI, R. et al., Tantalum-carbon-integrated nanozymes as a nano-radiosensitizer for radiotherapy enhancement. *Front Bioeng Biotechnol* [online]. Lausanne : Frontiers Media S.A., [2013]-, 10, 1042646 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2296-4185. DOI: [10.3389/fbioe.2022.1042646](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1042646)
- LIANG, G. et al., 2017. RGD peptide-modified fluorescent gold nanoclusters as highly efficient tumor-targeted radiotherapy sensitizers. *Biomaterials* [online]. Elsevier Ltd, 144, 95-104 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 01429612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.017.
- LIN, X et al., 2021. GSH-Responsive Radiosensitizers with Deep Penetration Ability for Multimodal Imaging-Guided Synergistic Radio-Chemodynamic Cancer Therapy. *Advanced Functional Materials* [online]. John Wiley and Sons Inc, 31 (24) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1616301X. DOI: 10.1002/adfm.202101278
- LINKOS.CZ, 2022. Onkologie. In: *linkos.cz* [online]. © 2022 ČOS ČLS JEP, [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/onkolog/>
- LIU, H. et al., 2020. Radiosensitive core/satellite ternary heteronanostructure for multimodal imaging-guided synergistic cancer radiotherapy. *Biomaterials* [online]. Elsevier Ltd, 226 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 01429612. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119545
- LIU, M. et al., 2020. Recent advances in the development of nanoparticles for multimodality imaging and therapy of cancer. *Med Res Rev* [online]. New York : Wiley, c1981-, 40 (3), 909-930 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1098-1128. DOI: [10.1002/med.21642](https://doi.org/10.1002/med.21642)
- LIU, Q. et al., 2021. Pharmacological Ascorbate Promotes the Tumor Radiosensitization of Au@Pd Nanoparticles with Simultaneous Protection of Normal Tissues. *ACS Applied Bio*

Materials [online]. American Chemical Society, 4 (2), 1843 – 1851 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 25766422. DOI: 10.1021/acsabm.0c01537

LIU, S. et al., 2017. Anti-RhoJ antibody functionalized Au@I nanoparticles as CT-guided tumor vessel-targeting radiosensitizers in patient-derived tumor xenograft model. *Biomaterials* [online]. [Guilford, England] : IPC Science and Technology Press, 1980-, 1-12 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1878-5905. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.036

LIU, S. et al., 2018. Radiosensitizing effects of different size bovine serum albumin-templated gold nanoparticles on H22 hepatoma-bearing mice. *Nanomedicine (Lond)* [online]. London, UK : Future Medicine Ltd., c2006-, 13 (11), 1371-1383 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1748-6963. DOI: [0.2217/nnm-2018-0059](https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0059)

LIU, W. et al., 2021. Advances of Nanomedicine in Radiotherapy. *Pharmaceutics* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, 13 (11), 1757 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1999-4923. DOI: [10.3390/pharmaceutics13111757](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111757)

LIU, Y. et al., 2018. Metal-based NanoEnhancers for Future Radiotherapy: Radiosensitizing and Synergistic Effects on Tumor Cells. *Theranostics* [online]. Wyoming, N.S.W. : Ivyspring International Publisher, 2011-, 8 (7), 1824-1849 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1838-7640. DOI: [10.7150/thno.22172](https://doi.org/10.7150/thno.22172)

LUO, D. et al., 2019. Targeted Gold Nanocluster-Enhanced Radiotherapy of Prostate Cancer. *Small* [online]. Wiley-VCH Verlag, 15 (34) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 16136810. DOI: 10.1002/sml.201900968.

LUX, F. et al., 2019. AGuIX® from bench to bedside—Transfer of an ultras-small gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br J Radiol* [online]. London, British Institute of Radiology., 92 (1093), 20180365 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1748-880X. DOI: [10.1259/bjr.20180365](https://doi.org/10.1259/bjr.20180365)

MA, N. et al., 2017. Action of Gold Nanospikes-Based Nanoradiosensitizers: Cellular Internalization, Radiotherapy, and Autophagy. *ACS Applied Materials and Interfaces* [online]. American Chemical Society, 9 (37), 31526-31542 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19448244. DOI: 10.1021/acsami.7b09599.

