

Możliwości wykorzystania nanotechnologii w stomatologii

The possibilities of using nanotechnology in dentistry

¹ Prywatny Gabinet Stomatologiczny

² Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <https://doi.org/10.20883/df.2016.25>

Streszczenie

Nanotechnologia zajmuje się wytwarzaniem elementów o rozmiarach lub tolerancji wymiarów w przedziale 0,1–100 nm, ich zastosowaniem poprzez budowę nanosystemów oraz zwiększeniem miniaturyzacji. W ostatnich dekadach rozwój tej gałęzi nauki spowodował wzrost wykorzystania nanocząsteczek na różnych polach działania, w tym w stomatologii. Celem pracy jest przedstawienie znaczenia nanotechnologii w stomatologii i jej wpływu na diagnostykę, profilaktykę oraz działania lecznicze. W pracy przedstawiono udział nanotechnologii w diagnostyce nowotworów jamy ustnej, wykrywaniu czynników prozapalnych w chorobach przyzębia, a także zastosowanie nanocząsteczek w preparatach stosowanych w profilaktyce i w materiałach stomatologicznych. Nanostomatologia wydaje się być stomatologią przyszłości, cząsteczki w skali nano otwierają drogę do wcześniej niedostępnych metod, chociażby mikroskop sił atomowych (AFM). Nanocząsteczki stają się nośnikami mogącymi dotrzeć do wcześniej niedostępnych struktur. Użycie nanocząsteczek w materiałach kompozytowych i ceramicznych wpłynęło na poprawę ich trwałości, estetyki oraz właściwości antybakteryjne.

Słowa kluczowe: nanotechnologia, nanocząsteczki, materiały stomatologiczne, stomatologia.

Abstract

Nanotechnology deals with the production of components with dimensions or tolerances in the range of 0.1–100 nm, applying them by building nanosystems as well as increased miniaturization. In recent decades, the development of this branch of science has increased the use of nanoparticles in various fields of activity including dentistry. The aim of the study is to discuss the importance of nanotechnology in dentistry as well as its impact on diagnosis, prevention and action. The paper describes the role of nanotechnology in the diagnosis of oral cancer, the detection of inflammatory factors in periodontal disease, and the use of nanoparticles in the preparations used for prophylaxis and dental materials. Nanostomatology seems to be the future of dentistry; the molecular nanoscale opens the door to previously unavailable methods, even of AFM detection. Nanoparticles are carriers that may reach previously inaccessible structures. The use of nanoparticles in composite materials and ceramics has improved their durability, aesthetics and anti bacterial properties.

Keywords: nanotechnology, nanoparticles, dental materials, dentistry.

Wstęp

Nanotechnologia jest jedną z intensywniej rozwijających się dyscyplin naukowych. Obecnie trudno wyobrazić sobie dalszy rozwój nauki bez nanotechnologii, gdyż w wielu obszarach badań naukowych dochodzimy do kresu możliwości badawczych, jak i zdolności poznawczych. Nanotechnologia stwarza możliwość tworzenia nowych narzędzi do prowadzenia projektów badawczych, rozwój tej dziedziny jest nieodzowny dla podtrzymania stałego rozwoju wielu dziedzin nauki, techniki, przemysłu. Termin nanotechnologia został wprowadzony do powszechnie stosowanego słownictwa technicznego dzięki profesorowi Norio Taniguchiemu pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia [1–3]. Według definicji tego autora *nano-technology* jest produkcją cząstek

wykorzystującą technologię w celu osiągnięcia bardzo wysokiej dokładności i wyjątkowo małych wymiarów, tzn. precyzji rzędu 1 nm. W związku z tym nanotechnologia obejmuje głównie procesy separacji, konsolidacji i deformacji materiałów do atomów i molekuł. Należy również zaznaczyć, że techniki pomiaru oraz kontroli pomiarów dokładności wielkości 1 nm odgrywają bardzo ważną rolę w tej technologii [1].

Wizjonerem nanotechnologii przed Taniguchim był Richard Feynman, który w 1959 roku w trakcie spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Fizycznego wygłosił wykład pod tytułem: „There’s Plenty of Room at the Bottom” („Tam na dole jest mnóstwo miejsca”). Referat ten był jak na tamte czasy bardzo abstrakcyjną wizją przyszłości technologii na poziomie działań molekularnych [4–6].

