

Nowe kierunki w leczeniu przeciwnowotworowym. Wykorzystanie nanotechnologii

KATARZYNA ZABIELSKA, ROMAN LECHOWSKI

Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 159, 02-276 Warszawa

Zabielska K., Lechowski R.

Novel approaches to cancer therapy. The use of nanotechnologies

Summary

Neoplastic diseases are increasingly better known. However, their treatment still proves difficult in both human and veterinary medicine. Commonly used cytostatics have numerous limitations due to their high toxicity, nonspecific distribution and numerous adverse effects. Nanobiotechnology is a new method used in cancer therapy. This paper describes the potential use of nanoparticles in cancer treatment. Owing to their specific ability to act as drug carriers, they can be applied in both active and passive targeting. There are several registered nanoparticle-cytostatic combinations, and many others are undergoing clinical trials. Among others, liposomes and other lipid-based particles, drug-connected polymers, polymer microspheres, micelles and dendrimers are used.

Keywords: cancer therapy, drug delivery, nanoparticles, active targeting, passive targeting

Choroby nowotworowe, choć coraz lepiej poznane, stanowią przedmiot licznych badań. Mechanizmy rozwoju chorób nowotworowych, a także budowa histologiczna zmian cechuje się dużą zmiennością, co sprawia, że leczenie stanowi istotny problem zarówno w medycynie człowieka, jak i weterynaryjnej. Najpowszechniejszymi metodami walki z chorobami nowotworowymi są: chemioterapia, radioterapia i postępowanie chirurgiczne (16, 22, 32). Nie wszystkie nowotwory możemy jednak usunąć chirurgicznie – zależy to od rodzaju, stopnia złośliwości, umiejscowienia i wielkości zmiany, a przede wszystkim stanu klinicznego pacjenta. Radioterapia jest popularną na świecie metodą wspomagającą leczenie przeciwnowotworowe w medycynie weterynaryjnej (10, 22), jednak w Polsce jak dotąd niedostępna. W wielu przypadkach pozostaje więc leczenie chemioterapeutykami, które jednak cechują się znaczną toksycznością, a ze względu na niespecyficzną dystrybucję i co za tym idzie – niewystarczające stężenie leku w docelowym miejscu przeznaczenia, często wykazują wiele niekorzystnych działań ubocznych (2, 5, 10). Dodatkowo istnieją ograniczone zdolności monitorowania podanych chemioterapeutyków.

Nanobiotechnologia jest tym kierunkiem badań, w którym pokłada się wielkie nadzieje w nowoczesnym leczeniu przeciwnowotworowym. Nanobiotechnologia jest dziedziną nanotechnologii znaną od 1934 r., a od kilku lat prężnie rozwijającą się na świecie, w tym również w Polsce (27). Łączy ona w sobie elementy biolo-

gii, fizyki, chemii, inżynierii i medycyny. Nanocząstki – czyli cząstki o średnicy mniejszej niż 100 nm, a więc 10-krotnie mniejsze od wirusa, 100-krotnie od komórki bakteryjnej, a 1000-krotnie od komórki nowotworowej, zaczęły być szczegółowo badane i coraz częściej wykorzystywane w onkologii – w diagnostyce, obrazowaniu oraz w leczeniu przeciwnowotworowym (1, 6, 8, 14, 16, 24, 31-33). W artykule scharakteryzowano dotychczasowe, zróżnicowane zastosowania nanocząstek w leczeniu przeciwnowotworowym.

Standardowe chemioterapeutyki wykazują szereg ograniczeń w zastosowaniu ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie, niski indeks terapeutyczny, niespecyficzną biodystrybucję i docieranie nie tylko do komórek zmienionych nowotworowo, ale i do komórek zdrowych. Chemioterapeutyki podawane dożylnie zwierzętom docierają również do zdrowych tkanek, co skutkuje koniecznością zmniejszenia dawek ze względu na wysoką toksyczność i niepożądane działania uboczne. Idealne leki stosowane w walce z nowotworami powinny cechować się wysokim powinowactwem, najlepiej wyłącznie do komórek nowotworowo zmienionych, niską toksycznością i łatwą dostępnością (9). Odpowiednio skonstruowane nanocząstki, jako środki służące transportowi leków przeciwnowotworowych, mogą spełniać te wymagania i przewyciężyć dotychczasowe problemy. Ich atutem jest, z jednej strony, wielkość, a z drugiej – stosunkowo duża powierzchnia czynna – parametry decydujące o ich fizycznych i chemicznych właściwościach (4, 29).