MAJIDINIA, M. et al., 2020. Overcoming multidrug resistance in cancer: Recent progress in nanotechnology and new horizons. *IUBMB Life* [online]. London ; Philadelphia, PA : Published

for the International Union of Biochemistry and Molecular Biology by Taylor & Francis, c1999-, 72 (5), 855-871 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1521-6551. DOI: [10.1002/iub.2215](https://doi.org/10.1002/iub.2215)

MASOOD, R. et al., 2012. Gold nanorod-sphingosine kinase siRNA nanocomplexes: A novel therapeutic tool for potent radiosensitization of head and neck cancer. *Integrative Biology* [online]. Cambridge : RSC Publishing, c2009-c2018., 4 (2), 132-141 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 17579708. DOI: 10.1039/c1ib00060h.

MCQUADE, C. et al., 2015. A multifunctional nanoplatform for imaging, radiotherapy, and the prediction of therapeutic response. *Small* [online]. Wiley-VCH Verlag, 11 (7), 834-843 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 16136810. DOI: 10.1002/smll.201401927

MIR, S.L. et al., 2022. Role of Nanotechnology in Overcoming the Multidrug Resistance in Cancer Therapy: A Review. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland : MDPI, c1995-, 27 (19), 6608 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1420-3049. DOI: [10.3390/molecules27196608](https://doi.org/10.3390/molecules27196608)

MORITA, K. et al., 2021. Titanium oxide nano-radiosensitizers for hydrogen peroxide delivery into cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* [online]. Amsterdam ; New York : Elsevier, c1993-, 198, 111451 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1873-4367. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2020.111451](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111451)

MULGAONKAR, A. et al., 2017. Hollow gold nanoparticles as efficient in vivo radiosensitizing agents for radiation therapy of breast cancer. *Journal of Biomedical Nanotechnology* [online]. American Scientific Publishers, 13 (5), 566-574 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1550-7033. DOI: 10.1166/jbn.2017.2367

NICOL, J.R. et al., 2018. Unraveling the cell-type dependent radiosensitizing effects of gold through the development of a multifunctional gold nanoparticle. *Nanomedicine* [online]. New York, NY : Elsevier, c2005-, 14 (2), 439-449 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1549-9642. DOI: [10.1016/j.nano.2017.11.019](https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.019)

NOSRATI, H. et al., 2020. Iron oxide and gold bimetallic radiosensitizers for synchronous tumor chemoradiation therapy in 4T1 breast cancer murine model. *Journal of Materials Chemistry B* [online]. Royal Society of Chemistry, 9 (22), 4510-4522 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2050750X. DOI: 10.1039/d0tb02561e

Pathak 2019 125–143 citace elektronické knihy

Pathak 2019 95

PETERS, M. D. J. et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth* [online]. [Philadelphia, PA] : Wolters Kluwer, [2020]-, 18(10), 2119-2126. ISSN 2689-8381. DOI:10.11124/JBIES-20-00167

PLESKAČ, Matěj, 2016. Historie a současnost nanotechnologií. In: *nanoprotech.cz* [online]. Copyright © 2019 | ELF Logistic s.r.o. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <https://www.nanoprotech.cz/historie-a-soucasnost-nanotechnologie/>

RANCOULE, CH. et al., 2016. Nanoparticles in radiation oncology: From bench-side to bedside. *Cancer Letters* [online]. Amsterdam, Elsevier/North-Holland., 375 (2), 256-262 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1872-7980. DOI: [10.1016/j.canlet.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.011)

REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA, 2023. Rentgenové záření. In: *fyzika.jreichl.com*[online]. Copyright © 2006 - 2023, Encyklopedie podléhá licenci CC [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main/article/view/540-rentgenove-zareni>

RILEY, S.R. et al., 2019. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* [online]. London, UK : Nature Pub. Group, [2002-, 18 (3), 175-196 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1474-1784. DOI: [10.1038/s41573-018-0006-z](https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z)

