

## Záverečná karta projektu

Názov projektu **Grafénová nanoplatforma na detekciu rakoviny** Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0120**

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Mária Omastová, DrSc.**  
Príjemca **Ústav polymérov SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav polymérov SAV

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

---

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Nerelevantné

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. KHMARA, I. - KONERACKÁ, Martina - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - ANTAL, Iryna - CSACH, Kornel - KOPČANSKÝ, Peter - VIDLIČKOVÁ, Ivana - CSÁDEROVÁ, Lucia - PASTOREKOVÁ, Silvia - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam. Preparation of poly-L-Lysine functionalized magnetic nanoparticles and their influence on viability of cancer cells. In Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2017, vol. 427, p. 114-121. (2.630 - IF2016). Typ: ADCA.
2. BODIK, Michal - ZAHORANOVÁ, Anna - MIČUŠÍK, Matej - BUGÁROVÁ, Nikola - ŠPITÁLSKY, Zdenko - OMASTOVÁ, Mária - MAJKOVÁ, Eva - JERGEL, Matej - ŠIFFALOVÍČ, Peter. Fast low-temperature plasma reduction of monolayer graphene oxide at atmospheric pressure. In Nanotechnology, 2017, vol. 28, art.no. 145601. (3.440 - IF2016). ISSN 0957-4484. Typ: ADCA
3. STRBAK, O. - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - BAČIAK, L. - KHMARA, I. - GOGOLA, Daniel - KONERACKÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - ANTAL, Iryna - MASÁROVÁ-KOZELOVÁ, Marta - KRAFČÍK, Andrej - KOPČANSKÝ, Peter - DOBROTA, D. - FROLLO, Ivan. Effect of BSA protein on the contrast properties of magnetite nanoparticles during MRI. In Acta Physica Polonica A, 2017, vol. 131, no. 4, p. 1102-1104. (0.469 - IF2016). (2017 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1898-794X. Typ: ADCA
4. KUBOVČÍKOVÁ, Martina - GAPON, I.V. - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KONERACKÁ, Martina - PETRENKO, Viktor I. - SOLTWEDEL, O. - ALMASY, Laszlo - AVDEEV, Mikhail V. - KOPČANSKÝ, Peter. On the adsorption properties of magnetic fluids: Impact of bulk structure. In Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2017, vol. 427, p. 67-70. (2.630 - IF2016). (2017 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 0304-8853. Typ: ADCA

