

The use of nanomedicine in cancer treatments

Ingrid-Vivien Rencz¹, Rédei Emőke-Margit², Emese Sipos²

¹GOLD T FARM Pharmacy, Satu Mare, Romania, ²George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Targu Mures

Abstract • Nanomedicine and nanotechnology rely on precision and autonomy. They are constructed from biocompatible and biodegradable materials. Nanorobots can be engineered via the layer-by-layer method, yielding spherical robots, or by the coating method, which produces asymmetrical forms. Autonomous fabrication techniques such as nanolithography or 3D printing can also be employed. Nanorobots typically consist of a protective shell, an internal drug payload, a propulsion mechanism, sensors for pH and temperature, and a wireless communication system. Drugs are embedded in nanovehicles. Nanocrystals are used when stability is required for oral administration. Liposomes allow the incorporation of multiple drugs into a single nanorobot. Solid lipid nanoparticles enable intravenous administration, while polymers can provide a sustained-release effect. The protective capsule can be made of carbon or silicone, shielding the system from environmental influences. Sensors detect fluctuations in pH or temperature. Propulsion is achieved via bloodstream flow and molecular motors powered by substrates such as glucose or hydrogen. There are five main types of nanorobots. Phagocytes are widely applied in medicine due to their drug-transporting capacity. Clotting cells demonstrate a coagulation efficiency up to eighty times greater than natural mechanisms. Chromatocytes represent a potential breakthrough in chromosome repair, opening novel avenues for treating genetic diseases. The earliest developments were nanotransporters, such as those based on iron oxide–chlorophyll conjugates and later rapamycin analogues. More advanced systems include DNA-origami nanorobots and biohybrids, the latter incorporating living cells such as macrophages. With the rapid advancement of artificial intelligence, the combination of AI with nanotechnology promises transformative progress in the future of cancer therapy.

Keywords • nanotechnology, robots, cancer, target, biocompatibility

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0014

Bulletin of Medical Sciences 2024, 97(2): 157–183

1. Introduction

It is estimated that 25% of the U.S. population will be diagnosed with cancer during their lifetime, corresponding to approximately 1.6 million new cases annually. In most cases, chemotherapeutic agents achieve only tumour regression or suppression and are associated with complications due to their inhibition of tumour angiogenesis. The clinical course and prognosis

of tumours vary significantly, contributing to a 5-year survival rate of just 68% among patients, making cancer the second leading cause of death after cardiovascular diseases [1–3].

The integration of nanotechnology with cancer therapy, while relatively recent, already demonstrates significant promise. Nanotechnology is inherently interdisciplinary, drawing upon pharmaceutical sciences, engineering, colloid science, applied physics, and supramolecular chemistry [4].

The first innovations were nanotransporters, which, although not true nanorobots, achieved remarkable results. Their design was inspired by nature, utilizing polysaccharides derived from the bark of the Chinese gum tree and naturally occurring gold nanoparticles. Synthetic polymers were also employed, such as poly(l-lactic-co-glycolic acid) (PLGA), noted for its excellent

Corresponding author

Rédei Emőke-Margit

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology of Targu Mures
Gheorghe Marinescu street, 38.

Targu Mures, jud. Mures,

540142, Romania

emoke.redei@umfst.ro

biocompatibility, biodegradability, and ability to enable sustained release of active substances.

Nanorobots represent more sophisticated systems built upon nanoparticle technology. Their cores contain nanogram-scale quantities of active substances approved by the U.S. *Food and Drug Administration* (FDA). To date, 13 such drugs have been approved, primarily monoclonal antibodies including pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, and avelumab. For functionality, nanorobots require a propulsion system and an energy source, both protected by an external capsule against hostile conditions in the bloodstream. Many are also equipped with sensors to detect pressure changes, light, pH shifts, and oxygen levels, as well as remote communication devices that transmit data from the tumour site to a central “controller,” where it is processed into graphical outputs [5].

Historically, cancer therapies have relied predominantly on orally administered drugs and radiotherapy. Nanorobots, though not without limitations, now offer a more precise and effective alternative, with improved treatment adherence.

The purpose of this paper is to present recent advances in nanotechnology as applied to cancer therapy. Nanorobots, with their wide range of nanoscale forms and functions, represent a promising frontier in oncology, with several applications already progressing to in vivo testing.

2. Construction and Types of Nanorobots

2.1. Components of Nanorobots

The fundamental objectives of nanorobots in medicine are autonomy and precision, thereby enhancing the effectiveness of medical interventions. Achieving this requires precise control through adjustable parameters, ensuring optimal compatibility with the human body. Fabrication techniques include the layer-by-layer method (yielding spherical nanorobots), the coating method (producing asymmetrical structures), and automated approaches such as 3D printing or nanolithography [6]. Their morphology depends on therapeutic purpose, site of action, and local environmental factors. Essential components include the outer capsule, energy source, therapeutic payload (drug, gene, recognition molecule), sensors, propulsion system, and remote communicator [7,8].

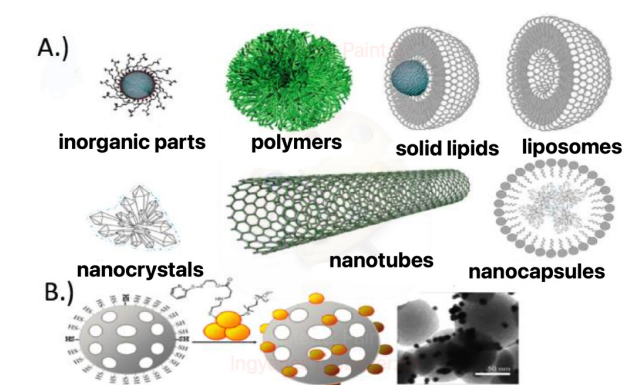


Figure 2.1.1. Nanoparticles in clinical applications (A) and a schematic illustration of the doxorubicin–silver–silica gel nanoparticle, electron microscopy image (B) [8]

A critical consideration is biocompatibility and biodegradability with the host organism, which prevent tissue damage. Materials must be safe, flexible, and reshapable in 3D to extend circulation time as long as possible, thereby reducing the amount of active ingredient embedded in them. Their goal is self-degradation without losing structural integrity before taking effect: nanorobots bearing sulphhydryl groups or metal atoms on their surface can react with “corona” proteins, which immediately envelop them upon entry into the bloodstream. As a result, the robots undergo changes in size, charge, and stability, thereby affecting their transport, pharmacokinetics, and pharmacodynamics within the circulatory system. The vascular–endothelial interface is the first barrier they encounter during in vivo transport; thereafter, they must be separated via endocytosis, otherwise they risk being engulfed by lysosomes. To prevent this, the use of polyethylene glycol (PEG), liposomal, or albumin coatings has become widespread [9–13].

The *therapeutic payload* consists of nanogram-scale amounts of active substance. As of 2022, FDA-approved drugs suitable for incorporation include pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, paclitaxel, docetaxel, cytarabine, and doxorubicin, many of which are products of recombinant DNA technology. Early examples include Eligard®, containing luteinizing hormone–releasing hormone, used in prostate cancer via negative feedback, and Nanotherm® (2010), which delivers iron oxide nanoparticles activated by external electromagnetic fields to induce hyperthermia in cancerous tissue [6,12,14].

These substances are encapsulated within nanovehicles, which may include polymers, solid lipids, liposomes, nanogels, nanoemulsions (e.g., Tween 20 and

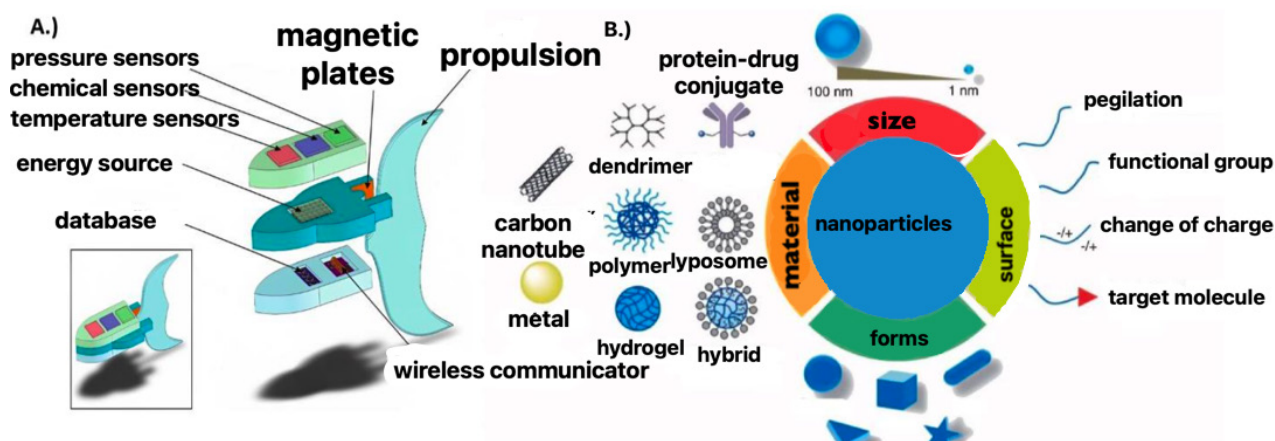


Figure 2.1.2. Components of nanorobots (A) and the raw materials used (B) [6,9]

propylene glycol), dendrimers, nanofibers, micelles (e.g., chitosan conjugates), nanocrystals, viral capsids, carbon nanotubes, or nanocapsules. Commonly used vehicles in oncology include DNA origami structures and inorganic carriers such as silver, iron oxide, silica gel, and quantum dots (**Figure 2.1.1**) [6,8,15].

To facilitate *oral administration*, the use of nanocrystals has been approved for active substances such as paclitaxel, cyclosporine, busulfan and even camptothecin, either locally or intravenously. These crystals are highly resistant, but at the same time facilitate dissolution and enable high concentrations of active ingredients to be achieved. Their key property is rapid dissolution in water. [8].

Liposomes (30 nm to several micrometres) are colloidal systems composed of phospholipid bilayers such as phosphatidylcholine or phosphatidylethanolamine, with lipophilic nature. Their hydrophilic cores and hydrophobic bilayers allow dual encapsulation of both hydrophilic and lipophilic drugs. Despite their efficient tumour penetration, liposomes may be sequestered by endothelial barriers, which can be circumvented through modulation of the reticuloendothelial system. Liposomal formulations are under Phase III clinical evaluation for liver, pancreatic, and breast cancers [6, 15].

Solid lipid nanoparticles enable active, passive, and co-transport across biological barriers, though these nanoparticles primarily encapsulate lipophilic drugs such as etoposide, hydroxytamoxifen, or paclitaxel. Their high permeability makes them well suited for intravenous administration. Additionally, they inhibit P-glycoprotein, enhancing therapeutic efficacy and offering utility in diagnostic and gene therapy applications [8, 9, 15].

Polymeric nanocarriers offer excellent durability and controlled drug release (e.g., gemcitabine, anthracyclines, irinotecan). These sustained-release systems are synthesized from materials such as polyorthoesters, polyphosphazenes, polyesters, or polyacryloacrylates, and can be surface-modified with ligands like folic acid or hyaluronic acid to enhance targeted delivery. Amphiphilic polymers are particularly useful for evading immune clearance [8, 15].

The *outer capsule* protects nanorobots from environmental influences such as pH variation. Typically constructed from carbon allotropes (e.g., diamond, fullerene) or silicone, it provides structural stability and biocompatibility. Smooth, spherical capsules reduce friction and tissue damage, whereas rough, irregular surfaces improve adhesion to tumour cells [5, 13].

Sensors are indispensable for detecting environmental changes, including temperature, pH shifts, or hypoxia (**Figure 2.1.2**). These may be electromagnetic (ultrasound), thermal, biological, optical, chemical, or mechanical (pressure) in nature. Most are surface-bound, though some are integrated beneath the capsule [6–8].

Some nanorobots employ auxiliary components such as *lasers* or *electrodes*. Lasers can ablate malignant tissue, while electrodes generate heat via electrical current to induce apoptosis. The *energy source* is equally crucial, powering both locomotion and drug release. The bloodstream serves as the primary transport medium, facilitating delivery to tumour microenvironments. Nanorobots often exhibit Brownian-like motion, as the host immune system perceives them as foreign bodies and mounts defensive responses. Energy sources can be physical (e.g. exogenous: rotating, oscillating, or gradient magnetic

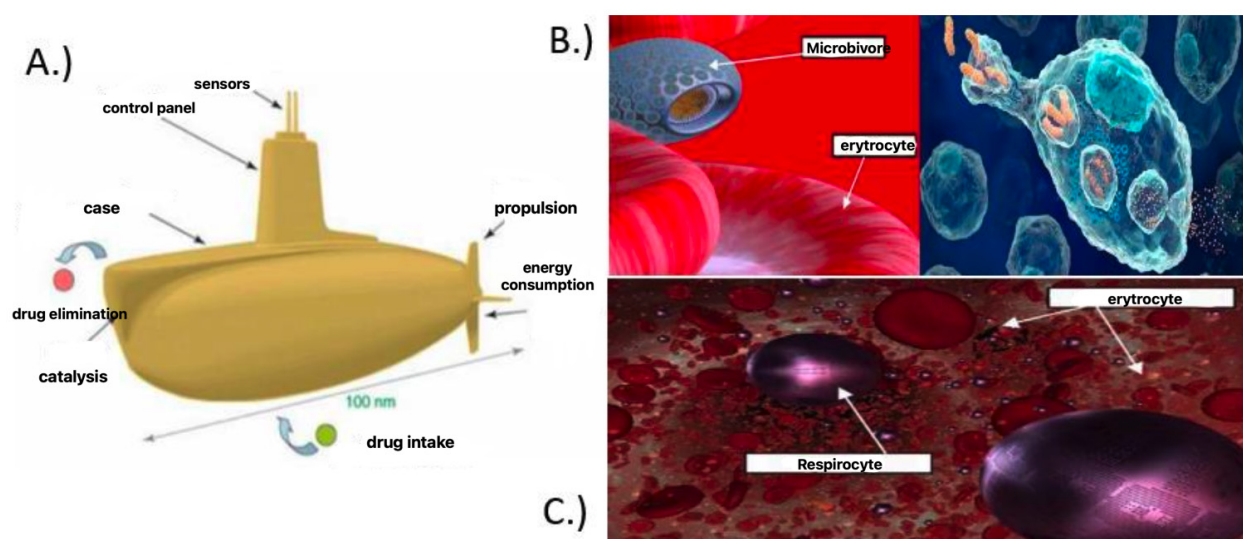


Figure 2.2.1. The most common nanorobots: pharmacyte (A), microbivore (B), respirocyte (C) [13,17]

fields, light, ultrasound, heat,), sensitive to external/internal influences, chemical (e.g. endogenous: glucose, urea), self-propelled and biological (e.g., bacterial fragments, spermatozoa, enzymes such as urease or catalase, contractile proteins such as cardiomyocytes, or actin-myosin) [6, 8, 10, 11].

Only the more advanced nanorobots contain a remote communicator, which may take the form of an antenna, remote control unit, or microcamera, thereby enabling communication between the nanorobots and external apparatuses. Communication can occur remotely—via wireless signals, electromagnetic waves, or physical connections. The mode and intensity of communication depend on the intended medical application. For example, if the robot is used in imaging research, the remote communicator must function as a microcamera, allowing specialists to obtain high-resolution, real-time images of cancerous tissue. In most clinical applications, however, nanorobots are employed for drug delivery. In such cases, particularly in the presence of metastases where multiple nanorobots are deployed simultaneously, inter-robot communication via antennae becomes indispensable [6].

For effective movement, the *motor* is a crucial component, as it converts energy into motion. Motors may take the form of gas pumps that transform gas into rotational energy, or bacterial cells functioning as biological engines. Other designs may exploit hydrogen-consuming cells, harnessing hydrogen derived from metabolic processes, or may incorporate mesoporous carbon nanomotors. In practice, active and passive energy sources are distin-

guished. Most nanorobots employ active energy sources, enabling them to operate with Near-Infrared (NIR) light, ultrasound, metals, hydrogen peroxide, or magnetic fields. Ideally, the energy source remains continuously active, generating power to overcome tissue drag forces. These include Brownian motion—random, chaotic particle movement—or fluid dynamic factors expressed by the Reynolds number, which differentiates between laminar flow (at low values) and turbulent flow (at high values). Some nanorobots lack an active energy source, relying instead on passive mechanisms such as diffusion or convection. While the efficiency of passive systems is modest compared with active sources, they offer advantages in controllability and achieve a more uniform distribution of the therapeutic payload [6, 8, 11, 12].

2.2. Types of Nanorobots

Based on their applications, nanorobots can be classified into five groups: *pharmacytes*, *respirocytes*, *microbivores*, *clottocytes*, and *microchips* (Figure 2.2.1) [6].