Z kolei Albert Franks, prekursor nanotechnologii przemysłowej, zdefiniował pole działania nanotechnologii w 1987 roku ustalając, że nanotechnologia wiąże się z wytwarzaniem elementów o rozmiarach lub tolerancji wymiarów w przedziale 0,1–100 nm. Franks miał wizję budowy nanosystemów poprzez zwiększenie miniaturyzacji i precyzji wytwarzania w oparciu o dostępne wówczas metody, m.in. litografię wysokorozdzielczą [7]. Podsumowując założenia w/w naukowców, dzisiaj uważa się, że nanocząsteczki są strukturami w skali atomowej i molekularnej, przykładami cząsteczek tej wielkości mogą być np. glukoza o rozmiarze ok. 1 nm lub bakterie i wirusy o rozmiarze ok. 20–100 nm [8].

Zastosowanie nanotechnologii w badaniach nad biofilmem jamy ustnej

Do diagnostyki chorób jamy ustnej zostały wprowadzone następujące metody nanotechnologiczne: mikroskop sił atomowych (AFM – *Atomic Force Microscopy*) dla biofilmu jamy ustnej, wzmacniacze obrazowania kontrastowego i biochipy. AFM dało możliwość wglądu w biofilm jamy ustnej, proces adhezji i kolonizacji bakteryjnej do powierzchni zębów lub implantów stomatologicznych [9]. Dzięki najnowszej technologii AFM z możliwością bezpośredniej interakcji z żywymi komórkami nastąpił przełom w badaniu charakterystyki bakterii i ich przyczepności do różnych substratów, co pozwoliło uzyskać niezakłócony obraz ich morfologii oraz właściwości [10]. Proces ten zazwyczaj zaczyna się od fazy dokowania, podczas której pomiędzy bakteriami i podłożem oddziałują odwracalne wiązania funkcjonujące w oparciu o siły elektrostatyczne i van der Waalsa. Kiedy bakteria znajdzie się w pobliżu substratu, następuje specyficzne oddziaływanie ligand-receptor, co jest etapem blokowania. Na tym etapie cząsteczki na powierzchniach bakteryjnych i bakteryjne wypustki, takie jak fimbrie, pilie i kapsuły, oddziałują nieodwracalnie z substratem [11]. Ta adhezja zależy głównie od typu i właściwości obu: bakterii i substratu, a także od otaczającego ich środowiska [12]. Formowanie się biofilmu zazwyczaj rozpoczyna się od adhezji pierwotnych gatunków zasiedlających, potem następuje agregacja gatunków zasiedlających, która zmienia ich fenotyp i właściwości w celu dostosowania się do konkretnego biofilmu [13, 14]. Biofilm jest zatem wysoce zorganizowaną populacją różnych adhezyjnych gatunków bakterii osadzonych w matrycy egzopolisacharydów i białek [15, 16]. Obecność różnych gatunków bakteryjnych w biofilmie zwiększa ich odporność na antybiotyki i usuwanie mechaniczne [17, 18]. Wiedza, w jaki sposób komórki bakteryjne przylegają do różnych typów

komórek i substratów na poziomach nanoskali i mikroskali, pomaga zrozumieć biofizykę wczesnej fazy formowania się biofilmu oraz patogenezę chorób jamy ustnej [19, 20]. AFM może dostarczać precyzyjnych informacji o biomechanicznych interakcjach pomiędzy lekami przeciwbakteryjnymi a ścianą komórkową bakterii, np. wankomycyna wiąże się z terminalnym prekursorem peptydoglikanu ścian komórek bakteryjnych D-Ala–D-Ala, co może okazać się pomocne w opracowaniu antybakteryjnej terapii przeciwko lekoodpornym bakteriom [21].