SCITECHNOL, 2018. Robert A. Freitas Jr. In: *Scitechnol.com* [online]. © SciTechnol 2022 [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: https://www.scitechnol.com/editor-profile/Robert_Freitas/

SHAMEERA, B.B.A. et al., 2021. Cancer nanomedicine: A review on approaches and applications towards targeted drug delivery. *International Journal of Nano Dimension* [online]. ISLAMIC AZAD UNIVERSITY, TONEKABON BRANCH, 12 (4), 310-327 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2228-5059

SHARMA, M. et al., 2019. Nanotheranostics, a future remedy of neurological disorders. *Expert Opin Drug Deliv* [online]. London : Ashley Publications, Ltd., 16 (2), 113-128 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1744-7593. DOI: 10.1080/17425247.2019.1562443

SHEN, Z. et al., 2020. Small-sized gadolinium oxide based nanoparticles for high-efficiency theranostics of orthotopic glioblastoma. *Biomaterials* [online]. [Guilford, England] : IPC Science and Technology Press, 1980-, 235, 119783 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1878-5905. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2020.119783](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119783)

SHI, M. et al., 2016. Increased radiosensitivity of colorectal tumors with intra-tumoral injection of low dose of gold nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine* [online]. Dove

Medical Press Ltd., 11, 5323-5333 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 11769114. DOI: 10.2147/IJN.S97541

SCHER, N. et al., 2020. Review of clinical applications of radiation-enhancing nanoparticles. *Biotechnol Rep (Amst)* [online]. [Amsterdam] : Elsevier B. V., [2014]-, 28, e00548 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2215-017X. DOI: [10.1016/j.btre.2020.e00548](https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00548)

STOCKHAM, A.L. et al., 2019. Principles of Radiation Therapy. *Clinical Ophthalmic Oncology* [online]. Springer, Cham, 3, 107-115 [cit. 2023-03-25]. ISBN: 978-3-030-04489-3. DOI: 10.1007/978-3-030-04489-3_11

ŠLAMPA, P. et al., 2021. Radiační onkologie, Pro postgraduální přípravu i každodenní praxi. Praha: © Maxdorf s.r.o. 772 s. ISBN 978-80-7345-674-0.

TALARSKA, P. et al., 2021. Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research—Application, Toxicity, Cellular Uptake. *Nanomaterials (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 11 (9), 2454 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2079-4991. DOI: [10.3390/nano11092454](https://doi.org/10.3390/nano11092454)

TAMANOI, F. et al., 2020. Studies on the Exposure of Gadolinium Containing Nanoparticles with Monochromatic X-rays Drive Advances in Radiation Therapy. *Nanomaterials (Basel)* [online]. Basel, Switzerland : MDPI AG, [2011]-, 10 (7), 1341 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2079-4991. DOI: [10.3390/nano10071341](https://doi.org/10.3390/nano10071341)

TANG, J.L.Y. et al., 2023. Nanoceria: an innovative strategy for cancer treatment. *Cell Mol Life Sci* [online]. Basel ; Boston : Birkhauser, c1997-, 80 (2), 46 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1420-9071. DOI: [10.1007/s00018-023-04694-y](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04694-y)

TIAN, H. et al., 2020. Enhancing the therapeutic efficacy of nanoparticles for cancer treatment using versatile targeted strategies. *Journal of Hematology & Oncology* [online]. [London] : Biomed Central, 2008-, 15(1), 132 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1756-8722. DOI: [10.1186/s13045-022-01320-5](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01320-5)

VERRY, C. et al., 2019. Treatment of multiple brain metastases using gadolinium nanoparticles and radiotherapy: NANO-RAD, a phase I study protocol. *BMJ Open* [online]. [London] : BMJ Publishing Group Ltd, 2011-, 9 (2), e023591 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2044-6055. DOI: [10.1136/bmjopen-2018-023591](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023591)