5. ANTAL, Iryna - KONERACKÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - KORMOSH, Z. - KOPČANSKÝ, Peter. Status Determination: A Review of Electrochemical Techniques. In *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2017, vol. 47, p. 474-489.
6. TOMAŠOVIČOVÁ, Natália - KHMARA, I. - KONERACKÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ANTAL, Iryna - KOVÁČ, Jozef - MÚČKOVÁ, Marta - KOPČANSKÝ, Peter. Elimination of Magnetic Nanoparticles with Various Surface Modifications from the Bloodstream in vivo. In *Acta Physica Polonica A*, 2017, vol. 131, no. 4, p. 1159-1161. (0.469 - IF2016). (2017 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1898-794X. Typ: ADCA
7. ANTAL, Iryna - KONERACKÁ, Martina - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KHMARA, Iryna - LUČANSKÁ, Daša - JELENSKÁ, Lenka - VIDLIČKOVÁ, Ivana - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - PASTOREKOVÁ, Silvia - BUGÁROVÁ, Nikola - MIČUŠÍK, Matej - OMASTOVÁ, Mária - KOPČANSKÝ, Peter. D,L-lysine functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for detection of cancer cells. In *Colloids and Surfaces B - Biointerfaces*, 2018, vol. 236, p. 236-245. (3.997 - IF2017). (2018 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 0927-7765. Typ: ADCA
8. BODIK, Michal - ŠIFFALOVICH, Peter - NÁDAŽDY, Peter - BENKOVIČOVÁ, Monika - MARKOVIČ, Zoran M. - CHLPIK, Juraj - CIRAK, Július - KOTLÁR, Mário - MIČUŠÍK, Matej - JERSEL, Matej - MAJKOVÁ, Eva. On the formation of hydrophobic carbon quantum dots Langmuir films and their transfer onto solid substrates. In *Diamond and Related Materials*, 2018, vol. 83, p. 170-176. (2.232 - IF2017). ISSN 0925-9635. Typ: ADCA
9. ELIÁŠOVÁ SOHOVÁ, Marianna - BODIK, Michal - ŠIFFALOVICH, Peter - BUGÁROVÁ, Nikola - LABUDOVA, Martina - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - HIANIK, Tibor - OMASTOVÁ, Mária - MAJKOVÁ, Eva - JERSEL, Matej - PASTOREKOVÁ, Silvia. Label-free tracking of nanosized graphene oxide cellular uptake by confocal Raman microscopy. In *Analyst*, 2018, vol. 143, iss. 15, p. 3686-3692. (3.864 - IF2017). ISSN 0003-2654. Typ: ADCA
10. KHMARA, Iryna - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - KONERACKÁ, Martina - KALSKA-SZOSTKO, B. - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - ANTAL, Iryna - RAJŇÁK, Michal - DANKOVÁ, Zuzana - KAVEČANSKÝ, Viktor - OMASTOVÁ, Mária - KOPČANSKÝ, Peter. Preparation and Characterization of Magnetic Nanoparticles. In *Acta Physica Polonica A*, 2018, vol. 133, no. 3, p. 704-706. (0.857 - IF2017). (2018 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1898-794X. (PM 2017 : European Conference Physics of Magnetism). Typ: ADCA
11. PETRENKO, Viktor I. - ARTYKULNYI, O.P. - BULAVIN, Leonid A. - ALMÁSY, László - GARAMUS, Vasil M. - IVANKOV, O.I. - GRIGORYEVA, N.A. - VÉKÁS, Ladislav - KOPČANSKÝ, Peter - AVDEEV, Mikhail V. On the impact of surfactant type on the structure of aqueous ferrofluids. In *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2018, vol. 541, p. 222-226. (2.829 - IF2017). (2018 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 0927-7757. Typ: ADCA
12. SKÁKALOVÁ, Viera - KOTRUSZ, Peter - JERSEL, Matej - SUSI, Toma - MITTELBERGER, Andreas - VRETENÁR, Viliam - ŠIFFALOVICH, Peter - KOTAKOSKI, Jani - MEYER, Jannik C. - HULMAN, Martin. Chemical oxidation of graphite: Evolution of the structure and properties. In *Journal of Physical Chemistry C*, 2018, vol. 122, no. 1, p. 929 - 935. (4.484 - IF2017). ISSN 1932-7447. Typ: ADCA
13. KUBOVČÍKOVÁ, Martina - KONERACKÁ, Martina - STRBAK, O. - MOLČAN, Matúš - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - ANTAL, Iryna - KHMARA, Iryna - LUČANSKÁ, Daša - TOMČO, Ladislav - BARÁTHOVÁ, Monika - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - DOBROTA, D. - PASTOREKOVÁ, Silvia - KOPČANSKÝ, Peter. Poly-L-lysine designed magnetic nanoparticles for combined hyperthermia, magnetic resonance imaging and cancer cell detection. In *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2019, vol. 475, p. 316-326. (2.683 - IF2018). Typ: ADCA
14. KHMARA, Iryna - ŠTRBÁK, Oliver - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KONERACKÁ, Martina - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ANTAL, Iryna - KAVEČANSKÝ, Viktor - LUČANSKÁ, Daša - DOBROTA, Dušan - KOPČANSKÝ, Peter. Chitosan-stabilized iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. In *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2019, vol. 474, p. 319-325. (2.683 - IF2018). Typ: ADCA
15. ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KONERACKÁ, Martina - GÁBELOVÁ, Alena - SVITKOVÁ, Barbora - URSINYOVA, Monika - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ANTAL, Iryna - KHMARA, Iryna - JURÍKOVÁ, Alena - MOLČAN, Matúš - OGNJANOVIČ, Miloš - ANTIČ, Bratislav - KOPČANSKÝ, Peter. Effect of magnetic nanoparticles coating on cell proliferation and

uptake. In Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2019, vol. 472, p. 66-73 (2.683 - IF2018).