Nanocząstki mogą składać się zarówno ze sztucznych, jak i naturalnych materiałów (15, 28). W zależności od materiału i sposobu ich uzyskiwania mają różny kształt i różne właściwości fizykochemiczne. W medycynie ludzkiej prowadzone są liczne badania nad różnymi typami nanocząstek, takimi jak: liposomy i inne nośniki o podłożu lipidowym, polimery łączone z lekami, wirusy (nanocząstki wirusowe), polimerowe mikrosfery, micelle, dendrymery i inne (1, 4, 16). Badania dotyczące transportu leków prowadzone są szczególnie na liposomach, które są zamkniętymi strukturami koloidalnymi o podwójnej lipidowej błonie otaczającej środowisko wodne (4, 25, 30). Wiele różnych leków przeciwnowotworowych dołączanych było do liposomów na różne sposoby w celu znalezienia najskuteczniejszej metody transportu leku, tak aby cechował się najlepszymi właściwościami pod względem farmakokinetyki i farmakodynamiki. W USA zostało zaakceptowanych w leczeniu nowotworów kilka leków przeciwnowotworowych, połączonych z liposomami, m.in. doksorubicyna w postaci liposomalnej do leczenia mięsaka Kaposi'ego i nowotworów sutka (1, 7, 11, 28). W fazie drugiej badań klinicznych jest np. połączenie liposomów z cisplatyną czy interleukiną 2, które stosowane są w terapii wielu typów nowotworów. Pierwsza generacja liposomów miała niezmodyfikowaną fosfolipidową powierzchnię, jednak zwiększało to wyłapywanie liposomów przez fagocyty. Dlatego obecnie częściej stosowane są liposomy o zmodyfikowanej strukturze, do których powierzchni dołączone są hydrofilowe grupy karboksylowe lub polimery. Zmniejsza to szybkość wychwytywania tych cząstek z krwiobiegu, powodując tym samym ich docieranie w większej ilości do komórek docelowych i zwiększenie efektywności działania (1, 4, 25). Głównym stosowanym polimerem jest glikol polietylenowy (PEG). Prowadzone były też liczne badania nad połączeniem leków przeciwnowotworowych z polimerami o różnych strukturach, takich jak micelle czy dendrymery (1, 4). Dendrymery są polimerycznymi cząstkami o kształcie drzewa, do których dołączane są grupy czynne w postaci merów. Leki albo dołączane są do ich powierzchni, albo enkapsulowane wewnątrz ich przestrzennej struktury. W tych polimerach leki są rozpuszczone, otoczone albo przyłączone poprzez wiązania kowalencyjne. Przykładem takiego leku jest paxitaksel połączony z albuminami – zarejestrowany w USA do leczenia przerzutów nowotworów sutka u ludzi (4, 25, 28). W fazie badań klinicznych znajduje się 10 innych połączeń leków przeciwnowotworowych z nanocząstkami (7, 16, 25).

Znajomość patofizjologii komórek nowotworowych spowodowała znaczny postęp w wykorzystaniu nanocząstek i zwiększeniu skuteczności leczenia. W tkankach zmienionych nowotworowo dochodzi bowiem do wzmożonej angiogenezy (1, 4, 25), jednak powstające naczynia krwionośne różnią się swoją budową od tych będących w tkankach prawidłowo rozwijających się (4, 25). W przypadku angiogenezy w tkance nowotworowej dochodzi do proliferacji komórek epiteliotropowych