In medical practice, pharmacytes are the most extensively utilized. These nanorobots, with a diameter of 1–2 μm , are capable of carrying up to 1 μm^3 of active substance within their internal storage space. For precision targeting, they are equipped with pumps, chemotactic sensors, and indicators. They can extract oxygen from the bloodstream, gastric secretions, or cytoplasm. Upon completing their programmed task, they can be efficiently removed from the body or even recycled using a nanocentrifuge [6, 13, 16].

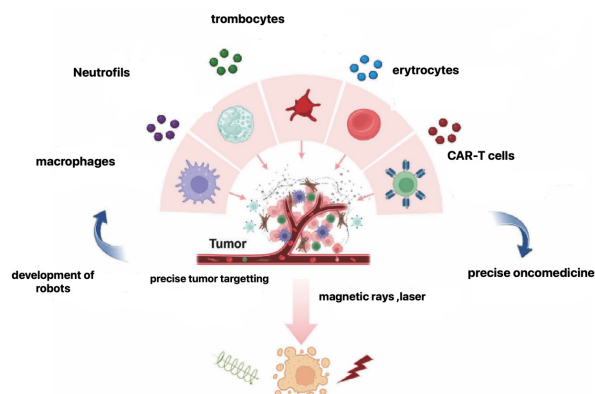


Figure 2.2.2. Schematic representation of living-cell-based nanoparticles [18]

Their primary function is targeted oncotherapy. This research direction has also led to the development of nanoparticles incorporating live cells (Figure 2.2.2) [18].

Breast cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality among women, with approximately 2.3 million new cases annually. Early diagnosis is closely correlated with survival outcomes. Treatment is complex, typically involving surgery, chemotherapy, radiation, hormonal therapy, and targeted therapies. For therapy to be considered successful, both the primary tumour and metastatic lesions must be eradicated. While hyperthermia has been attempted in the past, current research has increasingly focused on photothermal therapy. This approach uses Near-Infrared Radiation (NIR) to heat and selectively destroy tumour tissue. Photothermal therapy not only reduces tumour resistance but also allows for combination treatments. Commonly used photothermal agents include gold nanoparticles, carbon- and graphite-based nanomaterials, and organic molecules such as porphyrins, phthalocyanines, cyanines, and croconaines. Other options include organic dyes such as indocyanine green (ICG) and copper sulfide. Despite their advantages, limitations such as poor tissue penetration, uneven accumulation, and limited compatibility with some agents exist [18, 19].

The cancer cell membrane (CCM) is composed of a phospholipid bilayer embedded with various intrinsic proteins, which serve as markers for recognition. This structural property has inspired the application of combined *photothermal and photodynamic therapy* for breast cancer, as their synergistic action helps prevent tumour recurrence and metastasis. A recent development is photothermal–chlorophyll therapy. Chlorophyll, a natural

plant pigment, functions effectively as a photosensitizer; which upon light activation initiates photothermal reactions and generates reactive oxygen species. Although chlorophyll has a hydrophobic surface, it demonstrates high biocompatibility when embedded in nanoliposome complexes or polymer-based nanoparticles. This knowledge led to the creation of high-precision, multi-modal therapies using **self-assembling Iron (III)–tannic acid (FeTA) complexes** (Figure 2.2.4/B). The complexes are stabilized by chlorophyll-rich lipid layers, extracted for instance with petroleum ether from spinach leaves (*Spinacia oleracea*). Surrounding these with 4T1 cancer cells enabled the nanoparticles to mimic the tumour microenvironment, suppressing secondary tumour formation and metastasis (Figure 2.2.4/ A). The chlorophyll

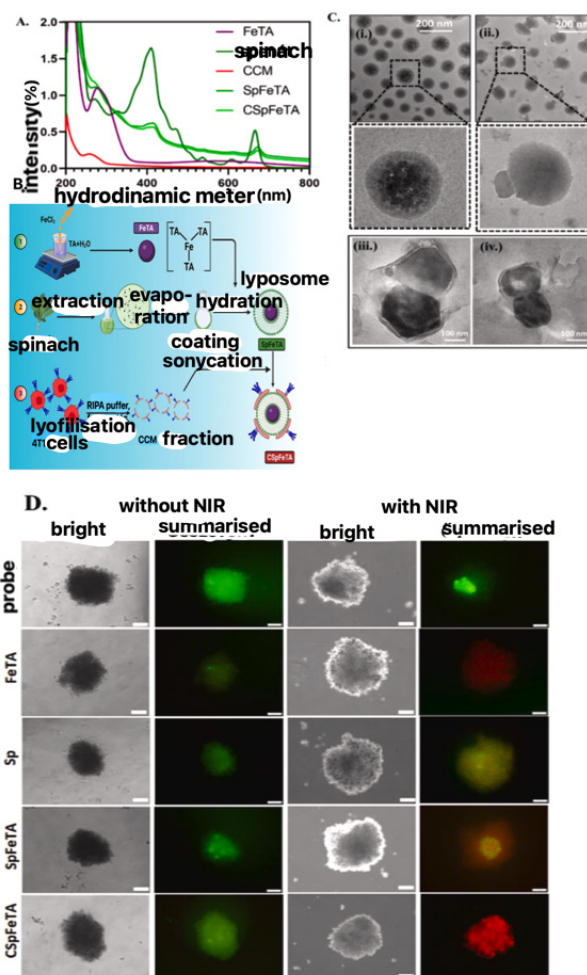


Figure 2.2.4. Various UV–VIS absorbance spectra during the formation of photothermal nanoparticles (A), schematic formation of the nanoparticle (B), and mushroom-like structure visualized by TEM microscopy (C) [20]

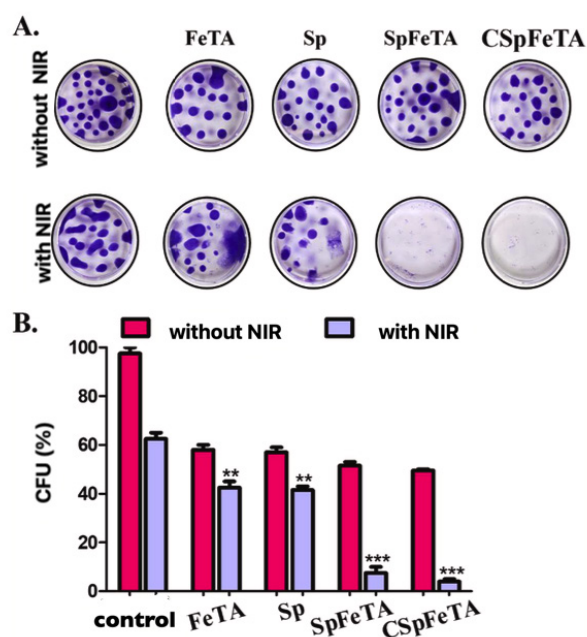


Figure 2.2.3. Illustration of cloning experiments with and without laser (A), and their graphical representation (B) [20]

layer ensures excellent biocompatibility, biodegradability, and both *in vitro* and *in vivo* monitoring through red fluorescence emission. FeTA complexes act as photothermal transducers in the NIR spectrum, resisting pH-dependent degradation within the tumour microenvironment, while keeping the active ingredient intact. However, initial approaches yielded insufficient delivery of active substance to the tumour surface. This was overcome by fusing FeTA nanoparticles with biomimetic liposomes, thereby preventing premature degradation and enhancing hyperthermia efficiency in target cells. Once inside the body, these nanoparticles adopt a mushroom-like morphology (Figure 2.2.4/ C), improving the therapeutic index of anti-cancer drugs. Furthermore, their design allows the incorporation of multiple therapeutic agents, reducing resistance. Figure 2.2.4/ D highlights the importance of NIR in enhancing treatment efficacy. A cloning assay with and without laser exposure demonstrated a marked reduction in colony-forming units (CFUs) following treatment (Figure 2.2.3) [18–20].

Rapamycin analogues have also been explored in breast cancer therapy. Rapamycin and its analogues have clinically proven stability and tolerability among patients in phase I clinical trials, as they are fungicidal macrolides. Rapamycin first isolated from *Streptomyces hygroscopicus*

in the 1970s, was originally used as an immunosuppressant. It binds to the immunophilin FK-506 protein, forming a complex that inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR treceptor). Since mTOR is a central regulator of eukaryotic cell growth and proliferation, its inhibition prevents phosphorylation events, inducing G1-phase arrest or p53-independent apoptosis (Figure 2.2.5). In breast cancer, this pathway is often activated by receptors such as IGFR and HER2, making mTOR inhibition an attractive therapeutic strategy [21].

However, rapamycin itself has poor water solubility, limited tumour selectivity, and low biocompatibility, thus to overcome these drawbacks, rapamycin has been encapsulated in nanoparticles. Although only a small amount enters the particles, it is certain that it will be released in the right place and in the right amount. This was achieved by embedding them in an oil/water emulsion of PLA (poly(lactic acid)) and PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)), both approved by the Food and Drug Administration (FDA), as these are not only biocompatible with the human body, but also biodegradable. In this manner, $160 \pm 5.8 \mu\text{g}$ drug was successfully loaded into nanoparticles. Cellular uptake was monitored using 6-coumarin fluorescent dyes (Figure 2.2.6). Targeting specificity is achieved through peripheral ligands, including antibodies, growth factors, transferrin, cytokines, folate, or low-density lipoprotein (LDL). Once bound, nanoparticles either remain on the cell surface or are internalized via endocytosis. Because EGFR is overexpressed in 14–91% of breast cancers and is associated with malignancy and poor prognosis, researchers developed EGFR–rapamycin conjugates. This strategy minimizes damage to healthy cells while selectively targeting malignant ones. Approximately $18 \pm 0.2\%$ of rapamycin was released within 24 hours, and $50.03 \pm 3.3\%$ within 15 days, achieving an initial burst release followed by a sustained effect. Figure 2.2.6 illustrates intracellular uptake, where EGFR–rapamycin nanoparticles show maximum fluorescence intensity, indicating superior internalization compared with either plain scaffolds or dye alone. Uptake was proportional to both incubation time and fluorescence intensity [21, 22].

Beyond breast cancer, lung cancer—particularly non-small cell lung cancer (NSCLC)—accounts for approximately 80% of lung cancer mortality. Over the past two decades, EGFR- and tyrosine kinase inhibitors such as erlotinib and gefitinib have provided valuable therapeutic options, especially for EGFR-resistant NSCLC.

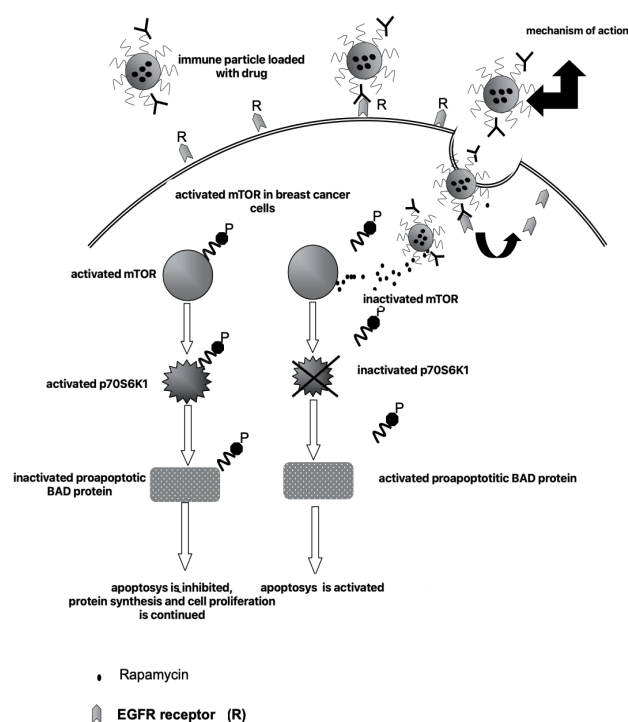


Figure 2.2.5. Schematic representation of rapamycin-induced apoptosis [21]

Embedding these agents in Nano-Drug Delivery Systems (NDDS) enables not only controlled and targeted therapy but also combined diagnostic (theranostic) applications. Erlotinib has received particular attention when incorporated into chitosan-based carriers, as this allows for subtype recognition and differentiation between erlotinib-sensitive and resistant NSCLC forms. This research led to the development of the **ELIG liposomal nano-transporter**, which combines ioversol (IOV) and indocyanine green (ICG) within a liposome. The liposomal interior is stabilized by a quaternary amine–chitosan scaffold anchoring erlotinib to the membrane. This modification enhances solubility, bioavailability, and cellular uptake of the erlotinib–chitosan–liposome complex. As shown in **Figure 2.2.7**, erlotinib molecules guide the ioversol and indocyanine green toward erlotinib-sensitive NSCLC cells, while also monitoring resistance status during treatment. When combined with photodynamic therapy, a synergistic therapeutic effect is achieved [20, 22].

The synthesis of ELIG is based on phosphatidylcholine and cholesterol (**Figure 2.2.7**). These are mixed with copper sulfate, alcohol, acetic acid, acetone, chloroform, and dimethylformamide to form the nanotransporter. In the thin-film hydration method, phosphatidylcho-

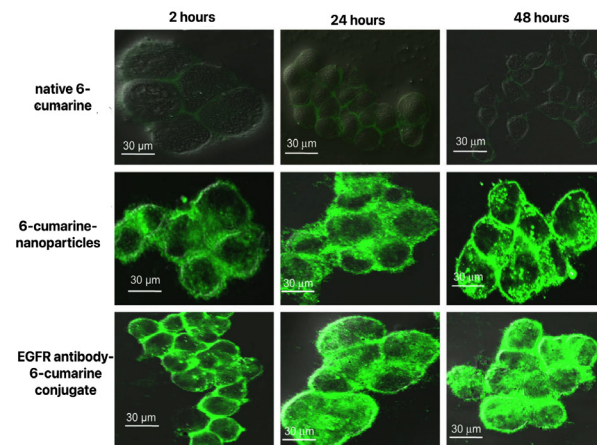


Figure 2.2.6. Quantitative intracellular uptake of different nanoparticles [21]

line and cholesterol are dissolved in chloroform within a rotary flask, dried into a thin film under vacuum until the inorganic solvent evaporated, and hydrated with ioversol and indocyanine green. The mixture is then extruded through a 0.45 µm polycarbonate membrane to control particle size, after which the liposomes are fused with a chitosan-based film at room temperature. Additional reagents include copper sulfate, alcohol, acetic acid, acetone, chloroform, and dimethylformamide [23, 24].

The efficacy of ELIG in overcoming EGFR resistance was evaluated using P1–P8 cell lines with varying levels of erlotinib resistance. PC-9 cells were pretreated with different erlotinib concentrations. Cytotoxicity was assessed using the MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay. Results confirmed that ELIG reduced resistance with increasing erlotinib concentration, though P8 cells demonstrated the highest resistance. Confocal microscopy clearly revealed intracellular localization of ELIG (**Figure 2.2.8**). Compared with simple Hoechst or LysoTracker Green staining, ELIG-treated PC-9 cells displayed strong colocalization signals, with nuclei stained and overlapping red-green fluorescence producing a yellow emission. This confirmed efficient internalization of ELIG nanoparticles into the resistant NSCLC cells [20–24].