16. ANTOSOVA Andrea - BEDNARIKOVA Zuzana - KONERACKA Martina – ANTAL Iryna L - ZAVISOVA Vlasta - KUBOVCIKOVA Martina - WU Josephine W. - WANG Steven S.-S. - GAZOVA Zuzana. Destroying activity of glycine coated magnetic nanoparticles on lysozyme,  $\alpha$ -lactalbumin, insulin and  $\alpha$ -crystallin amyloid fibrils. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. Volume 471, 2019, Pages 169-176. (2.683 - IF2018). Typ: ADCA

17. BUGÁROVÁ, Nikola - ŠPITÁLSKY, Zdenko - MIČUŠÍK, Matej - BODIK, Michal - ŠIFFALOVÍČ, Peter - KONERACKÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - KAJANOVÁ, Ivana - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - PASTOREKOVÁ, Silvia - ŠLOUF, Miroslav - MAJKOVÁ, Eva - OMASTOVÁ, Mária. A multifunctional graphene oxide platform for targeting cancer. In Cancers, 2019, vol. 11, iss. 6, art. no. 753, [19] p. (6.162 - IF2018). Typ: ADCA

18. ANTOŠOVÁ, Andrea - BEDNARIKOVÁ, Zuzana - KONERACKÁ, Martina - ANTAL, Iryna - MAREK, Jozef - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta – JURÍKOVÁ, Alena – GAŽOVÁ, Zuzana. Amino-acid functionalized magnetic nanoparticles inhibit lysozyme amyloid fibrillization. In Chemistry - A European Journal. 25, Issue: 31 (2019) 7501-7514. DOI: 10.1002/chem.201806262. Typ: ADCA

19. KOPČANSKÝ, Peter - TIMKO, Milan - KONERACKÁ, Martina - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KUBOVČÍKOVÁ, Martina - MOLČAN, Matúš - R BALEJČÍKOVÁ, Lucia - TOMAŠOVIČOVÁ, Natália - RAJŇÁK, Michal - GDOVINOVA, Veronika. Magnetic fluids and their complex systems. Springer. Proceedings in Physics 197 (2018) 151-185. DOI: 10.1007/978-3-319-61109-9\_8. (Kapitola v knihe). Typ: ABC

Za celé obdobie riešenia projektu riešitelia publikovali 18 odborných publikácií v zahraničných karentovaných časopisoch a jednu kapitolu v knihe. Na publikované výstupy je už viac ako 35 citácií registrovaných vo WOS.

Počet vedeckých prác publikovaných v nerecenzovaných odborných časopisoch a zborníkoch v SR je 16 a prác publikovaných v nerecenzovaných odborných časopisoch a zborníkoch v zahraničí je 26. Podobne popularizácia výsledkov na rôznych podujatiach dosiahla viac ako 10 výstupov.

Veľkou pridanou hodnotou navrhovaného projektu bola účasť piatich doktorandov a štyroch postdoktorandov a mladých vedeckých pracovníkov do 35 rokov s vynikajúcim vedeckým potenciálom na riešení projektu a so skúsenosťami v publikovaní výsledkov. Noví PhD študenti zapojení do projektu boli multidisciplinárne školení a podieľali sa na úlohách riešených na UPo SAV, zapojili sa do úloh spojených s charakterizáciou častíc na FU SAV a analyzovali a vyhodnocovali interakcie GO-MFN s bunkami na modelových systémoch in vitro na VU SAV. Výsledky, ktoré doktorandi získali pri riešení projektu sú priamo zahrnuté do ich PhD prác.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Vývoj biosenzorov vrátane použitia nanoštrukturovaných materiálov je rozhodujúci pre budúci vývoj v klinickej diagnostike.