w sposób nieciągły, co powoduje powstanie szczelin między nimi. Sprawia to, że dochodzi do dezorganizacji naczyń krwionośnych i powstania w nich wielu porów ułatwiających przedostawanie się nanocząstek. Dodatkowo komórki nowotworowe wytwarzają specyficzne mikrośrodowisko cechujące się wysokim metabolizmem. Powoduje to, że podaż tlenu i składników odżywczych jest niewystarczająca, co prowadzi do wytwarzania dodatkowej energii na drodze glikolizy, a tym samym do zakwaszenia środowiska (4, 16). Wykorzystywane jest to np. w transporcie leków wewnątrz pH-wrażliwych liposomów, z których pod wpływem zmiany środowiska z obojętnego na kwaśne uwalniane są leki przeciwnowotworowe (4, 16, 26).

Efekt terapeutyczny nanocząstek zależy od odpowiednio długiego przebywania ich w określonym środowisku. Sprawia to, że muszą być one odpowiednio duże, żeby nie były wydalane przez nerki, ale także na tyle małe, by nie zostały usunięte przez makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego i szybko przenikały przez uszkodzone naczynia krwionośne nowotworowo zmienionej tkanki (1, 4, 8). Zwykle niezmodyfikowane nanocząstki są w układzie krążenia wyłapywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, głównie w wątrobie i śledzionie (4, 8). Ponieważ połączenia w uszkodzonych naczyniach tkanek nowotworowych mieszczą się w większości w granicach 100-600 nm, a zatoki śledziony 150-200 nm, nanocząstki powinny być nie większe niż 100 nm. Ważna jest także powierzchnia nanocząstek. Najlepiej, gdyby były one hydrofilowe, co uchroniłoby je przed wyłapaniem przez makrofagi. Możliwe jest to przez dołączenie do ich powierzchni hydrofilowego polimeru np. PEG lub przez zbudowanie ich z połączonych kopolimerów składających się z hydrofobowych i hydrofilowych domen (4, 16, 20).

Innym problemem w standardowym leczeniu przeciwnowotworowym jest zjawisko oporności wielolekowej (2, 4, 34). Jest to głównie związane z ekspresją białka – zwanego p (gp p) – glikoproteiny, która ma zdolności usuwania leków przeciwnowotworowych z wnętrza komórki nowotworowej tuż po przejściu przez błonę komórkową (2, 4, 34). W najnowszych badaniach udowodniono, że w przeciwieństwie do mikrocząstek nanocząstki mają zdolność przenikania do komórek nowotworowych z ominięciem glikoproteiny p poprzez wnikięcie do endosomów (2, 4, 13). Szuka się więc zastosowania nanocząstek w leczeniu nowotworów, którego skuteczność jest niewielka właśnie ze względu na wysoką lekooporność. Przykładem takiego nowotworu jest kostniakomięsak, w przypadku leczenia którego 30% pacjentów jest całkowicie opornych na wszystkie stosowane chemioterapeutyki (13). Zbadanym przykładem biokompleksów, którym udało się ominąć tę wysoką lekooporność jest doksorubicyna umieszczona w lipidowo zmodyfikowanej polimerowej nanocząstce dekstranu (1, 13). Udowodniono, że ten nośnik doksorubicyny wnika do komórki z pominięciem mechanizmu wykorzystującego glikoproteinę p, powodując znacznie większe stężenie leku w komórkach docelowych

