

dr Monika Asztemborska✉,
mgr Romuald Stęborowski,
mgr Małgorzata Jakubiak

Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski,
Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2017_621

✉autor korespondujący: m.asztemborska@uw.edu.pl

Słowa kluczowe: biosynteza, nanocząstki, nanofarmaceutyki, nanotechnologia, medycyna

STRESZCZENIE

Celem współczesnej medycyny jest wczesna i precyzyjna diagnoza chorób i skuteczne leczenie bez skutków ubocznych. W tym obszarze nanotechnologia odgrywa coraz większą rolę. Nanomateriały, dzięki unikalnym właściwościom fizycznym i chemicznym, wykazują m.in. biokompatybilność, działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne. Nanocząstki, w tym nanocząstki metali, znajdują zastosowanie w diagnostyce i terapii, poprawiają precyzję metod obrazowania oraz skuteczność i kontrolę uwalniania leków. Właściwości nanocząstek można modyfikować już na etapie syntezy, co pozwala na dostosowanie do konkretnych zastosowań. Szczególne znaczenie w tym zakresie ma tzw. zielona synteza, wykorzystująca rośliny do otrzymania biokompatybilnych i użytecznych medycznie nanocząstek. Rośliny są źródłem różnych metabolitów i enzymów, które na etapie syntezy działają jako naturalne bioreduktory, stabilizują metaliczne nanocząstki i tworzą powłoki funkcyjne na ich powierzchni. W artykule omówiono właściwości nanocząstek, które czynią je użytecznymi w obszarze medycyny, przedstawiono wybrane metody diagnostyczne i terapeutyczne wykorzystujące nanomateriały metaliczne oraz przedyskutowano rolę roślin w kontrolowanej syntezie nanocząstek stosowanych w medycynie i farmacji.

WPROWADZENIE

Nanotechnologia to termin odnoszący się do tych dziedzin nauki i inżynierii, w których w projektowaniu, charakteryzowaniu, produkcji i stosowaniu materiałów, struktur, urządzeń i systemów wykorzystywane są zjawiska zachodzące w wymiarach nanometrycznych. Podstawowym elementem nanotechnologii są nanocząstki, które definiuje się jako cząstki materii o średnicach od 1 do 100 nm, które mogą składać się z węgla, metali, tlenków metali lub substancji organicznych i które mogą przyjmować różnorodne kształty. W świecie przyrody istnieje wiele przykładów struktur w nanoskali np. hydrofobowa powierzchnia liści lotosu czy antyrefleksyjna powierzchnia oczu ciem. Zainteresowanie technologiczne nanocząstkami wynika z ich unikalnych właściwości fizycznych, chemicznych i biologicznych w porównaniu do ich odpowiedników o większych rozmiarach [1]. Zwiększona reaktywność chemiczna, stabilność, większa wytrzymałość mechaniczna, wyjątkowe właściwości optyczne, elektryczne, katalityczne i inne są efektem dużej powierzchni nanocząstek w stosunku do ich objętości. Dodatkowo właściwości nanocząstek zależą od ich kształtu, rozmiaru, składu chemicznego, rodzaju powierzchni i struktury wewnętrznej i dlatego mogą być stosunkowo łatwo, na etapie syntezy, dostosowywane do konkretnych potrzeb aplikacyjnych. Obecnie istnieje wiele obszarów, w których struktury nanometryczne znajdują zastosowania praktyczne. Należą do nich m.in. przemysł elektroniczny, motoryzacyjny, budowlany, kosmetyczny, rolnictwo, ochrona środowiska, produkcja żywności, biotechnologia i wiele innych [1,2].

Sektorem, w którym nanotechnologia rozwija się bardzo intensywnie jest medycyna. Ludzkość nieustannie poszukuje remedium na wszelkie choroby, rozwijane są metody diagnostyki medycznej i profilaktyki zdrowotnej. Właściwości nanocząstek, takie jak: biokompatybilność, działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, bioaktywność, czy biodostępność, stanowią podstawę dynamicznego postępu w obszarze medycznych zastosowań nanotechnologii [3]. W medycynie stosowane są różnorodne nanomateriały: liposomy, dendrymery, nanokompozyty polimerowe i hydrożelowe, biodegradowalne polimery, czy nanomateriały węglowe [3,4]. Szczególną rolę w nanomedycynie pełnią nanocząstki metaliczne, które charakteryzują się unikalnymi właściwościami optycznymi, elektronicznymi, termicznymi oraz magnetycznymi i stosowane są z powodzeniem w metodach obrazowania, terapii nowotworowej i jako biosensory. Ich zaletą jest też możliwość biosyntezy, co znacząco zwiększa ich biokompatybilność, ograniczając potencjalną toksyczność związaną z metodyką syntezy chemicznej [5,6].

Tabela 1. Właściwości nanocząstek i ich zalety wykorzystywane w zastosowaniach medycznych [2,4]

Cecha nanocząstek	Zalety
Mały rozmiar	Umożliwia przenikanie przez bariery komórkowe i dotarcie do wewnątrzkomórkowych struktur
Stosunek powierzchni do objętości	Ułatwia interakcję z układami biologicznymi oraz przenoszenie dużego ładunku leków lub substancji w technikach obrazowania
Powierzchnia	Może być łatwo modyfikowana, co daje możliwość kontrolowania reakcji w układach biologicznych czy tworzenia powłok ochronnych
Właściwości optyczne	Mogą być kontrolowane poprzez zmianę kształtu lub rozmiaru nanocząstek, czyniąc je użytecznymi w technikach obrazowania lub biosensorach
Właściwości magnetyczne	Wykorzystywane w metodach obrazowania i jako środki terapeutyczne
Biokompatybilność	Syntetyzowane w taki sposób, aby były kompatybilne z układami biologicznymi, co ogranicza ich toksyczność i ryzyko niepożądanych reakcji immunologicznych
Celowa synteza	Mogą być projektowane do selektywnego celowania w określone tkanki, komórki lub ich fragmenty, zwiększając efektywność i bezpieczeństwo metod diagnostycznych lub dostarczania leków

