

- (110) McDevitt, M. R.; Chattopadhyay, D.; Kappel, B. J.; Jaggi, J. S.; Schiffman, S. R.; Antczak, C.; Njardarson, J. T.; Brentjens, R.; Scheinberg, D. A. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1180.
- (111) Liu, Z.; Jiao, L.; Yao, Y.; Xian, X.; Zhang, J. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 2285.
- (112) Hwang, J. Y.; Shin, U. S.; Jang, W. C.; Hyun, J. K.; Wall, I. B.; Kim, H. W. *Nanoscale* **2013**, *5*, 487.
- (113) Ferrari, M. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 161.
- (114) Ou, Z.; Wu, B.; Xing, D.; Zhou, F.; Wang, H.; Tang, Y. *Nanotechnology* **2009**, *20*, 105102.
- (115) Okada, S.; Saito, S.; Oshiyama, A. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 3835.
- (116) Kavan, L.; Dunsch, L. *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 944.
- (117) Foldvari, M.; Bagonluri, M. *Nanomedicine* **2008**, *4*, 183.
- (118) Taylor, A.; Lipert, K.; Kramer, K.; Hampel, S.; Fussel, S.; Meye, A.; Klingeler, R.; Ritschel, M.; Leonhardt, A.; Büchner, B.; Wirth, M. P. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9*, 5709.
- (119) Hong, S. Y.; Tobias, G.; Al-Jamal, K. T.; Ballesteros, B.; Ali-Boucetta, H.; Lozano-Perez, S.; Nellist, P. D.; Sim, R. B.; Finucane, C.; Mather, S. J.; Green, M. L.; Kostarelos, K.; Davis, B. G. *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 485.
- (120) Liopo, A. V.; Stewart, M. P.; Hudson, J.; Tour, J. M.; Pappas, T. C. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2006**, *6*, 1365.
- (121) Keefer, E. W.; Botterman, B. R.; Romero, M. I.; Rossi, A. F.; Gross, G. W. *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 434.
- (122) Nunes, A.; Al-Jamal, K.; Nakajima, T.; Hariz, M.; Kostarelos, K. *Arch. Toxicol.* **2012**, *86*, 1009.
- (123) Baughman, R. H.; Cui, C.; Zakhidov, A. A.; Iqbal, Z.; Barisci, J. N.; Spinks, G. M.; Wallace, G. G.; Mazzoldi, A.; De Rossi, D.; Rinzler, A. G.; Jaszchinski, O.; Roth, S.; Kertesz, M. *Science* **1999**, *284*, 1340.
- (124) Chen, L.; Liu, C.; Liu, K.; Meng, C.; Hu, C.; Wang, J.; Fan, S. *ACS Nano* **2011**, *5*, 1588.
- (125) Vittorio, O.; Quaranta, P.; Raffa, V.; Funel, N.; Campani, D.; Pelliccioni, S.; Longoni, B.; Mosca, F.; Pietrabissa, A.; Cuschieri, A. *Nanomedicine (London, U.K.)* **2011**, *6*, 43.
- (126) Hong, C.; Kang, J.; Kim, H.; Lee, C. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2012**, *12*, 4352.
- (127) Madani, S. Y.; Tan, A.; Naderi, N.; Seifalian, A. M. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2012**, *12*, 9018.
- (128) Wang, L.; Shi, J.; Zhang, H.; Li, H.; Gao, Y.; Wang, Z.; Wang, H.; Li, L.; Zhang, C.; Chen, C.; Zhang, Z.; Zhang, Y. *Biomaterials* **2013**, *34*, 262.
- (129) Bhirde, A. A.; Patel, V.; Gavard, J.; Zhang, G.; Sousa, A. A.; Masedunskas, A.; Leapman, R. D.; Weigert, R.; Gutkind, J. S.; Rusling, J. F. *ACS Nano* **2009**, *3*, 307.
- (130) Chaudhuri, P.; Harfouche, R.; Soni, S.; Hentschel, D. M.; Sengupta, S. *ACS Nano* **2010**, *4*, 574.
- (131) Ruggiero, A.; Villa, C. H.; Holland, J. P.; Sprinkle, S. R.; May, C.; Lewis, J. S.; Scheinberg, D. A.; McDevitt, M. R. *Int. J. Nanomed.* **2010**, *5*, 783.
- (132) Singh, S. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2010**, *10*, 7906.
- (133) Elhissi, A. M.; Ahmed, W.; Hassan, I. U.; Dhanak, V. R.; D'Emanuele, A. *J. Drug Delivery* **2012**, *2012*, 837327.
- (134) Ding, Y.; Liu, J.; Jin, X.; Lu, H.; Shen, G.; Yu, R. *Analyst* **2008**, *133*, 184.
- (135) Kim, J. P.; Lee, B. Y.; Lee, J.; Hong, S.; Sim, S. *J. Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 3372.
- (136) Lin, J.; He, C.; Zhang, L.; Zhang, S. *Anal. Biochem.* **2009**, *384*, 130.
- (137) Li, Q.; Tang, D.; Tang, J.; Su, B.; Huang, J.; Chen, G. *Talanta* **2011**, *84*, 538.
- (138) Gul, H.; Lu, W.; Xu, P.; Xing, J.; Chen, J. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 155101.
- (139) Delogu, L. G.; Vidili, G.; Venturelli, E.; Ménard-Moyon, C.; Zoroddu, M. A.; Pilo, G.; Nicolussi, P.; Ligios, C.; Bedognetti, D.; Sgarrella, F.; Manetti, R.; Bianco, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 16612.
- (140) Chang, Y. T.; Huang, J. H.; Tu, M. C.; Chang, P.; Yew, T. R. *Biosens. Bioelectron.* **2013**, *41*, 898.
- (141) Lu, X.; Cheng, H.; Huang, P.; Yang, L.; Yu, P.; Mao, L. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 4007.
- (142) Sitharaman, B.; Van Der Zande, M.; Ananta, J. S.; Shi, X.; Veltien, A.; Walboomers, X. F.; Wilson, L. J.; Mikos, A. G.; Heerschap, A.; Jansen, J. A. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2010**, *93*, 1454.
- (143) Minati, L.; Antonini, V.; Dalla Serra, M.; Speranza, G. *Langmuir* **2012**, *28*, 15900.
- (144) Avti, P. K.; Talukdar, Y.; Sirotkin, M. V.; Shroyer, K. R.; Sitharaman, B. *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2013**, *101*, 1039.
- (145) Ou, Z.; Wu, B. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2013**, *13*, 1212.
- (146) Hartman, K. B.; Wilson, L. J. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *620*, 74.
- (147) De la Zerda, A.; Zavaleta, C.; Keren, S.; Vaithilingam, S.; Bodapati, S.; Liu, Z.; Levi, J.; Smith, B. R.; Ma, T. J.; Oralkan, O.; Cheng, Z.; Chen, X.; Dai, H.; Khuri-Yakub, B. T.; Gambhir, S. S. *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 557.