wych, a przez to lepszy efekt terapeutyczny. Chemioterapeutyki w tej postaci powodują również nasilenie procesu apoptozy w porównaniu z zastosowaniem wolnej doksorubicyny. Wskazuje to na nowe możliwości leczenia lekoopornego kostaniakomiesaka. Innym przykładem omijania lekooporności jest połączenie daunomycyny z nanocząstkami złota lub nanocząstkami tlenku żelaza (Fe_3O_4) w stosunku do komórek K562/A02 w leczeniu ostrej białaczki (3, 9, 21). Stopień apoptozy oraz stężenie daunomycyny w połączeniach i bez nanocząstek tlenku żelaza lub koloidalnego złota badano metodą cytometrii przepływowej oraz wykorzystując mikroskop konfokalny. Oceniono także ekspresję genu MDR1 (kodującego glikoproteinę p) metodą Rt-PCR (3, 9). Wykazano, że lek ten w połączeniu z nanocząstkami (w stężeniu $5,0 \times 10^{-7}$ M nanocząstki Fe_3O_4 lub $2,0 \times 10^{-8}$ nanocząstki Au) wykazuje większe stężenie w objętej procesem nowotworowym tkance oraz zwiększa apoptozę w komórkach K562/A02. Wykazano również, że choć same nanocząstki nie wpływają na zahamowanie ekspresji genu MDR1, to w połączeniu z chemioterapeutykiem mogą ją zmniejszać. Badane było również połączenie nanocząstek koloidalnego złota z trójtlenkiem arsenu (As_2O_3) zarówno w stosunku do wrażliwych komórek K536, jak i adriamycynoopornych komórek K562/A02. Wykazano zwiększone stężenie biokompleksów w komórkach docelowych w wyniku zablokowania glikoproteiny p i tym samym podwyższenie działania cytotoksycznego trójtlenku arsenu (As_2O_3). Wyniki tych badań wydają się obiecujące i wskazują na możliwości zwiększania efektywności leczenia pacjentów chorujących na białaczkę.

Dotychczas prowadzono intensywne badania dotyczące wykorzystania nanocząstek jako nośników leków przeciwnowotworowych w tak zwanej terapii celowanej „targeted delivery”, którą można podzielić na celowanie bierne (tzw. passive targeting) oraz celowanie aktywne (active targeting) (1, 4, 16, 25, 31).

Metoda polegająca na celowaniu biernym wykorzystuje głównie wielkość nanocząstek oraz specyficzne właściwości naczyń krwionośnych w obrębie guza nowotworowego. Znajdujące się w nich pory umożliwiają na drodze transportu biernego wnikanie nanocząstek, a wraz ze słabym drenażem limfatycznym wzmacniają efekt przepuszczalności i retencji (EPR – permeability and retention effect). Powoduje to minimum 10-krotnie większe stężenie leku w guzie nowotworowym w porównaniu z efektem uzyskanym przy podawaniu samego leku (1, 18, 25). Stwierdzono jednak, że nie w każdej części guza nowotworowego znajduje się takie samo stężenie nanocząstek, co jest jednym z ograniczeń stosowania tej metody. Mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie poznany. Generalnie gromadzenie się nanocząstek w obrębie guza nowotworowego zależy od ich wielkości, właściwości powierzchni czynnej, okresu półtrwania i rozwoju angiogenezy w obrębie guza (16, 18). Daje się zauważyć w tym przypadku istotną zależność między stężeniem nanocząstek a stopniem angiogenezy. W guzach o słabo rozwiniętym sys-

temie naczyń krwionośnych (w fazie preangiogenezy) oraz w guzach cechujących się znaczną martwicą stężenie nanocząstek jest zdecydowanie mniejsze.

W transporcie biernym nanocząstek zasadniczą rolę odgrywa również mikrośrodowisko guza nowotworowego. Z powodu zwiększonej ilości przemian metabolicznych i uzyskiwania energii na drodze glikolizy środowisko guza nowotworowego jest kwaśne. Liposomy pH-wrażliwe w wyniku zmiany pH z fizjologicznego (2, 9) na kwaśne – typowe dla mikrośrodowiska guza nowotworowego, uwalniają zawarte w nich chemioterapeutyki (1, 16, 25).

Kolejną metodą wykorzystującą bierne celowanie jest bezpośrednie podanie leku do guza nowotworowego (25, 35). Zaletą tej metody jest pominięcie krążenia ogólnego, co, z jednej strony, zwiększa stężenie leku w miejscu docelowym, z drugiej – obniża toksyczność ogólnoustrojową. Wadą tej metody jest jednak często duża inwazyjność, trudna dostępność do guza nowotworowego, a czasem nawet jej brak, jak w przypadku chociażby nowotworu płuc (25, 35). Prowadzone były badania na myszach z czerniakiem skóry, którym podawano realgar (siarczek arsenu, As_4S_4) przez skórę i oceniano jego skuteczność oraz toksyczność (35). Realgar podawany dootrzewnowo cechuje się bowiem wysokim stopniem toksyczności. Monitorowano stan ogólny, masę ciała, czynność wątroby i reakcję skóry po podaniu, stwierdzono wysoką skuteczność i niską toksyczność takiego postępowania.