ZASTOSOWANIE NANOCZĄSTEK W MEDYCYNIE

WŁAŚCIWOŚCI NANOCZĄSTEK METALI DO ZASTOSOWAŃ MEDYCZNYCH

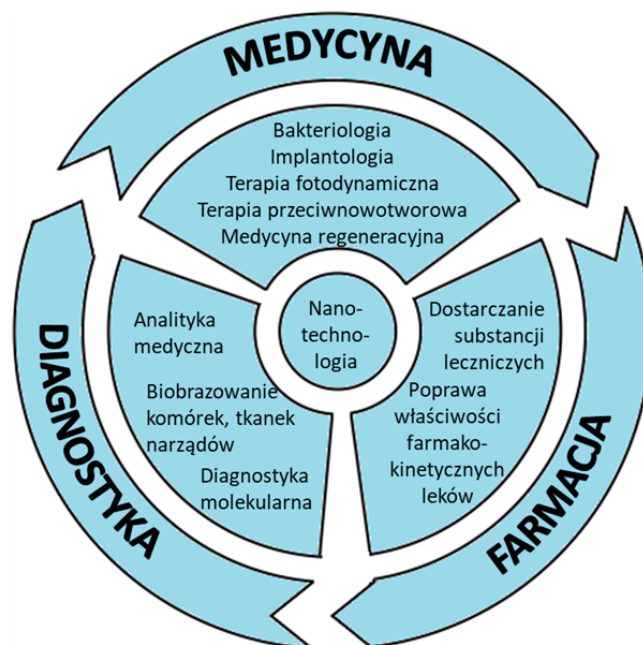
Nanocząsteczki charakteryzują się różnymi właściwościami, które ułatwiają lepsze zachowanie farmakologiczne w porównaniu z większymi cząsteczkami (Tab. 1). Najważniejsze z nich to rozmiar, kształt i powierzchnia cząstek [4]. Jak wspomniano powyżej, nanocząstki to małe cząstki o rozmiarach od 1 do 100 nm, co zapewnia im wysoki stosunek powierzchni do objętości i dużą powierzchnię aktywną na jednostkę masy w porównaniu z cząstkami w makroskali, czego efektem jest ich wysoka reaktywność. Mały rozmiar ułatwia im również infiltrację tkanek i płynów ustrojowych. W istocie, rozmiar i powierzchnia tych cząstek przyczyniają się do szybkości, z jaką te nanocząstki są pobierane, dystrybuowane, zatrzymywane i eliminowane w obrębie układów biologicznych. Ponadto od rozmiaru zależna jest także wewnątrzkomórkowa lokalizacja nanocząstek oraz ich bioaktywność. Oh i in. [7] wykazali, że AuNPs (nanocząstki złota) o rozmiarze 2,4 nm były zlokalizowane w jądrze komórkowym, podczas gdy te większe, do 89 nm, były zlokalizowane w cytoplazmie. Kluczowe znaczenie dla funkcji biologicznych i reaktywności nanocząstek ma też ich kształt. Nanocząstki o kształcie okrągłym lub kulistym są łatwiej endocytowane, co może wyjaśniać dlaczego większość nanocząsteczek o właściwościach farmakologicznych ma charakter kulisty [4]. Istnieją jednak doniesienia o różnych kształtach nanocząstek, które mogą mieć zastosowanie w dostarczaniu leków, np. długie nanopręty, które mają przedłużoną biodostępność w komórce w porównaniu do nanocząsteczek zarówno kulistych, jak i krótkich prętów [8]. Ważnym czynnikiem, który określa reaktywność nanocząstek i może kontrolować ich funkcję jest charakter chemiczny powierzchni (ładunek, rodzaj przyłączonych grup funkcyjnych, itp.), który można relatywnie łatwo modyfikować na etapie syntezy [4]. Funkcjonalizacja to metoda zmiany właściwości fizykochemicznych nanocząstek, która polega na przyłączaniu do ich powierzchni cząsteczek takich jak kwas foliowy, biotyna, oligonukleotydy, peptydy, przeciwciała monoklonalne i grupy funkcyjne. Ta modyfikacja umożliwia precyzyjne projektowanie lub zmianę określonych cech nanocząstek [9,10]. Jednym z wielu przykładów może być powlekanie powierzchni nanocząstek ZnO kwasem polimetakrylowym, co skutkuje ograniczeniem ich cy-

totoksyczności przy zachowaniu właściwości chroniących przed promieniowaniem UV [11].

Jednym z nurtów prowadzenia badań w obszarze nanomedycyny są prace nad modyfikacją rozmiaru, kształtu, powierzchni nanocząsteczek w celu maksymalizacji korzyści dla celów medycznych. Zmieniając parametry reakcji, takie jak temperatura, ilość prekursora i środka redukującego, czas reakcji, itp., można syntetyzować nanocząstki o różnych pożądanym kształtach i rozmiarach. Tym samym, można syntetyzować nanocząstki wykazujące unikalne właściwości magnetyczne czy optyczne, zależne istotnie od rozmiaru, co dodatkowo zwiększa ich atrakcyjność dla metod terapeutycznych i diagnostycznych.

OBSZARY STOSOWANIA NANOCZĄSTEK METALI W OBSZARZE NAUK MEDYCZNYCH

Wyjątkowe właściwości nanocząstek spowodowały duże zainteresowanie możliwością ich zastosowania w różnych dziedzinach nauk medycznych: diagnostyce, terapii i farmakologii (Ryc. 1).



Rycina 1.

W obszarze diagnostyki medycznej rozwój nanotechnologii doprowadził do poprawy czułości i selektywności stosowanych metod. W ostatnich latach potężnym narzędziem w diagnozowaniu chorób stało się obrazowanie metodami takimi jak np. rezonans magnetyczny (MRI). Nanocząstki, szczególnie te składające się z tlenku żelaza, gadolinu lub manganu posiadają unikalne właściwości magnetyczne wykorzystywane do obrazowania ukierunkowanego [12]. Substancje te poprawiają kontrast MRI, poprawiając wizualizację tkanek i narządów, a ich zdolności do zmiany czasów relaksacji wpływają na intensywność sygnału i kontrast w polu obrazowania. Dodatkowo nanocząstki mogą być zaprojektowane tak, aby przekraczać bariery biologiczne, gromadzić się w określonych miejscach, a modyfikacje powierzchni i funkcji umożliwiają dostosowanie do interakcji z określonymi typami komórek lub biomarkerami. Nie tylko zwiększa to czułość MRI, ale także zmniejsza niespecyficzne interakcje, redukując poziom tła i poprawiając dokładność diagnostyczną. Zakres diagnostyki opartej na MRI rozszerzył się istotnie w wyniku pojawienia się nanocząstek terapeutycznych (teragnostyka, ang. *theragnostics*, to dziedzina medycyny, która łączy diagnostykę i terapię w jednym podejściu), które pełnią podwójną rolę, umożliwiając jednocześnie obrazowanie i terapię. Nanocząstki mogą transportować substancje terapeutyczne, takie jak leki lub geny, umożliwiając monitorowanie odpowiedzi na terapię w czasie rzeczywistym i dostosowywanie planów leczenia do osobniczych cech każdego pacjenta [13]. W oparciu o techniki obrazowania opartego na MRI opracowywane są bardziej zaawansowane, wykorzystujące nanocząstki metody, takie jak spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) i angiografia rezonansu magnetycznego (MRA) [14]. MRS jest metodą, która oferuje nieinwazyjny wgląd w biochemiczny skład tkanek, co pomaga w różnicowaniu zarówno złośliwych, jak i łagodnych zmian, ocenie agresywności guza i śledzeniu wyników leczenia. Z kolei dzięki ulepszonemu kontrastowi nanocząstek, MRA może zapewnić kompleksową wizualizację naczyń krwionośnych i pomóc w identyfikacji chorób naczyniowych z dużą dokładnością i precyzją.

Nanocząstki nadały też nową jakość metodom obrazowania fluorescencyjnego, zapewniając znaczące korzyści w zakresie poprawy czułości i swoistości tych metod w różnych zastosowaniach medycznych [12]. Kluczową zaletą wykorzystania nanocząstek do obrazowania fluorescencyjnego jest możliwość ich stosowania do obserwowania aktywności komórkowej i molekularnej w czasie rzeczywistym, a stosowanie dedykowanych konkretnym potrzebom metod syntezy poprawia specyficzność obrazowania fluorescencyjnego w zastosowaniach diagnostycznych. Modyfikacje powierzchni i funkcjonalizacja nanocząstek pozwalają im selektywnie przyłączać się do określonych komórek, tkanek lub biomarkerów. Połączenie obrazowania fluorescencyjnego z innymi podejściami, takimi jak tomografia komputerowa lub MRI umożliwia dokładną ocenę struktur anatomicznych, procesów funkcjonalnych i markerów molekularnych.

Podobną rolę nanocząstki odgrywają w zwiększaniu kontrastu i czułości w tomografii komputerowej [15]. W celu poprawy wizualizacji cech anatomicznych stosowane

są środki kontrastowe oparte o nanocząstki złota, bizmutu, czy lantanowców. Skutecznie pochłaniają one promienie rentgenowskie, zwiększając kontrast w obrazach tomografii komputerowej i umożliwiając precyzyjną identyfikację nieprawidłowości, takich jak guzy i zmiany naczyniowe, a dedykowana synteza przyczynia się do tworzenia spersonalizowanych opcji leczenia.