Since nanotechnology as a whole is rooted in biomimetics, researchers have sought to incorporate as many elements from nature as possible. One example is *Eucommia ulmoides* (the Chinese rubber tree), which has been used in China for nearly 2000 years as a natural muscle stimulant, antihypertensive agent, liver regenerator, and even for stress relief. Research has shown that its poly-

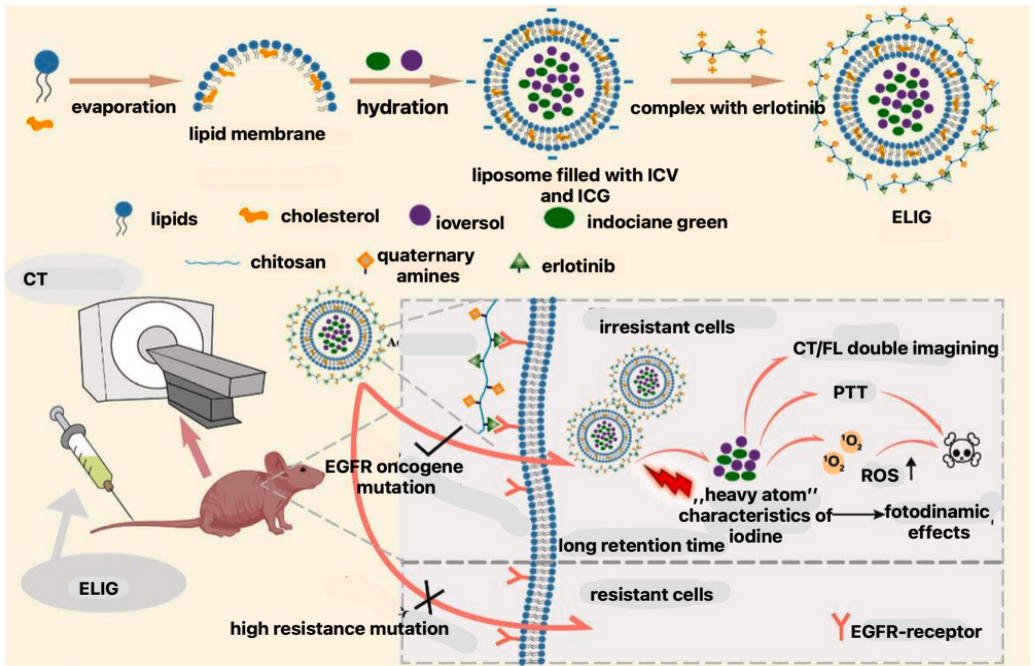


Figure 2.2.7. Design of ELIG and the synergistic effect [23]

saccharides act as immune system stimulants, regulating macrophage-mediated immunity and thereby exerting an anti-inflammatory effect. Subsequently, researchers fused these polysaccharides with the ovalbumin antigen (OVA), which produced an even more pronounced effect on macrophage phagocytosis, T-lymphocyte acti-

vation, and dendritic cell maturation. Only recently have synthetic biodegradable polymer-based materials gained wider use, including poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), which has an excellent profile in terms of both biocompatibility and safety, leading the FDA to recognise it as a superior carrier molecule as early as 1970. However,

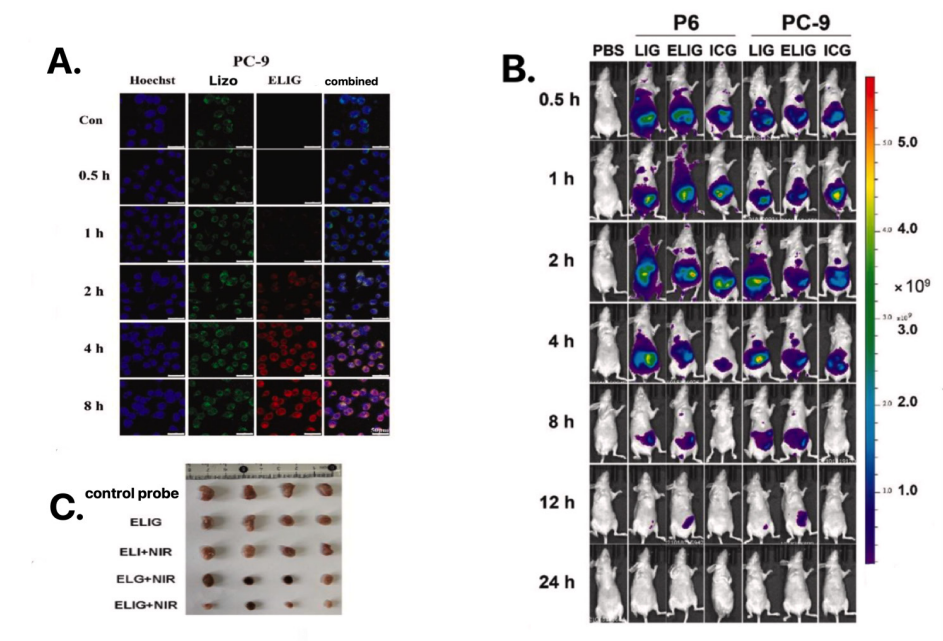


Figure 2.2.8. Detection of PC-9 cells with Hoechst blue and Lyso green (A), ELIG distribution in NSCLC mice (B), and in vivo antitumor effect comparison between photothermal-ELIG and control (C) [23]

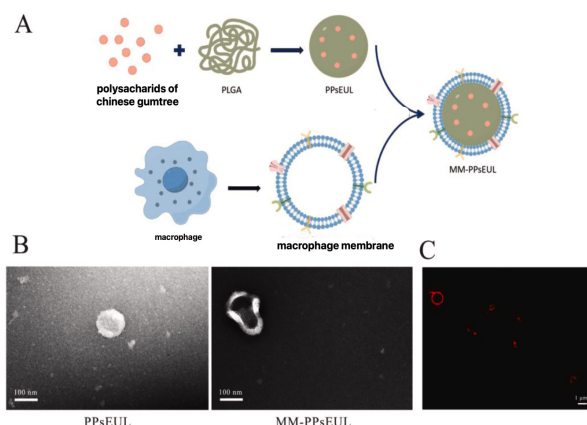


Figure 2.2.9. Schematic representation of MM-PPsEUL (A) and their transmission electron microscopy images (B) [25]

synthetic nanoparticles are often poorly recognised by the body, which can contribute to their elimination as “foreign” elements. Nowadays, this issue is addressed by coating nanoparticle surfaces with cell membranes, camouflaging them to increase circulation time, reduce immune recognition and clearance, and facilitate targeting of specific tissues and organs. Macrophages, as key effector cells and professional antigen-presenting cells, play a central role in initiating both innate and adaptive immune responses, being crucial in antigen transmis-

sion, cell differentiation, and tumourigenesis [24, 25].

Building on this concept, researchers developed a biomimetic **polysaccharide nanoparticle coated with a macrophage membrane** (MM-PsEUL). This construct contained polysaccharides extracted from the leaves of the Chinese rubber tree as a scaffold to enable sustained release of the active compound. The polysaccharide was prepared using a water-in-oil-in-water emulsion method. Briefly, a colostrum solution was created when the aqueous polysaccharide solution was emulsified with a PLGA–ethyl acetate oil phase. A second dose of colostrum was then added to the outer aqueous phase to form a double emulsion. Finally, the polysaccharide and MM were combined in a 2:1 ratio using a liposomal extruder to yield the MM-PsEUL (Figure 2.2.9) [25, 26].

The primary focus of biomedicine has been the development of bio-based materials. These serve not only as imaging and sensing components but also as delivery systems for active substances. A key example is alginate, a marine-derived polysaccharide. Due to its natural origin, alginate is both environmentally safe and biocompatible. It can be chemically loaded with diverse compounds, forms chelates with Fe^{3+} , Cu^{2+} , and Ca^{2+} ions, and exhibits mucoadhesive properties. Its main drawback, however, is instability at high pH, which causes rapid degradation and premature drug release. To overcome this, alginate has been combined with synthetic copolymers.

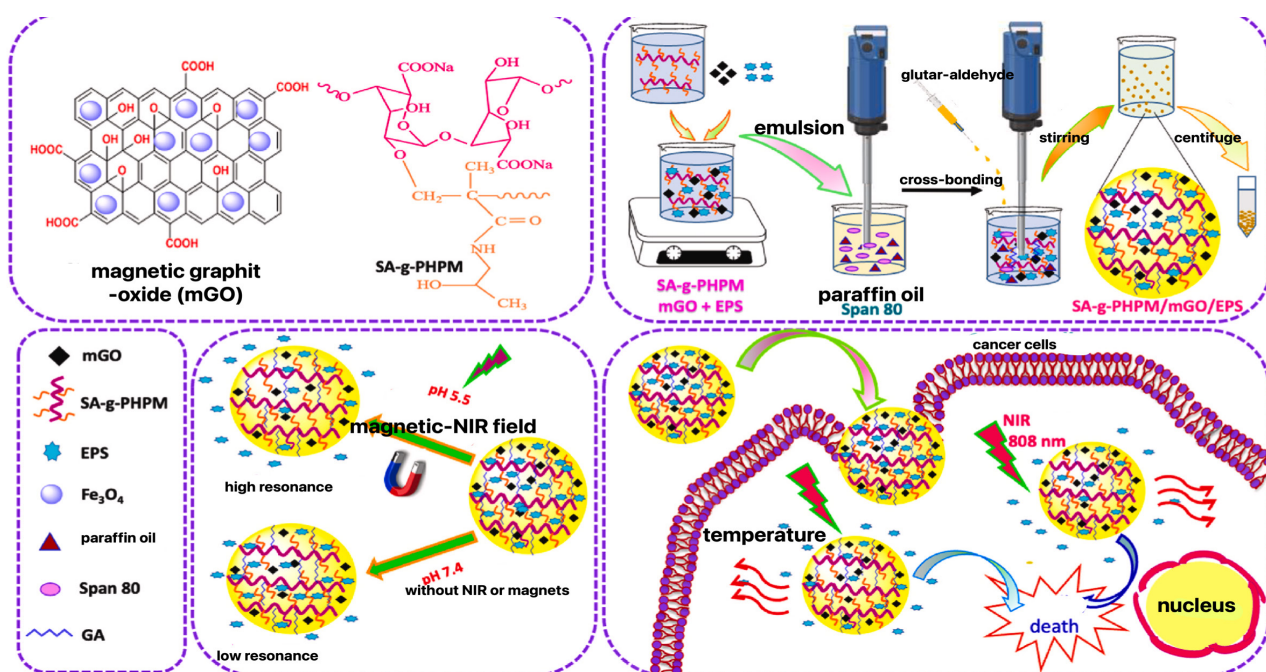


Figure 2.2.10. Alginate-based graphite oxide nanocarrier and its photothermal application [27]

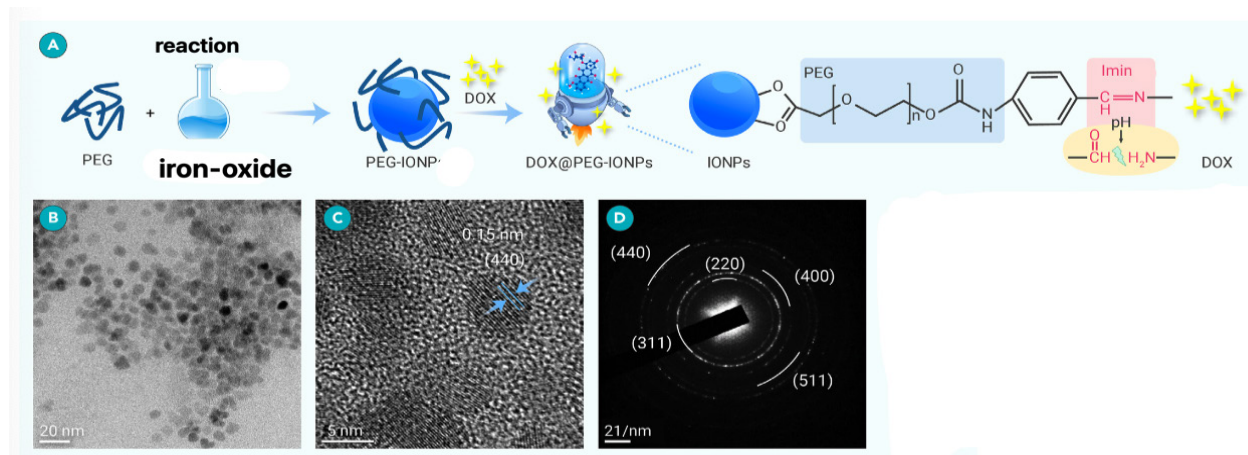


Figure 2.2.11. MDN synthesis (A) and TEM microscopy images (B–D) [29]

The most effective has proven to be poly(2-hydroxypropyl methacrylate) (PHPM), which excels in terms of biocompatibility, hydrophilicity, and pH responsiveness. Notably, PHPM enhances the feasibility of oral administration, accelerates gel formation, and stabilises the alginate matrix, thereby enabling pH-dependent drug delivery [27].

Over the past decade, graphene oxide has attracted considerable attention. Its hexagonal structure allows bonding through hydroxyl, epoxy, and carboxyl groups. These functional groups enhance hydrophilicity, improve interactions between the surface and drug molecules, and facilitate drug attachment. When combined with a magnetic field, graphene oxide exhibits superparamagnetic properties and colloidal stability. Furthermore, integration with photothermal therapy has markedly increased the efficiency of tumour eradication. The **SA-g-PHPM/mGO/EPS nanocarrier**, loaded with etoposide as the active agent, operates via a stimulus-sensitive mechanism. The alginate biopolymer was synthesised from poly(2-hydroxypropyl methacrylamide) using microwave assistance, while the magnetic graphene oxide (mGO) nanostructure was developed with three distinct GO/iron oxide (III) combinations as photothermal agents. The final nanocarrier was assembled using an emulsion technique (**Figure 2.2.10**) [27, 28].

Nanoparticles have since advanced into the development of nanorobots, among which magnetically propelled systems have gained the most traction. Their iron oxide nanoparticle (IONP) propellants are suitable for a wide range of active compounds while maintaining biocompatibility. By exploiting external magnetic fields, these nanorobots can be precisely guided. The system requires

four magnetic sources and a 3D magnetic manipulation platform (MMP), capable of instantly detecting nanorobot error codes within a 20 mm range. **Magnetically driven nanorobots (MDNs)** have been produced via one-step synthesis using a water-in-oil emulsion (**Figure 2.2.11 A**) [29, 30].

Doxorubicin was attached to the nanorobot surface through an imine bond, which preserved its solubility and enabled gram-scale drug loading. However, *in vivo*

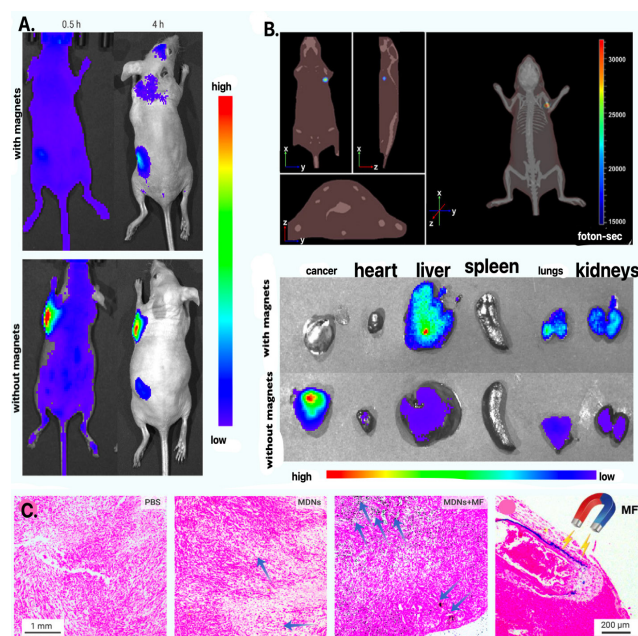


Figure 2.2.12. Biodistribution of MDN, 3D images 4 hours post-injection and fluorescent images of isolated organs (A); tumor cells stained with Prussian blue, with arrows indicating iron accumulation (C) [29]

Table 3.1. Advantages and Disadvantages

Advantages	Disadvantages	Emerging Problems	References
Theranostics (= diagnosis and treatment)	Complex structure	Biodegradability	[5]
Size: 50–100 nm	High costs	Direction/Control	[6]
Precision; no effect on healthy cells	Low velocity in certain media	Interaction with cells	[6]
Destruction of hard-to-reach cells	In vivo errors	Safety	[6]
Drug transport and scheduled release	Accumulation/Build-up	Passage through the blood–brain barrier	[9]
Proteasome sensors	Viruses as delivery vehicles	Hypoxia	[9]
Automated manufacturing technology	Industrial-scale difficulties	Application problems	[13]
Non-invasive therapy, reduced post-operative care	Some induce cytokine storms	Insufficient drug quantity delivered or released	[17]

magnetic propulsion remains challenging due to blood flow dynamics and biological barriers. Consequently, magnetic drug delivery was tested in mice inoculated with 4T1 tumour cells. Following tail-vein injection of doxorubicin-loaded MDNs (12.4 mg/kg/DOX), drug distribution was tracked using fluorescence (Figure 2.2.12). The results showed that the polyethylene glycol (PEG) coating extended doxorubicin circulation in the bloodstream for up to 30 minutes post-injection. Although many nanorobots initially accumulated in tumour regions, after 4 hours they were detected only at the level of kidneys [29–32].

3. Advantages and Disadvantages of Nanotechnology

As Table 3.1 clearly shows, nanotechnology brings with it a wide range of advantages and disadvantages, though the balance strongly favours the benefits. The main challenge lies in crossing biological membranes and translating results from *in vitro* to *in vivo* conditions. In some cases, excellent outcomes have already been achieved [6].

4. The Fusion of Nanotechnology and Artificial Intelligence (AI)

The integration of biology and medicine has moved to the forefront in the fight against cancer, making anti-cancer therapy increasingly personalised. Personalisation plays

a key role in reducing drug toxicity, and this is precisely where artificial intelligence (AI) proves invaluable.

AI, a branch of computer science, performs complex tasks usually associated with human intelligence, but executed by computational systems. AI algorithms support the design of drug formulations that improve the delivery and release of active substances to target cells. The combined application of AI and nanotechnology enables selective treatment by predicting the fate of nanorobots in the body, anticipating potential problems, and thus enhancing clinical outcomes (Figure 4.1/A). In parallel, researchers are developing nanostructures capable of binding to multiple receptors [33, 34].

