

## PERSPECTIVE ALE NANOTEHNOLOGIILOR ÎN MEDICINĂ

### PERSPECTIVES OF NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE

**Cristina-Ștefania Adochițe, Mihaela Badea**  
Universitatea Transilvania din Brașov, România

*Autor corespondent: Mihaela Badea, e-mail: [mihaela.badea@unitbv.ro](mailto:mihaela.badea@unitbv.ro)*

#### **Abstract:**

Nanotechnology is defined as the branch that deals with the development of nanoparticles with physical and chemical properties with applicability in various industrial and medical fields. Due to their properties, nanoparticles can also be used in medical practice in the development of new types of testing and diagnosis both in vivo and in vitro. For in vitro testing, it is desired to develop chips that contain several sensors to detect quantitatively and qualitatively various biochemical parameters (the concept of 'lab on a chip'). For in vivo testing, nanoparticles are used in both imaging and cancer therapy. In addition, nanoparticles have prospects in advancing implant technology and sensors/biosensors (e.g. blood glucose values; real-time detection). Nanopharmaceuticals are used to administrate targeted pharmacological agents to certain organs and cells (cell selectivity). The implementation of these techniques/devices provides need to respect the associated ethical aspects.

#### **Rezumat:**

Nanotehnologia studiază dezvoltarea unor nanoparticule cu proprietăți fizice și chimice cu aplicabilitate în diverse domenii industriale, dar și medicale. Datorită proprietăților lor, nanoparticulele pot fi utilizate și în practica medicală în dezvoltarea unor tipuri noi de testare și diagnostic atât in vivo, cât și in vitro. În cadrul testărilor in vitro se dorește dezvoltarea unor cipuri care să conțină mai mulți senzori pentru a detecta cantitativ și calitativ diverși analiți biochimici (conceptul de "lab on a chip"). În cadrul testărilor in vivo nanoparticulele sunt folosite atât în imagistică, cât și în terapia cancerului. Nanoparticulele oferă perspective speciale pentru tehnologia implanturilor și a senzorilor/biosenzorilor (ex detecția în timp real a glicemiei). Nanofarmaceuticele sunt utilizate pentru administrarea unor agenți farmacologici țintit spre anumite organe și celule (selectivitate celulară). Implementarea acestor tehnici/device-uri trebuie să respecte aspectele etice asociate

**Key-words:** *nanotechnology, nanomedicine, nanoparticles, lab-on-a-chip, nanopharmaceutics*

**Cuvinte cheie:** *nanotehnologie, nanomedicină, nanoparticule, lab-on-a-chip, nanofarmaceutice*

#### **Introducere**

Nanotehnologia este o nouă ramură a tehnologiei cu aplicații multiple în industria alimentară, cosmetică, medicină și agricultură (Sahu and Hayes, 2017). Suprafața activă mare, dimensiunea redusă (1-100 nm) și proprietățile fizice și chimice unice ale nanoparticulelor le oferă un potențial ridicat pentru aplicații biomedicale.

Prin urmare, nanomedicina, prin aplicarea nanotehnologiilor în condițiile medicale, are capacitatea de a permite identificarea și prevenirea timpurie și de a schimba radical diagnosticul, îngrijirea și urmărirea multor boli care pun viața în pericol (inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul, SIDA, Alzhemeir și

Parkinson, precum și orice formă de boală inflamatorie și infecțioasă) (Van Heel and West, 2006; Kim B.Y.S., Rutka J.T., 2010; Kumar and Kumar, 2013). Dimensiunea redusă a nanoparticulelor le oferă capacitatea de a depăși diverse bariere biologice și de a livra agenți terapeutici către țesutul țintă (Jiao et al., 2014).

Scopul nanomedicinei poate fi definit pe larg ca monitorizarea, controlul, construcția, repararea, apărarea și îmbunătățirea tuturor sistemelor biologice umane, lucrând de la nivel molecular și folosind dispozitive și nanostructuri proiectate pentru a obține beneficii medicale (Jong and Paul, 2008; Boisseau Patrick, 2011).