Udział nanotechnologii w diagnostyce nowotworów jamy ustnej i chorób przyzębia

Nowotwór płaskonabłonkowy jamy ustnej jest jednym z najczęstszych typów nowotworu reprezentujących onkologię jamy ustnej. Stanowi ~ 6% z wszystkich szacowanych na 650 000 nowych zachorowań na raka i jest przyczyną 350 000 przypadków zgonów rocznie na całym świecie, dlatego rozwój diagnostyki nowotworów jamy ustnej jest ważną częścią we współczesnej medycynie [22, 23]. Kliniczne metody obrazowania, tak jak tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny i USG, mogą być kategoryzowane jako strukturalne techniki obrazowania. W tych technikach na podstawie egzogenego kontrastu można zidentyfikować anatomiczny wzór i dostarczyć podstawowych informacji dotyczących położenia, rozmiaru i rozprzestrzeniania się guza. Jednakże w przypadku zmian nowotworowych i przerzutów mniejszych niż 5 mm te techniki obrazowania bywają zawodne [24, 25]. Nanotechnologia niesie nowe możliwości pomocne w wykrywaniu nowotworów, które znane są jako metoda bliskiej podczerwieni (NIR), luminescencji pojedynczych kropek kwantowych (QDs). QDs są kryształami w skali nanometrycznej, półprzewodnikami złożonymi z elementów grup II–VI lub III–V i działają pod wpływem wzbudzenia długości fali jak nieorganiczny fluorofor. Nanocząsteczki metali i półprzewodników w zakresie wielkości 2–6 nm cieszą się dużym zainteresowaniem ze względu na podobieństwo ich wymiarów do biologicznych makromolekuł (np. kwasy nukleinowe i peptydy). QDs może być łączony z biocząsteczkami, takimi jak transferyna, immunoglobulina G (IgG), biotyna, streptawidyna, awidyna, kwasy nukleinowe, peptydy, serotonina, adenina, monofosforan adeninowy i aglutynina kiełków pszenicy [26, 27]. Promieniowanie może być zaabsorbowane przez kropki kwantowe w szerokim zakresie widma. Dlatego można wzbudzić wiele Qds przy wykorzystaniu jednego źródła światła, bo nie trzeba stosować promieniowania wzbudzającego o ściśle określonej długości fali.

Nanokryształy mogą być wielokrotnie wzbudzone bez spadku ich fluorescencji, gdyż mają wysoką wydajność fluorescencji, a także długi czas emisji promieniowania [28]. Zastosowanie QDs nie ogranicza się jedynie do diagnostyki nowotworowej, ta technologia została również użyta w przypadku bardziej powszechnych chorób, takich jak próchnica zębów czy choroby przyzębia. W roku 2003 Kloepfer i wsp. byli pierwszymi, którzy wykorzystali QDs do oznaczania bakterii [26]. Od ich pionierskiej pracy zastosowanie QDs rozwinęło się i obecnie tej metody używa się do detekcji i oznaczania ilościowego bakterii *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli* O157:H7 i *Salmonella enterica* i serovar *Typhimurium*, a także do symultanicznej detekcji *E. coli* O157:H7 i *S. enterica* i *S. typhimurium*. W roku 2007, Chalmers i wsp. użyli QDs jako iluminescencyjnej sondy do uzyskania jednokomórkowej rozdzielczości biofilmów bakterii jamy ustnej [29, 30].

Biochipy (mikrochipy) to małe urządzenia (mniejsze niż kilka milimetrów), na których jest rozmieszczona grupa programów testowych (mikromacierzy). Główną zaletą mikrochipów jest możliwość wykonywania jednocześnie wielu badań w celu osiągnięcia większej precyzji szybkości testów [31, 32]. Ważnym osiągnięciem w obszarze zastosowania biochipów jest zapoczątkowana przez Weiguma i wsp. technika diagnostyki cytologicznej „cytology-on-a-chip”, która również pozwala wykryć zmiany przednowotworowe i nowotworowe komórek. Cechuje się ona wysoką czułością i swoistością. W tej metodzie mamy do czynienia z sensorem OSCC, który integruje wiele procesów laboratoryjnych na mikroprzeptywowej platformie w trzech etapach. Z początku zawieszona cytologiczna z jamy ustnej dostarczana jest do sensora na zasadzie przepływu napędzanego ciśnieniem, następnie wszystkie komórki większe niż pory w membranie są zatrzymywane na powierzchni membrany [33]. Przechwycone komórki są wtedy barwione fluorescencyjnymi barwnikami i immunoreagentami w celu odróżnienia cytoplazmy, jądra i biomarkerów nowotworowych. W tej metodzie diagnostycznej selekcjonuje się receptor czynnika wzrostu naskórka jako biomarker kierunkowy. W końcowej fazie unieruchomione i zabarwione komórki są poddawane mikroskopowaniu fluorescencyjnemu 3D z powierzchni membrany. Proces poprzedzony jest automatyczną analizą obrazową z użyciem otwartego źródła oprogramowania umożliwiającego swobodny dostęp do niezbędnych danych. Niewątpliwą zaletą tej metody jest szybkość uzyskania diagnozy.