- (148) Heller, D. A.; Baik, S.; Eurell, T. E.; Strano, M. S. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2793.
- (149) Liu, Z.; Peng, R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37*, S147.
- (150) Liu, Z.; Sun, X.; Nakayama-Ratchford, N.; Dai, H. *ACS Nano* **2007**, *1*, 50.
- (151) Adeli, M.; Soleyman, R.; Beiranvand, Z.; Madani, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5231.
- (152) Liu, H.; Xu, H.; Wang, Y.; He, Z.; Li, S. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2012**, *38*, 1031.
- (153) Chen, J.; Chen, S.; Zhao, X.; Kuznetsova, L. V.; Wong, S. S.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16778.
- (154) Zhang, X.; Meng, L.; Lu, Q.; Fei, Z.; Dyson, P. J. *Biomaterials* **2009**, *30*, 6041.
- (155) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Porter, D.; Schulte, P.; Kagan, V. E.; Fadeel, B.; Castranova, V. *Pharmacol. Ther.* **2009**, *121*, 192.
- (156) Pantarotto, D.; Singh, R.; McCarthy, D.; Erhardt, M.; Briand, J. P.; Prato, M.; Kostarelos, K.; Bianco, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5242.
- (157) Singh, R.; Pantarotto, D.; McCarthy, D.; Chaloin, O.; Hoebeke, J.; Partidos, C. D.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A.; Kostarelos, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4388.
- (158) Kateb, B.; Van Handel, M.; Zhang, L.; Bronikowski, M. J.; Manohara, H.; Badie, B. *Neuroimage* **2007**, *37*, S9.
- (159) Herrero, M. A.; Toma, F. M.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K.; Bianco, A.; Da Ros, T.; Bano, F.; Casalis, L.; Scoles, G.; Prato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9843.
- (160) Podesta, J. E.; Al-Jamal, K. T.; Herrero, M. A.; Tian, B.; Ali-Boucetta, H.; Hegde, V.; Bianco, A.; Prato, M.; Kostarelos, K. *Small* **2009**, *5*, 1176.
- (161) Ji, S. R.; Liu, C.; Zhang, B.; Yang, F.; Xu, J.; Long, J.; Jin, C.; Fu, D. L.; Ni, Q. X.; Yu, X. J. *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1806*, 29.
- (162) Patel, S.; Bhirde, A. A.; Rusling, J. F.; Chen, X.; Gutkind, J. S.; Patel, V. *Pharmaceutics* **2011**, *3*, 34.
- (163) Prakash, S.; Malhotra, M.; Shao, W.; Tomaro-Duchesneau, C.; Abbasi, S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, *63*, 1340.
- (164) Wang, L.; Zhang, M.; Zhang, N.; Shi, J.; Zhang, H.; Li, M.; Lu, C.; Zhang, Z. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 2641.
- (165) Mattheolabakis, G.; Rigas, B.; Constantinides, P. P. *Nanomedicine (London, U.K.)* **2012**, *7*, 1577.
- (166) Cai, D.; Mataraza, J. M.; Qin, Z. H.; Huang, Z.; Huang, J.; Chiles, T. C.; Carnahan, D.; Kempa, K.; Ren, Z. *Nat. Methods* **2005**, *2*, 449.
- (167) Dobson, J. *Gene Ther.* **2006**, *13*, 283.
- (168) Chen, M. L.; He, Y. J.; Chen, X. W.; Wang, J. H. *Langmuir* **2012**, *28*, 16469.
- (169) Yu, J. G.; Jiao, F. P.; Chen, X. Q.; Jiang, X. Y.; Peng, Z. G.; Zeng, D. M.; Huang, D. S. *J. Cancer Res. Ther.* **2012**, *8*, 348.
- (170) Assali, M.; Cid, J. J.; Pernía-Leal, M.; Muñoz-Bravo, M.; Fernández, I.; Wellinger, R. E.; Khair, N. *ACS Nano* **2013**, *7*, 2145.
- (171) Gannon, C. J.; Cherukuri, P.; Jakobson, B. I.; Cognet, L.; Kanzius, J. S.; Kittrell, C.; Weisman, R. B.; Pasquali, M.; Schmidt, H. K.; Smalley, R. E.; Curley, S. A. *Cancer* **2007**, *110*, 2654.

- (172) Biris, A. S.; Boldor, D.; Palmer, J.; Monroe, W. T.; Mahmood, M.; Dervishi, E.; Xu, Y.; Li, Z.; Galanzha, E. I.; Zharov, V. P. *J. Biomed. Opt.* **2009**, *14*, 021007.
- (173) Vázquez, E.; Prato, M. *ACS Nano* **2009**, *3*, 3819.
- (174) Tan, A.; Madani, S. Y.; Rajadas, J.; Pastorin, G.; Seifalian, A. M. *J. Nanobiotechnol.* **2012**, *10*, 34.
- (175) Levi-Polyachenko, N. H.; Merkel, E. J.; Jones, B. T.; Carroll, D. L.; Stewart, J. H., IV. *Mol. Pharmaceutics* **2009**, *6*, 1092.
- (176) Chakravarty, P.; Marches, R.; Zimmerman, N. S.; Swafford, A. D.; Bajaj, P.; Musselman, I. H.; Pantano, P.; Draper, R. K.; Vitetta, E. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 8697.
- (177) Kim, J. W.; Shashkov, E. V.; Galanzha, E. I.; Kotagiri, N.; Zharov, V. P. *Lasers Surg. Med.* **2007**, *39*, 622.
- (178) Stacey, M.; Osgood, C.; Kalluri, B. S.; Cao, W.; Elsayed-Ali, H.; Abdel-Fattah, T. *Biomed. Mater.* **2011**, *6*, 011002.
- (179) Kawaguchi, M.; Yamazaki, J.; Ohno, J.; Fukushima, T. *Int. J. Nanomed.* **2012**, *7*, 4363.
- (180) Tan, A.; Yildirim, L.; Rajadas, J.; De La Peña, H.; Pastorin, G.; Seifalian, A. *Nanomedicine (London, U.K.)* **2011**, *6*, 1101.
- (181) Moon, H. K.; Lee, S. H.; Choi, H. C. *ACS Nano* **2009**, *3*, 3707.
- (182) Iancu, C.; Mocan, L. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 1675.
- (183) Evans, M.; Kaufman, M. *Nature* **1981**, *292*, 154.
- (184) Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. *Cell* **2007**, *131*, 861.
- (185) Harrison, B. S.; Atala, A. *Biomaterials* **2007**, *28*, 344.
- (186) Abarrategi, A.; Gutiérrez, M. C.; Moreno-Vicente, C.; Hortigüela, M. J.; Ramos, V.; López-Lacomba, J. L.; Ferrer, M. L.; del Monte, F. *Biomaterials* **2008**, *29*, 94.