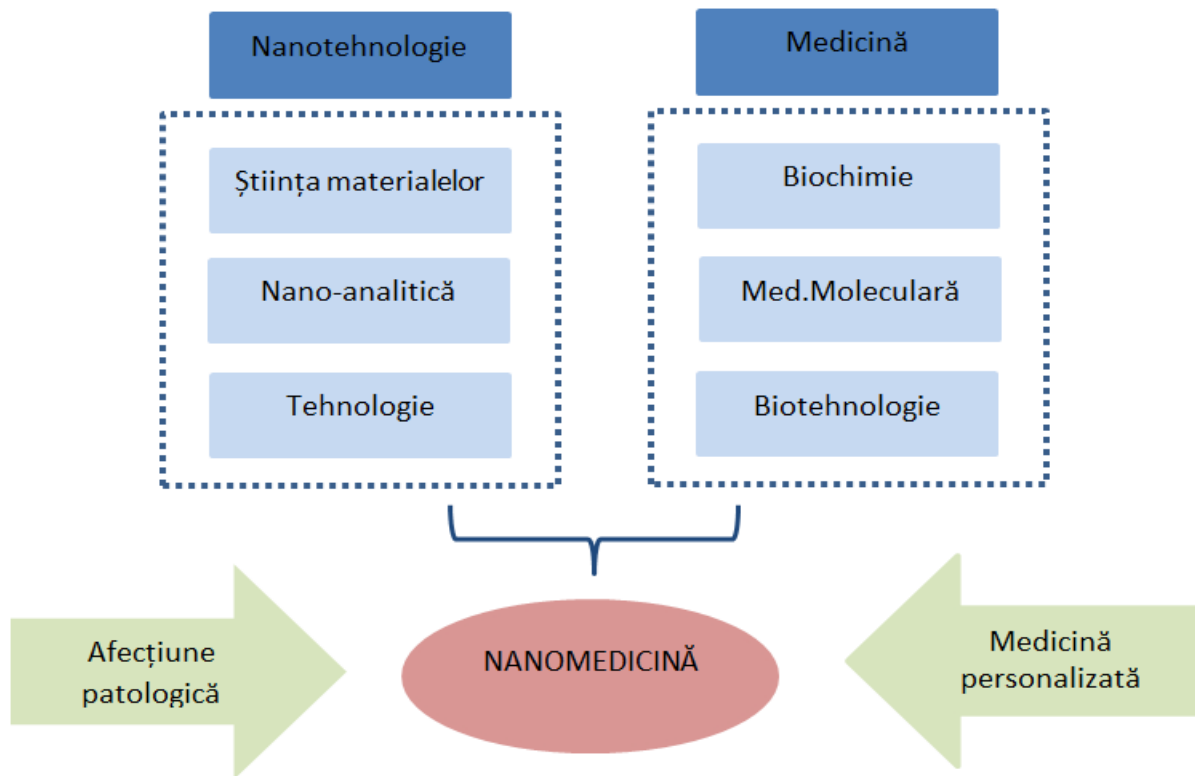


Figura 1. Tehnologii implicate în domeniul nanomedicinei.

Sistemele nanoparticulate au dimensiuni variabile, de la câțiva nanometri (micelele), la câteva sute de nanometri (lipozomii) (Boisseau Patrick, 2011). De exemplu, sistemele de eliberare a medicamentelor pot interacționa ușor cu biomoleculele situate atât pe suprafața celulei, cât și la nivel intermolecular. Astfel, sistemele de eliberare a nanofarmaceuticilor nu doar transportă medicamente chimioterapeutice încapsulate, cu o dimensiune mai mică de zeci de nanometri, ci le și livrează în interiorul celulelor odată ce au trecut prin membrana celulară. Astfel de sisteme pot fi, de asemenea, îmbunătățite cu fragmente de anticorpi pe suprafața lor pentru a viza țesuturi specifice, optimizând astfel specificitatea eliberării medicamentului (Boisseau Patrick, 2011).

Nanomedicina poate fi considerată o ramură importantă a medicinei moleculare, integrând inovații în genomică și proteomică, având ca scop efectuarea unei practici de medicină personalizată (Figura 1).

Nanomaterialele sunt unice prin faptul că au un raport crescut între suprafață și volum, precum și proprietăți optice, electronice, magnetice și biologice specifice. Un alt avantaj asociat acestora este posibilitatea de a modifica dimensiunile, formele și compozițiile chimice (Kim B.Y.S., Rutka J.T., 2010). Aceste caracteristici unice ale nanomaterialelor le fac ideale pentru a proiecta noi sisteme farmacocinetice cu roluri specifice:

- contribuie la transportul agenților terapeutici trecând de barierele biologice
- acces la molecule biologice
- medierea interacțiunii moleculelor
- detectarea modificărilor moleculare într-un mod sensibil, cu randament ridicat

Multe dintre aceste proprietăți sunt încorporate în noile generații a agenților terapeutici farmacocinetici, a agenților de contrast și a dispozitivelor de diagnosticare (Figura 2).