W obszarze chorób przyzębia Christodoulides i wsp. opracowali elektroniczny test mikrochi-

pu zdolnego do wykrycia C-reaktywnego białka (CRP), mogącego potwierdzić stan zapalny przyzębia na poziomie pikogramów na mililitr [34]. Białko CRP jest znane jako ogólnoustrojowy znacznik wytwarzany w odpowiedzi na bodźce zapalne, który może być użyty także do rozróżnienia w surowicy krwi stanu zdrowia lub obecności zapalenia przyzębia [35]. Mikrochip ma zdolność wykrywania bardzo małych koncentracji CRP obecnego w ślinie. Kolejnym urządzeniem wykorzystującym nanotechnologię jest zintegrowana platforma mikrostrumieniowa do diagnostyki chorób przyzębia. To urządzenie nadaje się do wykrywania białek w zakresie pikomolarnym dla czynnika martwicy nowotworów alfa (*Tumor Necrosis Factor- α* – TNF- α) oraz interleukiny-6 (IL-6). IL-6 jest uwalniana w odpowiedzi na interleukinę-1 (IL-1), która wzrasta proporcjonalnie do utraty kości u dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Z powiększonym poziomem cytokin skorelowana jest liczba miejsc krwawienia podczas sondowania kieszonek przyzębnych, głębokość kieszonek przyzębnych oraz zmniejszony poziom przyczepu łącznotkankowego [36].

Nanotechnologia w profilaktyce stomatologicznej

Nanotechnologia oferuje również nowe rozwiązania zapobiegawcze, szczególnie w przypadku próchnicy i chorób przyzębia.

Niektóre nanocząsteczki, takie jak tlenek cynku, srebro i polietylenoimina, zostały włączone do stomatologicznych materiałów kompozytowych, aby zahamować wzrost bakterii poprzez zablokowanie funkcji ściany komórkowej bakterii, inhibicję aktywnego transportu i metabolizmu cukrów, wytwarzanie reaktywnych form tlenu, przemieszczanie jonów magnezu niezbędnych do enzymatycznej aktywności biofilmu bakteryjnego, zakłócenia w transporcie elektronów przez ścianę bakteryjną i zapobieganie replikacji DNA. Wymienione nanocząsteczki są bardzo efektywne w redukcji biofilmów *S. mutans* i *Lactobacillus acidophilus* w modelach *in vitro* [37, 38]. Pokrycie powierzchni zębów antybakteryjną nanopowłoką uznano za skuteczne w hamowaniu adhezji i eliminacji bakterii. Do profilaktyki stomatologicznej wprowadzono ostatnio preparat o konsystencji kremu, zawierający nanokompleks fosfopeptydu kazeiny połączony z amorficzną postacią fosforanu wapnia CPP-ACP (np. GC Tooth Mousse, GC Mi Paste, Japan). Jego nanocząsteczki o rozmiarze 2,12 nm wprowadzone do jamy ustnej gromadzą się w błonce nabytej, płytce bakteryjnej i hydroksyapatytach szkliwa, dostarczając bioaktywny wapń i fosforany. Ten nanokompleks przywraca prawidłową równowagę

mineralną w jamie ustnej i uzupełnia submikrometryczne ubytki szkliwa *in situ* [39]. Dołączenie do tego preparatu nanowymiarowego fluorku sodu doprowadziło do wytworzenia wysoce stabilnego rezerwuaru fluorku wapnia (CaF_2). Reparaty szkliwa okazały się bardziej efektywne dzięki nanorozmiarowi cząsteczek dostosowanemu do skali hydroksyapatytów o wielkości 20 nm. Innym preparatem o podobnym działaniu jest nanosubstytut apatyty węglanowy cynku, który ma strukturę bardzo zbliżoną do hydroksyapatytów szkliwa o wielkości 20–100 nm (np. BioRepair, Coswell Laboratories, Italy and Dr. Wolff, Germany). Podczas stosowania ich bioaktywne nanocząsteczki mają zdolność tworzenia depozytu w strukturze szkliwa. Oba preparaty mają zastosowanie wyłącznie w skali mikroskopijnych uszkodzeń szkliwa i zębiny. Niestety większe ubytki próchnicowe lub erozyje nie mogą być tak skutecznie uzupełniane [40].