- (187) Tran, P. A.; Zhang, L.; Webster, T. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, *61*, 1097.
- (188) Zhang, L.; Webster, T. J. *Nano Today* **2009**, *4*, 66–80.
- (189) Kubinová, S.; Syková, E. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* **2010**, *19*, 144.
- (190) Dvir, T.; Timko, B. P.; Kohane, D. S.; Langer, R. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 13.
- (191) van der Zande, M.; Junker, R.; Walboomers, X. F.; Jansen, J. A. *Tissue Eng., Part B* **2011**, *17*, 57.
- (192) MacDonald, R. A.; Laurenzi, B. F.; Viswanathan, G.; Ajayan, P. M.; Stegemann, J. P. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2005**, *74*, 489.
- (193) Cao, Y.; Zhou, Y. M.; Shan, Y.; Ju, H. X.; Xue, X. J. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, *7*, 447.
- (194) Meng, J.; Kong, H.; Han, Z.; Wang, C.; Zhu, G.; Xie, S.; Xu, H. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2009**, *88*, 105.
- (195) Han, Z.; Kong, H.; Meng, J.; Wang, C.; Xie, S.; Xu, H. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9*, 1400.
- (196) Mei, F.; Zhong, X.; Yang, X.; Ouyang, X.; Zhang, S.; Hu, X.; Ma, Q.; Lu, J.; Ryu, S.; Deng, X. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 3729.
- (197) Cho, S. Y.; Yun, Y. S.; Kim, E. S.; Kim, M. S.; Jin, H. J. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2011**, *11*, 801.
- (198) Meng, J.; Song, L.; Kong, H.; Zhu, G.; Wang, C.; Xu, L.; Xie, S.; Xu, H. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2006**, *79*, 298.
- (199) Antoniadou, E. V.; Cousins, B. G.; Seifalian, A. M. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2010**, *2010*, 815.
- (200) Mackle, J. N.; Blond, D. J.; Mooney, E.; McDonnell, C.; Blau, W. J.; Shaw, G.; Barry, F. P.; Murphy, J. M.; Barron, V. *Macromol. Biosci.* **2011**, *11*, 1272.
- (201) Supronowicz, P. R.; Ajayan, P. M.; Ullmann, K. R.; Arulanandam, B. P.; Metzger, D. W.; Bizios, R. *J. Biomed. Mater. Res.* **2002**, *59*, 499.
- (202) Bajaj, P.; Khang, D.; Webster, T. J. *Int. J. Nanomed.* **2006**, *1*, 361.
- (203) Shi, X.; Hudson, J. L.; Spicer, P. P.; Tour, J. M.; Krishnamoorti, R.; Mikos, A. G. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2237.
- (204) Lin, C.; Wang, Y.; Lai, Y.; Yang, W.; Jiao, F.; Zhang, H.; Ye, S.; Zhang, Q. *Colloids Surf., B* **2011**, *83*, 367.
- (205) Zanello, L. P.; Zhao, B.; Hu, H.; Haddon, R. C. *Nano Lett.* **2006**, *6*, 562.
- (206) Akasaka, T.; Warari, F.; Sato, Y.; Tohji, K. *Mater. Sci. Eng., C* **2006**, *26*, 675.
- (207) Balani, K.; Anderson, R.; Laha, T.; Andara, M.; Tercero, J.; Crumpler, E.; Agarwal, A. *Biomaterials* **2007**, *28*, 618.
- (208) Giannona, S.; Firkowska, I.; Rojas-Chapana, J.; Giersig, M. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, *7*, 1679.
- (209) Wang, W.; Watari, F.; Omori, M.; Liao, S.; Zhu, Y.; Yokoyama, A.; Uo, M.; Kimura, H.; Ohkubo, A. *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2007**, *82*, 223.
- (210) Nayak, T. R.; Jian, L.; Phua, L. C.; Ho, H. K.; Ren, Y.; Pastorin, G. *ACS Nano* **2010**, *4*, 7717.
- (211) Niu, L.; Kua, H.; Chua, D. H. *Langmuir* **2010**, *26*, 4069.
- (212) Ciapetti, G.; Granchi, D.; Devescovi, V.; Baglio, S. R.; Leonardi, E.; Martini, D.; Jurado, M. J.; Olalde, B.; Armentano, I.; Kenny, J. M.; Walboomers, F. X.; Alava, J. I.; Baldini, N. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2439.
- (213) Usui, Y.; Aoki, K.; Narita, N.; Murakami, N.; Nakamura, I.; Nakamura, K.; Ishigaki, N.; Yamazaki, H.; Horiuchi, H.; Kato, H.; Taruta, S.; Kim, Y. A.; Endo, M.; Saito, N. *Small* **2008**, *4*, 240.
- (214) Saito, N.; Okada, T.; Horiuchi, H.; Murakami, N.; Takahashi, J.; Nawata, M.; Ota, H.; Nozaki, K.; Takaoka, K. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 332.
- (215) Bhattacharya, M.; Wutticharoenmongkol-Thitwongsawet, P.; Hamamoto, D. T.; Lee, D.; Cui, T.; Prasad, H. S.; Ahmad, M. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2011**, *96*, 75.
- (216) Kasai, T.; Matsumura, S.; Iizuka, T.; Shiba, K.; Kanamori, T.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Yokoyama, A. *Nanotechnology* **2011**, *22*, 065102.
- (217) Narita, N.; Kobayashi, Y.; Nakamura, H.; Maeda, K.; Ishihara, A.; Mizoguchi, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Simizu, M.; Kato, H.; Ozawa, H.; Udagawa, N.; Endo, M.; Takahashi, N.; Saito, N. *Nano Lett.* **2009**, *9*, 1406.
- (218) Shimizu, M.; Kobayashi, Y.; Mizoguchi, T.; Nakamura, H.; Kawahara, I.; Narita, N.; Usui, Y.; Aoki, K.; Hara, K.; Haniu, H.; Ogihara, N.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H.; Kawakubo, M.; Dohi, Y.; Taruta, S.; Kim, Y. A.; Endo, M.; Ozawa, H.; Udagawa, N.; Takahashi, N.; Saito, N. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 2176.
- (219) Olakowska, E.; Woszczycka-Korczyńska, I.; Jędrzejowska-Szypułka, H.; Lewin-Kowalik, J. *Folia Neuropathol.* **2010**, *48*, 231.
- (220) Chao, T. L.; Xiang, S.; Chen, C. S.; Chin, W. C.; Nelson, A. J.; Wang, C.; Lu, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *384*, 426.
- (221) Antoniadou, E. V.; Ahmad, R. K.; Jackman, R. B.; Seifalian, A. M. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2011**, *2011*, 3253.