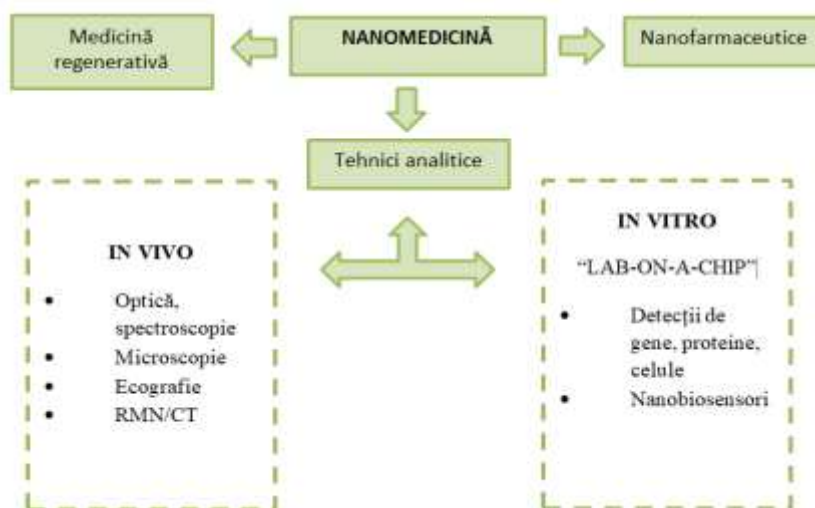


Figura 2. Ariile aplicațiilor nanomedicinei

## Nanotehnologiile în practica medicală

### II.1. Testări/Diagnostic in vitro

Diagnosticul in vitro pentru aplicațiile medicale este o sarcină laborioasă. Sângele și alte lichide biologice sau probe de țesut sunt trimise la un laborator pentru o analiză care ar putea dura ore, zile sau chiar săptămâni, în funcție de tehnica utilizată. Numeroasele dezavantaje includ deteriorarea eșantionului, costul, timpii lungi de așteptare (chiar și în cazuri urgente), rezultate inexacte pentru cantități mici de eșantion, dificultăți în integrarea parametrilor obținuți printr-o mare varietate de metode și standardizarea acestora (Boisseau and Loubaton, 2011).

Miniaturizarea și integrarea diferitelor funcții într-un singur dispozitiv, bazat pe tehnici derivate din nanotehnologie, au condus la o nouă generație de dispozitive care sunt mai mici, mai rapide și mai ieftine, nu necesită abilități speciale și oferă citiri precise. Acestea necesită eșantioane de probă mult mai mici, ceea ce implică metode de extragere a eșantionului mai puțin invazive și traumatice și furnizează date biologice mai complete și mai precise dintr-o singură măsurare. Utilizarea acestor dispozitive în cercetare a devenit de rutină și a îmbunătățit înțelegerea bazei moleculare a bolii și a contribuit la identificarea unor noi ținte terapeutice. Dispozitivele de diagnostic in vitro includ nanobiosensori, biocipuri folosind diferite elemente cu activitate biologică (ADN, proteine sau celule) și

dispozitive de tipul „lab on a chip” (Kumar and Kumar, 2013).

În dispozitivele „lab-on-a-chip” pot fi încorporate mai multe etape complexe de pregătire și de analiză. Aceste sisteme pot amesteca, prelucra și separa fluidele, realizând analiza și cuantificarea parametrilor doriți. Dispozitivele integrate pot măsura zeci până la mii de semnale dintr-un eșantion, oferind astfel medicului date mult mai precise. Unele dispozitive pentru diagnosticare au fost dezvoltate pentru a măsura părți ale genomului sau proteomului folosind fragmente de ADN sau anticorpi ca elemente de detectare și sunt astfel numite cipuri genetice sau proteice. Principalele aplicații ale analizelor genetice în sănătatea umană sunt analiza expresiei genelor, detectarea mutațiilor și polimorfismelor, secvențierea fragmentelor scurte de ADN, urmărirea terapiei, medicină preventivă, depistarea și toxicologia medicamentelor și diagnosticul clinic care permite identificarea rapidă a agenților patogeni prin utilizarea markerilor genetici corespunzători (Zhang et al., 2020). „Cells-on-chips” utilizează celulele ca elemente de detectare, folosite în multe cazuri pentru screeningul agentului patogen sau toxicologic (Capretto et al., 2013). Dispozitivele integrate pot fi utilizate pentru diagnosticarea precoce a bolii și pentru monitorizarea progresului terapiei. Un instrument de diagnostic in vitro poate fi un singur biosenzor sau un dispozitiv integrat care conține mai mulți biosensori (Medina-Sánchez, Miserere and Merkoçi, 2012).