Certain nanostructures, particularly those incorporating biosensors, cannot function autonomously and therefore require AI integration. Artificial neural networks (ANNs) have been introduced to fulfil this role, serving as biosensors and transducers that aid in tumour cell recognition and the delivery of cytotoxic drugs. AI also assists in mapping overexpressed tumour markers identified by biosensors [33].

Patient heterogeneity presents another challenge to therapeutic effectiveness, underscoring the importance of personalised treatments. Each individual possesses a unique molecular profile, recorded within the OMICS system, which includes genomic, epigenomic, transcriptomic, proteomic, and microbiome characteristics. These can be studied through DNA sequencing, whose speed and accuracy have been significantly advanced by nanotechnology, particularly with the advent of single-molecule sequencing, which provides the most reliable results [34, 35].

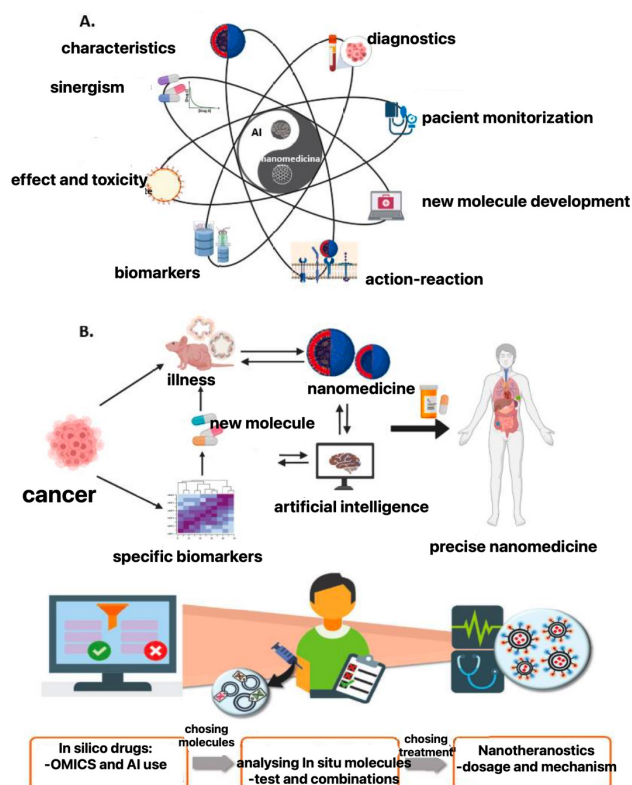


Figure 4.1. Integration of artificial intelligence into anticancer therapy (A) and the emergence of precision nanomedicine (B) [33]

One notable AI platform is the **Quadratic Phenotype Optimisation Platform (QPOP)**, which supports combination therapy in cases of bortezomib resistance in multiple myeloma. QPOP analyses and compares 114 FDA-approved cytotoxic compounds, including dexamethasone and melphalan (**Figure 4.1/B**). The platform not only identifies the most effective drug pairings (e.g., decitabine + mitomycin C) but also optimises their dosing ratios. This demonstrates that AI-driven nanomedicine represents a rapidly evolving field with countless possibilities for cancer therapy [33–37].

5. Conclusions

Nanotechnology bridges two key scientific domains—medicine and technology—uniting their strengths against cancer, the “disease of the century”. Thanks to their unique properties (biocompatibility, precision targeting, reduced side effects, faster recovery, and improved patient compliance), nanostructures such as nanocarriers and nanorobots are reshaping therapeutic strategies.

The majority of studies suggest that nanomedicine offers more advantages than disadvantages. Among the most important is the detection of different tumour-specific biomarkers, which can be efficiently analysed through biomedical imaging combined with automated, non-invasive technology—reducing the need for extensive post-treatment care.

Another major advantage is size (50–100 nm), which confers stability to nanostructures, facilitates accurate delivery of active compounds, improves release rate and yield, and even enables passage across the blood–brain barrier—ultimately increasing bioavailability. Although nanostructures are especially valuable for targeting hard-to-reach sites, it must be acknowledged that malfunctions remain possible. Additional disadvantages include high manufacturing costs, the need for advanced industrial machinery (e.g., 3D printers), and limited efficiency in low Reynolds number media. Some electronic nanostructures may interact with medical devices, while others accumulate in certain tumours (e.g., glioblastoma).

The ultimate goal in nanostructure development is to prevent tumour recurrence. Importantly, applications extend well beyond oncology, with promising uses in the removal of atherosclerotic plaques, dentistry, *Helicobacter pylori* treatment, and blood glucose regulation. The future may be promising, but constant improvement and development are necessary in order to increase efficiency and safety.

In conclusion, nanomedicine provides a wide array of advantages and applications in targeted cancer therapy—spanning both diagnostics and treatment—while offering new perspectives that continue to expand with ongoing scientific progress.

List of Abbreviations

- FDA = U.S. Food and Drug Administration
- PEG = Polyethylene glycol
- CCM = Cancer cell membrane
- CFU = Colony-forming units
- NIR = Near-infrared
- TEM = Transmission electron microscope
- UV-VIS = Ultraviolet–visible range
- mTOR = Mammalian target of rapamycin
- PLA = Polylactic acid
- PLGA = Polylactic-co-glycolic acid
- NSCLC = Non-small cell lung cancer
- EGFR = Epidermal growth factor receptor

- DOX = Doxorubicin
- AI = Artificial intelligence

References

- Karen W, Carinda F, Rajan R – Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology, Seventh Edition, Wolters Kluwer, Denmark, 2019, 454-478.
- Wang C, Xu J, Zhang Y, Nie G – Emerging nanotechnological approaches to regulating tumor vasculature for cancer therapy, *Journal of Controlled Release*, 2023, 362:647-666.
- Barbara GW, Terry LS, Joseph TD, Cecily VD – Manual de farmacoterapie, Ediția a zecea, Prior, București, 2021, 631-679.
- Sharma G, Singh M, Sharma K, Sharma P, Mehra S et al – Role of Nanotechnology in Cancer Treatment, Importance & Applications of Nanotechnology, 2021, 7(1):1-9.
- Meisami AH, Abbasi M, Mosleh-Shirazi S et al – Self-propelled micro-nanobots: A new insight into precisely targeting cancerous cells through intelligent and deep cancer penetration, *European Journal of Pharmacology*, 2022, 926:175011.
- Kong X, Gao P, Wang J et al - Advances of medical nanorobots for future cancer treatments, *Journal of Hematology and Oncology*, 2023, 16;74(1):1-45.
- Ummat A, Dubey A, Mavroidis C - Bio-nanorobotics: A field inspired by nature, *Biomimetics: Biologically Inspired Technologies*, 2005, 201-227.
- Alexandre L, Svetla N, Chavdar F, Seiichiro N - Nanomaterials for cancer medication: From individual nanoparticles toward nanomachines and nanorobots, *Pharmacia*, 2019, 66(3):1-10.
- Ghulam MC, Shumaila A, Yousaf K et al - Nanorobots: An innovative approach for DNA-based cancer treatment, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 80: 1773-2247, elérhető: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104173>.
- Mazumder S, Biswas R, Majee SB - Applications of nanorobots in medical techniques, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2020, 11(7):3150-3159.
- Yihua X, Qiong B, Ruxuan W, Jianqing G - Micro/nanorobots for precise drug delivery via targeted transport and triggered release: A review, *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 616:121551.
- Li T, Mao C, Shen J, Zhou M - Three laws of design for biomedical micro/nanorobots, *Nano Today*, 2022, 45:101560.
- Aafhtabkha AP, Swati PD - A review: Nanorobotics in cancer therapy, *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2023, 25(1):252-260.
- Jia Y, Jiang Y, He Y, Zhang W et al - Approved Nanomedicine against Diseases, *Pharmaceutics*, 2023, 26;15(3):774.
- Jitu H, Deepak P, Biswakanth K, Goutam G et al – Nanotherapeutics approaches to overcome P- glycoprotein-mediated multi-drug resistance in cancer, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2022, 40:102494. Elérhető: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102494>.
- Freitas RA – Pharmacocytes: An ideal vehicle for targeted drug delivery, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2006, 6(9-10):2769-2775. Elérhető: <https://doi.org/10.1166/jnn.2006.413>
- Chaudhari PM, Shekokare HL – Nanorobots: The Next Generation Medicine, *Indo Am.J.P,Sci*, 2019, 11:14827-14833.
- Liqiang Z, Kun L, Yingying L, Rongjie Z et al – Living Cell-Derived Intelligent Nanobots for Precision Oncotherapy, *Adv. Funct. Mater.*, 2023, 2311857(1-25).
- Paloma P, Sajmina K, Rounik K et al – Cancer cell membrane cloaked fluorescent liposomes loaded with metal-phenolic complex nanoparticles for combinatorial therapy against breast cancer, *Applied Material Today*, 2024, (38):102211.
- Yezhelyev MV, Maksym V, Xing Y et al – Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer, 2006, *The Lancet Oncology*, 7(8):657-667.
- Sarbari A, Fahima D, Sanjeeb KS – Targeted epidermal growth factor receptor nanoparticle bioconjugates for breast cancer therapy, *Biomaterials*, 2009, 30:5737-5750.
- Polchi A, Magini A, Mazuryk J et al – Rapamycin loaded solid lipid nanoparticles as a new tool to deliver mTOR inhibitors: formulation and in vitro characterization, *Nanomaterials*, 2016, 6, 87.
- Ya Y, Xiumei L, Haixin I et al – Multifunctional liposomal complex for detection of the acquired resistance to EGFR-TKIs and synergistic anticancer phototherapy, *Applied Materials Today*, 2024, 38:102213.
- Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z - Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update, *J Thorac Dis.*, 2010, 2(1):48-51.
- Xinnan Z, Linzi Z, Qianqian L et al – Macrophage membrane-coated Eucommia ulmoides polysaccharides-loaded PLGA nanoparticles as an effective antigen-targeted delivery system, *Applied Materials Today*, 2024, 38:102173.
- Peiling Y, Jing W, Jia L et al – Preparation techniques, structural features, and bioactivities of Eucommia ulmoides polysaccharides: A review, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 275:133686.
- Nuran I, Gülcan G, Enes G – Alginate-based bio-nanocomposite reinforced with poly(2-hydroxypropyl methacrylamide) and magnetite graphene oxide for delivery of etoposide and photothermal therapy, *Materials Today Chemistry*, 2024, 41:102323.
- Gülcan G, Enes G, Nuran I – Design and development of pH-responsive alginate-based nanogel carriers for etoposide delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 250:126242.
- Zhije W, Chutian W, Ying J et al – Magnetically driven bionic nanorobots enhance chemotherapeutic efficacy and the tumor immune response via precise targeting, *The Innovation*, 2025, 100777.
- Dong L, Ruirui G, Bin W – Magnetic Micro/Nanorobots: A New Age in Biomedicine, *Advanced Intelligent Systems*, 2022, 4(12):2200208.
- Prasobh P, Maria Lumina S, Rennis D – Nanobots in Cancer Treatment-Framing Lung Cancer, *Journal of Advanced Lung Health*, 2024, 4(2).
- Anandhakumar S, Nishakavya S, Hyoryong L et al – MoS₂-based earth-like self-rotating and magnetically navigated nanorobots for magnetic resonance imaging, cancer cell imaging, and therapy, *Materials today Chemistry*, 2024, 41:102297.
- Ping T, Xiaoting C, Hu Z, Qiang W, Kui L – Artificial intelligence aids in development of nanomedicines for cancer management, *Seminars in Cancer Biology*, 2023, 89:61-75.
- Satbir K, Indrani B, Sumit S, Swati A et al – Artificial intelligence and nanotechnology for cervical cancer treatment: Current status and future perspectives, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 83:104392.
- Omer A, Maria P, Gal C, Sahar F et al – Integrating Artificial

- Intelligence and Nanotechnology for Precision Cancer Medicine, *Advanced Materials*, 2019, 1901989.
36. Nikita S, Vladimir V – Artificial intelligence to bring nanomedicine to life, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 184: 114194. Elérhető: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114194>.
37. Junhao W, Guan L, Cheng Z et al – Application of artificial intelligence in cancer diagnosis and tumor nanomedicine, 2024, *Nanoscale*, 16: 14213-14246.

Nanomedicina a rákellenes célzott terápiában

Rencz Ingrid-Vivien¹, Rédei Emőke-Margit², Sipos Emese²

¹GOLD T FARM Gyógyszertár, Szatmárnémeti, Románia, ²Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészi, Tudomány és Technológiai Egyetem

Összefoglaló • A nanomedicina és a nanorobotok a precizításra és az autonómiára alapszanak. Biokompatibilis és biodegradábilis alapanyagok elegyéből épülnek fel. Gyártási folyamatuk történhet rétegről-rétegre (szférikus robotok), bevonásos módszerrel (aszimmetrikus robotok), valamint az automatikus eljárások közül 3D nyomtatással vagy nanolitográfiával. Kötelező elemek: hasznos teher (nanogrammmnyi gyógyszer mennyiség), energiaforrás-meghajtás, védőtok, szenzorok (pH, hőmérséklet, daganatos markerek), távkommunikátor-kamera. A hatóanyag a robotok belsejében található nanovehikulumokba ágyazva: nanokristályokat használunk, ha per os adagolást szeretnénk elérni, de ugyanakkor stabilitást is szeretnénk; liposzómákat, ha akár több hatóanyagot szeretnénk beágyazni; szolid-lipid nanopartikulumokat, ha az intravénás adagolást szeretnénk megkönnyíteni, továbbá polimereket azon esetben, ha nyújtott hatóanyagleadást szeretnénk elérni. A tok képezi a külső védő réteget. Gyártása történhet szénből és allotróp módosulataiból vagy szilikonból. A szenzorok különböző paraméterek változására reagálnak, míg az energiaforrás-meghajtás az előre menetelben és a mozgásban segíti a robotot. Ezt legtöbb esetben a véráram képezi. Az öt típusú nanorobotból leggyakrabban használt a pharmacyte, ugyanis ez azon típus, amelyet hatóanyaggal lehet felruházni. Létezik még például a clottocytek, amik segítségével a vért 80-szor hamarabb lehet koagulálni, vagy a chromallocták, melyek akár egy teljes kromoszóma kijavítására is képesek lesznek, új utat törve a genetikai betegségek területén is. Először a nanotranszportorok jelentek meg, mint például a vas-oxidos-klorofilles vagy a rapamicin analógosak. Később belőlük fejlődtek ki a komplexebb szerkezetek, a nanorobotok. Legfontosabbak közülük a DNS-origami és a makrofágos, melyekkel nehezen elérhető tumorokat is elérhetnek. A nanotechnológia és a mesterséges intelligencia ötvözése számos előnnyel járhat a jövőben.

Kulcsszavak • nanotechnológia, robotok, daganat, célsejt, biokompatibilitás

DOI: 10.2478/orvtudert-2024-0014

Orvostudományi Értesítő 2024, 97(2): 157–183

1. Bevezetés

Előreláthatóan az Amerikai Egyesült Államok népességének 25 %-ának lesz élete során egy daganatos diagnózisa, ami évente körülbelül 1,6 millió diagnosztizált embert jelent. A legtöbb esetben, a daganat elleni szerek (kemoterapeutikumok) csak a tumor visszahúzódását / szupreszióját teszik, komplikációkkal járnak, ugyanis a tumor anormális angiogenezist gátolják. Sajnos, a különböző típusú tumorok evolúciója és prognózisa eltér egymástól, így a túlélési esély 5 éven belül a diagnosztizáltak körében, csak 68%, feltéve ezzel a daganatos megbetegedéseket az elhalálozási okok második helyére, rögtön a kardiovaszkuláris megbetegedések után [1,2,3].

A daganatellenes terápia és a nanotechnológia ötvözése bár egy innováció, mégis rendelkezik megbízható eredményekkel. A nanotechnológia több ágat és területet fog-

lal magába, amik állandóan együttműködnek egymással, mint: gyógyszerészeti tudományok, mérnöki, kolloidális tudományok, alkalmazott fizika vagy akár a szupramolekuláris kémia [4].

Az elsődleges találmányok a nanotranszportorok voltak. Ezek, bár nem igazi nanorobotok, mégis rendkívüli eredményekkel szolgálnak. Megépítésüket a természet inspirálta, ezért felhasználták például a kínai gumifa kérgeből kivont poliszaharidokat, vagy akár a természetben előforduló arany partikulumokat is. Persze, nem zártak el a szintetikus anyagoktól sem, mint a tej- és glikolsavas polisav (PLGA), ami magas biokompatibilitással és biodegradabilitással bír az emberi szervezetben, ugyanakkor lehetővé teszi a hatóanyag lassú felszabadulását.