- (222) Lee, H. J.; Park, J.; Yoon, O. J.; Kim, H. W.; Lee do, Y.; Kim do, H.; Lee, W. B.; Lee, N. E.; Bonventre, J. V.; Kim, S. S. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 121.
- (223) Chen, C. S.; Soni, S.; Le, C.; Biasca, M.; Farr, E.; Chen, E. Y.; Chin, W. C. *Nanoscale Res. Lett.* **2012**, *7*, 126.
- (224) Kim, J. A.; Jang, E. Y.; Kang, T. J.; Yoon, S.; Ovalle-Robles, R.; Rhee, W. J.; Kim, T.; Baughman, R. H.; Kim, Y. H.; Park, T. H. *Integr. Biol.* **2012**, *4*, 587.
- (225) Mattson, M. P.; Haddon, R. C.; Rao, A. M. *J. Mol. Neurosci.* **2000**, *14*, 175.
- (226) Dubin, R. A.; Callegari, G.; Kohn, J.; Neimark, A. *IEEE Trans. Nanobiosci.* **2008**, *7*, 11.
- (227) Sucapane, A.; Cellot, G.; Prato, M.; Giugliano, M.; Parpura, V.; Ballerini, L. *J. Nanoneurosci.* **2009**, *1*, 10.
- (228) Lee, W.; Parpura, V. *Prog. Brain Res.* **2009**, *180*, 110.
- (229) Matsumoto, K.; Sato, C.; Naka, Y.; Whitby, R.; Shimizu, N. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 115101.
- (230) Parpura, V.; Silva, G. A.; Tass, P. A.; Bennet, K. E.; Meyyappan, M.; Koehne, J.; Lee, K. H.; Andrews, R. J. *J. Neurochem.* **2013**, *124*, 436.
- (231) Behan, B. L.; DeWitt, D. G.; Bogdanowicz, D. R.; Koppes, A. N.; Bale, S. S.; Thompson, D. M. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2011**, *96*, 46.
- (232) Khang, D.; Park, G. E.; Webster, T. J. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2008**, *86*, 253.
- (233) Sirivisoot, S.; Harrison, B. S. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 2483.

- (234) Quigley, A. F.; Razal, J. M.; Kita, M.; Jalili, R.; Gelmi, A.; Penington, A.; Ovalle-Robles, R.; Baughman, R. H.; Clark, G. M.; Wallace, G. G.; Kapsa, R. M. *Adv. Healthcare Mater.* **2012**, *1*, 801.
- (235) Mooney, E.; Mackle, J. N.; Blond, D. J.; O'Carbhaill, E.; Shaw, G.; Blau, W. J.; Barry, F. P.; Barron, V.; Murphy, J. M. *Biomaterials* **2012**, *33*, 6132.
- (236) Martinelli, V.; Cellot, G.; Toma, F. M.; Long, C. S.; Caldwell, J. H.; Zentilin, L.; Giacca, M.; Turco, A.; Prato, M.; Ballerini, L.; Mestroni, L. *Nano Lett.* **2012**, *12*, 1831.
- (237) Holzapfel, B. M.; Reichert, J. C.; Schantz, J. T.; Gbureck, U.; Rackwitz, L.; Noth, U.; Jakob, F.; Rudert, M.; Groll, J.; Hutmacher, D. W. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, *65*, 581.
- (238) Nakabayashi, N.; Ishihara, K.; Iwasaki, Y. *Biomaterial*; Japan Society of Medical Electronics and Biological Engineering; Corona Publishing Co., Ltd.: Tokyo, 1999.
- (239) Katti, K. S. *Colloids Surf., B* **2004**, *39*, 133.
- (240) Del Bravo, V.; Graci, C.; Spinelli, M. S.; Muratori, F.; Maccauro, G. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2011**, *24*, 91.
- (241) Wang, W.; Ouyang, Y.; Poh, C. K. *Ann. Acad. Med. Singapore* **2011**, *40*, 237.
- (242) Coventry, M. B. *J. Bone Jt. Surg., Am. Vol.* **1985**, *67*, 832.
- (243) Parvizi, J.; Wade, F. A.; Rapuri, V.; Springer, B. D.; Berry, D. J.; Hozack, W. J. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2006**, *447*, 66.
- (244) Tarasevicius, S.; Robertsson, O.; Kesteris, U.; Kalesinskas, R. J.; Wingstrand, H. *Acta Orthop.* **2008**, *79*, 489.
- (245) Goodman, S. B.; Ma, T. *Biomaterials* **2010**, *31*, 5045.
- (246) Krell, A.; Klimake, J. *J. Am. Ceram. Soc.* **2006**, *89*, 1985.
- (247) Carter, C. B.; Norton, M. G. *Ceramic Materials Science and Engineering*; Springer: New York, 2007; pp 619–651.
- (248) Ueda, N.; Yamakami, T.; Yamaguchi, T.; Kitajima, K.; Usui, Y.; Aoki, K.; Nakanishi, T.; Miyaji, F.; Endo, M.; Saito, N.; Taruta, S. *J. Ceram. Soc. Jpn.* **2010**, *118*, 847.
- (249) Oghihara, N.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Narita, N.; Hara, K.; Nakamura, K.; Ishigaki, N.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Kato, H.; Haniu, H.; Ogiwara, N.; Nakayama, N.; Taruta, S.; Saito, N. *Nanomedicine (London, U.K.)* **2012**, *7*, 981.
- (250) Barrack, R. L.; McClure, J. T.; Burak, C. F.; Clohisey, J. C.; Parvizi, J.; Hozack, W. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2006**, *453*, 173.
- (251) Pape, D.; Adam, F.; Fritsch, E.; Müller, K.; Kohn, D. *Spine (Philadelphphia)* **2000**, *25*, 2514.
- (252) Rousseau, M. A.; Lazennec, J. Y.; Saillant, G. *J. Spinal Disord. Tech.* **2007**, *20*, 278.
- (253) Webster, T. J.; Waid, M. C.; McKenzie, J. L.; Price, R. L.; Ejiogor, J. U. *Nanotechnology* **2004**, *15*, 48.
- (254) Arnould, C.; Koranyi, T. I.; Delhalle, J.; Mekhalif, Z. *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *344*, 390.
- (255) Nayagam, D. A.; Williams, R. A.; Chen, J.; Magee, K. A.; Irwin, J.; Tan, J.; Innis, P.; Leung, R. T.; Finch, S.; Williams, C. E.; Clark, G. M.; Wallace, G. G. *Small* **2011**, *7*, 1035.
- (256) Li, Z.; Wu, Z.; Li, K. *Anal. Biochem.* **2009**, *387*, 267.
- (257) Gulati, N.; Gupta, H. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2012**, *29*, 65.
- (258) Ilbasnis-Tamer, S.; Degim, I. T. *Expert Opin. Drug Delivery* **2012**, *9*, 991.