W kolejnej technice obrazowania fotoakustycznego następuje interakcja indukowanych laserowo ultradźwięków i pochłaniających światło nanocząstek [16]. Po wystawieniu na działanie pulsującego światła laserowego nanocząstki pochłaniają energię i generują fale ultradźwiękowe, ułatwiając tworzenie szczegółowych obrazów. Szczególnie przydatne ze względu na swoją wysoką zdolność pochłaniania światła, są nanocząstki złota. Technika ta zapewnia obrazowanie o wysokiej rozdzielczości z ulepszoną penetracją głębokości, co czyni ją cenną do wizualizacji architektury naczyniowej i diagnozowania chorób, w tym nowotworowych. Cechy optyczne nanocząstek, w celu poprawy czułości i swoistości diagnostycznej, wykorzystuje się w kolejnej technice obrazowania, spektroskopii Ramana [12]. Sygnały Ramana z cząsteczek w tkankach biologicznych znacząco wzmacniają m.in. nanocząstki srebra i złota. To wzmocnienie umożliwia identyfikację biomarkerów molekularnych związanych ze specyficznymi chorobami, ujawniając istotne informacje o składzie biochemicznym tkanek [17].

Potencjał diagnostyki zwiększa się istotnie dzięki wykorzystaniu wielofunkcyjnych nanocząstek jako środków kontrastowych do różnych metod obrazowania. Prowadzi to do bardziej precyzyjnej i skutecznej diagnostyki, zapewniając zwiększoną dokładność i elastyczność metod. Nanocząstki przyczyniają się do poprawy kontrastu i ukierunkowanej wizualizacji w obrazowaniu opartym na MRI, obrazowanie fluorescencyjne oparte na nanocząstkach poprawia ogólną dokładność diagnostyczną, a także precyzję, umożliwiając szybką wizualizację na poziomie komórkowym i molekularnym. Podobnie w innych omówionych technikach nanocząstki stanowią klucz do zwiększenia ogólnego kontrastu i czułości detekcji.

Nanocząstki przesuwają granice możliwości diagnostycznych, poprzez swoje właściwości magnetyczne, fluorescencyjne i optyczne. W miarę postępu badań synergistyczna interakcja między nanocząsteczkami a szeroką gamą metod obrazowania stwarza ogromny potencjał rozwoju medycyny spersonalizowanej i precyzyjnej diagnostyki.

Terapia fototermiczna

Jedną z metod terapeutycznych, której potencjał istotnie zwiększa rozwój nanotechnologii, jest terapia fototermiczna. Terapia ta opiera się na zjawisku zamiany energii świetlnej na energię cieplną i jest obiecującą techniką w leczeniu zmian nowotworowych. Jej ograniczeniem jest to, że może powodować poważne uszkodzenia zdrowej tkanki, dlatego poszukuje się rozwiązań, które pozwolą zmniejszyć skutki uboczne w innych częściach ciała poprzez opracowanie metody o wysokiej selektywności i precyzji. Jednym z rozwiązań jest zastosowanie nanocząstek, które posiadają zdolność do przekształcania światła w ciepło i jednocześnie

umożliwiają ukierunkowane niszczenie chorych komórek [18, 19]. Nanocząstki, poprzez modyfikację wielkości i właściwości powierzchniowych, mogą zostać zsyntetyzowane tak, aby skutecznie gromadzić się w konkretnych tkankach organizmu, np. zmianach nowotworowych, zwiększając dokładność terapii. Po wystawieniu na działanie światła (np. lasera) nanocząstki pochłaniają je w dużej ilości w obszarze guza przy stosunkowo niskiej intensywności światła laserowego i skutecznie przekształcają w ciepło. Ta skoncentrowana hipertermia staje się skutecznym narzędziem precyzyjnej eliminacji nieprawidłowych komórek lub patogenów, przy jednoczesnym zachowaniu integralności sąsiadujących, zdrowych tkanek. Dalszą redukcję niepożądanego absorpcji światła przez zdrowe tkanki można osiągnąć stosując określone długości fal laserowych, leżące w tzw. oknach biologicznych, czyli zakresach widmowych, w których tkanki stają się częściowo przezroczyste z powodu jednoczesnej redukcji zarówno absorpcji, jak i rozpraszania [18]. Korzyści terapeutyczne terapii fototermicznej można zwiększyć konstruując nanocząstki dodatkowo zdolne do przenoszenia ładunków terapeutycznych, takich jak leki lub materiał genetyczny. W terapii fototermicznej nowotworów wykorzystuje się z powodzeniem nanocząstki złota, tlenku żelaza, siarczku miedzi, srebra czy palladu [19].

Celowe dostarczanie i kontrolowane uwalnianie leków

W dostarczaniu leków do organizmu istnieją trzy główne cele: kierowanie środka terapeutycznego do miejsca działania, zminimalizowanie działań niepożądanych leku na zdrowe tkanki lub narządy oraz kontrolowanie uwalniania leku w celu uniknięcia przedawkowania lub niedodawkowania. W przypadku konwencjonalnych dróg podawania leków występują trudności w dotarciu do celu z pożądaną dawką w określonym czasie. Problemy te mogą być zminimalizowane dzięki zastosowaniu nowoczesnych systemów dostarczania leków, obejmujących liposomy, ciekłe kryształy, dendrymery, cyklodekstryny, micelle, polimerosomy, hydrożele i nanocząstki [20]. Poza tym nowe systemy mogą rozwiązać trudności związane z rozpuszczalnością leku i chronić substancje aktywne przed fotodegradacją i zmianami pH. Metaliczne nanocząstki takie jak nanocząstki srebra, złota, palladu, tytanu, cynku i miedzi, są szeroko wykorzystywane jako nośniki leków dla różnych środków terapeutycznych (przeciwciała, kwasów nukleinowych, leków chemioterapeutycznych, peptydów itp.). Ich powierzchnię można łatwo funkcjonalizować w celu sprzężenia środków docelowych i aktywnych biocząsteczek poprzez wiązania wodorowe, wiązania kowalencyjne i oddziaływania elektrostatyczne [21]. Wielofunkcyjne nanocząsteczki mają zdolność do synergistycznego wykonywania różnych zadań, takich jak współdostarczanie kilku substancji bioaktywnych jednocześnie z czynnikami obrazowania, mogą pełnić jednocześnie funkcje terapeutyczne i diagnostyczne, o czym wspomniano już w sekcji *Diagnostyka*. Szczególną rolę w precyzyjnym dostarczaniu leków pełni powłoka powierzchni metalicznych nanocząstek, która musi być dobrana tak, aby móc kontrolować ilość substancji leczniczej, sposób jej dostarczania i proces uwalniania leku w obszarze docelowym. Zadaniem powłoki powierzchniowej jest też poprawa biokompatybilności i zmniejszenie działań niepożądanych. Efektywne dostarczanie leków za pomocą

nanocząstek metali zależy od dwóch ważnych czynników: ich budowy, która umożliwia powolne i przedłużone uwalnianie leku oraz ich zdolności do dystrybucji substancji terapeutycznych do obszarów docelowych, bez zakłócania pracy innych komórek. Dzięki zastosowaniu aktywnego i pasywnego ukierunkowania, czynniki te można łatwo osiągnąć. Pasywne ukierunkowanie jest możliwe dzięki np. zmianom w naczyniach krwionośnych nowotworu. Z powodu szybkiego wzrostu guzów, naczynia krwionośne nie mają odpowiedniego kształtu. Ze względu na unikalny rozmiar nanocząstek, są one w stanie przemieszczać się przez te niestandardowe struktury, co skutkuje lepszą akumulacją w miejscu guza i może być skutecznie wykorzystywane do terapii nowotworowej. Z drugiej strony, w strategii aktywnego ukierunkowania, nanocząstki są sprzężone z różnymi aktywnymi ligandami, które wiążą się ze specyficznymi receptorami powierzchniowymi komórek i ostatecznie prowadzą do przeniesienia ładunku do pożądanego miejsca i uwalnienia leku [22]. Precyzyjne i kontrolowane uwalnianie leku może być osiągnięte także poprzez jego nano-rozmiarową enkapsulację, którą wykonuje się w celu transportu ładunku terapeutycznego (terapii genowej, chemio- lub radioterapii), a także w technikach obrazowania [23]. Nanocząstki w zastosowaniu klinicznym zwiększają biodostępność i skuteczność systemów dostarczania leków, jednocześnie zmniejszając skutki uboczne. Poprzez dostosowanie ich rozmiarów i kształtów oraz chemii powierzchni do konkretnych potrzeb, mogą szybko rozkładać się w określonych warunkach fizjologicznych i są w ten sposób łatwo wchłaniane przez różne szlaki metaboliczne, bez wpływu na zdrowe tkanki [21]. Nano-enkapsulacja jest jedną z technik nie tylko ukierunkowanego dostarczania leku, ale daje też możliwość kontroli jego uwalniania.