A nanorobotok már komplexebb rendszerek, melyek a nanopartikulumokra alapszanak. Belsejükbe nanogrammmnyi, az Amerikai Egyesült Államokbeli Food and

Drug Administration (FDA) által elfogadott hatóanyag van zárva. Eddig összesen 13 hatóanyag került elfogadásra, melynek legtöbbje monoklonális antitest, mint például a pembrolizumab, a nivolumab, az atezolizumab, a durvalumab vagy az avelumab. Ahhoz, hogy működőképesek legyenek, szükségük van egy motorra és egy energiaforrásra, amelyeket a védőburok (tok) védi kívülről a véráramban levő kondícióktól. A legtöbb nanorobot rendelkezik különböző szenzorokkal, amelyek érzékelik a nyomáskülönbséget, fény, pH ingadozást, oxigén szintet. Mások távirányítót tartalmaznak, amely segítségével a központi agyba bevezetődik a daganatos területől a megfelelő információ. Ezt a számítógép később grafikonok formájában feldolgozza [5].

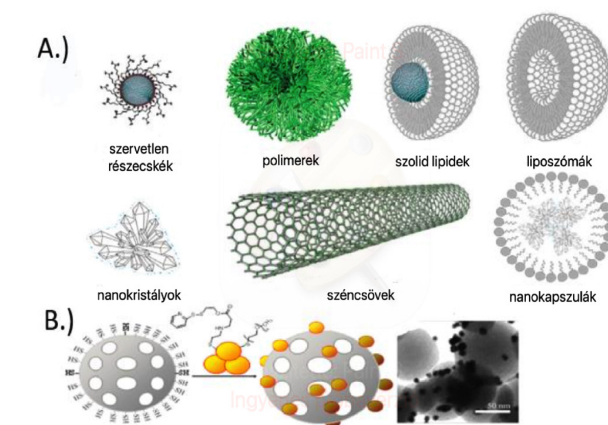
Mostanáig a daganatellenes terápia előnybe részesítette a szájon át alkalmazott kezeléseket és a sugárterápiát. Most már, habár ezek a nanorobotok rendelkeznek bizonyos limitációkkal, mégis egy biztosabb kezelési lehetőséget ajánlanak fel, magasabb pontossággal, hatékonysággal és adherenciával a beteg részéről.

Az én célkitűzésem ezzel a dolgozattal az lenne, hogy bemutassam a máig tett fejlesztéseket és felfedezéseket a nanotechnológiában a daganatos terápia terén. A nanorobotok rengeteg formát és méretet ölthetnek magukra a nanoskálán belül, biztosítva ezzel tengernyi lehetőséget a daganatok kezelésére, ahol már bizonyos kísérletek elértek az *in vivo* tesztekhez is.

2. Nanorobotok felépítése és típusai

2.1. A nanorobotok alkotórészei

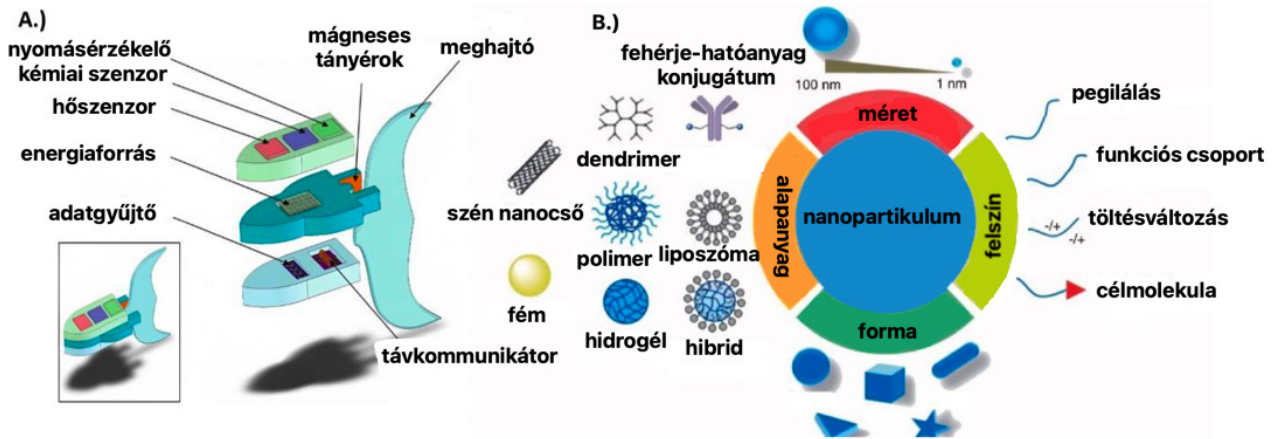
A nanorobotok legfontosabb célja a medicinában az autonómia és a precizitás, elősegítve ezzel az orvosok munkáját. Mindez csak úgy jöhet létre, ha megfelelő kontrollal rendelkeznek felettük, könnyen módosítható paraméterek segítségével, hogy amennyire lehet, azonos környezetük legyen az emberéhez. Gyártási eljárásukhoz soroljuk a rétegről-rétegre módszert, amikor szférikus nanorobotokat nyerünk; bevonásos módszert, ami lehetővé teszi az aszimmetrikus felszín megteremtését és az automatizált módszereket, mint a 3D nyomtatás vagy a nanolitográfia [6]. Formájuk és felépítésük függni fog a hatás mértékétől, a hatás helyétől és az ott lévő környezeti tényezőktől. Elengedhetetlen elemei: külső tok/burok, energiaforrás, hasznos teher (hatóanyag, gének, felismerő molekulák), szenzorok, motor–meghajtás és távkommunikátor [7,8].



2.1.1-es ábra. Nanopartikulumok a klinikai felhasználásban (A) és egy sematikus illusztráció a doxorubicin-ezüst-szilikagél nanopartikulumról, elektronmikroszkópos felvétel (B) [8]

Másodlagos szempont a biodegradabilitás és a robotok biokompatibilitása a gazdatesttel, elkerülve ezáltal a testi sérüléseket. A felhasznált alapanyagoknak, biztonságosnak, flexibilisnek és formálhatónak kell lenniük 3D-ben, hogy a lehető legnagyobb legyen a véráramba a tartózkodásuk, csökkentve ez által a beléjük ágyazó hatóanyag-mennyiséget. Céljuk az autodegradáció, anélkül, hogy a hatás előtt elvesztenék integritásukat: azok a nanorobotok, amelyek felszínén szulfhidril csoportok vagy fématomok vannak, reagálhatnak a „korona” fehérjékkel, amelyek azonnal betakarják őket, amint a vérbe kerülnek. Így a robotok méretet, töltést, stabilitást váltanak, befolyásolva ezzel a transzportjukat, farmakokinetikájukat és farmakodinámiájukat a véráramban. A vaszkuláris-endotelális határfelszín az első akadály, amibe ütköznek *in vivo* transzportjuk során, aztán endocitózissal le kell válniuk, másképp a liposzómák bekebeleznek őket. Ennek elkerülése végett terjedt el a polietilén-glikol (PEG), liposzómális vagy albuminos részek [9-13].

A hasznos terhet képviseli egy nanogrammmnyi hatóanyag mennyiség. Az FDA 2022-ig elfogadott beágyazható gyógyszerek listáján szerepel a pembrolizumab, a nivolumab, az atezolizumab, az avelumab, a paclitaxel, a docetaxel, a citarabin, a doxorubicin, legtöbbjük re kombináns DNS technológiával állították elő. Az elsők között vezették be az Eligard®-ot, amely a luteinizáló hormon serkentő hormonját tartalmazza negatív feedback-kel (visszacsatolással) fejt ki hatását, prosztatarák esetén. 2010-ben megjelenik a Nanotherm®, ami vas-oxidot juttat a daganatos szövetbe a külső elektromágneses tér erő



2.1.2-es ábra. Nanorobotok alkotórészei (A) és a felhasznált alapanyagok (B) [6,9]

segítségével, hőt generálva s ezzel elpusztítja/legyengíti a célzott szövetet [6,12,14].

A fentebb említett hatóanyagok alkotják tehát a robotok belsejét, mindezek nanovehikulumokba burkolva. A *nanovehikulumok* lehetnek: polimerek, szilárd lipidek, liposzómák, nanogélek, nanoemulziók (Tween 20 és propilén-glikol), dendrimerek, nanoszálak, micellák (kitozán konjugátumok), nanokristályok, virális kapszidok, széncsővek, nanokapszulák. Ezek közül a rákellenes terápia legtöbbször használt vehikulumok az origami-DNS és a szervesetlen vehikulumok, mint az ezüst, vasoxid, szilikagél vagy a kvantum dotok (2.1.1-es ábra) [6,8,15].

A *per os* adagolás megkönnyítése érdekében elfogadták a *nanokristályok* alkalmazását, olyan hatóanyagok esetén, mint a paclitaxel, a ciklosporin, a buszulfán vagy akár a kamptotecin, helyileg vagy intravénásan. Ezen kristályok magas ellenállóképességgel rendelkeznek, viszont ugyanakkor megkönnyítik a kioldódást és lehetővé teszik a magas hatóanyagkoncentráció létrejöttét. Kulcsfontosságú tulajdonságuk a gyors vízben való oldódás [8].

A *liposzómák* (30 nm-néhány mikrométerig) olyan kolloidális rendszerek, amelyek felépítésében kettős rétegű foszfolipidek szerepelnek, mint a foszfatidil-kolin vagy a foszfatidil-etanolamin, lipofil karakterrel. A belső réteg hidrophil, vízdékony, ami lehetővé teszi úgy a hidrophil, mint a lipofil hatóanyagok beágyazását. Így nagyon könnyen tudnak diffundálni a daganat szövetébe, de sajnos visszafogják őket az endoteliális falak a véráramban. Ez elkerülhető az immunrendszeri retikulo-endoteliális rendszer segítségével. Ezen liposzómák felhasználhatóak máj-, hasnyálmirigy- és emlődaganatokban, több klinikai kutatás már a III. fázisba ért [6,15].

A *szilárd lipid nanopartikulumok* az aktív, passzív és ko-transzportot modulálják, ezáltal egy gördülékenyebb rétegeken való átjutás valósul meg. Ugyanakkor ezen nanopartikulumokba csak lipofil hatóanyag beágyazására van lehetőség, mint az etoposzid, hidroxitamoxifen vagy a paclitaxel. Így válnak alkalmassá intravénás alkalmazásra, a nagy permeabilitásuk miatt. A tanulmányok igazolják, hogy a nanopartikulumok gátolják a P-glikoproteint is, így nem csak kezelésben, hanem diagnosztikai és génterápiás célra is használhatók [8,9,15].

A *polimer nanoalapanyagok* időtállósága kiemelkedő. Remekül szabadítják fel a hatóanyagot (gemcitabin, antiraciklin, irinotekán) az idő függvényében. Ezért ezek inkább olyan rendszerek, amelyek a nyújtott hatás elérését szolgálják. Poliortoészterekből, polifoszfaénokból, poliészterekből vagy poliakrilkoakrilátokból szintetizálják őket. Felszínük módosítható folsavval vagy hialuronsavval, növelve a hatóanyag dózisének felszabadulását. A klinikai felhasználásban elterjedt az amfilil polimerek használata, ugyanis elrejtőznek a szervezet védekező mechanizmusai elől [8,15].

A nanorobotok külső alkotórészei közé tartozik a *tok*, ami a védelmet szolgálja a különböző környezeti hatásoktól (pl. pH). A tok szénből vagy az allotróp módosulataiból (gyémánt, fullerén) vagy szilikonból készül, mivel fő szempont a semlegesség és a fenntarthatóság. Például, az a tok, amelynek felszíne sima és szférikus, csökkenti a súrlódást és a lehetséges sérülések esélyeit a szövet környezetében. Másfelől, egy olyan tok, aminek felszíne durva és szabálytalan, növeli a kapcsolódását a daganatos célsejtekhez [5, 13].

Elkerülhetetlen elem a *szenzor*, amelynek segítségével különböző változásokat/ingadozásokat tudnak érzé-

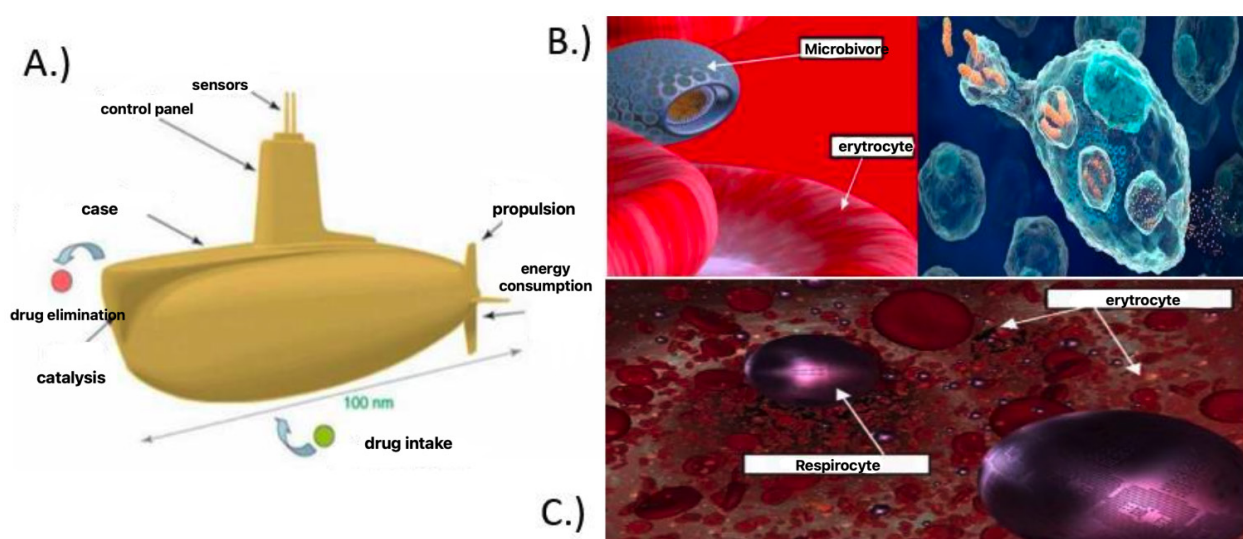
kelni, mint a hőmérséklet-növekedés, pH ingadozások vagy akár a hipoxia jelensége (2.1.2-es ábra). A szenzor lehet elektromágneses (ultrahang), termikus (hő), biológiai, optikai, kémiai vagy mechanikus (nyomás) jellegű. Általában a robotok felületén helyezkednek el, de léteznek olyanok is, ahol a tok alatt rejtőzködnek [6, 7, 8].

Kisegítő elem lehet egyes robotoknál a lézersugár. Ez elégetheti a káros szöveteket vagy készülhet elektródákból. Az utóbbi esetben elektromos áramot és hőt hoz létre majd, így a sejtek pusztulását okozza. Az energiaforrás a második legfontosabb elem, elősegítve a robotok mozgását a szervezetben és a hatóanyag vándorlását. Az orvosi nanorobotok a véráramot használják, mint közvetítő közeg, ami segítségével lehetővé válik, hogy megfelelő koncentrációban a daganatos sejt környezetéhez jusson. A kutatók ezt a vándorlást úgy írják le, mint a Brown-mozgást, mivel ahogy a robotok a szervezetbe kerülnek, a szervezet megtámadja és védelmet állít fel ellene, mivel elsődlegesen idegen testeknek tekinti. Az energiaforrások többfélék lehetnek, mint: fizikai (exogének: mágneses-rotációs, koncentrációgrádiens, oszcillációs, fény, ultrahang, hő), külső/belső hatásra érzékenyek, kémiai (endogén: glükóz, urea), önmeghajtásos és biológiai (baktérium fragmentumok, spermatozoidák, enzimek: ureáz, kataláz, kontraktilis fehérjék: kardiomiociták, aktin-miozin) [6,8,10,11].

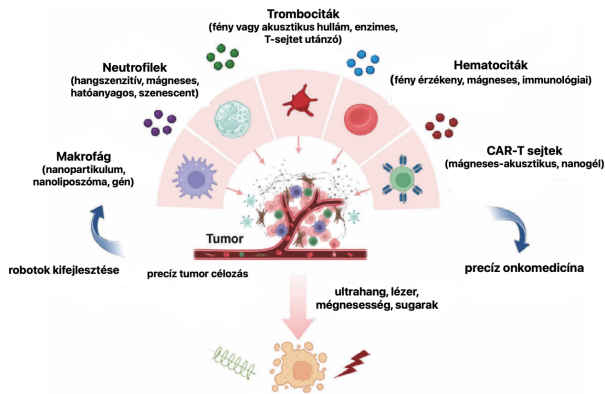
Csak az újabb robotok tartalmaznak távkommunikátort is, ami megjelenhet antenna, távirányító vagy mikrokamera formájában, lebonyolítva a nanorobotok és a

külső apparátusok közötti kommunikációt. A kommunikáció lehet távoli, pl. wireless jel, elektromágneses hullámok vagy a fizikai kapcsolatok segítségével. Ezek típusai és intenzitása függ az orvosi felhasználás területétől, mint például: ha a robotot képközvetítésre használják a kutatásban, akkor ennek a távkommunikátornak egy mikrokamerának kell lennie, hogy a szakképzett személyzet a lehető legjobb felbontású képet kapja meg reális időben a daganatos szövetről. A legtöbb esetben, a robotokat hatóanyag-szállításra használják. Ekkor, ha több robot is van a szervezetben, metasztázisok esetén, elengedhetetlen elem lesz a közöttük zajló kommunikáció az antenna segítségével [6].