WAKERFIELD, G. et al., 2018. Nanoparticle Augmented Radiotherapy using Titanium Oxide Nanoparticles. *J Nanomater Mol Nanotechnol S* [online]. © SciTechnol 2023, 7 (5), [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2324-8777. DOI: 0.4172/2324-8777.S6-002

WANG, CH. et al., 2023. A powerful antitumor "trident": the combination of radio-, immuno- and anti-angiogenesis therapy based on mesoporous silica single coated gold nanoparticles. *J Mater Chem B* [online]. Cambridge : Royal Society of Chemistry, 11 (4), 879-889 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2050-7518. DOI: [10.1039/d2tb02046g](https://doi.org/10.1039/d2tb02046g)

WANG, S. et al., 2018. Metal-Organic Framework Nanoparticles. *Adv Mater* [online]. Deerfield Beach, FL : VCH Publishers, 1989-, 30 (37) [cit. 2023-08-10]. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.201800202

WANG, X. et al., 2021. Construction of an AuHQ nano-sensitizer for enhanced radiotherapy efficacy through remodeling tumor vasculature. *Journal of Materials Chemistry B* [online]. Royal Society of Chemistry, 9 (21), 4365-4379 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2050750X. DOI: 10.1039/d1tb00515d

WEN, S. et al., 2022. Tailoring bismuth-based nanoparticles for enhanced radiosensitivity in cancer therapy. *Nanoscale* [online]. Cambridge, UK : RSC Pub, 14 (23), 8245-8254 ISSN: 2040-3372. DOI: [10.1039/d2nr01500e](https://doi.org/10.1039/d2nr01500e)

WILSON, B.E. et al., 2019. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *The Lancet Oncology* [online]. London : Lancet Pub. Group, c2000-, 20 (6), 769-780 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1474-5488. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30163-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30163-9)

WOLFE, T. et al., 2015. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* [online]. Elsevier Inc., 11 (5), 1277-1283 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 15499634. DOI: 10.1016/j.nano.2014.12.016

WU, Xiaoping, 2021. Applications of Titanium Dioxide Materials. In: *intechopen.com*. © 2023 IntechOpen. All rights reserved [cit. 2023-03-25]. ISBN: 978-1-83969-477-6. DOI: [10.5772/intechopen.99255](https://doi.org/10.5772/intechopen.99255)

XIANG, Y. et al., 2020. Biocompatible AuPd@PVP core-shell nanoparticles for enhancement of radiosensitivity and photothermal cancer therapy. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical*

and Engineering Aspects [online]. Elsevier B.V., 594 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 0927-7757. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2020.124652

XU, M. et al., 2021. The Application of Organic Nanomaterials for Bioimaging, Drug Delivery, and Therapy: Spanning Various Domains. *IEEE Nanotechnology Magazine* [online]. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 15 (4), 8-28 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1942-7808. DOI: [10.1109/MNANO.2021.3081758](https://doi.org/10.1109/MNANO.2021.3081758)

XU, X. et al., 2019. Multifunctional nanotheranostic gold nanocages for photoacoustic imaging guided radio/photodynamic/photothermal synergistic therapy. *Acta Biomaterialia* [online]. Acta Materialia Inc, 84, 328-338 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 17427061. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.043

YANG, L. et al., 2020. Rod-shape inorganic biomimetic mutual-reinforcing MnO₂-Au nanozymes for catalysis-enhanced hypoxic tumor therapy. *Nano Research* [online]. Tsinghua University Press, 13 (8), 2246-2258 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19980124. DOI: 10.1007/s12274-020-2844-3

YANG, S. et al., 2021. Au-Pt nanoparticle formulation as a radiosensitizer for radiotherapy with dual effects. *International Journal of Nanomedicine* [online]. Dove Medical Press Ltd, 16, 239-248 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 11769114. DOI: 10.2147/IJN.S287523.

YAO, Y. et al., 2020. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front Mol Biosci* [online]. Lausanne : Frontiers Media S.A., [2014]-, 20;7, 193 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2296-889X. DOI: [10.3389/fmolb.2020.00193](https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00193)

YI, X. et al., 2016. Core-shell Au@MnO₂ nanoparticles for enhanced radiotherapy via improving the tumor oxygenation. *Nano Research* [online]. Tsinghua University Press, 9 (11), 3267 – 3278 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19980124. DOI: 10.1007/s12274-016-1205-8

YOON, H. et al., 2017. Basic_Concepts of Clinical Radiation Oncology. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. [cit. 2023-03-25].

