

Nano på gott och ont: möjligheter och risker med nanoteknologi

Nanoteknik innebär avsiktlig framställning av material i nanostorlek i syfte att tillvarata de nya och ibland oväntade fysikalisk-kemiska egenskaperna som då uppstår, och med nanomedicin menas helt enkelt att nanotekniken appliceras för kliniskt bruk [1]. Det är värt att påminna om att många biologiska strukturer också har nanodimensioner, vilket innebär att syntetiska nanopartiklar skulle kunna påverka och interagera med biologiska nanostrukturer [2]. Det faktum att nanopartiklar är små gör att de också kan vara mycket användbara inom medicinen, exempelvis för målstyrd leverans av läkemedel vid behandling av cancer [3] eller diabetes [4]. Lovande djurförsök har även visat att magnetiska nanopartiklar kan användas för att avlägsna toxiner och patogener in vivo [5] eller utanför kroppen, som ett slags dialys [6]. Det finns i dag nanopartiklar godkända för kliniskt bruk, bland annat magnetiska nanopartiklar av järnoxid som används som kontrastmedel vid undersökning med magnetkamera [1]. För en mer detaljerad genomgång av nanomedicinska applikationer hänvisas till

Bengt Fadeel, professor, leg läkare, institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm; adjungerad professor, University of Pittsburgh, USA
● Bengt.Fadeel@ki.se

»Det finns än så länge inga rapporterade fall av sjukdom orsakad av exponering för syntetiska nanomaterial ...«

andra artiklar i detta temanummer. Problemet är att deras litenhet också gör att nanopartiklar kan åstadkomma oönskade effekter till följd av att de lyckas korsa biologiska barriärer, till exempel blod-hjärnbarriären eller blod-luftbarriären i lungorna [7].

På EU-nivå satsas det stort på nanosäkerhetsforskning, och inte mindre än 50 olika forskningsprojekt har finansierats enbart inom det sjunde ramprogrammet (www.nanosafetycluster.eu). I Sverige startade nyligen projektet MISTRA Environmental Nanosafety, med fokus främst på effekterna av nanomaterial i miljön (www.mistraenvironmentalnanosafety.org). Konsortiet avser bland annat att studera partiklar av volframkarbid (en legering av volfram och kol som ger

upphov till ett mycket hårt material) som kan uppstå vid slitage av dubbdäck mot vägbanan, en angelägenhet inte minst på våra breddgrader. Betydelsen av den »biokorona« (se nedan) som uppstår på ytan av nanopartiklar kommer också att undersökas, såväl de molekyler som adsorberas av nanopartiklar i kroppen som det hölje av substanser som uppstår vid frisättning av nanopartiklarna i miljön (Figur 1).

Hur exponeras vi för nanopartiklar?

Vid yrkesexponering är de viktigaste exponeringsvägarna för nanopartiklar via lungorna och huden. Som konsument kan man också exponeras via lungorna och huden, men även via mag-tarmkanalen eftersom nanopartiklar kan förekomma i livsmedel och livsmedelsförpackningar. För ett par år sedan genomförde en forskargrupp i Australien en studie där solskyddsmedel innehållande radioaktiva nanopartiklar av zinkoxid applicerades på försökspersonernas hud (utomhus, under 5 dagar), varpå man undersökte om partiklarna (eller kanske Zn-jonerna) adsorberats genom huden. Man fann att så var fallet, om än i mycket liten utsträckning [8]. Dessutom publicerade amerikanska forskare nyligen en studie gjord på ett 60-tal försökspersoner som visade att oralt intag av kolloidalt silver (dvs silvernanopartiklar) i upp till 14 dagar inte är förenat med några kliniskt påvisbara besvär [9]. Detta är den enda kontrollerade studien av oralt intag av syntetiska nanomaterial hos människa till dags dato. Majoriteten av alla nanotoxikologiska studier görs av förklarliga skäl i cellkultur eller på djur.