Bardziej swoista jest terapia aktywna, która polega na przyłączeniu do nanocząstki liganda lub przeciwciała przeciwko receptorowi o wysokiej ekspresji na powierzchni komórki nowotworowej (16, 25, 31). Najważniejszą rolę w tego typu postępowaniu odgrywa identyfikacja odpowiedniego receptora lub antygeny na komórce nowotworowej, z którym będzie mogła połączyć się celowana nanocząstka. Idealny receptor lub antygen powinien wykazywać dużą ekspresję na komórce nowotworowej przy braku lub bardzo niskiej ekspresji na pozostałych komórkach. Stwierdzono również, że większą skuteczność wykazują leki, które zostały uwolnione z tych biokompleksów do cytoplazmy komórki nowotworowej niż te, które zostały uwolnione na powierzchni lub w bezpośrednim sąsiedztwie tych komórek (16). Najlepsze wyniki uzyskuje się stosując kompleksy wnikające na drodze endocytozy, takie jak np. przeciwciała, czynniki wzrostu czy cytokiny. Szczególnie istotne są cytokiny lub hormony wzrostu zbudowane są z naturalnych materiałów, przez co mają mniejszą masę cząsteczkową i cechują się mniejszą immunogennością niż przeciwciała. Według ostatnich badań coraz częściej jednak w terapii aktywnej używane są specjalnie zmodyfikowane przeciwciała lub ich fragmenty ze względu na lepszą farmakokinetykę. Dla przykładu, liposomy połączone z fragmentami przeciwciał cechuje dłuższy okres półtrwania, co pozwala im dłużej krążyć i w większej ilości przenikać do komórek nowotworowych. Wiele takich celowanych biokompleksów leków z nanocząstkami znajduje się w USA

w fazie badań przedklinicznych, a niektóre, jak np. HPMA (N-2-(hydroksypropyl) metakryloamid) kopolimer DOX-galaktozaminy, który łączy się z receptorami na powierzchni hepatocytów, jest już w fazie badań klinicznych. Udowodniono 12-50 razy większe stężenie tego kompleksu w komórkach wątrobowych niż wolnej doxorubicyny (17, 23). Badano również połączenia doxorubicyny z nanocząsteczkami PLGA (kopolimerem kwasu DL-polimlekowego i kwasu glikolowego). Oceniono działanie tych biokompleksów w stosunku do wielu złośliwych typów nowotworów i jednoznacznie stwierdzono, że wykazują zdecydowane powinowactwo i wyższą skuteczność poprzez indukcję apoptozy w stosunku do komórek nowotworowych o zwiększonej ekspresji integrzyn (23).

Nanocząstki mogą jednak cechować się wysoką toksycznością i wywierać skutki odwrotne od zamierzonych, co sprawia, że nie należy bezkrytycznie podchodzić do ich skuteczności (19, 29). Przykładem może być nanocząstka dwutlenku tytanu TiO_2 . Badania wstępne pod kątem przeciwnowotworowego działania tego związku w stosunku do komórek czerniaka B16F10, raka płuc Lewisa oraz raka gruczołu krokowego dawały nadzieję na dalsze zastosowanie tego związku w celowanej terapii przeciwnowotworowej. Jednak w badaniach przeprowadzonych na myszach z włóknakiomięsakiem (komórki QR-32, cechujące się ograniczoną zdolnością do tworzenia guzów nowotworowych i brakiem dawania przerzutów) w tych badaniach wykazano że nanocząstki dwutlenku tytanu TiO_2 mają zdolność przez tworzenie wolnych rodników tlenowych do przekształcania łagodnych rozrostów w złośliwe (19, 29).