- (259) Wallace, E. J.; Sansom, M. S. *Nanotechnology* **2009**, *20*, 045101.
- (260) Zhang, X.; Hui, Z.; Wan, D.; Huang, H.; Huang, J.; Yuan, H.; Yu, J. *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *47*, 389.
- (261) Chin, S. F.; Baughman, R. H.; Dalton, A. B.; Dieckmann, G. R.; Draper, R. K.; Mikoryak, C.; Musselman, I. H.; Poenitzsch, V. Z.; Xie, H.; Pantano, P. *Exp. Biol. Med. (Maywood, NJ, U.S.)* **2007**, *232*, 1236.
- (262) Kostarelos, K.; Lacerda, L.; Pastorin, G.; Wu, W.; Wieckowski, S.; Luangsivilay, J.; Godefroy, S.; Pantarotto, D.; Briand, J. P.; Muller, S.; Prato, M.; Bianco, A. *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 108.
- (263) Zhang, L. W.; Zeng, L.; Barron, A. R.; Monteiro-Riviere, N. A. *Int. J. Toxicol.* **2007**, *26*, 103.
- (264) Rosen, Y.; Elman, N. M. *Expert Opin. Drug Delivery* **2009**, *6*, 517.
- (265) Kang, S.; Pinault, M.; Pfeifferle, L. D.; Elimelech, M. *Langmuir* **2007**, *23*, 8670.
- (266) Arias, L. R.; Yang, L. *Langmuir* **2009**, *25*, 3003.
- (267) Liu, S.; Ng, A. K.; Xu, R.; Wei, J.; Tan, C. M.; Yang, Y.; Chen, Y. *Nanoscale* **2010**, *2*, 2744.
- (268) Yang, C.; Mamouni, J.; Tang, Y.; Yang, L. *Langmuir* **2010**, *26*, 16013.
- (269) Pantarotto, D.; Partidos, C. D.; Hoebeke, J.; Brown, F.; Kramer, E.; Briand, J. P.; Muller, S.; Prato, M.; Bianco, A. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 961.
- (270) Zhang, B.; Chen, Q.; Tang, H.; Xie, Q.; Ma, M.; Tan, L.; Zhang, Y.; Yao, S. *Colloids Surf., B* **2010**, *80*, 18.
- (271) Cui, D.; Tian, F.; Coyer, S. R.; Wang, J.; Pan, B.; Gao, F.; He, R.; Zhang, Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, *7*, 1639.
- (272) Kam, N. W.; Liu, Z.; Dai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12492.
- (273) Krajcik, R.; Jung, A.; Hirsch, A.; Neuhuber, W.; Zolk, O. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2008**, *369*, 595.
- (274) Giljohann, D. A.; Seferos, D. S.; Prigodich, A. E.; Patel, P. C.; Mirkin, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2072.
- (275) Ladeira, M. S.; Andrade, V. A.; Gomes, E. R.; Aguiar, C. J.; Moraes, E. R.; Soares, J. S.; Silva, E. E.; Lacerda, R. G.; Ladeira, L. O.; Jorio, A.; Lima, P.; Leite, M. F.; Resende, R. R.; Guatimosim, S. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 385101.
- (276) Sandhiya, S.; Dkhar, S. A.; Surendiran, A. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2009**, *23*, 263.
- (277) Lima, M. D.; Li, N.; Jung de Andrade, M.; Fang, S.; Oh, J.; Spinks, G. M.; Kozlov, M. E.; Haines, C. S.; Suh, D.; Foroughi, J.; Kim, S. J.; Chen, Y.; Ware, T.; Shin, M. K.; Machado, L. D.; Fonseca, A. F.; Madden, J. D.; Voit, W. E.; Galvao, D. S.; Baughman, R. H. *Science* **2012**, *338*, 928.
- (278) Hamdi, M. *Nanotechnology* **2009**, *20*, 485501.
- (279) Barone, P. W.; Baik, S.; Heller, D. A.; Strano, M. S. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 86.
- (280) Popov, A. M.; Lozovik, Y. E.; Fiorito, S.; Yahia, L. *Int. J. Nanomed.* **2007**, *2*, 361.
- (281) Poland, C. A.; Duffin, R.; Kinloch, I.; Maynard, A.; Wallace, W. A.; Seaton, A.; Stone, V.; Brown, S.; Macnee, W.; Donaldson, K. *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 423.
- (282) Takagi, A.; Hirose, A.; Nishimura, T.; Fukumori, N.; Ogata, A.; Ohashi, N.; Kitajima, S.; Kanno, J. *J. Toxicol. Sci.* **2008**, *33*, 105.
- (283) Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Sargent, L.; Lowry, D.; Chirila, M.; Siegrist, K. J.; Schwegler-Berry, D.; Leonard, S.; Castranova, V.; Fadeel, B.; Kagan, V. E.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2011**, *252*, 1.
- (284) Osmond-McLeod, M. J.; Poland, C. A.; Murphy, F.; Waddington, L.; Morris, H.; Hawkins, S. C.; Clark, S.; Aitken, R.; McCall, M. J.; Donaldson, K. *Part. Fibre Toxicol.* **2011**, *8*, 15.
- (285) Kim, J. S.; Song, K. S.; Lee, J. K.; Choi, Y. C.; Bang, I. S.; Kang, C. S.; Yu, I. J. *Arch. Toxicol.* **2012**, *86*, 553.
- (286) Murray, A. R.; Kisin, E. R.; Tkach, A. V.; Yanamala, N.; Mercer, R.; Young, S. H.; Fadeel, B.; Kagan, V. E.; Shvedova, A. A. *Part. Fibre Toxicol.* **2012**, *9*, 10.
- (287) Sharifi, S.; Behzadi, S.; Laurent, S.; Forrest, M. L.; Stroeve, P.; Mahmoudi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2323.
- (288) Muller, J.; Delos, M.; Panin, N.; Rabolli, V.; Huaux, F.; Lison, D. *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 442.
- (289) Sakamoto, Y.; Nakae, D.; Fukumori, N.; Tayama, K.; Maekawa, A.; Imai, K.; Hirose, A.; Nishimura, T.; Ohashi, N.; Ogata, A. *J. Toxicol. Sci.* **2009**, *34*, 65.
- (290) Lam, C. W.; James, J. T.; McCluskey, R.; Hunter, R. L. *Toxicol. Sci.* **2004**, *77*, 126.
- (291) Li, Z.; Hulderman, T.; Salmen, R.; Chapman, R.; Leonard, S. S.; Young, S. H.; Shvedova, A.; Luster, M. I.; Simeonova, P. P. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 377.
- (292) Tong, H.; McGee, J. K.; Saxena, R. K.; Kodavanti, U. P.; Devlin, R. B.; Gilmour, M. I. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2009**, *239*, 224.