Det finns än så länge inga rapporterade fall av sjukdom orsakad av exponering för syntetiska nanomaterial [10]. Däremot finns epidemiologisk forskning som påvisat ett samband mellan exponering för luftburna partiklar som alstras genom förbränningsprocesser eller mekanisk nötning och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet [10]. I en studie som publicerades hösten 2015 kunde man påvisa kolbaserade förorenningar i form av kolnanorör i luftvägarna hos barn med astma, och utifrån detta gjordes antagandet att alla som lever i en trafikerad miljö - barn såväl som vuxna - sannolikt är exponerade för sådana (antropogena) material [11]. I den aktuella studien tog man

HUVUDBUDSKAP

- Nanomaterial kan komma att användas inom medicinen inom en snar framtid, exempelvis inom bilddiagnostik, men även för målstyrd leverans av läkemedel. Nanopartiklar kan även användas för att oskadliggöra eller avlägsna toxiner från blodet.
- Nanotoxikologi syftar till att förstå de toxiska effekterna av nanomaterial vid avsiktlig eller oavsiktlig exponering; förhoppningen är att möjliggöra framställning av icke-toxiskt material utan att de eftertraktade egenskaperna går förlorade.
- Nanomaterial som kommer i kontakt med biologiska system eller frigörs i naturen kläs snabbt i ett hölje av organiska eller oorganiska substanser, och dessa adsorberade substanser och molekyler (biokorona) spelar en viktig roll för nanomaterialens toxicitet.

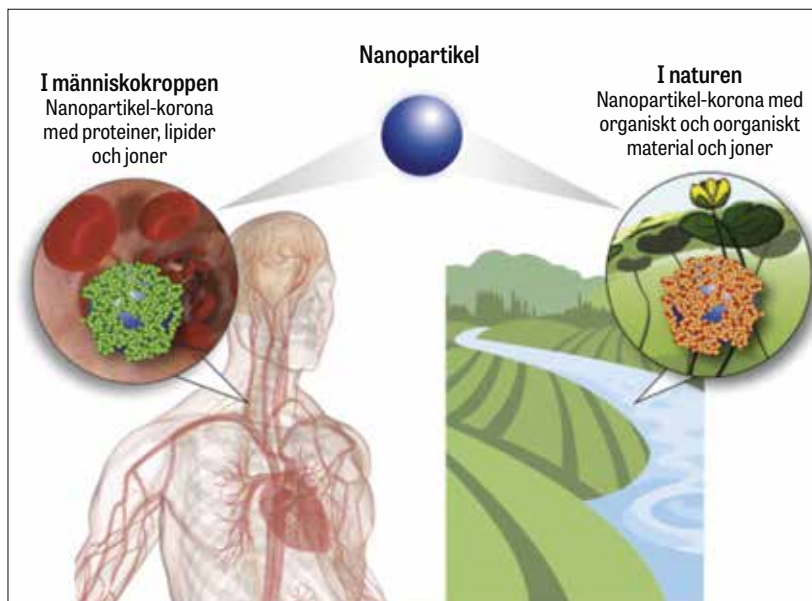
dock inte ställning till om dessa partiklar gav upphov till astmabesvären. Det är också välkänt att det bildas stora mängder nanopartiklar vid svetsning, och aktuell forskning talar för att det finns ett samband mellan dessa nanopartiklar och luftvägsbesvären hos svetsare [12], även om denna yrkesgrupp också kan vara utsatt för andra faktorer utöver nanopartiklar. I ytterligare en rapport beskrev kinesiska forskare hur ett antal kvinnliga arbetare utvecklade allvarliga luftvägssymtom – två av kvinnorna avled – och att man funnit nanopartiklar av polyakrylat på arbetsplatsen samt att man påvisat nanopartiklar i lungorna hos några av dessa patienter [13]. Man drog slutsatsen att nanopartiklarna var orsaken till den allvarliga lungsjukdomen hos dessa arbetare. Artikeln har emellertid fått svidande kritik från flera håll, inte minst därför att den faktiska exponeringen inte kontrollerades och därför att orsakssambandet inte kunde verifieras; dessa kvinnor hade sannolikt varit utsatta för många andra skadliga substanser, och studien får nog sägas framför allt påvisa vikten av personlig skyddsutrustning och adekvat ventilation, något som helt saknades.

De senaste årens forskning har visat att en intakt hud utgör en fullgod barriär mot nanopartiklar. Men om huden är skadad kan det se annorlunda ut. Ilves et al [14] kunde visa att nanopartiklar av zinkoxid (förekommer bl a i solskyddsmedel) kunde penetrera huden hos möss med atopisk dermatit samt att nanopartiklar som applicerades på huden fungerade som adjuvans och gav upphov till en kraftig ökning av IgE-antikroppar hos möss som samtidigt stimulerades med allergen (ovalbumin) [15]. I en annan studie fann man att nanopartiklar av kiseldioxid i sig själva inte hade någon effekt på huden hos möss med atopisk dermatit men att nanopartiklarna tillsammans med ett allergen (husdammskvalster) påverkade antikroppsnivåerna [15]. Nanopartiklar som hamnar i blodbanan på ett eller annat sätt (avsiktligt eller oavsiktligt) skulle kunna korsa inre biologiska barriärer, till exempel blod-hjärnbarriären. Hos den gravida kvinnan är det möjligt att nanopartiklar skulle kunna korsa placentabarriären och/eller påverka placentan så att dess barriärfunktion störs [16]. Detta är ett område där mer forskning behövs.