Nanomedycyna jest prężnie rozwijającą się dziedziną, w której upatruje się obecnie wielkich szans i nadziei na udoskonalenie terapii przeciwnowotworowej. Prowadzone są badania nad stworzeniem jak najdoskonalszych nanocząstek jako nośników leków przeciwnowotworowych, w celu zwiększenia ich skuteczności działania. Ponieważ większość badań podstawowych i przedklinicznych prowadzona jest na liniach komórkowych, hodowlach tkankowych lub zwierzętach doświadczalnych, daje to nadzieję na rychłe wykorzystanie tego kierunku postępowania również w onkologii weterynaryjnej.

Piśmiennictwo

- Alexis F., Rhee J. W., Ritchie J. P., Radovic-Moreno A. F., Langer R., Farokhzad O. C.: New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. *Urol Oncol.* 2008, 26, 74-85.
- Brigger I., Dubernet C., Couvreur P.: Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002, 54, 631-651.
- Chen B. A., Dai Y. Y., Wang X. M., Zhang R. Y., Xu W. L., Shen H. L., Gao F., Sun Q., Deng X. J., Ding J. H., Gao C., Sun Y. Y., Cheng J., Wang J., Zhao G., Chen N. N.: Synergistic effect of the combination of nanoparticulate Fe_3O_4 and Au with daunomycin on K562/A02 cells. *Int. J. Nanomedicine* 2008, 3, 343-350.
- Cho K., Wang X., Nie S., Chen Z. G., Shin D. M.: Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008, 14, 1310-1316.
- Donald V. Mac: Chemotherapy: Managing side effects and safe handling. *Can Vet J.* 2009, 50, 665-668.
- Farokhzad O. C., Langer R.: Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano.* 2009, 3, 16-20.
- Gibbs D. D., Pyle L., Allen M., Vaughan M., Webb A., Johnson S. R., Gore M. E.: A phase I dose-finding study of a combination of pegylated liposomal doxorubi-