Obszarem nanotechnologii wykorzystywanym w stomatologii są także nanocząsteczki w materiałach kompozytowych. Uzasadnienie wykorzystania nanocząsteczek jest dwojakie: poprawienie estetyki poprzez uzyskanie lepszej transparentności i opóźnienie degradacji materiału. Jednakże wykorzystanie nanocząsteczek w kompozytach stomatologicznych nie odbywa się bez problemów technicznych. Nanocząsteczki mogą posiadać bardzo wysoki ładunek powierzchniowy, co może prowadzić do silnego i niemalże stałego ich skupienia, uniemożliwiającego osiągnięcie oczekiwanych właściwości.

Próba wykorzystania uznanych jonów remineralizacyjnych Ca^{2+} – i PO_4^{3-} jest ich wprowadzenie do nanokompozytów stomatologicznych. Wśród wprowadzanych form nanofosforanów wapnia uwalniających jony Ca^{2+} PO_4^{3-} wyróżnia się: bezwodny fosforan dwuwapniowy, fosforan czterowapniowy i węglan hydroksyapatytu. Jony Ca^{2+} i PO_4^{3-} mogą być uwalniane z kompozytu na żądanie, tj. kiedy pH jamy ustnej jest zredukowane do poziomu wywołującego próchnicę. Jednak mimo, że nanokompozyty uwalniające jony Ca^{2+} – i PO_4^{3-} zostały utworzone, proces ten jest trudny do oszacowania i kontroli w identycznych sytuacjach klinicznych, a profil uwalnianych jonów w warunkach kontrolowanych nie został jeszcze zbadany. Optymalna wielkość cząsteczek nanowypełniaczy, formuła wytrącania się uwolnionych jonów i przepływ wytrąconych kryształów w stosunku do włókien kolagenowych są istotnymi czynnikami wpływającymi na proces remineralizacji. Projektowanie tych nanomateriałów wymaga w związku z tym szczególnej ostrożności. Do chwili obecnej wszystkie badania *in vitro* wykazują, że nanotechnologia może być skuteczna w zahamowaniu po-

stępujących zmian chorobowych na powierzchni zewnętrznej, ale nie w głębszych częściach zmian próchnicowych. Kontrolowanie dużych i głębokich zmian wymaga gruntownego zrozumienia procesu progresji próchnicy. Ponadto włączenie nanocząsteczek do materiałów kompozytowych może być skuteczne w zapobieganiu próchnicy wokół wypełnień, jednakże efekt działania nanowypełniaczy na bakterie występujące w głębokich warstwach struktur zębów powinien być jeszcze zbadany [41].

Niezwykle ważnym elementem utrzymania wypełnień kompozytowych w ubytku jest zastosowanie systemów łączących między materiałem złożonym a szkliwem i zębina. Primer ułatwia penetrację żywicy, która po polimeryzacji tworzy przejściową strefę zwaną strefą hybrydową. Trwałość tego połączenia może być zagrożona przez degradację macierzy kolagenowej, niepełną penetrację i polimeryzację monomeru żywicy oraz hydrolizę monomeru żywicy. Mikroprzeciek jest zawsze powiązany z bólem, wrażliwością, powracającą próchnicą, co w efekcie prowadzi do utraty wypełnienia. Nanotechnologia służy przedłużeniu trwałości połączenia żywica–zębina poprzez ochronę odstąpiętego kolagenu dzięki wzmocnieniu sieciowania i biomimetyczną remineralizację, hamowanie działania metyloproteinaz MMPs i modyfikowanie monomeru żywicy adhezyjnej [42, 43].

Leczenie endodontyczne

Niektóre nanocząsteczki, takie jak tlenek cynku, samodzielny lub fosforylowy chitozan i tlenek magnezu, zostały wykorzystane jako składnik płukanek do dezynfekcji kanałów korzeniowych. W badaniach laboratoryjnych zauważono wzrost działania antybakteryjnego przy spadku obecności bakterii *Enterococcus faecalis* przylegających do zębiny kanałów korzeniowych. Hamujący efekt udaje się utrzymać przy zastosowaniu nanocząsteczek jako uszczelnienia wypełnień stałych kanału korzeniowego [44]. Porównując konwencjonalny roztwór NaOCl (5,25%) z nanocząsteczkami tlenku magnezu (5 mg/l) okazuje się, że stosując nanocząsteczki obserwuje się znaczący, długoterminowy efekt eliminacji *E. faecalis* przylegających do ścian zębiny w kanałach korzeniowych [45].