Pentru detecția analiților din diferite probe biologice, se pot utiliza metode analitice de detecție, precum: metode electrochimice, fluorescente, optice și electrochemiluminiscente. Nanomaterialele de tipul CdSe sau ZnS prin metode fluorescente pot detecta antigenul carcinoembrionar (CEA), virusul hepatic B (HBV) în probele de ser. Nanoparticulele de aur sunt implicate în detecția antigenului specific de prostată (PSA) prin metode fluorescente (Medina-Sánchez, Miserere and Merkoçi, 2012).

Nanomaterialele de tip quantum dots sunt cele mai des folosite particule pentru dezvoltarea metodelor de detecție a unor analiți din probe biologice fluide. Acestea pot fi atașate de anticorpi, aptameri, oligonucleotide sau peptide. De asemenea, având proprietăți electrochimice și electrocatalitice se pot utiliza în dezvoltarea aplicațiilor de tip “lab on a chip” cu sensibilitate înaltă și selectivitate (Wagner et al., 2010), precum și în detecția virusurilor și a genotipării (Zhang et al., 2011).

## II.2. Testări/Diagnostic in vivo

Diagnosticul in vivo se referă în general la tehnicile de imagistică. Nanoimagistica include mai multe abordări care utilizează tehnici pentru studierea activității moleculare in vivo și a manipulării acestora. Prin urmare, nanotehnologia a produs progrese în diagnosticul imagistic, dezvoltând noi metode de analiză și creșterea rezoluției și sensibilității tehnicilor existente. Cu toate că aceste sisteme au apărut recent și doar unele dintre ele sunt în uz clinic și preclinic, acestea au făcut posibilă studierea in vivo a proceselor biochimice umane în diferite organe, deschizând noi orizonturi în medicina instrumentală de diagnostic. Aceste sisteme includ tomografie cu emisie de pozitroni (PET), emisie cu un singur foton CT (SPECT), imagistică prin reflectanță fluorescentă, tomografie mediată prin fluorescență (FMT), microscopie cu fibră optică, imagistică optică pe domenii de frecvență, imagistică cu bioluminescență, microscopie confocală cu scanare laser și microscopie multifoton (Kumar and Kumar, 2013).

Un exemplu de afecțiune ce poate fi monitorizată prin intermediul nanotehnologiei este atacul cerebral. Tehnicile convenționale de imagistică utilizate pentru diagnosticarea accidentului vascular cerebral includ tomografia

computerizată (CT), imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și ultrasonografia Doppler (Sarmah et al., 2017; Bonnard et al., 2019). Cu toate acestea, aceste tehnici au unele limitări. Cel mai utilizat instrument de diagnosticare a accidentului vascular cerebral este tomografia computerizată (CT). Pentru a îmbunătăți rezoluția unei imagini scanate prin CT, se utilizează agenți nanocontrast pe bază de metale alcalino-pământoase (Kyle and Saha, 2014). Tehnologia de imagistică a accidentului vascular cerebral „gold standard” - RMN este de asemenea, modificată prin intermediul nanoparticulelor pentru a îmbunătăți contrastul și sensibilitatea imaginii (Landowski et al., 2020a). Unul dintre agenții de contrast utilizați pentru RMN sunt nanoparticulele superparamagnetice de oxid de fier ce oferă o rezoluție mai mare pentru a evalua dimensiunea și locația regiunii infarctului (Landowski et al., 2020b).

## II.3. Implanturi. Senzori

Nanotehnologia poate avea un impact major în dezvoltarea unor noi generații de materiale aplicabile și în medicină (implanturi) atât în domenii, precum: ortopedie, cardiacă, podiatrie, cât și în domeniul dentar. Aceste nanomateriale trebuie testate din mai multe puncte de vedere, de exemplu: biocompatibilitate, rezistență mecanică, longevitate, duritate și rezistență bacteriană (Yarlagadda et al., 2019).

Implanturile active pentru administrarea medicamentelor precum insulină și morfină sunt utilizate de foarte mult timp. Studii recente au ca scop dezvoltarea unor implanturi active folosite în protezare, controlate de biosenzori care răspund parametrilor fiziologici. Dezvoltarea acestora poate cuprinde proteze neuronale, care sunt destinate să repare sau să preia funcțiile nervoase. Implanturile cohleare (pentru refacerea auzului), stimulatoarele cardiace și defibrilatoarele (pentru reglarea bătăilor inimii), stimulatoarele ale vezicii urinare (pentru golirea controlată a vezicii urinare de către pacienții cu leziuni ale măduvei spinării), stimulatoarele ale creierului (pentru combaterea tremurului la pacienții cu boala Parkinson), precum și stimulatoarele peroneului sunt câteva exemple care sunt utilizate în prezent (Shrivastava and Dash, 2009).