- cin (Doxil), carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 2002, 86, 1379-1384.
- Gil P. R., Parak W. J.: Composite nanoparticles take aim at cancer. *ACS Nano.* 2008, 2, 2200-2205.
- Guo D., Wu C., Song W., Jiang H., Wang X., Chen B.: Effect of colloidal gold nanoparticles on cell interface and their enhanced intracellular uptake of arsenic trioxide in leukemia cancer cells. *Nanosci Nanotechnol.* 2009, 9, 4611-4617.
- Huxley D. W., Neal Mauldin N., Shiomitsu K., Mauldin G. E.: Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can. Vet. J.* 2010, 51, 293-300.
- James N. D., Coker R. J., Tomlinson D., et al.: Liposomal doxorubicin (Doxil): an effective new treatment for Kaposi's sarcoma in AIDS. *Clin. Oncol.* 1994, 6, 294-296.
- Kang B., Mackey M. A., El-Sayed M. A.: Nuclear targeting of gold nanoparticles in cancer cells induces DNA damage, causing cytokinesis arrest and apoptosis. *Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1517-1519.
- Kim D., Lee E. S., Oh K. T., Gao Z. G., Bae Y. H.: Doxorubicin loaded Polymeric Nanoparticulate Delivery System to overcome drug resistance in osteosarcoma. *BMC Cancer.* 2009, 9, 399.
- Kubik T., Bogunia-Kubik K., Sugisaka M.: Nanotechnology on duty in medical applications. *Curr Pharm Biotechnol.* 2005, 6, 17-33.
- Langer R., Tirrell D. A.: Designing materials for biology and medicine. *Nature.* 2004, 428(6982), 487-492.
- Liu P., Wang B., Li J., Qiao W.: Multi-anticancer drugs encapsulated in the micelle: A novel chemotherapy to cancer. *Medical Hypotheses* 2008, 71, 379-381.
- Luo Y., Bernshaw N. J., Lu Z. R., Kopeček J., Prestwich G. D.: Targeted Delivery of Doxorubicin by HPMA Copolymer-Hyaluronan Bioconjugates. *Pharmac. Res.* 2002, 19, 396-402.
- Maeda H., Wua J., Sawaa T., Matsumurab Y., Horic K.: Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J. Control. Release* 2000, 65, 271-284.
- Onuma K., Sato Y., Ogawara S., Shirasawa N., Kobayashi M., Yoshitake J., Yoshimura T., Iigo M., Fujii J., Okada F.: Nano-scaled particles of titanium dioxide convert benign mouse fibrosarcoma cells into aggressive tumor cells. *Am. J. Pathol.* 2009, 175, 2171-2183.
- Otsukaa H., Nagasaki Y., Kataokac K.: PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003, 55, 403-419.
- Paciotti G. F., Myer L., Weinreich D., Goia D., Pavel N., Mc Laughlin R. E., Tamarkin L.: Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Deliv.* 2004, 11, 169-183.
- Petrelli N. J., Winer E. P., Brahmer J., Dubey S., Smith S., Thomas C., Vahdat L. T., Obel J., Vogelzang N., Markman M., Sweetenham J. W., Pfister D., Kris M. G., Schuchter L. M., Sawaya R., Raghavan D., Ganz P. A., Kramer B.: Clinical Cancer Advances 2009: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 6052-6069.
- Prabaharan M., Grailler J. J., Pilla S., Steeber D. A., Gong S.: Gold nanoparticles with a monolayer of doxorubicin-conjugated amphiphilic block copolymer for tumor-targeted drug delivery. *Biomaterials.* 2009, 30, 6065-6075.
- Sajja H. K., East M. P., Mao H., Wang Y. A., Nie S., Yang L.: Development of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery and noninvasive imaging of therapeutic effect. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 2009, 6, 43-51.
- Sinha R., Kim G. J., Nie S., Shin D. M.: Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Mol. Cancer Ther.* 2006, 5, 1909-1917.
- Slepushkin V. A., Simões S., Dazin P., Newman M. S., Guo L. S., Pedrosa de Lima M. C., Düzgüneş N.: Sterically stabilized pH-sensitive liposomes. Intracellular delivery of aqueous contents and prolonged circulation in vivo. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 2382-2388.
- Shopczyński T., Góralczyk K., Czaja K., Struciński P., Hernik A., Korcz W., Ludwicki J. K.: Nanotechnology – possibilities and hazards. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.* 2009, 60, 101-111.
- Tanaka T., Decuzzi P., Cristofanilli M., Sakamoto J. H., Tasciotti E., Robertson F. M., Ferrari M.: Nanotechnology for breast cancer therapy. *Biomed. Micro-devices* 2009, 11, 49-63.
- Theveno P. T., Cho J., Wavhal D., Timmons R. B., Tang L.: Surface chemistry influences cancer killing effect of TiO_2 nanoparticles. 2008, 4, 226-236.
- Torchilin V. P.: Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005, 4, 145-160.
- Wang M. D., Shin D. M., Simons J. W., Nie S.: Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2007, 7, 833-837.
- Wang X., Yang L., Chen Z. G., Shin D. M.: Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. *CA Cancer J. Clin.* 2008, 58, 97-110.
- Wang Z., Chui W. K., Ho P. C.: Design of a multifunctional PLGA nanoparticulate drug delivery system: evaluation of its physicochemical properties and anticancer activity to malignant cancer cells. *Pharm. Res.* 2009, 26, 1162-1171.
- Wilczyński J. R., Kufelnicka M., Smolarz B., Nowińska A., Kulig A., Szpakowski M.: Czy gen MDR1 jest kluczem do skutecznej chemioterapii? *Ginekol. Pol.* 2006, 77, 476-484.
- Zhao Q. H., Zhang Y., Liu Y., Wang H. L., Shen Y. Y., Yang W. J., Wen L. P.: Anticancer effect of realgar nanoparticles on mouse melanoma skin cancer in vivo via transdermal drug delivery. *Med. Oncol.* 2009, 27, 203-212.

Adres autora: lek. wet. Katarzyna Zabielska, ul. Nowoursynowska 159, 02-276 Warszawa; e-mail: katarzyna_zabielska@sggw.pl