Dosiahnuté výsledky projektu otvárajú možnosti pre nové kreatívne riešenia na poli unikátnej modifikácie GO s monoklonovými protilátkami a magnetickými nanočasticami ako aj možnosť výskumu vlastností takýchto modifikovaných GO-MFN s cieľom použiť tieto materiály ako biosenzory na detekciu rakovinových buniek ako in vitro tak aj in vivo v neskorších fázach.

### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)**

Diagnostika onkologických ochorení zostáva v popredí súčasného medicínskeho výskumu. CA IX (karbonická anhydráza IX) je enzým indukujúci hypoxiu na povrchu bunky, ktorý sa funkčne podieľa na adaptácii na acidózu, ktorý je exprimovaný v agresívnych nádoroch; preto sa môže použiť ako nádorový biomarker. Hlavným cieľom projektu bol vývoj a príprava nového typu grafén-oxidovej multifunkčnej nanoplatfomy (GO-MFN) pre detekciu nádorových buniek. V prvom kroku sa pripravili grafén-oxidové (GO) nanovrstvy veľkosti 300 až 500 nm, ktoré boli funkcionalizované magnetickými nanočasticami a monoklonovou protilátkou (MAb) špecifickou pre marker CA IX. Platformy GO boli pripravené modifikovanou Hummersovou metódou z exfoliovaného grafitu po niekoľkých cykloch

centrifugácie a ultrasonikácie. Následne sa GO platformy charakterizovali z hľadiska oxidácie, veľkosti nanočastíc a ich exfoliácie, za použitia rôznych fyzikálnych a chemických metód. Magnetické nanočastice (MNPs) boli pripravené metódou chemického zrážania a následne modifikované na povrchu D,L-lyzínom (DLL). Protilátka špecifická pre CA IX bola pripojená prostredníctvom amidovej väzby na magnetické nanočastice modifikované DLL, ktoré boli opäť konjugované na GO platformu prostredníctvom amidovej väzby. Po vykonaní toxikologických testov na B16-F0 bunkovej línii nebol zistený žiadny účinok cytotoxicity multifunkčných GO platforiem. Imunofluorescenčný test nepriamo potvrdil väzbu medzi oxidom grafénu a magnetickými nanočasticami konjugovanými s monoklonovou protilátkou. Bola demonštrovaná selektivita platforiem GO-MNps-MAb k zacieleniu nádorových buniek. Výsledky projektu poskytli sľubný dôkaz zacielenia nádorových buniek so širokým potenciálom pre vizualizáciu a budúcu liečbu nádorov.

**Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)**

Diagnosis of oncological diseases remains at the forefront of the current medical research. CA IX (Carbonic Anhydrase IX) is a cell surface hypoxia-inducible enzyme functionally involved in adaptation to acidosis that is expressed in aggressive tumors; hence, it can be used as a tumor biomarker. The main goal of the project was the development and preparation of a new type of graphene-oxide multifunctional nanoplatfrom (GO-MFN) for the detection of tumor cells. In a first step, 300 to 500 nm graphene oxide (GO) nanolayers were prepared which were functionalized with magnetic nanoparticles and a monoclonal antibody (MAb) specific for CA IX marker. GO platforms were prepared by a modified Hummers method from exfoliated graphite after several cycles of centrifugation and ultrasonication. Subsequently, GO platforms were characterized in terms of oxidation, nanoparticle size and exfoliation, using various physical and chemical methods. Magnetic nanoparticles (MNps) were prepared by the chemical precipitation method and their surface was modified by D, L-lysine (DLL). CA IX-specific antibody was attached via an amide bond to a modified magnetic nanoparticle that was conjugated to the GO platform again via an amide bond. After performing toxicological tests on the B16-F0 cell line, no effect of the cytotoxicity of the multifunctional GO platforms was found. The immunofluorescence assay indirectly confirmed binding between graphene oxide and monoclonal antibody conjugated magnetic nanoparticles. The selectivity of GO-MNps-MAb platforms to target tumor cells has been demonstrated. The project results have provided promising evidence of tumor cell targeting with a wide potential for visualization and future tumor treatment.