Kolnanorör en möjlig carcinogen

Det är viktigt att inte dra alla nanomaterial över en kam. Men samtidigt finns det studier som visar att vissa nanomaterial skulle kunna ge upphov till skadliga effekter under förutsättning att människor exponeras för dessa material. Kolnanorör framställs i stora volymer över hela världen. Kolnanorör kan antingen förekomma som enkelväggiga eller flerväggiga strukturer (ihåliga »rör«) med en diameter på ett par upp till ett tiotal nanometer och en längd som kan variera avsevärt. Studier som gjordes på möss redan för 10 år sedan visade att enkelväggiga kolnanorör kan ge allvarliga skador på lungorna. Kolnanorör som placeras i svalget och sedan tar sig ner i luftvägarna hos möss kan ge upphov till inflammation med granulombildning samt bindvävsomvandling (fibros) [17].

Möss som exponeras för samma mängd kimrök, ett kolbaserat nanomaterial som utgör ett vanligt fyllnadsmedel i gummiblandningar, uppvisar inte dessa



Figur 1. Nanomaterial har en biologisk identitet. Nanopartiklar som hamnar i blodbanan (vänster) eller i andra organ eller frisätts i naturen (höger) adsorberar biomolekyler och andra organiska eller oorganiska substanser, och detta ythölje (biokorona) påverkar partiklarnas toxicitet. Modifierad med tillstånd från Winkler och medarbetare [40].

symtom. Man fann även att lungfunktionen var nedsatt hos möss som exponerats för kolnanorör [17].

Dessa fynd, och det faktum att kolnanorör till sin form liknar asbestfibrer, gör att det finns farhågor om att kolnanorör kan påverka människors hälsa på ett liknande sätt. I en mycket uppmärksam studie som publicerades 2008 fann Poland et al [18] att flerväggiga kolnanorör som injicerades intraperitonealt hos möss gav upphov till granulombildning och att dessa symtom var längdberoende, det vill säga långa kolnanorör (i det här fallet kolnanorör där en betydande andel av fibrerna var längre än 20 μm) gav upphov till granulombildning, medan korta kolnanorör var förhållandevis inerta. Man studerade inte förekom-

»De senaste årens forskning har visat att en intakt hud utgör en fullgod barriär mot nanopartiklar. Men om huden är skadad kan det se annorlunda ut.«

ten av mesoteliom (den cancerform som är mest förknippad med exponering för asbestfibrer) men drog ändå slutsatsen att flerväggiga kolnanorör uppvisar samma beteende som asbestfibrer [18]. Det är ett väl-etablerat samband att långa och tunna (och biopersistera) fibrer ger upphov till patologiska effekter.

Andra forskare har visat att flerväggiga kolnanorör når ända ut till pleuran och ger upphov till subpleural fibros hos möss som inandas dessa material i hög dos under kort tid (6 timmar) [19]. Det är alltså kontroversiellt huruvida kolnanorör kan ge upphov till mesoteliom [20], men på basis av ett flertal olika

djurstudier så kom IARC (samarbetsorganet för WHO och FN i frågor som rör cancertepidemiologi) hösten 2014 fram till att vissa – dock inte alla – kolnanorör bör klassas som en »möjlig karcinogen« [21].

Enzymatisk nedbrytning av kolnanorör

En slutsats av ovanstående resonemang är att alla kolnanorör inte bör klumpas ihop och betraktas som ett enda material; det är med andra ord skillnad på kolnanorör och kolnanorör. Li et al [22] visade nyligen att ytladdningen hos flerväggiga kolnanorör är avgörande för deras förmåga att inducera lungfibros hos möss, således kunde man reducera toxiciteten genom att modifiera ytan hos dessa nanomaterial på kemisk väg. I en annan studie av brittiska och italienska forskare visade man att långa kolnanorör kunde modifieras på kemisk väg så att dessa material inte längre gav upphov till granulombildning hos möss [23].