Un biosenzor este un sistem care conține



un element biologic, cum ar fi o enzimă, capabil să recunoască și să semnalizeze (prin unele modificări biochimice) prezența, activitatea sau concentrația unei molecule biologice specifice în soluție. Un traductor este utilizat pentru a converti semnalul biochimic într-un semnal cuantificabil. Atributele cheie ale biosenzorilor sunt specificitatea și sensibilitatea lor. Tehnicile derivate din industria electronică au permis miniaturizarea biosenzorilor, permițând eșantioane mai mici și matrice de senzori extrem de integrate, care pot realiza diferite măsurători în paralel folosind un singur eșantion de probă. Specificitatea mai mare reduce invazivitatea instrumentelor de diagnostic și simultan crește semnificativ eficacitatea acestora în ceea ce privește furnizarea de informații biologice, cum ar fi fenotipuri, genotipuri sau proteomi (Medina-Sánchez, Miserere and Merkoçi, 2012).

Biosenzorii implantabili miniaturizați formează o clasă importantă de biosenzori, având în vedere capacitatea lor de a furniza continuu informații calitative și cantitative a unor metaboliți, fără a fi nevoie de intervenția pacientului și indiferent de starea fiziologică a acestuia. Un exemplu de biosenzor implantabil este cel utilizat pentru monitorizarea nivelului glicemiei în diabet. În prezent monitorizarea glicemiei de către diabetici se bazează pe datele obținute de pe benzile de testare folosind sânge prelevat prin înțeparea degetelor (Vaddiraju et al., 2010).

Atât sensibilitatea, selectivitatea, dar și limita de detecție sunt criterii importante pentru un biosenzor implantabil. Termenul de sensibilitate al unui biosenzor se referă la variația răspunsului său pentru variații mici de concentrație, în timp ce selectivitatea se referă la capacitatea sa de a răspunde doar la modificările analitului de interes, aflat în grupul de metaboliți prezenți în organism, în proba testată (Vaddiraju et al., 2010). Limita de detecție se referă la cea mai mică modificare a concentrației de analit care poate fi detectată. Acesta este un parametru critic pentru monitorizarea analiților prezenți la niveluri foarte scăzute, cum ar fi glutamatul din creier (McMahon, Killoran and O'Neill, 2005) și transaminaza oxaloacetică glutamică din ficat (Huang et al., 2006; Vaddiraju et al., 2010). De asemenea, se cunoaște utilizarea pe scară largă a senzorilor de monitorizare a glucozei și a insulinei în cazul

pacienților care suferă de diabet zaharat. S-au dezvoltat senzori cu ajutorul nanoparticulelor de oxizi de zinc, aur, oxizi ferici, grafene și platină (Sabu et al., 2019). De exemplu, biosenzorii precum cei electrochimici non-enzimatici au fost modificați cu nanoparticule de paladiu funcționalizați cu grafene pentru monitorizarea glucozei cu o limită de detecție de 1 mM, având de asemenea o bună stabilitate și reproductibilitate (Lu et al., 2011).

#### II.4. Nanofarmaceuticele

Utilizarea administrării sistemice a medicamentelor poate genera unele efecte secundare. Prin urmare, inovarea modului de administrare a medicamentelor, în special pentru agenții terapeutici injectabili, aduce beneficii majore atât pentru industria farmaceutică, cât și pentru pacienți (îmbunătățindu-le calitatea vieții) (Salouti and Ahangari, 2014). Utilizarea medicamentelor îmbunătățite cu ajutorul nanoparticulelor poate fi o metodă prin care să se obțină o terapie țintită direct și selectiv la țesuturile sau celulele afectate (cu aplicații în cancer sau inflamație). Pentru aceasta este nevoie de studii clinice prin care să se detalieze comportamentul nanoparticulelor, respectiv a proprietăților lor de biocompatibilitate și biodegradabilitate (Jong and Paul, 2008). Dezvoltarea studiilor privind nanofarmaceuticele aduce următoarele avantaje în practica medicală prin:

- capacitatea lor de a transporta medicamentul potențial sau markerul imagistic datorită dimensiunilor mai mici și suprafeței mai mari (Jong and Paul, 2008)
- încapsularea medicamentului/compusului chimic de interes în așa fel încât să fie complet protejat de orice efect biologic nedorit (Jong and Paul, 2008)
- capacitatea lor de a cupla nanomaterialul cu biomolecula vizată pentru o distribuție adecvată direcționată către locul țintă (selectivitate celulară) (Jong and Paul, 2008).