A mozgás sikeres elvégzéséhez nélkülözhetetlen elem a *motor*, ami átalakítja az energiát mozgássá. A motor lehet akár egy gázpumpa, ami átkonvertálja a gázt rotációs energiává vagy lehet egy baktériumsejt is. Nem kizárt az sem, hogy sejtekből legyen felépítve, ami hidrogént fogyaszt (ez a metabolikus folyamatok lebontásából származik) vagy akár mezoporózus szén nanomotorok is léteznek. A gyakorlatban különválnak az aktív és a passzív energiaforrások, így a legtöbb nanorobot aktív energiaforrással rendelkezik, ami feljogosítja arra, hogy NIR (közeli infravörös), ultrahang, fém, hidrogén-peroxid vagy mágneses erőket használjon. Ideális esetben, az energiaforrást állandóan bekapcsolva kell tartani, hogy energiát generáljon, ami később legyőzi a szöveti húzóerőket, mint a Brown-mozgást: egy kaotikus/rendezetlen mozgást vagy a Reynolds-számot: egy adimenzionális szám, ami a



2.2.1-es ábra. Legelterjedtebb nanorobotok: pharmacyta (A), microbivor (B), respirocyta (C) [13,17]



2.2.2-es ábra. Az élősejtes nanopartikulumok sematikus ábrázolása [18]

folyadékok folyását jellemzi, és ha ez a szám kicsi, lamináris folyás alakul ki, ha pedig nagy, turbulens. Egyes nanoalapanyagokból akár hiányozhat is az aktív energiaforrás, kihasználva inkább a passzív lehetőséget, mint a diffúzió vagy a konvekció. A hozamuk csekély az aktívhoz képest, de nem elenyésző. Viszont kárpótolja a kutatókat az, hogy jobban ellenőrizhetők és egyenletesebb a hatóanyag eloszlásuk [6,8,11,12]

2.2. A nanorobotok típusai

A felhasználásukból adódóan a nanorobotok a következő csoportokba sorolhatók: *pharmacyták*, *respirocyták*, *microbivorok*, *clottocyták* és a *microchipesek* (**2.2.1-es ábra**) [6].

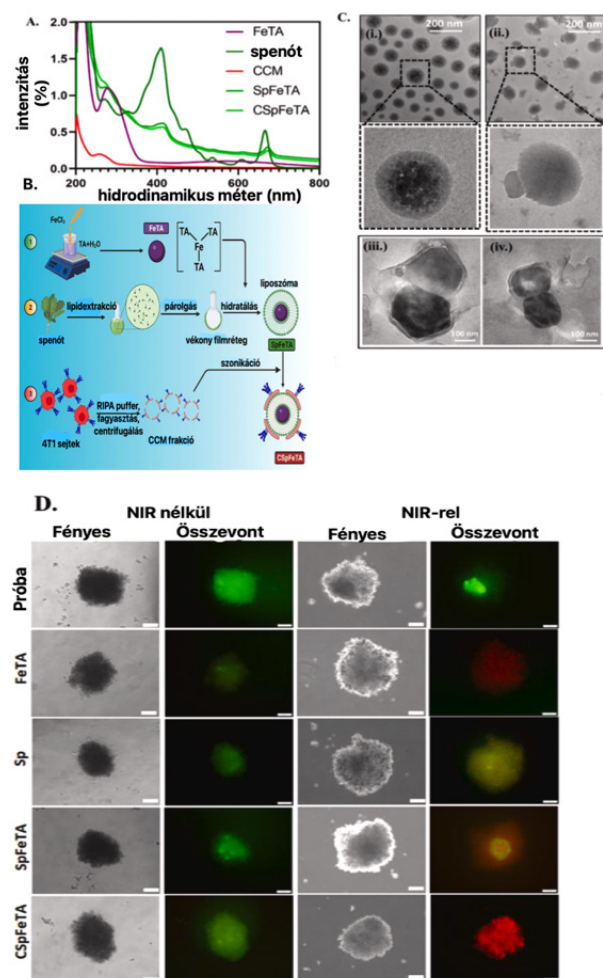
A medicina hatáskörében inkább a *pharmacyták* a legelterjedtebb. Ezek olyan robotok, melynek átmérője 1–2 μm , ami akár 1 μm^3 hatóanyagot is szállíthat, beépítve a tárhelyébe. A precízítás érdekében pompával, kemotaktikus érzékelőkkel és indikátorokkal vannak ellátva. Az oxigént a vérből, gyomorváladékból vagy a citoplazmából nyerik. Az előre megszabott és elvégzett feladata után, egyszerű eltávolítani a szervezetből vagy akár újrahasznosítani a nanocentrifuga segítségével [6,13,16].

Létezésük fő célja a precíz onkoterápia. Így jutottak el a kutatók olyan nanorészecskék létrejöttéhez, ami élő sejtet tartalmaz (**2.2.2-es ábra**) [18].

A mellrák az egyik legelterjedtebb elhalálozási ok a nők körében. Megközelítőleg 2,3 millió új eset jelent meg évente. Az elhalálozási ráta erősen összefügg a korai diagnózissal. Kezelése komplex művelet, ugyanis magába foglalja a műtétet, a kemoterápiát, sugárkezelést, hormonális terápiát és a célzott terápiákat. Ahhoz, hogy sikeresnek nyilvánítsák a kezelést, meg kell tudnia semmisíteni az elsődleges és a metasztatikus tumort/tumo-

rokat egyaránt. Míg régebben a hipertermiával is voltak próbálkozások, manapság inkább a fototermikus terápia vette át a kutatók figyelmét. A közeli infravörös sugárral (NIR) felmelegítik a specifikus szövetet, így egyszerűbb lesz annak a megsemmisítése. Nemcsak, hogy csökken a tumor rezisztencia, de még a kombinált kezelést is lehetővé teszi ez a módszer. Ilyen fototermikus terápiában használt szerek például az arany nanopartikulumok, a grafit vagy a szén alapú nanoalapanyagok, továbbá a kis szerves vegyületek, mint a porfirin, ftalocián, cián vagy a krokonain. Némelyik esetben még a szerves színezékeket sem zárják ki (indocián zöld) vagy a réz-szulfidot sem. Bár sok az előnyük, sajnos léteznek hátrányaik is, mint például a kis penetráló képesség, a kumuláció és a kompatibilitás hiánya egyes szerekkel [18,19].

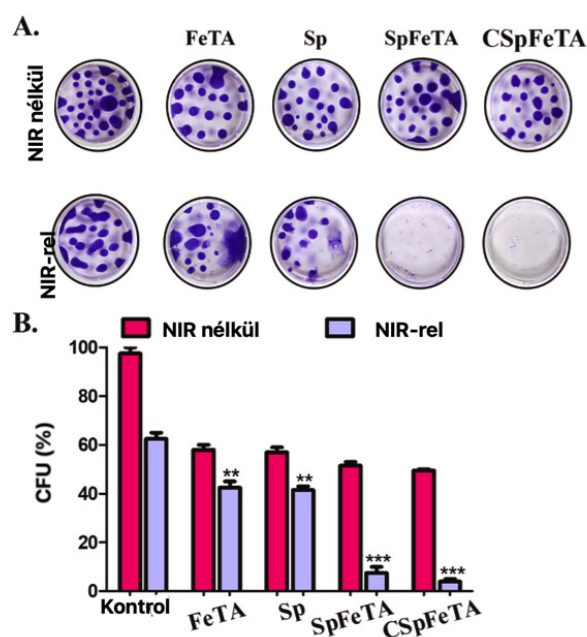
A rákos sejt membránja kettős foszfolipid (CCM) rétegből épül fel, különböző intrinszik fehérjékkel, amelyeket később azonosításra tudnak felhasználni. Így született meg a *fotodinámia/fototermikus terápia*, mint a mellrák egyik kezelési lehetősége, ugyanis ezeket egyszerre alkalmazva szinergikusan fejtik ki hatásukat, ami gátolja a rekurens és a metasztatikus góccok fejlődését is. Új próbálkozást jelent a fototermikus-klorofill terápia. A növényi, zöld festékanyag remekül használható, mint fotoszenzitizáló anyag, ami fénnel érintkezve azonnal beindítja a fototermikus reakciót reaktív oxigén-gyököket fejlesztve. Bár hidrofób felszínnel rendelkezik, mégis magas biokompatibilitása van, mivel nanoliposzómás komplexbe vagy polimer-nanopartikulumokba ágyazták be. Mindezek ismeretében, létrehozták a magas precíziós, multimodális kezelés lehetőséget: **ön-felépítő vas (III)- csersav komplexet (=FeTA)** (**2.2.4-as ábra B pontja**). Üzembe helyezésükhöz elengedhetetlen volt egy klorofillt tartalmazó gazdag lipid réteg, mint például a *Spinacia oleracea* (Sp. spenót) leveléből, petróleum éterrel nyert kivonat. Mindezt egy 4T1 daganatos sejt zárta körbe, lehetővé téve, hogy ezen nanopartikulumok mímeljék a daganatos környezetet, gátolva a másodlagos tumorok és metasztázisok kialakulását. Ezt szemlélteti a **2.2.4-as ábra A pontja**. A klorofill réteg lehetővé teszi a magas biokompatibilitást, biodegradációt, valamint *in vitro* és *in vivo* nyomon követést vörös fluoreszcencia emisszió kereszttel. A FeTA komplexek, mint fototermikus transzduktorok működnek a NIR spektrumon belül, meggátolják a pH-dependens lebomlást a daganatos sejt környezetében, így megőrizve sértetlenül a hatóanyagot. Később rájöttek, hogy így mégis elégtelen hatóanyag kerül a tumor felszínére, ezért az utolsó lépésbe fuzionálták az FeTA



2.2.4-es ábra. Különböző UV-VIS abszorbanca a fototermikus nanopartikulumok felépítésekor (A), a nanopartikulum sematikus keletkezése (B) és gombaalak ábrázolása TEM mikroszkóppal (C) [20]

nanopartikulumokat biomimetikus liposzómákkal, így kiküszöbölve a predegradációt és megnövelve a robosztus hipertermia hozamát a célsejtekben. A szervezetbe érve gomba alakot vesznek fel (**2.2.4-es ábra C pontja**), fokozva a daganatellenes anyag terápiás indexét. Ezen nanopartikulumokat azért fejlesztették ki, hogy akár több hatóanyagot is magukba tudjanak foglalni, csökkentve a rezisztenciát. A **2.2.4-es ábra D pontja** szemlélteti a NIR jelenlétének fontosságát. Klónozási vizsgálatnak is alávetették őket lézerrel és lézer nélkül. Egyértelműen kijelenthető, hogy a kolónia formáló egységek (CFU) százaléka a legkisebb lett a kezelés után (**2.2.3-as ábra**) [18,19,20].

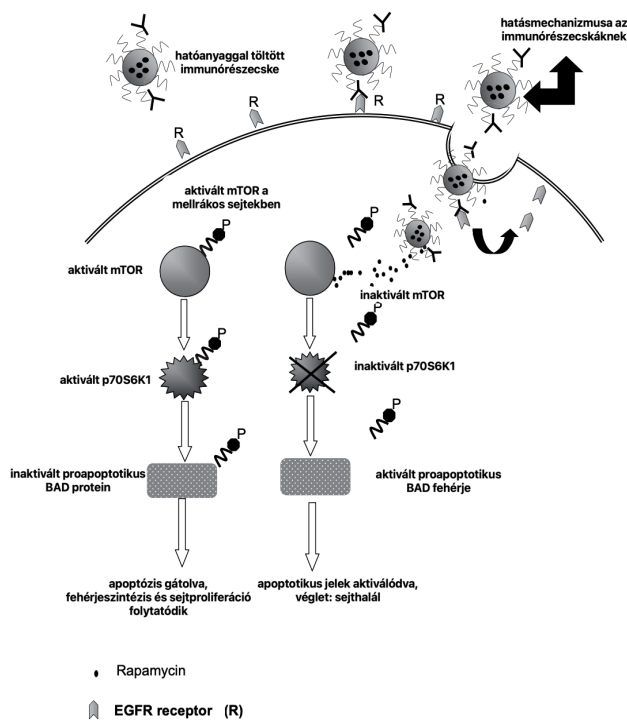
A mellrák kezelési próbálkozásait illetően, próbálkoztak **rapamicin analógokkal** is. A rapamicin és analógjai klinikailag bizonyított stabilitással és tolerabilitással rendelkeznek a páciensek körében a klinikai vizsgálatok első



2.2.3-as ábra. Klónozási vizsgálat szemléltetése lézerrel és nélkül (A), valamint annak grafikus megfelelője (B) [20]

fázisban, egy fungicid makrolidról lévén szó. *Streptomyces hygroscopicus* fajból izolálták még az 1970-es években, amikor még immunosuppresszánsként használták. Elsőként az immunofilin FK-506-os fehérjéhez kapcsolódik, komplexet képezve, ami gátolni fogja az emlős-célponti-rapamicin-receptort (mTOR-receptor). Köztudott tény, hogy az mTOR az eukarióta sejt központi szabályozója növekedés és proliferáció terén. Mellrákban, ezt az utat membrán receptorok aktiválják, mint például az inzulinhoz-hasonló receptor (IGFR) vagy a HER receptor. Gátolva tehát az mTOR-t, gátolva lesz a foszforiláció, ezáltal a sejt megáll G1 fázisában vagy p53-independens apoptózist indukál (**2.2.5-ös ábra**). [21].

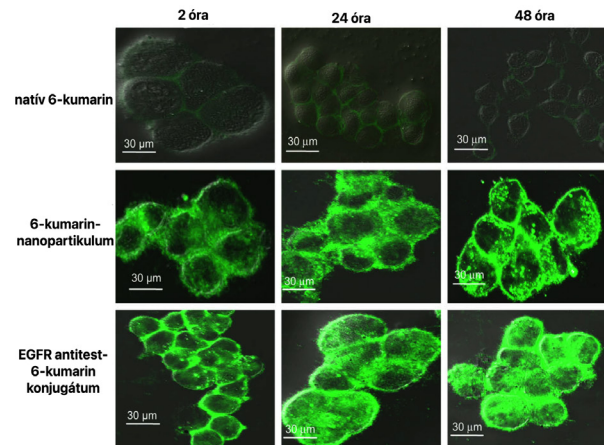
Mivel a rapamicin vízzoldékonysága alacsony, csekély a specifikus tumorkötő képessége és kicsi a biokompatibilitása, ezért elhatározták, hogy nanopartikulumokba ágyazzák. Bár így kis mennyiség kerül a partikulumokba, de az biztos, hogy a megfelelő helyen és mennyiségben fog felszabadulni ezáltal. Mindezt úgy valósították meg, hogy a Food and Drug Administration (FDA) által elfogadott politejsav (PLA) és politejsav-glikolsav (PLGA) olaj/víz típusú emulziójába ágyazták, mivel ők nemcsak, hogy biokompatibilisek az emberi szervezettel, de még biodegradábilisek is. Így sikerült $160 \pm 5,8$ µg hatóanyagot beágyazni egy nanopartikulumba. A sejtfelvétel biztosítását 6-kumarin



2.2.5-ös ábra. Rapamycin által indukált apoptózis sematikus ábrázolása [21]

típusú színezékekkel követték nyomon (**2.2.6-os ábra**). A nanopartikulumok specifikus helyre való eljutását perifériális ligandokkal valósítják meg: antitestekkel, növekedési faktorokkal, transzferinnel, citokinekkal, foláttal vagy alacsony sűrűségű lipoproteinnel (LDL). Sikeres kapcsolódás után vagy a perifériás sejten maradnak vagy endocitózissal sejtbe kerülnek. Mivel az esetek 14–91%-ban jelen van az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) túlexpresszálódása, ennek tulajdonítják a malignizációt és a gyenge prognózt is. Így esett választás az EGFR-Rapamycin-konjugátum kifejlesztésére, mivel minimalizálja a sejtek malignussá való átfordulását, megkímélve az egészségesek károsítását. Körülbelül $18 \pm 0,2$ % rapamycin szabadul fel a PLGA nanopartikulumból 24 óra alatt és $50,03 \pm 3,3$ % az elkövetkező 15 napban. A kezdeti magas kioldódást egy lassabb/nyújtott hatás követi. A **2.2.6-os ábra** szemlélteti az intraceluláris felvételt, ugyanis maximális fluoreszcenciával rendelkezik az EGFR-Rapamycin-nanopartikulum, jelezve azt, hogy ez jobban internizálódott a sejtek által, mint a sima nanopartikulum váz vagy maga a színezék. Ez az internalizáció egyenesen arányosságot mutat az inkubációs idővel és a fluoreszcenciás erősséggel is [21,22].