Nanomateriały w porównaniu z konwencjonalnymi materiałami wykazują obiecujące wyniki w kontrolowaniu biofilmu jamy ustnej, ułatwianiu eliminacji płytki bakteryjnej, uzupełnianiu nanoubytków szkliwa. Dlatego nanocząsteczki odgrywają coraz większą rolę w diagnostyce nowotworów jamy ustnej, diagnostyce chorób przyzębia, remineralizacji szkliwa i połączeń implant–kość.

Nanocząsteczki wzmacniają również materiały kompozytowe, nadając im dłuższą żywotność, a także biorą udział w walce z nadwrażliwością zębiny. Zastosowanie nanotechnologii w stomatologii otworzyło nowe możliwości rozwoju badań, dając nadzieję na rozwiązanie wielu problemów stomatologicznych.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- [1] Taniguchi N. On the basic concept of nanotechnology. *Proc Int Conf Prod Eng.* 1974;2:18–23.
- [2] Taniguchi N. Nanotechnology Materials processing with an atomic or molecular size working unit. 1978;29:220–231.
- [3] Taniguchi N. Construction and idea of nanotechnology. *Journal of Japan Society of Precision Engineering.* 1990;56:427–431.
- [4] Ajay Bhoosreddy R, Rajeev Gadgil M, Gauri Velankiwara N. Nanotechnology and its Applications in Dentistry and Medicine. *J Orofac Sci.* 2010;2:63–69.
- [5] Rybachuk AV, Chekman IS, Nebesna TY. Nanotechnology and Nanoparticles in Dentistry, Pharmacology and Pharmaceutics. 2009;1:18–21.
- [6] Kanaparthi R, Kanaparthi A. The changing face of dentistry: nanotechnology. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:2799–2804.
- [7] Franks A. Nanotechnology. *Journal of Physics E: Scientific Instruments.* 20:1442–1451.
- [8] Yang J, Zhang Z, Men X, Xu X. Fabrication of stable, transparent and superhydrophobic nanocomposite films with polystyrene functionalized carbon nanotubes. *Appl Surf Sci.* 2009;22:9244–9247.
- [9] Chen C, Weir MD, Cheng L. Antibacterial activity and ion release of bonding agent containing amorphous calcium phosphate nanoparticles. *Dent Mater.* 2014;30(8):891–901.
- [10] Yang X, Yang W, Wang Q. Atomic force microscopy investigation of the characteristic effects of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*. *Talanta.* 2010;81:1508–1512.
- [11] An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res.* 1998;43(3):338–348.
- [12] Bushnak IA, Labeed FH, Sear RP, Keddie JL. Adhesion of microorganisms to bovine submaxillary mucin coatings: effect of coating deposition conditions. *Biofouling.* 2010;26(4):387–397.
- [13] Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, Maeda N. Bacterial interactions in dental biofilm development. *J Dent Res.* 2009;88(11):982–990.
- [14] Zhao G, Usui ML, Lippman SI. Biofilms and inflammation in chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013;2(7):389–399.
- [15] Costerton J. W, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappinscott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995;49:711–774.
- [16] Hassett DJ, Sutton MD, Schurr MJ, Herr AB, Caldwell CC, Matu JO. *Pseudomonas aeruginosa* hypoxic or anaerobic biofilm infections within cystic fibrosis airways. *Trends Microbiol.* 2009;17(3):130–138.
- [17] Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.* 2009;11(7):1034–1043.
- [18] Van Acker H, Van Dijck P, Coenye T. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol.* 2014;22(6):326–333.
- [19] Younes JA, van der Mei HC, van den Heuvel E, Busscher HJ, Reid G. Adhesion forces and coaggregation between vaginal staphylococci and lactobacilli. *PLoS ONE [Electronic Resource].* 2012;7(5):36917.
- [20] Florin EL, Moy VT, Gaub HE. Adhesion forces between individual ligand-receptor pairs. *Science.* 1994;264(Suppl. 5157):415–417.
- [21] McKendry RA. Nanomechanics of superbugs and superdrugs: new frontiers in nanomedicine. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(4):603–608.
- [22] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108.
- [23] Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1341–1348.
- [24] Weigum SE, Floriano PN, Redding SW et al. Nano-bio-chip sensor platform for examination of oral exfoliative cytology. *Cancer Prev Res.* 2010;3(4):518–528.
- [25] Reuveni T, Motiei M, Romman Z, Popovtzer A, Popovtzer R. Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer: an in vivo study. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:859–2864.
- [26] Kloepper JA, Mielke RE, Wong MS, Neelson KH, Stucky G, Nadeau J. Quantum dots as strain – and metabolism-specific microbiological labels. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(7):4205–4213.
- [27] Kloepper JA, Mielke RE, Nadeau JL. Uptake of CdSe and CdSe/ZnS quantum dots into bacteria via purine-dependent mechanisms. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(5):2548–2557.
- [28] Smith AM, Duan HW, Mohs AM, Nie SM. Bioconjugated Quantum Dots for In Vivo Molecular and Cellular Imaging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1226–1240.
- [29] Wu X, Liu H, Liu J. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol.* 2003;21(4):452–452.
- [30] Chalmers NI, Palmer RJ, Du-Thumm L, Sullivan R, Shi W, Kolenbrander PE. Use of quantum dot luminescent probes to achieve single-cell resolution of human oral bacteria in biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(2):630–636.
- [31] Yager P, Edwards T, Fu E. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature.* 2006;442(7101):412–418.
- [32] Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ et al. Microfluidic immuno-assays as rapid saliva-based clinical diagnostics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(13):5268–5273.
- [33] Weigum SE, Floriano PN, Christodoulides N, McDevitt JT. Cell-based sensor for analysis of EGFR biomarker expression in oral cancer. *Lab Chip.* 2007;7(8):995–1003.
- [34] Christodoulides N, Mohanty S, Miller CS et al. Application of microchip assay system for the measurement of C-reactive protein in human saliva. *Lab Chip.* 2005;5(3):261–269.
- [35] Pederson ED, Stanke SR, Whitener SJ, Sebastiani PT, Lamberts BL, Turner DW. Salivary levels of alpha(2)-macroglobulin, alpha(1)-antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 1995;40(12):1151–1155.
- [36] Ng PY, Donley M, Hausmann E, Hutson AD, Rossomando EF, Scannapieco FA. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;49(2):252–260.
- [37] Neves PB, Agnelli JA, Kurachi C, de Souza CW. Addition of silver nanoparticles to composite resin: effect on physical and bactericidal properties in vitro. *Braz Dent J.* 2014;25(2):141–145.
- [38] Weir MD, Fouad AF, Xu HHK. Effect of salivary pellicle on antibacterial activity of novel antibacterial dental adhesives.