Proprietățile fizico-chimice unice ale sistemelor de eliberare a medicamentelor nanoparticulate le conferă un avantaj de influență în mod semnificativ abordările de tratament ale diferitelor boli, prin capacitatea lor de a furniza o gamă de agenți terapeutici la locurile dorite din corp (tratament țintit), cu o viteză și la un timp determinate. Conform

studiilor de specialitate, nanoparticulele de aur pot ajuta în tratamentul hepatitei de tip C oferind o eficacitate sporită și prelungită a tratamentul cu interferon a (Lee M, Yang J, 2012). Dioxidul de titan împreună cu ibuprofenul îmbunătățește abilitatea biomi-

neralizării în terapia post implant de oase (Li, Xie and Xiao, 2020).

Se cunosc deja din practica medicală câteva nanoparticule ce au aplicații în imagistică, în chimioterapie, microbiologie și în testările in vitro (tabelul 1).

Nanomaterial	Aplicație	Tinta	Efecte adverse
Oxizi de fier	RMN contrast	Ficat	Vasodilatație, dureri de spate
	RMN contrast	Ficat	Nu există
	RMN contrast	Noduli limfatici	Nu există (în teste clinice)
	Chimioterapie	Diverse	Retenție urinară acută
Aur	Diagnostic in vitro	Genetică	-
	Chimioterapie	Diverse	Febră
Proteine	Chimioterapie	Sân	Citopenie
Lipozomi	Chimioterapie	Diverse	Sindromul mână-picior, stomatită
Polimeri	Chimioterapie	Leucemie acută limfoblastică	Urticarie, mâncărime
	Chimioterapie	Diverse	Toxicitate renală
Dendrimeri	microbiologice	Zona cervico-vaginală	Durere abdominală, diaree
Micele	Chimioterapie	Diverse	Neutropenie, Neuropatie senzorială periferică

Tabel 1. Nanomateriale folosite în diverse aplicații în nanomedicină (adaptat după (Kim B.Y.S., Rutka J.T., 2010; Kumar and Kumar, 2013))

### Aspecte etice și riscuri asociate nanomedicinii

Demnitatea umană în tratamentul afecțiunilor medicale ține cont de o serie de principii etice (Kumar and Kumar, 2013):

- Confidențialitate: principiul etic de a nu invade dreptul unei persoane la confidențialitate;
- Nediscriminare: Oamenii merită un tratament egal, cu excepția cazului în care există motive care justifică diferența de tratament. Este un principiu larg acceptat și, în acest context, se referă în principal la distribuirea resurselor de îngrijire a sănătății;
- Consimțământul informat: principiul etic conform căruia pacienții nu sunt expuși tratamentului sau cercetării fără consimțământul lor liber și informat;
- Echitate: principiul etic conform căruia toată lumea ar trebui să aibă acces echitabil la beneficiile avute în vedere;
- Principiul de precauție: acest principiu implică datoria morală de evaluare continuă a riscurilor în ceea ce privește impactul pe deplin previzibil al noilor tehnologii (implanturi).

În timp ce aplicațiile nanomedicinii sunt numeroase, riscurile și întrebările etice ridicate de aceste progrese trebuie luate în considerare

cu atenție. Riscurile potențiale majore includ (Timmermans, Zhao and van den Hoven, 2011):

- Risc de toxicitate crescută a nanoparticulelor libere, care ar putea să ocolească apărarea organismului și să interfereze cu procesele biologice de bază (Runa, Hussey and Payne, 2018)
- Modificarea genetică, deoarece unele terapii funcționează la nivel cromozomial și prin urmare, ridică întrebări etice complexe (probleme legate de cercetarea celulelor stem) (Hadrup et al., 2020)
- Impactul asupra mediului și al locului de muncă, deoarece particulele sunt de dimensiuni prea mici pentru a fi prinse de sistemele de filtrare disponibile astfel acumulându-se în apă, aer sau plante cu consecințe ireversibile (Ray and Fu, 2010)
- Schimbarea conceptuală a asistenței medicale, deoarece noile tehnologii pot avea ca rezultat perimarea unor modalități terapeutice stabilite, creând noi cerințe financiare și administrative în ceea ce privește echipamentele, modalitatea de îngrijire și formarea competențelor personalului medical (Gwinn and Vallyathan, 2006).

### Concluzii

Nanotehnologia este un domeniu interesant, multidisciplinar, care se extinde rapid într-o varietate de industrii, inclusiv biotehnologie, industria farmaceutică și în medicină. Se anticipează din ce în ce mai mult că nanotehnologia poate modifica drastic abordările de rutină pentru detectarea și tratamentul diferitelor afecțiuni. Aplicațiile potențiale ale nanotehnologiei pentru diagnosticarea, prevenirea și tratamentul bolilor sunt în prezent foarte largi.