YOUKHANA, E.Q. et al., 2017. Titanium Dioxide Nanoparticles as Radiosensitisers: An In vitro and Phantom-Based Study. *Int J Med Sci.* [online]. [Australia] : Ivyspring International Publisher, c2004-14 (6), 602-614 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1449-1907. DOI: [10.7150/ijms.19058](https://doi.org/10.7150/ijms.19058)

YUE, H. et al., 2021. A multifunctional AIE gold cluster-based theranostic system: tumor-targeted imaging and Fenton reaction-assisted enhanced radiotherapy. *Journal of*

Nanobiotechnology [online]. BioMed Central Ltd, 19 (1) [cit. 2023-03-25]. ISSN: 14773155. DOI: 10.1186/s12951-021-01191-x

ZEINI, M. et al., 2019. Biomedical applications of bismuth oxide based nanocomposite: computed tomography and anticancer drug loading. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [online]. AMG Transcend Association, 9 (4), 4101-4106 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2069-5837. DOI: 10.33263/BRIAC94.101106

ZHANG, CH. et al., 2022. Intelligent design of polymer nanogels for full-process sensitized radiotherapy and dual-mode computed tomography/magnetic resonance imaging of tumors. *Theranostics* [online]. Ivyspring International Publisher, 12 (8), 3420 – 3437 4858 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 18387640. DOI: 10.7150/thno.70346

ZHANG, R. et al., 2022. Clinical translation of gold nanoparticles. *Drug Delivery and Translational Research* [online]. Springer Publishing Company, 13, 378-385 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 2190-393X. DOI: 10.1007/s13346-022-01232-4

ZHANG, X. et al., 2018. Glutathione-Depleting Gold Nanoclusters for Enhanced Cancer Radiotherapy through Synergistic External and Internal Regulations. *ACS Applied Materials and Interfaces* [online]. American Chemical Society, 10 (13), 10601 – 10606 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19448244. DOI: 10.1021/acsami.8b00207

ZHANG, X. et al., 2019. Dual pH-responsive “charge-reversal like” gold nanoparticles to enhance tumor retention for chemo-radiotherapy. *Nano Research* [online]. Tsinghua University Press, 12 (11), 2815 – 2826 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 19980124. DOI: 10.1007/s12274-019-2518-1.

ZHANG, X.D. et al., 2014. Ultrasmall Au(10-12)(SG)(10-12) nanomolecules for high tumor specificity and cancer radiotherapy. *Adv Mater* [online]. Deerfield Beach, FL : VCH Publishers, 1989-, 26 (26), 4565-8 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 1521-4095. DOI: [10.1002/adma.201400866](https://doi.org/10.1002/adma.201400866)

ZHANG, X.D. et al., 2015. Ultrasmall glutathione-protected gold nanoclusters as next generation radiotherapy sensitizers with high tumor uptake and high renal clearance. *Scientific Reports* [online]. Nature Publishing Group, 5 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 20452322. DOI: 10.1038/srep08669.

ZHANG, Y. et al., 2020. Enhanced radiotherapy using photothermal therapy based on dual-sensitizer of gold nanoparticles with acid-induced aggregation. *Nanomedicine*. [online]. New

York, NY : Elsevier, c2005-, 102241[cit. 2023-03-25]. ISSN: 1549-9642. DOI: [10.1016/j.nano.2020.102241](https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102241)

ZHAO, N. et al., 2016. RGD-conjugated mesoporous silica-encapsulated gold nanorods enhance the sensitization of triplenegative breast cancer to megavoltage radiation therapy. *International Journal of Nanomedicine* [online]. Dove Medical Press Ltd., 11, 5595-5610 [cit. 2023-03-25]. ISSN: 11769114. DOI: 10.2147/IJN.S104034