Nanocząstki znajdują szczególne zastosowanie w kontrolowaniu uwalniania terapeutycznych substancji, rozwiązując ograniczenia tradycyjnych systemów dostarczania leków, takie jak szybka eliminacja i niewystarczające stężenia leku w miejscu docelowym. Nanocząstki mogą zapewnić stałe, terapeutyczne poziomy substancji leczniczej poprzez kontrolę kinetyki uwalniania, co jest szczególnie istotne w przypadku chorób przewlekłych, w których utrzymanie stabilnych stężeń leku ma kluczowe znaczenie dla długoterminowych efektów terapeutycznych. Do regulowanego uwalniania leków z nanocząstek przyczyniają się ich właściwości fizykochemiczne takie jak: skład, struktura, wielkość cząstek, i charakterystyka chemiczna powierzchni, które mogą wpływać na szybkość degradacji i tym samym na kinetykę uwalniania leku zamkniętego np. w nanokapsułkach. Inna możliwość kontrolowanego uwalniania, to nanocząstki które reagują na sygnały środowiskowe, co gwarantuje uwalnianie leku w miejscu docelowym. Personalizacja na etapie syntezy nanocząstek ułatwia rozwój nanonośników dostosowanych do unikalnych wymagań różnych zastosowań terapeutycznych [21]. Utrzymujące się uwalnianie leku pomaga w utrzymaniu stężeń terapeutycznych, jednocześnie minimalizując narażenie ogólnoustrojowe, potencjalnie zmniejszając negatywny wpływ na zdrowe tkanki.

Tabela 2. Zastosowanie w medycynie nanomateriałów na bazie metali [26,27].

Nanocząstki	Obszary zastosowania
Srebro	Preparaty przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe, nośniki leków, środki antyangiogenne, biosensory
Złoto	Nośniki leków, preparaty przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe, terapia genowa, diagnostyka
Miedź i tlenki miedzi	Preparaty przeciwdrobnoustrojowe, katalizatory
Tlenek cynku	Terapie przeciwnowotworowe, rezonans magnetyczny, celowe nośniki leków,
Tlenek glinu	Nośniki leków, biosensory, terapie antynowotworowe, preparaty przeciwdrobnoustrojowe, immunoterapia
Tlenek tytanu	Nośniki leków, terapia fotodynamiczna, obrazowanie, biosensory, preparaty przeciwdrobnoustrojowe
Platyna	Urządzenia biomedyczne, terapie przeciwnowotworowe, obrazowanie, nanoenzymy, biosensory, preparaty przeciwdrobnoustrojowe
Pallad	Środki fototermiczne, preparaty przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe, nośniki genów i leków, biosensory
Siarczki żelaza i miedzi	Bioobrazowanie, terapie przeciwnowotworowe, nośniki leków, diagnostyka
Nanocząstki domieszkowane (Au-CuO, Pt-ZnO)	Preparaty przeciwdrobnoustrojowe i przeciwpasożytnicze, nośniki leków, biosensory, terapie przeciwnowotworowe

Nanofarmaceutyka

Dziedziną nierozdzielnie związaną z zastosowaniem nanocząstek w diagnostyce i terapii jest nanofarmaceutyka (nanotechnologia farmaceutyczna), która koncentruje się na opracowaniu i wykorzystaniu nanomateriałów i nanofarmaceutyków w medycynie. Nanofarmaceutyki są wybierane ze względu na takie cechy jak biodegradowalność, biokompatybilność, kompleksacja lub enkapsulacja i podatność do funkcjonalizacji, brak toksyczności i właściwości farmakokinetyczne oraz selektywność w docieraniu do połączonych tkanek.

Stosowane nano-preparaty można podzielić na dwie zasadnicze grupy. Pierwsza z nich to nanocząstki, w których substancja czynna jest jednocześnie nośnikiem i posiada właściwości terapeutyczne (np. tlenek ceru, nanocząsteczki platyny). Drugi rodzaj nanofarmaceutyków to takie, w których substancja czynna jest bezpośrednio sprzężona (funkcjonalizowana, uwieczona lub powlekana) z odrębnym nośnikiem [24]. Stosowane w medycynie nanomateriały dobiera się tak, aby sprostać konkretnym, spersonalizowanym potrzebom terapeutycznym lub diagnostycznym. Funkcjonalna złożoność dostępnych nanofarmaceutyków jest wynikiem nie tylko wspomnianych wcześniej właściwości takich jak kształt/geometria, skład chemiczny i rozmiar. Ich potencjał tkwi także w ich dużej różnorodności wynikającej z: (i) rodzaju materiałów, z których się składają (np. liposomy, nanorurki węglowe, złoto koloidalne, nanokryształy, itp.); (ii) środków terapeutycznych łączonych z tymi nanomateriałami (np. leki małocząsteczkowe, białka, kwasy nukleinowe itp.); (iii) cząsteczek docelowych, które mogą być do nich funkcjonalizowane powierzchniowo (np. przeciwciała, ligandy itp.); (iv) drogi podania (dousta, miejscowa, dożylna itp.) [24,25].

Zastosowanie nanocząstek w farmaceutykach oferuje szereg zalet: ułatwienie wchłaniania słabo rozpuszczalnych substancji, celowane podawanie leku, zmniejszenie całkowitej dawki, ograniczenie potencjalnie toksycznych skutków ubocznych, możliwość kontroli kinetyki dostarczania i uwalniania leku, możliwe niższe koszty w odniesieniu do terapii konwencjonalnych [25].

Inne obszary zastosowania nanocząstek w medycynie

Najważniejszym i najbardziej rozwijającym się obszarem zastosowania nanocząstek w medycynie jest diagnostyka i terapia antynowotworowa. Nanocząstki znajdują jednak swoje miejsce także w innych obszarach medycyny. Przede wszystkim wykorzystuje się ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Połączenie nanocząstek metali z komercyjnymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi (np. antybiotykami, lekami przeciwgrzybiczymi i przeciwwirusowymi) zwiększa ich skuteczność, jednocześnie zmniejszając wymaganą dawkę leku, minimalizuje toksyczność i poszerza spektrum drobnoustrojów, na które takie preparaty oddziałują. W przypadku wielu nanocząstek, np. srebra, złota, cynku i tlenku cynku wykazano synergistyczny efekt ich sprzężenia z np. antybiotykami [26].

Nanocząstki wykazują aktywność przeciwzapalną, przeciwzakrzepową i antyoksydacyjną, stosowane są w terapii przeciwcukrzycowej, neuroregeneracyjnej, w leczeniu chorób układu krążenia i układu kostnego, w tym w stomatologii [9,20,27].

Zastosowanie nanocząstek w medycynie to innowacyjne podejście, a różnorodne rodzaje nanomateriałów wykorzystywane są w wielu obszarach nauk medycznych (Tab. 2).

ZIELONA SYNTEZA NANOCZĄSTEK

Zastosowanie nanomateriałów w medycynie jest bardzo różnorodne i wynika z unikalnych właściwości cząstek o rozmiarach nanometrycznych. Zgodnie z tym co omówiono powyżej, ogromną zaletą nanocząstek jest możliwość zaprojektowania ich kształtu, składu, rozmiaru i powierzchni w taki sposób, aby spełnić precyzyjne wymagania dotyczące ich aktywności w układach biologicznych i dostosować je do spełnienia określonych wymagań funkcjonalnych. Kluczowym etapem determinującym właściwości nanocząstek jest ich synteza.