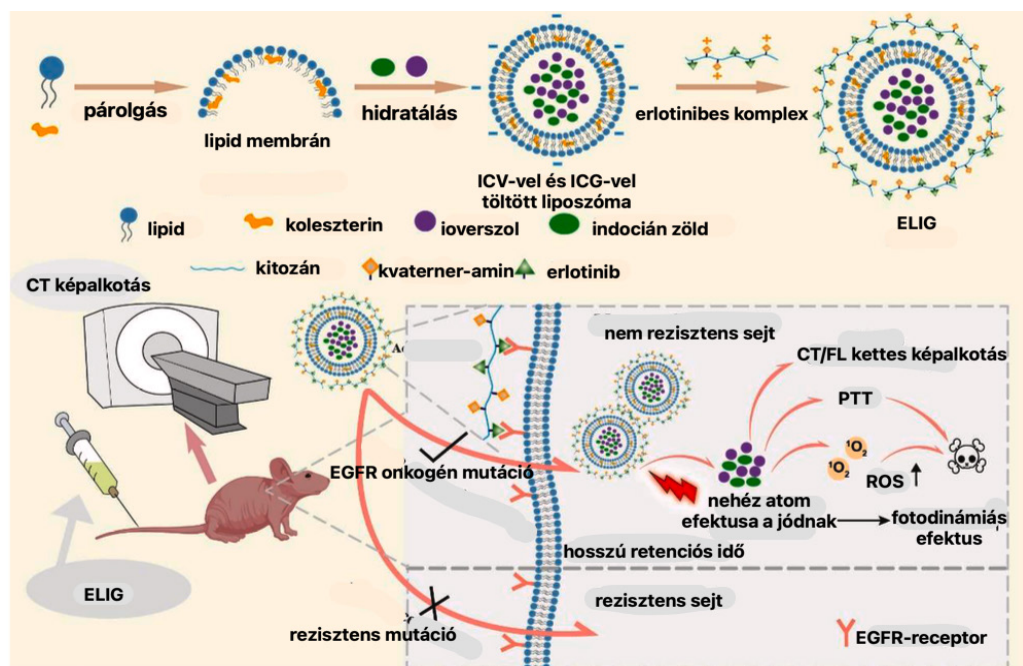
A mellrák mellett sajnos a tüdőrák és kiemelkedően a nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC) 80%-os elhalálozást



2.2.6-os ábra. Különböző nanopartikulumok kvantitatív intraceluláris felvétele [21]

mutatnak. Az utóbbi 20 évben óriási figyelem került az EGFR-t, illetve a tirozin-kinázt gátló receptorokra, mint például az erlotinib vagy a gefitinib. Ők új lehetőségeket adtak az EGFR-re rezisztens NSCLC-re. Ezeket a hatóanyagokat nano-anyag leadású rendszerekbe (NDDS) ágyazva nemcsak kontrollált, de célzott terápiát kaphatunk, de akár a képzőanyag sincs kizárva, így a teljes teranostikát lefedi. Legfőképpen az erlotinib kapott különös figyelmet kitozánba ágyazva, ugyanis sikerült elérniük azt, hogy felismerje és megkülönböztesse az NSCLC altípusait, ezáltal eldöntse, hogy melyek maradnak erlotinib érzékenyek és melyek nem. Így született meg az **ELIG nevezetű liposzomális nanotranszportor**, amely ioverszol (IOV) és indocián-zöld (ICG) elegyét tartalmazza egy liposzómába. A liposzóma belsejét az erlotinib képezi egy kvaterner-aminon-kitozánon keresztül. A kvaterner-amin és kitozán szerepe, hogy rögzítve tartsa az erlotinibet a liposzomális membránhoz. Továbbá segít a vízdékonyság növelésében, valamint abban, hogy a pozitív töltéssel rendelkező erlotinib-kitozán liposzomális komplex felszívódását is segítse. Ahogy a **2.2.7-es ábra** mutatja, a felszíni erlotinib elvezeti az ioverszolt és az indocián zöldet az erlotinib-érzékeny NSCLC sejtek felé, monitorizálva a rezisztenciát is a kezelés alatt. Így a fotodinamias terápiával társítva, szinergista hatást értek el. [20,22].

Az ELIG szintézise foszfatidil-kolin és koleszterinen alapszik (**2.2.7-es ábra**). Ezek elegye rézsulfáttal, alkohollal, ecetsavval, acetonnal, kloroformmal és dime-til-formamiddal keverve képezik a nanotranszportort. Az elsődleges liposzóma szintézis módszere a vékony filmréteges módszer, ahogy az ábra is szemlélteti: először

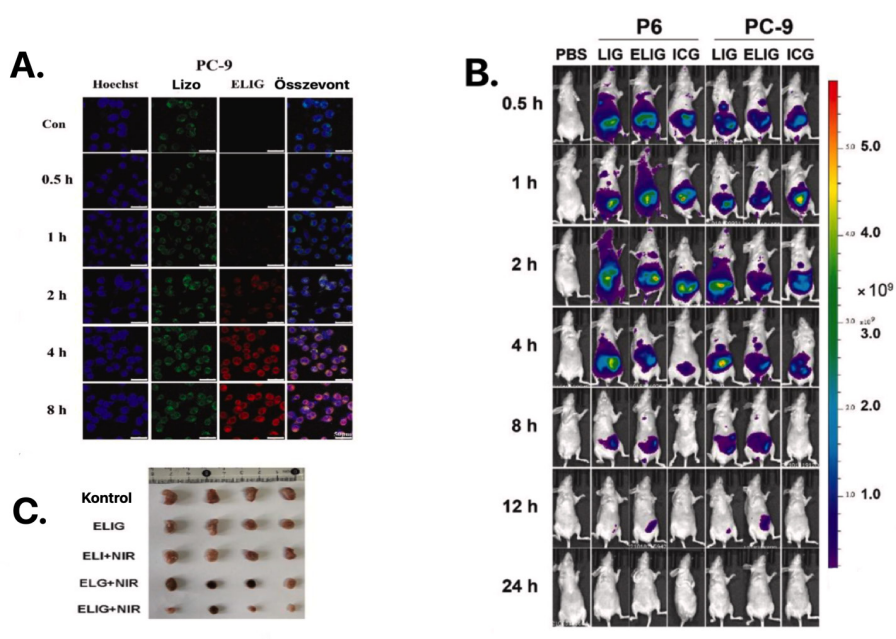


2.2.7-es ábra. Az ELIG kialakítása és a szinergikus effektus [23]

a foszfatidil-kolint és a koleszterint feloldották kloroformban egy rotációs mérőpohárban, aztán vékony filmréteggé szárították, ameddig a szervesen oldószer elpárolgott, vákuum segítségével. A kapott lipid filmréteget ioverszollal és indocián-zölddel hidratálták. A megfelelő méret érdekében a keveréket egy 0,45 µm-es polikarbonát

membránon extrudálták, hogy a liposzómát megkapják. Az utolsó lépés magába foglalta a liposzóma és a kitozán alapú filmréteg fúzióját, szobahőmérsékleten [23,24].

Ahhoz, hogy az ELIG hatékonyságát bizonyítsák a rezisztens EGFR kezelésben, alá kellett, hogy vessék egy P1-P8-as sejtvonal kutatásnak. Ezek a sejtvonalak külön-

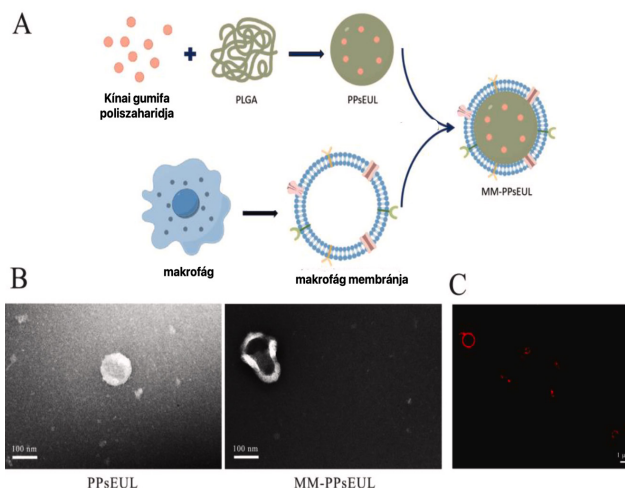


2.2.8-as ábra. PC-9-es sejtek detektálása Hoechst-késsel, Lizo-zölddel (A), ELIG disztribúciója az NSCLC-s egérben (B) és in vivo antitumor hatása a fototermikus-ELIG és a próba között (C) [23]

bőző fokozatú ergotinib rezisztenciával rendelkeztek, úgy, hogy a PC-9 sejtek különböző koncentrációjú erlotinibbel kezelték előzetesen. Az erlotinib citotoxicitását az erlotinib rezisztens sejtekre dietiltiazol-difenil-tetrazolium (MTT) elemzéssel mutatták ki. Egyértelműen beigazolódott, hogy az ELIG esetében a rezisztencia csökkent az erlotinib növelésével, ugyanakkor a legnagyobb rezisztenciát a P8-as sejtkultúra mutatta. Konfokális mikroszkóp segítségével egyértelműen látható a könnyű detektáció az ELIG esetében (**2.2.8-as ábra**), míg a sima Hoechst vagy a Lizozöld színezéssel ellentétben, ELIG nélkül, szinte észrevehetetlenek a PC-9-es sejtek. Az ábrán a sejtmag festődik meg, s így a túlzott zöld és piros festékanyag sárga fluoreszcenciát bocsájt ki, bebizonyítva az ELIG és a liposzóma kolokalizációját a PC-9 sejtekben. [20-24].

Mivel az egész nanotechnológia a biomimetikán alapszik, ezért kezdtek el minél több elemet felhasználni a természetből. Ilyen például az *Eucommia ulmoides* (kínai gumifa), melyet természetes izomserkentőként, vérnyomáscsökkentőként, májregenerálóként vagy akár stresszoldásra alkalmazzák majdnem 2000 éve Kínában. Kutatások bizonyítják, hogy poliszaharidjai immunrendszer serkentőként funkcionálnak, szabályozva a makrofágok által kontrolált immunitást, bitorolva ezzel gyulladáscsökkentő hatást is. Ezek után a kutatók fuzionálták a poliszaharidokat ovalbumin antigénnel (OVA), ami még kiemelkedőbb hatást fejt ki a makrofágok fagocitózisára, aktiválva a T-limfocitákat, ugyanakkor promoválva a dendrikus sejtek maturációját is. Az utóbbi időben kezdett csak elterjedni a szintetikus biodegradábilis polimer alapanyagok, amik között a poliglikolsav-tejsav (PLGA) is megtalálható, mivel nem csak biokompatibilitás, de egészségügyi szempontból is kiemelkedő profilt mutat, így az FDA el is ismerte, mint egy kiváló transzportőr molekulát, már 1970 óta. Bár a szintetikus nanopartikulumok nehezen felismerhetők a szervezet számára, ami hozzájárulhat az „idegen sejt” kiürítésükhöz. Manapság sejtmembránokkal takarják be a nanopartikulumok felületét, álcázva őket, ugyanakkor megnövelve a szervezetben keringő idejüket, csökkentve ezzel az immunrendszer felismerését és eliminációját, valamint így könnyebben lehetővé teszik a célszövet és a célszervek megkönyezését. A makrofágok, mint vitális effektor sejtek és professzionális antigén prezentáló sejtek, nemcsak az adaptív, de a veleszületett immunválaszt is beindítják, ezzel egy pivotáló szerepet játszva az antigén transzmisszióban, sejt differenciálódásban és tumorgenézisben [24,25].

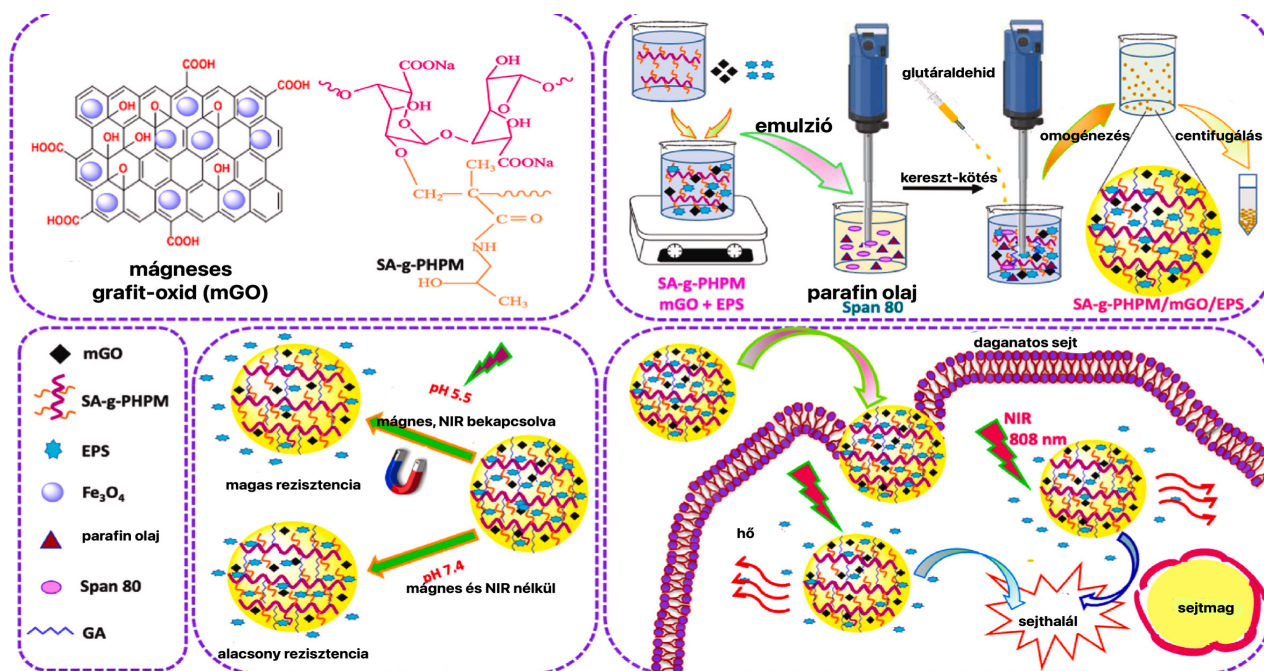
Mindezek ismeretében jött létre a **makrofág mem-**



2.2.9-es ábra. MM-PPsEUL sematikus ábrázolása (A) és transzmissziós elektron mikroszkópos felvételeik (B) [25]

bránjával (MM) takart biomimetikus poliszaharid nanopartikulum (MM-PsEUL), amely a kínai gumifa leveléből nyert poliszaharidot tartalmazta mint vázelem, azért, hogy megnövelje a hatóanyag lassú kioldódását. A kínai gumifa poliszaharidját víz-olaj-víz emulzió segítségével hozták létre. Röviden, egy kolosztrumos oldat képződött amikor a poliszaharid vizes oldatát a PLGA-etil-acetát zsíros oldatával emulzióba vitték. Később, még a külső vizes fázishoz adtak egy adag kolosztrumot, hogy egy kettős emulzió keletkezzen. Miután ez megvolt, a poliszaharidot és az MM-et 2:1 arányban keverték egy liposzómális extruder segítségével, hogy kialakuljon az MM-PPsEUL (**2.2.9-es ábra**) [25,26].