Considerând studiile de specialitate deja disponibile, se poate estima că în viitorul apropiat noile descoperiri vor integra nanomedicina și biotehnologia pentru a aduce îmbunătățiri majore în îngrijirea medicală, prin crearea de noi materiale revoluționare și dezvoltarea unei noi generații de nano(bio)senzori pentru tehnicile de diagnosticare și monitorizare. Aceste nanomateriale și respectiv nanotehnicile asociate sunt și vor fi modalități eficiente de a diagnostica și de a monitoriza diverse patologii, printre care și cancerul, bolile sistemului cardiovascular, afecțiuni pulmonare, boli neurodegenerative, medicina regeneratoare cu aplicații în ortopedie, diabetul, bolile inflamatorii/infecțioase, de a analiza diferiți parametrii sanguini, dar și de a administra eficient agenții farmaceutici.

### Bibliografie

- [1] Boisseau, P. and Loubaton, B. (2011) 'Nanomedicine, nanotechnology in medicine', *Comptes Rendus Physique*. Elsevier Masson SAS, 12(7), pp. 620–636. doi: 10.1016/j.crhy.2011.06.001.
- [2] Boisseau P, B. L. (2011) 'Nanomedicine, nanotechnology in medicine', *C.R.Physique*, 12, pp. 620–636. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crhy.2011.06.001>.
- [3] Bonnard, T. et al. (2019) 'Recent Advances in Nanomedicine for Ischemic and Hemorrhagic Stroke', *Stroke*, 50(5), pp. 1318–1324. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022744.
- [4] Capretto, L. et al. (2013) 'Microfluidic and lab-on-a-chip preparation routes for organic nanoparticles and vesicular systems for nanomedicine applications', *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., 65(11–12), pp. 1496–1532. doi: 10.1016/j.addr.2013.08.002.
- [5] Gwinn, M. R. and Vallyathan, V. (2006) 'Nanoparticles: Health effects - Pros and cons', *Environmental Health Perspectives*, 114(12), pp. 1818–1825. doi: 10.1289/ehp.8871.
- [6] Hadrup, N. et al. (2020) 'Pulmonary toxicity of silver vapours, nanoparticles and fine dusts: A review', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 115(May). doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104690.
- [7] Van Heel, D. A. and West, J. (2006) 'Recent advances in coeliac disease', *Gut*, 55(7), pp. 1037–1046. doi: 10.1136/gut.2005.075119.
- [8] Huang, X. J. et al. (2006) 'Aspartate aminotransferase (AST/GOT) and alanine aminotransferase (ALT/GPT) detection techniques', *Sensors*, 6(7), pp. 756–782. doi: 10.3390/s6070756.
- [9] Jiao, Q. et al. (2014) 'Immunomodulation of nanoparticles in nanomedicine applications', *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2014, p. 19 pages. doi: 10.1155/2014/426028.
- [10] Jong, W. H. De and Paul, J. B. (2008) 'Drug delivery and nanoparticles : Applications and hazards', *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), pp. 133–149.
- [11] Kim B.Y.S., Rutka J.T., C. W. C. . (2010) 'Current concepts: Nanomedicine', *New England Journal of Medicine*, 363(25), pp. 2434–2443. doi: 10.1056/NEJMra0912273.
- [12] Kumar, N. and Kumar, R. (2013) *Nanotechnology and Nanomaterials in the Treatment of Life-Threatening Diseases*, *Nanotechnology and Nanomaterials in the Treatment of Life-Threatening Diseases*. doi: 10.1016/C2013-0-13374-0.
- [13] Kyle, S. and Saha, S. (2014) 'Nanotechnology for the Detection and Therapy of Stroke', *Advanced Healthcare Materials*, 3(11), pp. 1703–1720. doi: 10.1002/adhm.201400009.
- [14] Landowski, L. M. et al. (2020a) 'Applications of Nanotechnology in the Diagnosis and Therapy of Stroke', *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Elsevier Ltd, 46(5), pp. 592–605. doi: 10.1055/s-0039-3399568.
- [15] Landowski, L. M. et al. (2020b) 'Applications of Nanotechnology in the Diagnosis and Therapy of Stroke', *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46(5), pp. 592–605. doi: 10.1055/s-0039-3399568.
- [16] Lee M, Yang J, J. H. (2012) 'Hyaluronic