Båda dessa studier är exempel på framställning av icke-toxiskt material med bevarad funktion. Det är viktigt att de eftertraktade egenskaperna bibehålls när man gör dessa förändringar av ytegenskaperna. Till saken hör också att asbestfibrer är biopersistent, det vill säga att dessa material inte kan städas undan av kroppens immunförsvar. Frågan är hur det förhåller sig med kolnanorören. Vår forskargrupp har tillsammans med amerikanska kollegor kunnat påvisa att enkelväggiga kolnanorör bryts ner av myeloperoxidas, ett enzym som uttrycks i höga koncentrationer i neutrofila granulocyter och som frisätts då dessa celler aktiveras [24]. I en annan rapport beskrevs hur makrofager kan bryta ner kolnanorör [25].

Nanomaterial har en biologisk identitet

Nanomaterial uppvisar sällan eller aldrig en »naken« yta i ett biologiskt system utan de adsorberar i stället olika proteiner och lipider och troligen även andra biomolekyler beroende på sin storlek, ytladdning,

»Att partiklarna maskeras av en biokorona måste alltså tas med i beräkningen när man framställer målstyrda, det vill säga ligandförsedda, nanopartiklar för medicinskt bruk.«

grad av funktionalisering och så vidare. Denna »biokorona« kan variera beroende på den biologiska miljön som nanopartiklarna hamnar i (blodbanan, luftvägarna osv), och man kan således tala om en ny biologisk »identitet«. På liknande sätt kan ett ytskikt av organiska och oorganiska substanser adsorberas till nanopartiklarna i naturen (Figur 1).

De senaste årens forskning har gett vid handen att det är biokoronan som avgör hur immunförsvaret »ser« nanopartiklarna [26] och även reglerar cellulärt upptag av nanomaterial [27]. Tenzer et al [28] kunde visa att en biokorona bildas mycket snabbt (inom mindre än en halv minut) hos nanopartiklar som kommer i kontakt med blodplasma, och dessutom vi-

sade man att detta ytskikt av plasmaproteiner påverkade graden av hemolys samt graden av trombocytaktivering. Kapralov et al [29] i sin tur har visat att både proteiner och lipider ingår i den biokorona som bildas på kolnanorör i lungorna hos möss samt att denna »korona« påverkar upptag av makrofager. Andra forskare har visat att det bildas en biokorona på liposomer som administreras i blodbanan hos möss och att detta hölje av proteiner påverkar receptormedierat upptag av dessa partiklar [30].

Att partiklarna maskeras av en biokorona måste alltså tas med i beräkningen när man framställer målstyrda, det vill säga ligandförsedda, nanopartiklar för medicinskt bruk [31]. Men i vissa sammanhang vill man åstadkomma just att partiklarna flyger under radarn och undgår igenkänning av kroppens immunförsvar [32].

Mot en säker hantering av nanomaterial

Det är ingen tvekan om att det forskas mycket på nanomaterial. Men man kan fråga sig om vi är på rätt spår, om all denna forskning under mer än ett decennium har gjort att vi nu »förstår« och kan hantera nanomaterial på ett säkert sätt [33]. I Sverige har en nationell plattform för säker hantering av nanomaterial etablerats för att främja kunskapsutbytet mellan akademi, näringsliv, myndigheter och andra aktörer (www.swetox.se). Detta är ett steg i rätt riktning, men det är också viktigt att en nationell handlingsplan utvecklas i samklang med internationella insatser inom EU och OECD. Dagens nanosäkerhetsforskning är till sin natur interdisciplinär men också internationell, och det behövs en konsensus eller åtminstone en dialog kring dessa frågor, till exempel med vilka metoder man bör mäta och testa nanomaterial och huruvida nanomaterial bör klassas som nya material eller inte enligt den europeiska kemikalielagstiftningen, Reach.