A biomedicina elsődleges összpontosítása a bioalapanyagok létrehozása volt. Ezek nemcsak, hogy képalkotó, szenzoriális részként, de hatóanyag leadó szerkezetként is működnek. Ilyen fontos alapanyag lenne az alginát típusú tengeri poliszaharid. Az alginát természetes eredetéből adódóan nem káros a környezetre/szervezetre, továbbá kémiaiilag többféle vegyülettel ellátott, magas a biokompatibilitása és kelátokat képez a Fe^{3+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} ionokkal és nyálkaadhéziós tulajdonságokkal is rendelkezik. Negatívumként tud csak az szolgálni, hogy magas pH-n instabil lesz és gyors degradációt szenved, ami a hatóanyag túl korai felszabadulását eredményezi. Ennek kiküszöbölése érdekében szintetikus kopolimerekkel társították. A legjobb választás a poli (2-hidroxi-propil) metakrilát (PHPM), mivel biokompatibilitás, hidrofilitás, pH szempontjából egyikkel sem veszi fel a versenyt. Fontos kiemelni, hogy ez a polimer megnöveli az orális alkalmazás esélyét, gyorsítja a gélképzést, miközben sta-



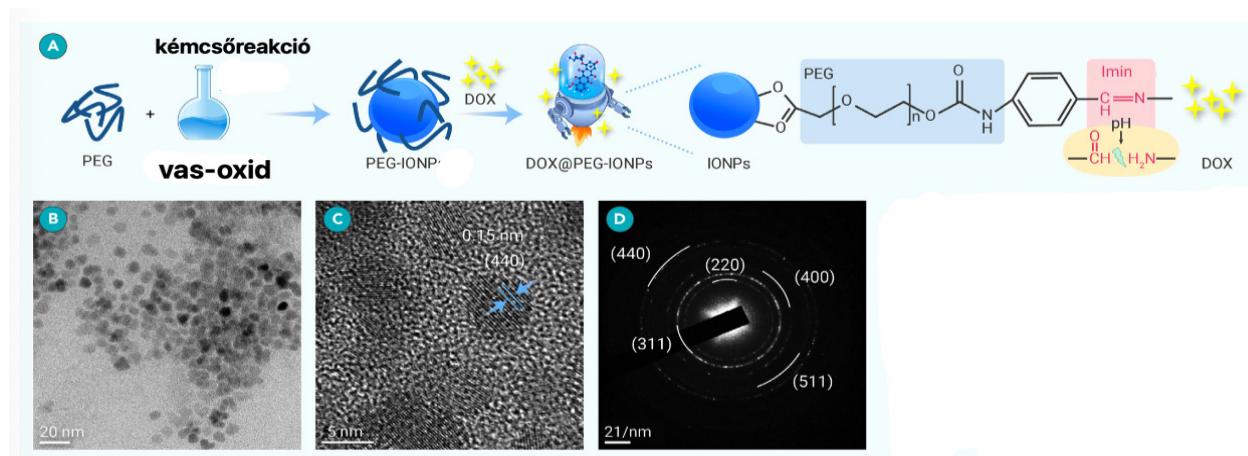
2.2.10-es ábra. Alginát alapú grafit-oxidos nanocarrier és a fototermikus felhasználása [27]

bilizálja az alginát mátrixot, ezáltal egy pH-függő hatóanyag transzportot valósítva meg [27].

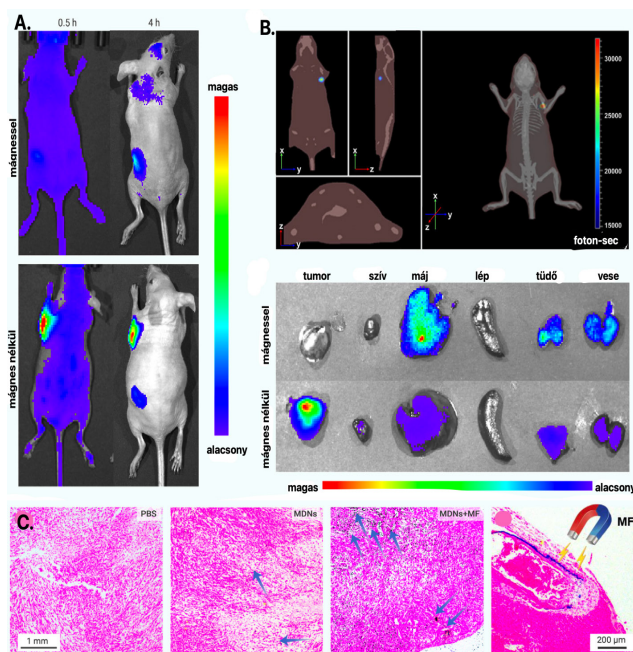
Az utolsó évtizedben, a grafit-oxid nagy hírnévre tett szert a kutatók körében. Hexagonális szerkezettel rendelkezik, lehetővé téve a kapcsolódást a hidroxil-, epoxi- és karboxil-csoport lévén. Az előbb felsorolt funkciók csoportok megnövelik a hidrofilitást, befolyásolva a kölcsönhatást a felület és a molekula között, ami a gyógyszer-molekulák könnyebb kapcsolódását eredményezi. Ezt ötvözik a mágneses térrel, kialakítva egy szuperparamágneses tulajdonságot és kolloidális stabilitást. Ezek után még kombinálva a fototermikus terápiával,

elmondhatjuk, hogy magasra helyezte a daganat eradikációs hozamát. Az **SA-g-PHPM/mGO/EPS nanocarrier**, etoposziddal van ellátva, mint hatóanyag és stimulusra érzékeny mechanizmussal működik. Az alginát biopolimert poli (2-hidroxipropil) metakrilamidból szintetizálták, mikrohullám segítségével. Aztán a mágneses grafit-oxid (mGO) nanoszerkezetet 3 különböző GO/vas oxid (III.) kombinációval látták el, hogy kifejlesszék a fototermikus ágenszt. Végül, a kész nanocarriert emulziós technika segítségével alakították ki (2.2.10-es ábra) [27, 28].

Manapság a nanopartikulumokat továbbfejlesztették.



2.2.11-es ábra. MDN szintézise (A), TEM mikroszkópos felvételeik (B-D) [29]



2.2.12-es ábra. MDN elszórása a szervezetben, 3D-s képek az injekció után 4 órával és fluoreszcens képek az elkülönített szervekről (A), daganatos sejtek perzsa kékkel való színezése és a vas felhalmozódást a nyílak mutatják (C) [29]

Így alakultak ki a nanorobotok. A mágneses meghajtásuk terjedtek el a leghamarabb. Vas-oxidos hajtóerőjük (IONPs) kiváló a legtöbb hatóanyag számára, ugyanakkor nem hagyja figyelmen kívül a biokompatibilitást sem. Felhasználva a mágneses teret, ők külső mágneses mezővel könnyen irányíthatók. Ez a rendszer négy mágneses forrást tartalmaz. Ehhez szükséges egy 3D-s mágneses

manipuláló szerkezet (MMP), ami a nanorobot hibakódjait azonnal detektálni képes 20 μm -en belül. A **mágneses tér által működő nanorobotot** (MDN) egy egy lépéses szintézissel, víz emulzió segítségével állították elő (**2.2.11-es ábra A**) [29,30].

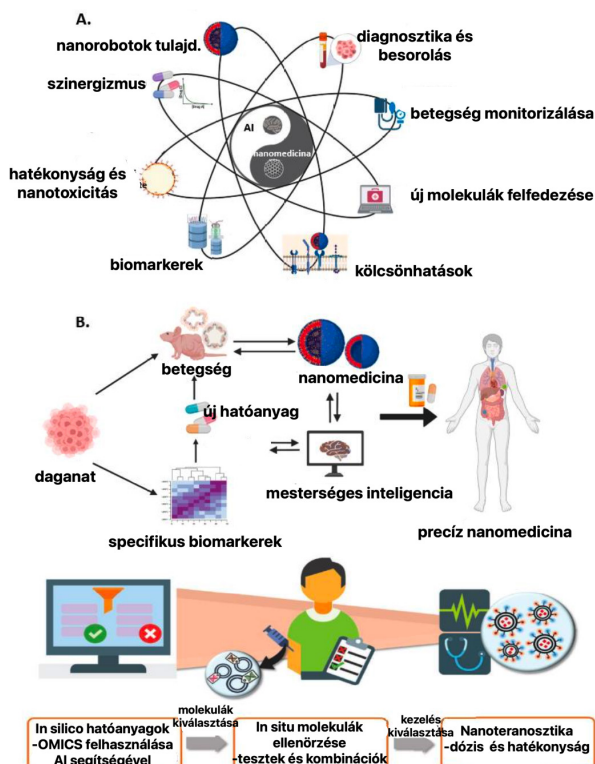
Imin kötással a doxorubicint a felszínükhöz kötötték, elkerülve az oldékonyságváltozást és ez lehetővé tette akár a grammnyi mennyiségű hatóanyag terhelést is. „*In vivo*” mágneses meghajtásukat, sajnos, a véráram és a biológiai barrierék megnehezítik. Ezért, a mágneses hatóanyagleadást egereken tesztelték, amelyeket 4T1-es daganatos sejtekkel láttak el. Miután a doxorubicinnal ellátott MDN-t bejutatták az egerek farkába (12,4 mg/kg/DOX), a doxorubicin eloszlását tanulmányozták (**2.2.12-es ábra**): fluoreszcencia segítségével. Észrevették, hogy a polietilén-glikolos (PEG) réteg miatt a doxorubicin nyújtott hatást szenved a szervezetben és akár 30 percig is keringhet a véráramba, az injekció után. Bár az ábrán egyértelműen látszik, hogy sok nanorobot bekonzentráldott a tumor környezetbe, de 4 óra elteltével határozottan ki lehet jelteni, hogy ezek már csak a vesék szintjén voltak jelen [29-32].

3. Nanotechnológia előnye és hátránya

Ahogy azt a **3.1-es táblázat** is remekül szemlélteti, a nanotechnológiának számos előnye és hátránya van, de a mérleg nyelve inkább az előnyök felé hajlik. Az igazi megpróbáltatás a membránokon való átjutás és az átmenet az

3.1. táblázat. Előnyök és hátrányok

Előnyök	Hátrányok	Felmerülő problémák	Referenciák
Teranosztika (= diagnózis és kezelés)	Bonyolult szerkezet	Biodegradabilitás	[5]
Méret: 50–100 nm	Költségek	Irányítás	[6]
Precizitás; az egészséges sejteket nem befolyásolja	Kis sebesség bizonyos közegekben	Sejtekkel való interakció	[6]
A nehezen elérhető sejtek elpusztítása	In vivo hibák	Biztonság	[6]
Hatóanyag transzport és ütemezett leadása	Felgyülemelés	A vér-agy gáton való átjutás	[9]
Proteoszóma szenzorok	Vírusok, mint szállítóeszközök	Hipoxia	[9]
Automata gyártási technológia	Ipari gyártási nehézségek	Alkalmazási problémák	[13]
Nem-inváziós terápia, csökkentett post-operációs gondozás	Egyesek immunológiai reakciói harokot hoznak elő	Nem elegendő hatóanyagmennyiséget szállít vagy ad le	[17]



4.1-es ábra. A mesterséges intelligencia ötvözése a daganatellenes terápiával (A) és a precíz nanomedicina kialakulása (B) [33]

in vitro közegből az *in vivo*-ba. Ez néhol már remek eredménnyel is társul [6].

4. A nanotechnológia és a mesterséges intelligencia (AI) ötvözése

A biológia és a medicina ötvözése került a daganat elleni harcban, ezért a rákellenes terápia személyre szabottá vált. A személyre szabott tulajdonságok fontos szerepet játszanak a gyógyszerek toxicitásának csökkentésében, itt válik segítségünkre a mesterséges intelligencia (AI). Az AI az informatika olyan ága, amely képes komplex feladatokat teljesíteni, amelyek normálisan emberi intelligenciához kötöttek, és amelyek a számítógép segítségével valósulnak meg. A mesterséges intelligencia algoritmusai segítenek a gyógyszerkészítmények formulálásában, ahhoz, hogy megnöveljük a transzportációt és a hatóanyag leadást a célsejtekhez. Az AI és a nanotechnológia kéz a kézben való alkalmazása lehetővé teszi a szelektív kezelést, úgy hogy előrevetíti a nanorobotok sorsát a szervezetben

és a lehetséges problémákat, megengedve a szinergista hatást és növelve a klinikai eredményeket (4.1-es ábra – A). Ugyanakkor a kutatók azon is dolgoznak, hogy egy nanoszerkezet akár több receptorhoz is kapcsolódhasson [33,34].

Egyes nanoszerkezetek, mint például amelyek bioszenzorokat tartalmaznak, egyszerűen képtelenek felügyelet nélkül működni, ezért ez is megoldható lenne a mesterséges intelligenciával. Éppen ezért ezeket kiegészítették mesterséges neurális hálózatokkal (ANN), hogy ezek bioszenzorként és transzduktorként szolgáljanak számukra, rásegítve a daganatos sejtek felismerésére és a citotoxikus gyógyszerek szállítására. A bioszenzorok felismerik azokat a túlexpresszált tumormarkereket is, így az AI ezek feltérképezésében is segítséget nyújt [33].

A páciensek heterogenitása megnehezíti a hatóanyag hatékonyságát, ezért nagy hangsúlyt fektetnek a személyre szabott kezelésekre. Minden ember saját molekuláris egyediséggel van felruházva s ez be van vezetve az OMICS rendszerbe, beleértve a genomiális, epigenomiális, transzkriptális, proteomiális és mikrobiomális tulajdonságokat is. Ezeket a DNS- szekvenálással lehet könnyen tanulmányozni, melynek pontossága és gyorsasága megnövekedett a nanotechnológia segítségével, főleg az egymolekulás szekvenálás (single-molecule sequencing) adja a legmegbízhatóbb eredményt [34,35].

Létezik egy mesterséges intelligencia platform, a Kvadrátikus fenotípus Optimalizálásának a Felülete (QPOP), amelyet arra használnak, hogy a kombinációs terápiát megkönnyítse a mieloma multiplex bortezo-mib-rezisztencia esetén, ahol a 114 citotoxikus vegyület, melyeket az FDA elfogadott, beleértve a dexametozont és a melfalánt is, tanulmányozzák és összehasonlítják (4.1-es ábra – B). Ez a felület nemcsak, hogy megmondja a leg-hatékonyabb párosításokat (decitabin+mitomicin C), de még a keverési arányukat is. Ezért ez egy folyamatosan fejlődő tudományág, számtalan lehetséges kombinációkkal a daganatos terápiában [33-37].

5. Következtetések

A nanotechnológia két fontos tudományágat köt össze: a medicinát és a technológiát, amelynek erői közösen szállnak szembe az évszázad betegségével, a rákos megbetegedéssel. A specifikus tulajdonságaiknak köszönhetően (biokompatibilitás, precíz terápia, csökkentett mellékhatások, gyorsabb gyógyulás, magasabb compliance a

beteg részéről) a nanoszerkezetek, mint a nanoszállítók és a nanorobotok, egy új látószöveget vezetnek be a kezelési sémába.

A legtöbb kutatás végeredménye azt mutatja, hogy a nanomedicina inkább előnnyel jár, mint hátránnyal.

Az előnyök közé sorolható a legfontosabb aspektus, vagyis, hogy különböző tumor által termelt biomarkereket tud detektálni. Ezt könnyebben dolgozza már fel a biomedikális képalkotás az automata technológia segítségével, mikor nem-invazív technikát alkalmazva csökkentik a kezelés utáni gondozást. Egy másik előny lehet a méretük (50–100 nm), amely által biztosítják a nanoszerkezetek a stabilitásukat, a hatóanyag könnyebb és pontosabb szállítását, a leadás sebességét és hozamát (átmenve a vér-agy gáton is), vagyis egy magas biodisponibilitást.

Bár legtöbb esetben azért használják a nanoszerkezeteket, hogy nehezen elérhető helyekre férközzenek be, mégis nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy malfunkcionális hibák mindig számba jöhetnek. További hátrányaik lehetnek: a magas gyártási költségek és a drága ipari gépek, mint a 3D nyomtató, ugyanis alacsony Reynolds-számú közegekben nem garantált a gyors áramlásuk. Az elektronikus szerkezetek interakcionálhatnak egyéb orvosi eszközökkel, míg mások felhalmozódnak bizonyos rákos szövetekben (mint a glioblasztómában).

Természetesen bármilyen nanoszerkezet kialakításánál az elsődleges szempont a daganatos recidívák visszaszorítása.

Mivel a nanoszerkezeteket nemcsak a rákellenes terápiában lehet alkalmazni, hanem számos egyébben is,

mint ateroszklerotikus plakk eltávolítása, fogorvostudomány, *Helicobacter pylori* fertőzés kezelése, vércukorszint normalizására, ezért biztató lehet a jövő, de szükséges az állandó fejlődés és fejlesztés, a hatékonyság és a biztonságosság növelése érdekében.

Következtetésekként, a nanomedicina a rákellenes célzott terápiában számos előnnyel és alkalmazási lehetőséggel rendelkezik, úgy a diagnosztika, mint kezelés terén, új perspektívákat biztosítva alkalmazásuk által.

Rövidítések jegyzéke:

- FDA= Amerikai Gyógyszer és Élelmiszer Egyesület
- PEG= polietilén-glikol
- CCM= daganatos sejt membránja
- CFU= kolónia formáló egységek
- NIR= közeli infravörös
- TEM= transzmissziós elektronmikroszkóp
- UV-VIS= ultraviola-látható tartomány
- mTOR= emlős-célpontú-rapamicin receptor
- PLA= polilaktid
- PLGA=polilaktid-glikolsav
- NSCLC= nem-kissejtes tüdőrák
- EGFR= endotéliális növekedési faktor receptor
- DOX= doxorubicin
- AI= mesterséges intelligencia

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)