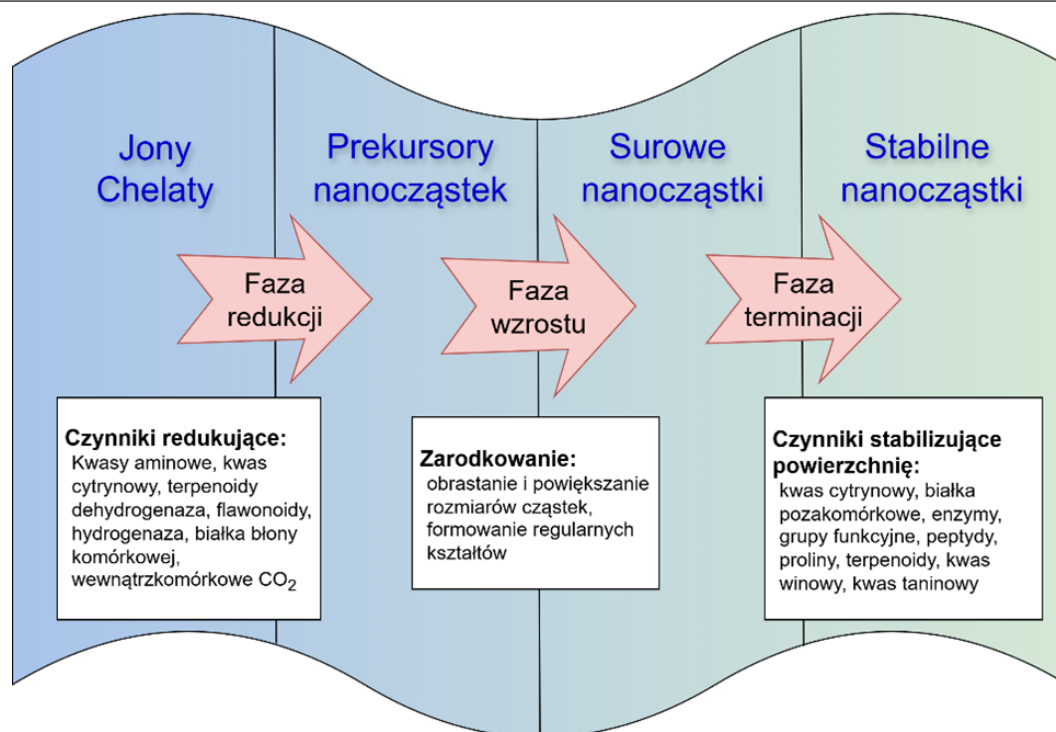
Proces syntezy dzieli się na dwie kategorie: *top-down* (materiały nano-rozmiarowe są tworzone poprzez fragmentację cząstek o większych rozmiarach) i *bottom-up* (atomy lub małe cząsteczki łączą się tworząc struktury nanometryczne). Do syntezy nanocząstek powszechnie stosuje

się metody fizyczne i chemiczne, takie jak parowanie-kondensacja, mielenie, rozpylanie, elektroliza, ablacja laserowa, elektrochemia, osadzanie z fazy gazowej, rozkład termiczny czy redukcja chemiczna [2,28]. Te metody syntezy nanocząstek zwykle wiążą się z dużym zużyciem energii i koniecznością stosowania niebezpiecznych chemikaliów, które mogą mieć szkodliwy wpływ zarówno na środowisko, jak i zdrowie ludzi. Ma to szczególne znaczenie przy wytwarzaniu nanocząstek do zastosowań medycznych, gdzie bezpieczeństwo materiałów ma wyjątkowe znaczenie. Z tego powodu uwagę naukowców, szczególnie w dziedzinie biomedycyny i farmacji, skupiają metody biosyntezy, czyli syntezy z wykorzystaniem organizmów lub wytwarzanych przez nie metabolitów. Biosynteza umożliwia wytwarzanie nanocząstek metalicznych bez konieczności użycia wysokiej temperatury, ciśnienia, czy toksycznych chemikaliów. Potencjał do wytwarzania metalicznych nanocząstek mają różne organizmy: algi, mikroorganizmy, takie jak bakterie, promieniowce, grzyby, wirusy i drożdże, ale szczególną rolę w syntezie biokompatybilnych nanocząstek o szerokich możliwościach aplikacyjnych pełnią rośliny [28,29]. Są one źródłem różnych metabolitów (takich jak glikozydy, terpenoidy, alkaloidy, alkohole, węglowodany, witamina C, polifenole, kwas szczawiowy, kwas askorbinowy, inne kwasy karboksylowe, tiamina, flawonoidy, steroidy, aminy, amidy, białka i kwasy fenolowe) oraz szerokiej gamy enzymów (np. oksydoreduktazy, reduktazy zależne od NADH, reduktazy azotanowe zależne od NADH, nitroreduktazy, desulfhydrazy cysteiny itp.), które na etapie syntezy działają jako naturalne bioreduktory, stabilizują metaliczne nanocząstki i tworzą powłoki funkcyjne na ich powierzchni [29,30]. Bioredukcja przy użyciu zasobów roślinnych zwykle zachodzi wewnątrzkomórkowo, gdzie redukowane są

namagadzone przez roślinę jony metalu, lub zewnątrzkomórkowo, przy użyciu np. ekstraktów.

Proces syntezy nanocząstek z wykorzystaniem roślin obejmuje trzy podstawowe etapy: aktywację, wzrost i terminację (Ryc. 2). W fazie aktywacji jony metalu są redukowane, najczęściej poprzez enzymy roślinne, które ze względu na posiadanie różnych grup funkcyjnych (aminowych, hydroksylowych, siarczkowych, karboksylowych) w swoich miejscach aktywnych, mogą oddziaływać z jonami metali prowadząc do ich nukleacji. W następnej fazie następuje wzrost nanocząstek. Ta faza powoduje również zwiększenie ich stabilności termodynamicznej. Kontrola wielkości i modyfikacja nanocząstek na tym etapie przypisywana jest zarówno enzymom, jak i innym biomakromolekułom. Syntezę kończy faza terminacji, która określa ostateczną strukturę nanocząstek [31]. Biorące udział w procesie biosyntezy nanocząstek związki roślinne różnych grup (np. fenole, kwas askorbinowy, rezorcyna, 4-nitrofenol, umbeliferon, kwas wanilinowy, kwas garbnikowy, fenol, rutyna i kwas elagowy, flawonoidy, alkaloidy, kwas octowy, D-alanina oraz aminy aromatyczne i alifatyczne) pełnią też jeszcze jedną, niezwykle istotną funkcję. Tworząc powłoki na powierzchni cząstek niejako zamykają je, zapobiegając ich dalszemu wiązaniu się ze sobą, co powoduje ich stabilizację, zapobiega ich agregacji i niekontrolowanemu wzrostowi, a także funkcjonalizuje powierzchnię nanocząstek, wpływając na ich właściwości i zachowanie w układach biologicznych [32]. Przykłady syntezy nanocząstek o zastosowaniach medycznych zebrano w tabeli 3.

Fitosynteza nanocząstek to metoda biologiczna, przyjazna dla środowiska, bezpieczna, opłacalna, nieskomplikowana i wysoce wydajna, dająca możliwość szybkiej (w tempie porównywalnym z szybkością szlaków fizykoche-



Rycina 2.

Tabela 3. Przykłady syntezy nanocząstek o zastosowaniach medycznych.