Men vad är det som återstår, vad bör den fortsatta forskningen framför allt ta sikte på? Det är tydligt att vi måste lära oss mera om nanomaterialens egenskaper, inte bara hur materialen beter sig i laboratoriet utan också i relevanta biologiska miljöer. Nanomaterial kan »åldras«, inte minst i naturen, och i och med det förändras också deras egenskaper och (kanske) även deras toxicitet [34]. En utmaning därvidlag är att de nanomaterial som studeras ofta är inhomogena och i själva verket utgör en blandning av partiklar med olika storlek, form, ytegenskaper och så vidare, vilket gör det svårt att dra slutsatser om vilka av dessa egenskaper som ger upphov till de biologiska effekterna. Utöver nanomaterialens inneboende egenskaper – som alltså kan förändras på ett dynamiskt vis – måste hänsyn också tas till den förvärvade biologiska identiteten, som i stor utsträckning beror på vilka proteiner, lipider eller andra substanser som adsorberas på ytan, och även denna biokorona kan alltså förändras vid nanopartiklarnas resa genom människokroppen alternativt då nanopartiklarna hamnar i den naturliga miljön. Dessutom behövs validerade in vitro- och in vivo-metoder samt metoder för screening av ett stort antal olika nanomaterial, och det behövs även referensmaterial för att kunna jämföra resultaten mellan olika laboratorier [35, 36].

Nya systembiologiska verktyg kan underlätta förståelsen av bakomliggande mekanismer, och dessa

metoder kan även ge uppslag till nya biomarkörer så att exponering och effekt kan mätas [37]. Det behövs också nya metoder för att kunna detektera nanomaterial i biologisk vävnad. Chen et al [38] kunde nyligen påvisa olika kolbaserade nanomaterial med hög känslighet genom en masspektrometribaserad metod, ett slags »molekylär histologi» som kan appliceras utan att partiklarna i sig själva är inmärkt.

Slutligen behövs mycket mer information om hur den faktiska exponeringen för nanomaterial ser ut för att kunna göra en adekvat riskbedömning [39] - risk är alltid en produkt av både fara och exponering, och toxicitet hos en viss substans är alltid en dosfråga, så även för nanomaterial. Eller som Falstaff, Fakir uttryckte det i *En hvar sin egen professor*: »Vattnet är ett farligt gift, vilket omger Visby stift». ◯

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EIAA

SUMMARY

Engineered nanomaterials are produced for a wide range of applications, not least in medicine. Indeed, the field of nanomedicine is rapidly attaining maturity, with novel nanoscale constructs for diagnosis or therapy, or both (so-called theranostics). However, close attention should be paid to the potential environmental and human health impact of the emerging nanotechnologies. More information on human and environmental exposure is needed, along with a more detailed understanding of the hazard potential of different classes of nanomaterials. Animal studies have suggested that certain carbon nanotubes possess asbestos-like pathogenicity and IARC recently classified some but not all carbon nanotubes as potential carcinogens for humans. On the other hand, carbon nanotubes are also, under certain conditions, susceptible to enzymatic degradation by cells of the innate immune system, and this may serve to mitigate the (pulmonary) toxicity of such materials. Finally, recent research has served to shed light on the bio-corona of molecules adsorbed onto the surface of nanomaterials and its role in cellular uptake and cytotoxicity and for biodistribution in vivo.