- (293) Kobayashi, N.; Naya, M.; Ema, M.; Endoh, S.; Maru, J.; Mizuno, K.; Nakanishi, J. *Toxicology* **2010**, *276*, 143.
- (294) Reddy, A. R.; Krishna, D. R.; Reddy, Y. N.; Himabindu, V. *Toxicol. Mech. Methods* **2010**, *20*, 267.

- (295) Ge, C.; Meng, L.; Xu, L.; Bai, R.; Du, J.; Zhang, L.; Li, Y.; Chang, Y.; Zhao, Y.; Chen, C. *Nanotoxicology* **2012**, *6*, 526.
- (296) Zhang, Y.; Deng, J.; Guo, F.; Li, C.; Zou, Z.; Xi, W.; Tang, J.; Sun, Y.; Yang, P.; Han, Z.; Li, D.; Jiang, C. *J. Mol. Med. (Heidelberg Ger.)* **2013**, *91*, 117.
- (297) Erdely, A.; Liston, A.; Salmen-Muniz, R.; Hulderman, T.; Young, S. H.; Zeidler-Erdely, P. C.; Castranova, V.; Simeonova, P. P. *J. Occup. Environ. Med.* **2011**, *53*, S80.
- (298) Zhang, Q.; Huang, J. Q.; Zhao, M. Q.; Qian, W. Z.; Wei, F. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 864.
- (299) Department of health and human services, Centers for disease control and prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Occupational exposure to carbon nanotubes and nanofibers. *Current Intelligence Bulletin*, 2013; p 65.
- (300) Environment directorate joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides, and biotechnology. Inhalation toxicity testing: expert meeting on potential revisions to OECD test guidelines and guidance document. *Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials*, 2012; p 35.
- (301) European Commission. Communication from the commission to the European parliament, the council and the european economic and social committee: Second regulatory review on nanomaterials. COM 2012, 572 final.
- (302) Nakanishi, J. *Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials: Carbon Nanotubes (CNT)*; Final report issued on 12 August 2011, NEDO project (P06041); New Energy and Industrial Technology Development Organization: Kawasaki, 2011.
- (303) Pauluhn, J. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2010**, *57*, 78.
- (304) Yang, K.; Liu, Z. *Curr. Drug Metab.* **2012**, *13*, 1057.
- (305) Cherukuri, P.; Gannon, C. J.; Leeuw, T. K.; Schmidt, H. K.; Smalley, R. E.; Curley, S. A.; Weisman, R. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 18882.
- (306) Singh, R.; Pantarotto, D.; Lacerda, L.; Pastorin, G.; Klumpp, C.; Prato, M.; Bianco, A.; Kostarelos, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 3357.
- (307) Kawaguchi, M.; Fukushima, T.; Hayakawa, T.; Nakashima, N.; Inoue, Y.; Takeda, S.; Okamura, K.; Taniguchi, K. *Dent. Mater. J.* **2006**, *25*, 719.
- (308) Sitharaman, B.; Shi, X.; Walboomers, X. F.; Liao, H.; Cuijpers, V.; Wilson, L. J.; Mikos, A. G.; Jansen, J. A. *Bone* **2008**, *43*, 362.
- (309) Sato, Y.; Yokoyama, A.; Shibata, K.; Akimoto, Y.; Ogino, S.; Nodasaka, Y.; Kohgo, T.; Tamura, K.; Akasaka, T.; Uo, M.; Motomiya, K.; Jayadevan, B.; Ishiguro, M.; Hatakeyama, R.; Watari, F.; Tohji, K. *Mol. Biosyst.* **2005**, *1*, 176.
- (310) Deng, X.; Jia, G.; Wang, H.; Sun, H.; Wang, X.; Yang, S.; Wang, T.; Liu, Y. *Carbon* **2007**, *45*, 1419.
- (311) Bai, Y.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Mu, Q.; Zhang, W.; Butch, E. R.; Snyder, S. E.; Yan, B. *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5*, 683.
- (312) Yang, S. T.; Wang, X.; Jia, G.; Gu, Y.; Wang, T.; Nie, H.; Ge, C.; Wang, H.; Liu, Y. *Toxicol. Lett.* **2008**, *181*, 182.
- (313) Al Faraj, A.; Fauvelle, F.; Luciani, N.; Lacroix, G.; Levy, M.; Crémillieux, Y.; Canet-Soulas, E. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 351.
- (314) Wu, H.; Liu, G.; Zhuang, Y.; Wu, D.; Zhang, H.; Yang, H.; Hu, H.; Yang, S. *Biomaterials* **2011**, *32*, 4867.
- (315) Wei, Q.; Zhan, L.; Juanjuan, B.; Jing, W.; Jianjun, W.; Taoli, S.; Yi'an, G.; Wangsuo, W. *Nanoscale Res. Lett.* **2012**, *7*, 473.
- (316) Simon-Deckers, A.; Gouget, B.; Mayne-L'hermite, M.; Herlin-Boime, N.; Reynaud, C.; Carriere, M. *Toxicology* **2008**, *253*, 137.
- (317) Gomez-Gualdrón, D. A.; Burgos, J. C.; Yu, J.; Balbuena, P. B. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2011**, *104*, 175.
- (318) Cui, D.; Tian, F.; Ozkan, C. S.; Wang, M.; Gao, H. *Toxicol. Lett.* **2005**, *155*, 73.
- (319) Jain, S.; Thakare, V. S.; Das, M.; Godugu, C.; Jain, A. K.; Mathur, R.; Chuttani, K.; Mishra, A. K. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 2028.
- (320) Oberdörster, G.; Sharp, Z.; Atudorei, V.; Elder, A.; Gelein, R.; Lunts, A.; Kreyling, W.; Cox, C. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* **2002**, *65*, 1531.
- (321) Georjina, D.; Czarny, B.; Botquin, M.; Mayne-L'hermite, M.; Pinault, M.; Bouchet-Fabre, B.; Carriere, M.; Poncy, J. L.; Chau, Q.; Maximilien, R.; Dive, V.; Taran, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14658.
- (322) Wang, H.; Wang, J.; Deng, X.; Sun, H.; Shi, Z.; Gu, Z.; Liu, Y.; Zhao, Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2004**, *4*, 1019.
- (323) Guo, J.; Zhang, X.; Li, Q.; Li, W. *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 579.
- (324) Zharov, V. P.; Galanzha, E. I.; Shashkov, E. V.; Kim, J. W.; Khlebtsov, N. G.; Tuchin, V. V. *J. Biomed. Opt.* **2007**, *12*, 051503.
- (325) Barrett, K. E.; Boitano, S.; Brooks, H. *Immunity, Infection, & Inflammation. Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd ed.; The McGraw-Hill Co., Inc.: New York, 2010; pp 63–78.
- (326) Meng, J.; Yang, M.; Jia, F.; Xu, Z.; Kong, H.; Xu, H. *Nanotoxicology* **2011**, *5*, 583.