Nanocząstki	Gatunek rośliny	Rozmiar i kształt nanocząstek	Działanie	Lit.
Au	<i>Acalypha indica</i> (liście)	20 nm sferyczne, pręty	Przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne, gojenie ran	[33]
	<i>Scutellaria barbata</i> (cała roślina)	154 nm sferyczne	Przeciwnowotworowe	[34]
	<i>Moringa oleifera</i> (liście)	10–30 nm sferyczne	Przeciwpadaczkowe	[35]
	<i>Jasminum auriculatum</i> (liście)	8–37 nm sferyczne	Przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe	[36]
	<i>Bauhinia purpurea</i> (liście)	sześciokątne, trójkątne, nanorurki	Przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne	[37]
	<i>Sasa borealis</i> (liście)	10–20 nm owalne, kuliste	Przeciwnowotworowe	[38]
Ag	<i>Couroupita guianensis</i> (kwiaty)	34 nm sześciennie	Przeciwbakteryjne	[39]
	<i>Ginkgo biloba</i> (liście)	11,8 nm sferyczne	Przeciwwirusowe	[40]
	<i>Firmiana colorata</i> (liście)	60–90 nm sferyczne	Antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne	[41]
	<i>Daucus carota</i> (korzenie)	17–30 nm sferyczne	Przeciwbakteryjne	[42]
	<i>Conocarpus lancifolius</i> (owoce)	22,5 nm sferyczne	Przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe	[43]
	<i>Carissa carandas</i> (liście)	sferyczne	Przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, antyoksydacyjne	[44]
Cu	<i>Tilia</i> (liście - ekstrakt)	4,7–17,4 nm półkuliste	Przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne	[45]
	<i>Citrus limon</i> (owoce - ekstrakt)	~30 nm sferyczne	Przeciwbakteryjne	[46]
	<i>Passiflora incarnata</i> (liście - ekstrakt)	39–63 nm pręty	Przeciwbakteryjne	[47]
ZnO	<i>Punica granatum</i> (kwiaty i liście)	20 nm pręty	Przeciwbakteryjne	[48]
	<i>Atalantia monophylla</i> (liście)	9,6–25,5 nm sferyczne	Przeciwdrobnoustrojowe	[49]
	<i>Phoenix dactylifera</i> (korzenie)	30,87–47,89 nm	Przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe	[50]

micznych) syntezy metalicznych nanocząstek, zwłaszcza o zastosowaniach diagnostycznych i terapeutycznych.

OGRANICZENIA NANOMEDYCYNY - TOKSYCZNOŚĆ I BIOKOMPATYBILNOŚĆ

Nanotechnologia niewątpliwie daje ogromne możliwości rozwoju medycyny we wszystkich jej obszarach: diagnostyce, terapii i farmacji. Należy jednak jasno podkreślić, że nanomedycyna, niezależnie od jej potencjału, ma też swoje ograniczenia. Związane są one przede wszystkim z bezpieczeństwem biologicznym stosowanych materiałów [51,52]. Nanocząstki są szeroko stosowane w medycynie ze względu na niewielkie rozmiary i unikalne cechy nadające im odpowiednie właściwości farmakologiczne, które mogą również odpowiadać za ich toksyczność dla normalnych, zdrowych komórek, tkanek i narządów ludzkich. Nie bez znaczenia są także obawy dotyczące długotrwałej toksyczności, zwłaszcza w zastosowaniach terapeutycznych wymagających częstych iniekcji nanocząstek [12]. Każdy nowy nanomateriał o przeznaczeniu medycznym musi być przebadany pod kątem jego działania toksycznego oraz biokompatybilności, czyli zgodności z żywą tkanką lub organizmem. Prowa-

dzone są testy toksykologiczne, zarówno te opierające się na badaniu proliferacji komórek w celu pomiaru niektórych funkcji metabolicznych lub oceny wpływu nanocząstek na materiał genetyczny (*in vitro*), jak i testy *in vivo*, które umożliwiają analizę bardziej złożonych oddziaływań biologicznych, w celu ustalenia, czy dany nanomateriał przenika do komórek/tkanek, oraz w jaki sposób jest dystrybuowany, biodegradowalny i wydalany [52]. Wyniki prowadzonych badań wykazują, że spektrum możliwych toksycznych działań nanocząstek jest bardzo szerokie. Mogą one bezpośrednio uszkadzać komórki i organelle, powodować stres oksydacyjny, stany zapalne, genotoksyczność i cytotoksyczność w komórkach [4,51,53,54,52]. Przykłady efektów toksycznych wywoływanych przez wybrane nanocząstki zebrano w tabeli 4.

Toksyczność i biokompatybilność nanocząstek zależą od kilku czynników, w tym od naturalnych właściwości fizykochemicznych nanocząstek (rozmiaru, struktury, kształtu, stopnia aglomeracji, ładunku powierzchniowego i składu chemicznego) i sposobu ich dostarczania do organizmu oraz czynników fizjologicznych, takich jak pH, wpływających m.in. na stabilność nanocząstek i ich interakcję z

Tabela 4. Efekty toksyczne wybranych nanocząstek stosowanych w medycynie [53,54].

Nanocząstka	Efekty toksyczne
Au	Stres oksydacyjny, genotoksyczność, toksyczność reprodukcyjna
Ag	Zaburzenia funkcjonowania mitochondriów, stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA, cytotoksyczność, immunotoksyczność
Fe ₃ O ₄ /Fe ₂ O ₃	Cytotoksyczność, genotoksyczność, toksyczność reprodukcyjna, neurotoksyczność, stres oksydacyjny
TiO ₂	Stan zapalny układu oddechowego, cytotoksyczność, stres oksydacyjny, genotoksyczność, neurotoksyczność

tkankami biologicznymi [4,9,12,52]. Ograniczenie toksyczności i zwiększenie biokompatybilności jest możliwe dzięki możliwości modyfikacji właściwości fizykochemicznych nanocząstek poprzez funkcjonalizację ich powierzchni [55]. Mniejszą toksyczność wykazano także w przypadku nanocząstek otrzymanych na drodze biosyntezy [54].

Szybki postęp w dziedzinie nanotechnologii doprowadził do pojawiania się nanocząstek opracowywanych do różnych zastosowań medycznych. W konsekwencji, pojawiła się konieczność opracowania odpowiednich procedur i regulacji prawnych w celu zapewnienia bezpieczeństwa stosowania nanomateriałów w medycynie [52]. Proces zatwierdzania nanofarmaceutyków, podobnie jak innych substancji stosowanych w medycynie, jest czasochłonny i obejmuje kilka faz: fazę przedkliniczną, obejmującą odkrycie i charakterystykę nanomateriału po której następuje faza kliniczna z badaniami na ludziach, a następnie faza wprowadzenia do obrotu. Faza przedkliniczna jest najbardziej zróżnicowaną fazą, zwłaszcza gdy bierze się pod uwagę nanocząstki metali o specyficznych właściwościach i wysokim stopniu możliwości dostosowania. Na tym etapie konieczna jest rzetelna charakterystyka toksykologiczna nanocząstek, aby ich stosowanie było jak najbardziej bezpieczne przy zachowaniu możliwie najwyższej skuteczności.

PODSUMOWANIE

Medycyna jest dziedziną, która nieustannie się rozwija, poszukując nowych metod terapeutycznych i diagnostycznych, gwarantujących szybkie, precyzyjne wykrywanie chorób oraz skuteczne, jak najmniej inwazyjne ich leczenie. Duży potencjał niesie ze sobą rozwój nanotechnologii, która znajduje zastosowanie dla swoich produktów w różnych dziedzinach życia człowieka, w tym coraz szerzej w medycynie. Jest tak za sprawą nanocząstek, które mają unikalne właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne, wynikające przede wszystkim z ich rozmiaru. Ich ogromną zaletą jest też fakt, że ich syntezę można zaprojektować w taki sposób, aby otrzymać nanocząstki o właściwościach precyzyjnie odpowiadających na spersonalizowane potrzeby diagnostyczne i terapeutyczne. W diagnostyce nanocząstki zwiększają

precyzję i skuteczność metod. W metodach terapeutycznych zwiększają skuteczność działania substancji leczniczych, poprawiają możliwości precyzyjnego dostarczenia leku i kontrolę jego uwalniania, co umożliwia utrzymaniu stężeń terapeutycznych przy minimalizacji negatywnego wpływu na zdrowe tkanki. Niezależnie od obszaru medycyny, gdzie stosuje się nanocząstki, kluczowym etapem jest ich synteza. Szczególne wymagania związane z zastosowaniem nanocząstek w medycynie, czyli ich bezpieczeństwo toksykologiczne i biokompatybilność mogą być spełnione poprzez zastosowanie w procesie syntezy związków pochodzenia roślinnego. Ogromna paleta związków obecnych w komórkach roślin umożliwia jednoczesną biosyntezę nanocząstek i funkcjonalizację ich powierzchni. Jest to też metoda ekologiczna i ekonomiczna.