- ves using a dental plaque microcosm biofilm model. *Dent Mater.* 2014;30(2):182–191.
- [39] Reynolds EC et al. Fluoride and casein phosphopeptide – amorphous calcium phosphate, *J Dent Res.* 2008;87:344–348.
- [40] Roveri N, Palazzo B, Iafisco M. The role of biomimetism in developing nanostructured inorganic matrices for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5:861–877.
- [41] Xu HH, Sun L, Weir MD. Nano DCPA-whisker composites with high strength and Ca and PO₄ release, *J Dent Res.* 2006;85(86):378–727.
- [42] Van Landuyt KL, De Munck J, Mine A, Cardoso MV, Peumans M, Van Meerbeek B. Filler debonding and subhybrid-layer failures in self-etch adhesives, *J Dent Res.* 2010;89(10):1045–1050.
- [43] Hashimoto M, De Munck J, Ito S. In vitro effect of nanoleakage expression on resin-dentin bond strengths analyzed by microtensile bond test, SEM/EDX and TEM. *Biomaterials.* 2004;25(25):5565–5574.
- [44] Lu Z, Rong K, Li J, Yang H, Chen R. Size-dependent antibacterial activities of silver nanoparticles against oral anaerobic pathogenic bacteria, *J Mater Sci Mater Med.* 2013;24(6):1465–1471.
- [45] Liu CHC. Filling in dentinal tubules. *Nanotechnology.* 2007;18:475104.

Zaakceptowano do edycji: 2016-09-12
Zaakceptowano do publikacji: 2016-11-22

Adres do korespondencji:

Elżbieta Paszyńska
Katedra Biomateriałów i Stomatologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
tel.: 61 854 71 01
e-mail: paszynska@ump.edu.pl