- (327) Pacurari, M.; Qian, Y.; Fu, W.; Schwegler-Berry, D.; Ding, M.; Castranova, V.; Guo, N. L. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* **2012**, *75*, 129.
- (328) Nimmagadda, A.; Thurston, K.; Nollert, M. U.; McPetridge, P. S. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2006**, *76*, 614.
- (329) Balasubramanian, K.; Burghard, M. *Small* **2005**, *1*, 180.
- (330) Portney, N. G.; Ozkan, M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *384*, 620.
- (331) Heister, E.; Lamprecht, C.; Neves, V.; Tilmaciu, C.; Datas, L.; Flahaut, E.; Soula, B.; Hinterdorfer, P.; Coley, H. M.; Silva, S. R.; McFadden, J. *ACS Nano* **2010**, *4*, 2615.
- (332) Bottini, M.; Rosato, N.; Bottini, N. *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 3381.
- (333) Liu, Z.; Chen, K.; Davis, C.; Sherlock, S.; Cao, Q.; Chen, X.; Dai, H. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 6652.
- (334) Sayes, C. M.; Liang, F.; Hudson, J. L.; Mendez, J.; Guo, W.; Beach, J. M.; Moore, V. C.; Doyle, C. D.; West, J. L.; Billups, W. E.; Ausman, K. D.; Colvin, V. L. *Toxicol. Lett.* **2006**, *161*, 135.
- (335) Smith, C. J.; Shaw, B. J.; Handy, R. D. *Aquat. Toxicol.* **2007**, *82*, 94.
- (336) Prato, M.; Kostarelos, K.; Bianco, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 60.
- (337) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Castranova, V.; Young, S. H.; Gao, F.; Tyurina, Y. Y.; Oury, T. D.; Kagan, V. E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *221*, 339.
- (338) Han, S. G.; Andrews, R.; Gairola, C. G. *Inhal. Toxicol.* **2010**, *22*, 340.
- (339) Mitchell, L. A.; Gao, J.; Wal, R. V.; Gigliotti, A.; Burchiel, S. W.; McDonald, J. D. *Toxicol. Sci.* **2007**, *100*, 203.
- (340) Pulskamp, K.; Diabate, S.; Krug, H. F. *Toxicol. Lett.* **2007**, *168*, 58.
- (341) Ji, Z.; Zhang, D.; Li, L.; Shen, X.; Deng, X.; Dong, L.; Wu, M.; Liu, Y. *Nanotechnology* **2009**, *20*, 445101.
- (342) Allen, B. L.; Kichambare, P. D.; Gou, P.; Vlasova, I. I.; Kapralov, A. A.; Konduru, N.; Kagan, V. E.; Star, A. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 3899.
- (343) Allen, B. L.; Kotchey, G. P.; Chen, Y.; Yanamala, N. V.; Klein-Seetharaman, J.; Kagan, V. E.; Star, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17194.
- (344) Liu, X.; Hurt, R. H.; Kane, A. B. *Carbon* **2010**, *48*, 1961.
- (345) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Prato, M. *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2011**, *47*, 10182.
- (346) Zhao, Y.; Allen, B. L.; Star, A. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 9536.
- (347) Kotchey, G. P.; Hasan, S. A.; Kapralov, A. A.; Ha, S. H.; Kim, K.; Shvedova, A. A.; Kagan, V. E.; Star, A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1770.
- (348) Seabra, A. B.; Paula, A. J.; Duran, N. *Biotechnol. Prog.* **2013**, *29*, 1.
- (349) Oberdörster, G.; Oberdörster, E.; Oberdörster, J. *Environ. Health Perspect.* **2005**, *113*, 823.
- (350) Zhang, L.; Alizadeh, D.; Badie, B. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 55.
- (351) Nygaard, U. C.; Hansen, J. S.; Samuelsen, M.; Alberg, T.; Marioara, C. D.; Lovik, M. *Toxicol. Sci.* **2009**, *109*, 113.

- (352) Inoue, K.; Takano, H.; Koike, E.; Yanagisawa, R.; Sakurai, M.; Tasaka, S.; Ishizaka, A.; Shimada, A. *Exp. Biol. Med. (Maywood, NJ, U.S.)* **2008**, *233*, 1583.
- (353) Ryman-Rasmussen, J. P.; Tewksbury, E. W.; Moss, O. R.; Cesta, M. F.; Wong, B. A.; Bonner, J. C. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2009**, *40*, 349.
- (354) Bihari, P.; Holzer, M.; Praetner, M.; Fent, J.; Lerchenberger, M.; Reichel, C. A.; Rehberg, M.; Lakatos, S.; Krombach, F. *Toxicology* **2010**, *269*, 148.
- (355) Salvati, A.; Pitek, A. S.; Monopoli, M. P.; Prapainop, K.; Bombelli, F. B.; Hristov, D. R.; Kelly, P. M.; Åberg, C.; Mahon, E.; Dawson, K. A. *Nat. Nanotechnol.* **2013**, *8*, 137.
- (356) Mirshafiee, V.; Mahmoudi, M.; Lou, K.; Cheng, J.; Kraft, M. L. *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2013**, *49*, 2557.
- (357) Guo, L.; Von Dem Bussche, A.; Buechner, M.; Yan, A.; Kane, A. B.; Hurt, R. H. *Small* **2008**, *4*, 721.
- (358) Raven, K. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 998.
- (359) Wekerle, H.; Flugel, A.; Fugger, L.; Schett, G.; Serreze, D. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 66.
- (360) Seok, J.; Warren, H. S.; Cuenca, A. G.; Mindrinos, M. N.; Baker, H. V.; Xu, W.; Richards, D. R.; McDonald-Smith, G. P.; Gao, H.; Hennessy, L.; Finnerty, C. C.; López, C. M.; Honari, S.; Moore, E. E.; Minei, J. P.; Cuschieri, J.; Bankey, P. E.; Johnson, J. L.; Sperry, J.; Nathans, A. B.; Billiar, T. R.; West, M. A.; Jeschke, M. G.; Klein, M. B.; Gamelli, R. L.; Gibran, N. S.; Brownstein, B. H.; Miller-Graziano, C.; Calvano, S. E.; Mason, P. H.; Cobb, J. P.; Rahme, L. G.; Lowry, S. F.; Maier, R. V.; Moldawer, L. L.; Herndon, D. N.; Davis, R. W.; Xiao, W.; Tompkins, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, 3507.
- (361) Muller, J.; Huaux, F.; Moreau, N.; Misson, P.; Heilier, J. F.; Delos, M.; Arras, M.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *207*, 221.
- (362) Fenoglio, I.; Greco, G.; Tomatis, M.; Muller, J.; Raymundo-Piñero, E.; Béguin, F.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D.; Fubini, B. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 1690.