Personalizacja na etapie syntezy nanocząstek ułatwia tworzenie nanofarmaceutyków dostosowanych do unikalnych wymagań diagnostycznych i terapeutycznych. Nanocząstki przesuwają granice możliwości diagnostycznych i stwarzają ogromny potencjał rozwoju medycyny spersonalizowanej.

PIŚMIENNICTWO

- Khan Y, Sadia H, Ali Shah SZ, Khan MN, Shah AA, Ullah N, Ullah MF, Bibi H, Bafakeeh OT, Khedher NB, Eldin SM, Fadhl BM, Khan MI (2022) Classification, synthetic, and characterization approaches to nanoparticles, and their applications in various fields of nanotechnology: a review. *Catalysts* 12(11): 1386
- Altammar KA (2023) A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Front Microbiol* 14: 1155622
- Haleem A, Javaid M, Singh RP, Rab S, Suman R (2023) Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *J Glob Health* 7(2): 70-77
- Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS (2023) Nanoparticles as drug delivery systems: a review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. *Polymers* 15(7): 1596
- Bao Z, Lan CQ (2019) Advances in biosynthesis of noble metal nanoparticles mediated by photosynthetic organisms - A review. *Colloids Surf B Biointerfaces* 184: 110519
- Adeyemi JO, Oriola AO, Onwudiwe DC, Oyedéji AO (2022). Plant extracts mediated metal-based nanoparticles: synthesis and biological applications. *Biomolecules* 12(5): 627
- Oh E, Delehanty JB, Sapsford KE, Susumu K, Goswami R, Blanco-Canosa JB, Dawson PE, Granek J, Shoff M, Zhang Q, Goering PL, Huston A, Medintz IL (2011) Cellular uptake and fate of PEGylated gold nanoparticles is dependent on both cell-penetration peptides and particle size. *ACS Nano* 5(8): 6434-6448
- Zhao Y, Wang Y, Ran F, Cui Y, Liu C, Zhao Q, Gao Y, Wang D, Wang S (2017) A comparison between sphere and rod nanoparticles regarding their in vivo biological behavior and pharmacokinetics. *Sci Rep* 7(1): 4131
- Joseph TM, Kar Mahapatra D, Esmaeili A, Piszczczyk Ł, Hasanin MS, Kattali M, Haponiuk J, Thomas S (2023) Nanoparticles: Taking a unique position in medicine. *Nanomaterials* 13(3): 574
- Steichen SD, Caldorera-Moore M, Peppas NA (2013) A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. *Eur J Pharm Sci* 48(3): 416-427
- Yin H, Casey PS, McCall MJ (2010) Surface modifications of ZnO nanoparticles and their cytotoxicity. *J Nanosci Nanotechnol* 10(11): 7565-7570
- Al-Thani AN, Jan AG, Abbas M, Geetha M, Sadasivuni KK (2024) Nanoparticles in cancer theragnostic and drug delivery: A comprehensive review. *Life Sci* 352: 122899