REFERENSER

- Kim BY, Rutka JT, Chan WC. Nanomedicine. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2434-43.
- Shvedova AA, Kagan VE, Fadeel B. Close encounters of the small kind: adverse effects of man-made materials interfacing with the nano-cosmos of biological systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:63-88.
- Hrkach J, Von Hoff D, Mukkaram Ali M, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med*. 2012;4(128):128ra39.
- Pridgen EM, Alexis F, Kuo TT, et al. Trans-epithelial transport of Fc-targeted nanoparticles by the neonatal fc receptor for oral delivery. *Sci Transl Med*. 2013;5(213):213ra167.
- Hu CM, Fang RH, Copp J, et al. A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins. *Nat Nanotechnol*. 2013;8(5):336-40.
- Kang JH, Super M, Yung CW, et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat Med*. 2014;20(10):1211-6.
- Choi HS, Ashitate Y, Lee JH, et al. Rapid translocation of nanoparticles from the lung airspaces to the body. *Nat Biotechnol*. 2010;28(12):1300-3.
- Gulson B, McCall M, Korsch M, et al. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin. *Toxicol Sci*. 2010;118(1):140-9.
- Munger MA, Radwan-ski P, Hadlock GC, et al. In vivo human time-exposure study of orally dosed commercial silver nanoparticles. *Nanomedicine*. 2014;10(1):1-9.
- Xia T, Li N, Nel AE. Potential health impact of nanoparticles. *Annu Rev Public Health*. 2009;30:137-50.
- Kolosnjaj-Tabi J, Just J, Hartman KB, et al. Anthropogenic carbon nanotubes found in the airways of Parisian children. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1697-704.
- Andujar P, Simon-Deckers A, Gala-teau-Sallé F, et al. Role of metal oxide nanoparticles in histopathological changes observed in the lung of welders. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:23.
- Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J*. 2009;34(3):559-67.
- Ilves M, Palomäki J, Vippola M, et al. Topically applied ZnO nanoparticles suppress allergen induced skin inflammation but induce vigorous IgE production in the atopic dermatitis mouse model. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:38.
- Hirai T, Yoshioka Y, Takahashi H, et al. Cutaneous exposure to agglomerates of silica nanoparticles and allergen results in IgE-biased immune response and increased sensitivity to anaphylaxis in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2015;12:16.
- Pietroliusti A, Campagnolo L, Fadeel B. Interactions of engineered nanoparticles with organs protected by internal biological barriers. *Small*. 2013;9(9-10):1557-72.
- Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(5):L698-708.
- Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol*. 2008;3(7):423-8.
- Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, et al. Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nanotechnol*. 2009;4(11):747-51.
- Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(49):E1330-8.
- Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1427-8.
- Li R, Wang X, Ji Z, et al. Surface charge and cellular processing of covalently functionalized multiwall carbon nanotubes determine pulmonary toxicity. *ACS Nano*. 2013;7(3):2352-68.
- Ali-Boucetta H, Nunes A, Sainz R, et al. Asbestos-like pathogenicity of long carbon nanotubes alleviated by chemical functionalization. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013;52(8):2274-8.
- Kagan VE, Konduru NV, Feng W, et al. Carbon nanotubes degraded by neutrophil myeloperoxidase induce less pulmonary inflammation. *Nat Nanotechnol*. 2010;5(5):354-9.
- Kagan VE, Kapralov AA, St Croix CM, et al. Lung macrophages »digest« carbon nanotubes using a superoxide/peroxynitrite oxidative pathway. *ACS Nano*. 2014;8(6):5610-21.
- Deng ZJ, Liang M, Monteiro M, et al. Nanoparticle-induced unfolding of fibrinogen promotes Mac-1 receptor activation and inflammation. *Nat Nanotechnol*. 2011;6(1):39-44.
- Walkey CD, Olsen JB, Song F, et al. Protein corona fingerprinting predicts the cellular interaction of gold and silver nanoparticles. *ACS Nano*. 2014;8(3):2439-55.
- Tenzer S, Docter D, Kuharev J, et al. Rapid formation of plasma protein corona critically affects nanoparticle pathophysiology. *Nat Nanotechnol*. 2013;8(10):772-81.
- Kapralov AA, Feng WH, Amoscato AA, et al. Adsorption of surfactant lipids by single-walled carbon nanotubes in mouse lung upon pharyngeal aspiration. *ACS Nano*. 2012;6(5):4147-56.
- Hadjimetriou M, Al-Ahmady Z, Mazza M, et al. In vivo biomolecule corona around blood-circulating, clinically used and antibody-targeted lipid bilayer nanoscale vesicles. *ACS Nano*. 2015;9(8):8142-56.
- Cheng Z, Al Zaki A, Hui JZ, et al. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities. *Science*. 2015;338(6109):903-10.
- Hu CM, Fang RH, Wang KC, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*. 2015;526(7571):118-21.
- Krug HF. Nanosafety research - are we on the right track? *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014;53(46):12304-19.
- Valsami-Jones E, Lynch I. Nanosafety. How safe are nanomaterials? *Science*. 2015;350(6259):388-9.
- Anguissola S, Garry D, Salvati A, et al. High content analysis provides mechanistic insights on the pathways of toxicity induced by amine-modified polystyrene nanoparticles. *PLoS One*. 2014;9(9):e108025.
- Farcas L, Torres Andón F, Di Cristo L, et al. Comprehensive in vitro toxicity testing of a panel of representative oxide nanomaterials: first steps towards an intelligent testing strategy. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127174.
- Costa PM, Fadeel B. Emerging systems biology approaches in nanotoxicology: towards a mechanism-based understanding of nanomaterial hazard and risk. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;299:101-11.
- Chen S, Xiong C, Liu H, et al. Mass spectrometry imaging reveals the sub-organ distribution of carbon nanomaterials. *Nat Nanotechnol*. 2015;10(2):176-82.
- Fadeel B, Savolainen K. Broaden the discussion. *Nat Nanotechnol*. 2013;8(2):71.
- Winkler D, Mombelli E, Pietroliusti A, et al. Applying quantitative structure-activity relationship approaches to nanotoxicology: current status and future potential. *Toxicology*. 2013;313(1):15-23.