- Acid À Gold Nanoparticle / Interferon R Complex for Targeted Treatment of Hepatitis C Virus', ACS Nano, (11), pp. 9522–9531.
- [17] Li, L., Xie, C. and Xiao, X. (2020) 'Polydopamine modified TiO<sub>2</sub> nanotube arrays as a local drug delivery system for ibuprofen', Journal of Drug Delivery Science and Technology, 56(January). doi: 10.1016/j.jddst.2020.101537.
- [18] Lu, L. M. et al. (2011) 'In situ synthesis of palladium nanoparticle-graphene nano-hybrids and their application in nonenzymatic glucose biosensors', Biosensors and Bioelectronics. Elsevier B.V., 26(8), pp. 3500–3504. doi: 10.1016/j.bios.2011.01.033.
- [19] McMahon, C. P., Killoran, S. J. and O'Neill, R. D. (2005) 'Design variations of a polymer-enzyme composite biosensor for glucose: Enhanced analyte sensitivity without increased oxygen dependence', Journal of Electroanalytical Chemistry, 580(2), pp. 193–202. doi: 10.1016/j.jelechem.2005.03.026.
- [20] Medina-Sánchez, M., Miserere, S. and Merkoçi, A. (2012) 'Nanomaterials and lab-on-a-chip technologies', Lab on a Chip, 12(11), pp. 1932–1943. doi: 10.1039/c2lc40063d.
- [21] Ray, P. C. and Fu, P. P. (2010) 'Toxicity and Environmental Risks of Nanomaterials: Challenges and Future Needs', J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 27(1), pp. 64–96. doi: 10.1080/10590500802708267.Toxicity.
- [22] Runa, S., Hussey, M. and Payne, C. K. (2018) 'Nanoparticle-Cell Interactions: Relevance for Public Health', Journal of Physical Chemistry B, 122(3), pp. 1009–1016. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b08650.
- [23] Sabu, C. et al. (2019) 'Advanced biosensors for glucose and insulin', Biosensors and Bioelectronics. Elsevier B.V., 141(January), p. 111201. doi: 10.1016/j.bios.2019.03.034.
- [24] Sahu, S. C. and Hayes, A. W. (2017) 'Toxicity of nanomaterials found in human environment', Toxicology Research and Application, 1, p. 239784731772635. doi: 10.1177/2397847317726352.
- [25] Salouti, M. and Ahangari, A. (2014) 'Nanoparticle based Drug Delivery Systems for Treatment of Infectious Diseases', Application of Nanotechnology in Drug Delivery, Intech, pp. 155–192. doi: 10.5772/58423.
- [26] Sarmah, D. et al. (2017) 'Stroke management: An emerging role of nanotechnology', Micromachines, 8(9), pp. 1–13. doi: 10.3390/mi8090262.
- [27] Shrivastava, S. and Dash, D. (2009) 'Applying Nanotechnology to Human Health: Revolution in Biomedical Sciences', Journal of Nanotechnology, 2009, pp. 1–14. doi: 10.1155/2009/184702.
- [28] Timmermans, J., Zhao, Y. and van den Hoven, J. (2011) 'Ethics and Nanopharmacy: Value Sensitive Design of New Drugs', NanoEthics, 5(3), pp. 269–283. doi: 10.1007/s11569-011-0135-x.
- [29] Vaddiraju, S. et al. (2010) 'Emerging synergy between nanotechnology and implantable biosensors: A review', Biosensors and Bioelectronics. Elsevier B.V., 25(7), pp. 1553–1565. doi: 10.1016/j.bios.2009.12.001.
- [30] Wagner, M. K. et al. (2010) 'Use of quantum dots in the development of assays for cancer biomarkers', Analytical and Bioanalytical Chemistry, 397(8), pp. 3213–3224. doi: 10.1007/s00216-010-3847-9.
- [31] Yarlagadda, T. et al. (2019) 'Recent developments in the field of nanotechnology for development of medical implants', Procedia Manufacturing. Elsevier B.V., 30, pp. 546–551. doi: 10.1016/j.promfg.2019.02.077.
- [32] Zhang, C. et al. (2020) 'Progress, challenges, and future of nanomedicine', Nano Today. Elsevier Ltd, 35, p. 101008. doi: 10.1016/j.nantod.2020.101008.
- [33] Zhang, H. et al. (2011) 'Multienzyme-nanoparticles amplification for sensitive virus genotyping in microfluidic microbeads array using Au nanoparticle probes and quantum dots as labels', Biosensors and Bioelectronics. Elsevier B.V., 29(1), pp. 89–96. doi: 10.1016/j.bios.2011.07.074.

**Conflict de interese:**

nu există conflict de interese

**Contribuția autorilor:**

conceptualizare C.S.A., M.B., culegerea datelor C.S.A., analiza datelor de specialitate C.S.A., M.B, scrierea și pregătirea textului inițial C.S.A., revizuire și editare C.S.A., M.B.