13. Smith L, Byrne HL, Waddington D, Kuncic Z (2022) Nanoparticles for MRI-guided radiation therapy: A review. *Cancer Nanotechnol* 13(1): 38
14. Hosseini SM, Mohammadnejad J, Salamat S, Zadeh ZB, Tanhaei M, Ramakrishna S (2023) Theranostic polymeric nanoparticles as a new approach in cancer therapy and diagnosis: a review. *Mater Today Chem* 29: 101400
15. Jiang Z, Zhang M, Li P, Wang Y, Fu Q (2023) Nanomaterial-based CT contrast agents and their applications in image-guided therapy. *Theranostics* 13(2): 483-509
16. Sridharan B, Lim HG (2023) Advances in photoacoustic imaging aided by nano contrast agents: special focus on role of lymphatic system imaging for cancer theranostics. *J Nanobiotechnol* 21(1): 437
17. Ravanshad R, Karimi Zadeh A, Amani AM, Mousavi SM, Hashemi SA, Savar Dashtaki A, Mirzaei E, Zare B (2018) Application of nanoparticles in cancer detection by Raman scattering based techniques. *Nano Rev* 9(1): 1373551
18. Jaque D, Maestro LM, del Rosal B, Haro-Gonzalez P, Benayas A, Plaza JL, Rodriguez EM, Solé JG (2014) Nanoparticles for photothermal therapies. *Nanoscale* 6(16): 9494-9530
19. Alamdari SG, Amini M, Jalilzadeh N, Baradaran B, Mohammadzadeh R, Mokhtarzadeh A, Oroojalian F (2022) Recent advances in nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer. *J Control Release* 349: 269-303
20. Kłębowski B, Depciuch J, Parlińska-Wojtan M, Baran J (2018) Applications of noble metal-based nanoparticles in medicine. *Int J Mol Sci* 19(12): 4031
21. Chandrakala V, Aruna V, Angajala G (2022) Review on metal nanoparticles as nanocarriers: Current challenges and perspectives in drug delivery systems. *Emerg Mater* 5(6): 1593-1615
22. Bhattacharyya S, Kudgus RA, Bhattacharya R, Mukherjee P (2011) Inorganic nanoparticles in cancer therapy. *Pharm Res* 28: 237-259
23. Qamar SA, Asgher M, Khalid N, Sadaf M (2019) Nanobiotechnology in health sciences: Current applications and future perspectives. *Bio-catal Agric Biotechnol* 22: 101388
24. Bawa R (2009) Nanopharmaceuticals for drug delivery - A review. *Drug Deliv* 3(122127): 12
25. Bennani I, Cherif Chefchaoui A, Hafidi Y, Moukafih B, El Marrakchi S, Bandadi FZ, Rahali Y, El Kartouti A (2024) Advancements in the use of nanopharmaceuticals for cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract* 30(6): 1078-1083
26. Ribeiro AI, Dias AM, Zille A (2022) Synergistic effects between metal nanoparticles and commercial antimicrobial agents: A review. *ACS App Nano Mater* 5(3): 3030-3064
27. Singh KR, Nayak V, Singh J, Singh AK, Singh RP (2021) Potentialities of bioinspired metal and metal oxide nanoparticles in biomedical sciences. *RSC Adv* 11(40): 24722-24746
28. Azadpour A, Khaleghi S (2024) Biosynthesized nanoparticles in pharmaceutical and biomedical sciences: recent advances. *Mater Today Commun* 41: 110741
29. Soni V, Raizada P, Singh P, Cuong HN, Rangabhashiyam S, Saini A, Saini RV, Van Le Q, Nadda AK, Le TT, Nguyen VH (2021) Sustainable and green trends in using plant extracts for the synthesis of biogenic metal nanoparticles toward environmental and pharmaceutical advances: A review. *Environ Res* 202: 111622
30. Vijayaram S, Razafindralambo H, Sun YZ, Vasantharaj S, Ghafarifarsani H, Hoseinifar SH, Raeeszadeh M (2024) Applications of green synthesized metal nanoparticles - a review. *Biol Trace Elem Res* 202(1): 360-386
31. Deka K, Nongbet RD, Das K, Saikia P, Kaur S, Talukder A, Thakuria B (2025) Understanding the mechanism underlying the green synthesis of Metallic nanoparticles using plant extract (s) with special reference to Silver, Gold, Copper and Zinc oxide nanoparticles. *Hybrid Adv* 9: 100399
32. Sidhu AK, Verma N, Kaushal P (2022) Role of biogenic capping agents in the synthesis of metallic nanoparticles and evaluation of their therapeutic potential. *Front Nanotechnol* 3: 801620
33. Boomi P, Ganesan R, Prabu Poorani G, Jegatheeswaran S, Balakumar C, Gurumallesh Prabu H, Anand K, Marimuthu Prabhu N, Jeyakanthan J, Saravanan M (2020) Phyto-engineered gold nanoparticles (AuNPs) with potential antibacterial, antioxidant, and wound healing activities under in vitro and in vivo conditions. *Int J Nanomedicine* 15: 7553-7568
34. Wang L, Xu J, Yan Y, Liu H, Karunakaran T, Li F (2019) Green synthesis of gold nanoparticles from *Scutellaria barbata* and its anticancer activity in pancreatic cancer cell (PANC-1). *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 47(1): 1617-1627
35. Boruah JS, Devi C, Hazarika U, Reddy PVB, Chowdhury D, Barthakur M, Kalita P (2021) Green synthesis of gold nanoparticles using an antiepileptic plant extract: in vitro biological and photo-catalytic activities. *RSC Adv* 11(45): 28029-28041
36. Balasubramanian S, Kala SMJ, Pushparaj TL (2020) Biogenic synthesis of gold nanoparticles using *Jasminum auriculatum* leaf extract and their catalytic, antimicrobial and anticancer activities. *J Drug Deliv Sci Technol* 57: 101620
37. Vijayan R, Joseph S, Mathew B (2019) Anticancer, antimicrobial, antioxidant, and catalytic activities of green-synthesized silver and gold nanoparticles using *Bauhinia purpurea* leaf extract. *Bioprocess Biosyst Eng* 42: 305-319
38. Patil MP, Jin X, Simeon NC, Palma J, Kim D, Ngabire D, Kim NH, Tarte NH, Kim GD (2018) Anticancer activity of *Sasa borealis* leaf extract-mediated gold nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 46(1): 82-88
39. Logambal S, Thilagavathi T, Chandrasekar M, Immozhi C, Kedi PBE, Bassyouni FA, Uthrakumar R, Muthukumaran A, Naveenkumar S, Kaviyarasu K (2023) Synthesis and antimicrobial activity of silver nanoparticles: Incorporated *Couroupita guianensis* flower petal extract for biomedical applications. *J King Saud Univ Sci* 35(1): 102455
40. Elshazly EH, Nasr A, Elnosary ME, Gouda GA, Mohamed H, Song Y (2023) Identifying the anti-MERS-CoV and anti-HCoV-229e potential drugs from the ginkgo biloba leaves extract and its eco-friendly synthesis of silver nanoparticles. *Molecules* 28(3): 1375
41. Bhattacharjee S, Ghosh C, Sen A, Lala M (2023) Characterization of *Firmiana colorata* (Roxb.) R. Br. leaf extract and its silver nanoparticles reveal their antioxidative, anti-microbial, and anti-inflammatory properties. *Int Nano Lett* 13(3): 235-247
42. Fareed N, Nisa S, Bibi Y, Fareed A, Ahmed W, Sabir M, Alam S, Sajjad A, Kumar S, Hussain M, Syed A, Bahkali AH, Elgorban AM, Qayyum A (2023) Green synthesized silver nanoparticles using carrot extract exhibited strong antibacterial activity against multidrug resistant bacteria. *J King Saud Univ Sci* 35(2): 102477
43. Oves M, Rauf MA, Aslam M, Qari HA, Sonbol H, Ahmad I, Zaman GS, Saeed M (2022) Green synthesis of silver nanoparticles by *Conocarpus lancifolius* plant extract and their antimicrobial and anticancer activities. *Saudi J Biol Sci* 29(1): 460-471
44. Singh D, Chaudhary D, Kumar V, Verma A (2021) Amelioration of diethylnitrosamine (DEN) induced renal oxidative stress and inflammation by *Carissa carandas* embedded silver nanoparticles in rodents. *Toxicol Rep* 8: 636-645
45. Hassanien R, Husein DZ, Al-Hakkani MF (2018) Biosynthesis of copper nanoparticles using aqueous *Tilia* extract: antimicrobial and anticancer activities. *Heliyon* 4(12): 01077
46. Amer M, Awwad A (2020) Green synthesis of copper nanoparticles by Citrus limon fruits extract, characterization and antibacterial activity. *Chem Intl* 7(1): 1-8
47. Tasew MF, Chouhan G (2022) Biosynthesis and antibacterial activity of *Passiflora incarnata* mediated copper oxide nanoparticles. *Int J Health Sci* 6(S4): 6059-6075
48. Ifeanyi-chukwu UL, Fayemi OE, Ateba CN (2020) Green synthesis of zinc oxide nanoparticles from pomegranate (*Punica granatum*) extracts and characterization of their antibacterial activity. *Molecules* 25(19): 4521
49. Vijayakumar S, Mahadevan S, Arulmozhi P, Sriram S, Praseetha PK (2018) Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Atalantia*

- monophylla leaf extracts: Characterization and antimicrobial analysis. *Mat Sci Semicon Proc* 82: 39-45
50. Naser R, Abu-Huwaij R, Al-khateeb I, Abbas MM, Atoom AM (2021) Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using the root hair extract of *Phoenix dactylifera*: Antimicrobial and anticancer activity. *Appl Nanosci* 11: 1747-1757
 51. Cheng TM, Chu HY, Huang HM, Li ZL, Chen CY, Shih YJ, Whang-Peng J, Cheng RH, Mo JK, Lin HY, Wang K (2022) Toxicologic concerns with current medical nanoparticles. *Int J Mol Sci* 23(14): 7597
 52. Kus-Liśkiewicz M, Fickers P, Ben Tahar I (2021) Biocompatibility and cytotoxicity of gold nanoparticles: recent advances in methodologies and regulations. *Int J Mol Sci* 22(20): 10952
 53. Egbuna C, Parmar VK, Jeevanandam J, Ezzat SM, Patrick-Iwuanyanwu KC, Adetunji CO, Khan J, Onyeike EN, Uche CZ, Akram M, Ibrahim MS, El Mahdy NM, Awuchi CG, Saravanan K, Tijjani H, Odoh UE, Messaoudi M, Ifemeje JC, Olisah MC, Ezeofor NJ, Chikwendu CJ, Ibeabuchi CG (2021) Toxicity of nanoparticles in biomedical application: nanotoxicology. *J Toxicol* 1: 9954443
 54. Krishna R, Nagar V, Kaur A, Rai AR, Awasthi KK, Awasthi G, Sankhla MS (2024) Toxicological effects of metal nanoparticles employed in biomedicine: biocompatibility, clinical trials, and future perspective. *Macromol Symp* 413(1): 2300057
 55. Sanità G, Carrese B, Lamberti A (2020) Nanoparticle surface functionalization: how to improve biocompatibility and cellular internalization. *Front Mol Biosci* 7: 587012

Biomedical applications of metallic nanoparticles and their green synthesis

Monika Asztemborska✉, Romuald Stęborowski, Małgorzata Jakubiak

University of Warsaw Faculty of Biology, Warsaw, Poland

✉corresponding author: m.asztemborska@uw.edu.pl

Keywords: biosynthesis, nanoparticles, nanopharmaceuticals, nanotechnology, medicine

ABSTRACT

The main goal of modern medicine is early and accurate disease diagnosis and effective treatment with minimal side effects. Nanotechnology offers great potential in this area. Nanomaterials exhibit unique properties – biocompatibility, anti-inflammatory and antibacterial effects – due to their size, chemical composition, and large surface to mass ratio. Metal nanoparticles are used in diagnostics to improve imaging precision and in therapy to enhance drug delivery and control their release. These properties can be tailored during synthesis for specific applications. A promising approach is green synthesis, which uses plant-derived metabolites and enzymes as natural bioreductants and stabilizers. This method produces biocompatible nanoparticles with functional surface coatings suitable for medical use. The article discusses the key properties of nanoparticles that make them valuable in medicine, outlines selected diagnostic and therapeutic applications of metallic nanomaterial, and highlights the role of plants in the controlled, eco-friendly synthesis of nanoparticles for medical and pharmaceutical purposes.