- (363) Li, N.; Xia, T.; Nel, A. E. *Free Radical Biol. Med.* **2008**, *44*, 1689.
- (364) Mercer, R. R.; Scabillon, J.; Wang, L.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Schwegler-Berry, D.; Shvedova, A. A.; Castranova, V. *Am. J. Physiol.: Lung Cell. Mol. Physiol.* **2008**, *294*, L87.
- (365) Shvedova, A. A.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Hubbs, A. F.; Mercer, R. R.; Keohavong, P.; Sussman, N.; Jin, J.; Yin, J.; Stone, S.; Chen, B. T.; Deye, G.; Maynard, A.; Castranova, V.; Baron, P. A.; Kagan, V. E. *Am. J. Physiol.: Lung Cell. Mol. Physiol.* **2008**, *295*, L552.
- (366) Foucaud, L.; Wilson, M. R.; Brown, D. M.; Stone, V. *Toxicol. Lett.* **2007**, *174*, 1.
- (367) Bihari, P.; Vippola, M.; Schultes, S.; Praetner, M.; Khandoga, A. G.; Reichel, C. A.; Coester, C.; Tuomi, T.; Rehberg, M.; Krombach, F. *Part. Fibre Toxicol.* **2008**, *5*, 14.
- (368) Cheng, C.; Muller, K. H.; Koziol, K. K.; Skepper, J. N.; Midgley, P. A.; Welland, M. E.; Porter, A. E. *Biomaterials* **2009**, *30*, 4152.
- (369) Hirano, S.; Fujitani, Y.; Furuyama, A.; Kanno, S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2010**, *249*, 8.
- (370) Holt, B. D.; Dahl, K. N.; Islam, M. F. *Small* **2011**, *22*, 2348.
- (371) Kim, J. S.; Song, K. S.; Lee, J. H.; Yu, I. J. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1499.
- (372) Dutta, D.; Sundaram, S. K.; Teeguarden, J. G.; Riley, B. J.; Fifeild, L. S.; Jacobs, J. M.; Addleman, S. R.; Kaysen, G. A.; Moudgil, B. M.; Weber, T. J. *Toxicol. Sci.* **2007**, *100*, 303.
- (373) Porter, D. W.; Sriram, K.; Wolfarth, M. G.; Jefferson, A. M.; Schwegler-Berry, D.; Andrew, M. E.; Castranova, V. *Nanotoxicology* **2008**, *2*, 144.
- (374) Konduru, N. V.; Tyurina, Y. Y.; Feng, W.; Basova, L. V.; Belikova, N. A.; Bayir, H.; Clark, K.; Rubin, M.; Stolz, D.; Vallhov, H.; Scheynius, A.; Witasp, E.; Fadeel, B.; Kichambare, P. D.; Star, A.; Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Shvedova, A. A.; Kagan, V. E. *PLoS One* **2009**, *4*, e4398.
- (375) Worle-Knirsch, J. M.; Pulskamp, K.; Krug, H. F. *Nano Lett.* **2006**, *6*, 1261.
- (376) Casey, A.; Herzog, E.; Davoren, M.; Lyng, F. M.; Byrne, H. J.; Chambers, G. *Carbon* **2007**, *45*, 1425.
- (377) Monteiro-Riviere, N. A.; Inman, A. O.; Zhang, L. W. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2009**, *234*, 222.
- (378) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Mercer, R.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Potapovich, A. I.; Tyurina, Y. Y.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Schwegler-Berry, D.; Hubbs, A. F.; Antonini, J.; Evans, D. E.; Ku, B. K.; Ramsey, D.; Maynard, A.; Kagan, V. E.; Castranova, V.; Baron, P. *Am. J. Physiol.: Lung Cell. Mol. Physiol.* **2005**, *289*, L698.
- (379) Mukherjee, S.; Ghosh, R. N.; Maxfield, F. R. *Physiol. Rev.* **1997**, *77*, 759.
- (380) Marsh, M.; McMahon, H. T. *Science* **1999**, *285*, 215.
- (381) Cherukuri, P.; Bachilo, S. M.; Litovsky, S. H.; Weisman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15638.
- (382) Pantarotto, D.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2004**, *1*, 16.
- (383) VanHandel, M.; Alizadeh, D.; Zhang, L.; Kateb, B.; Bronikowski, M.; Manohara, H.; Badie, B. *J. Neuroimmunol.* **2009**, *208*, 3.
- (384) Shij, X.; von dem Bussche, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B.; Gao, H. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 714.
- (385) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 3295.
- (386) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 3487.
- (387) Yaron, P. N.; Holt, B. D.; Short, P. A.; Lösche, M.; Islam, M. F.; Dahl, K. N. *J. Nanobiotechnol.* **2011**, *9*, 45.
- (388) Gao, H.; Shi, W.; Freund, L. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9469.
- (389) Tabet, L.; Bussy, C.; Amara, N.; Setyan, A.; Grodet, A.; Rossi, M. J.; Pairon, J. C.; Boczkowski, J.; Lanone, S. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* **2009**, *72*, 60.
- (390) Raffa, V.; Gherardini, L.; Vittorio, O.; Bardi, G.; Ziaei, A.; Pizzorusso, T.; Riggio, C.; Nitodas, S.; Karachalios, T.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K.; Costa, M.; Cuschieri, A. *Nanomedicine (London, U.K.)* **2011**, *6*, 1709.
- (391) Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 123.
- (392) Lamm, M. H.; Ke, P. C. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 135.
- (393) Schrand, A. M.; Schlager, J. J.; Dai, L.; Hussain, S. M. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 744.
- (394) Murr, L. E.; Garza, K. M.; Soto, K. F.; Carrasco, A.; Powell, T. G.; Ramirez, D. A.; Guerrero, P. A.; Lopez, D. A.; Venzor, J., III. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2005**, *2*, 31.
- (395) Mahmoudi, M.; Laurent, S.; Shokrgozar, M. A.; Hosseinkhani, M. *ACS Nano* **2011**, *5*, 7263.
- (396) Mahmoudi, M.; Saeedi-Eslami, S. N.; Shokrgozar, M. A.; Azadmanesh, K.; Hassanlou, M.; Kalhor, H. R.; Burtea, C.; Rothen-Rutishauser, B.; Laurent, S.; Sheibani, S.; Vali, H. *Nanoscale* **2012**, *4*, 5461.
- (397) Laurent, S.; Burtea, C.; Thirifays, C.; Häfeli, U. O.; Mahmoudi, M. *PLoS One* **2012**, *7*, e29997.
- (398) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Partidos, C. D.; Prato, M. *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2005**, *5*, 571.
- (399) Bottini, M.; Bruckner, S.; Nika, K.; Bottini, N.; Bellucci, S.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Mustelin, T. *Toxicol. Lett.* **2006**, *160*, 121.
- (400) Shvedova, A. A.; Castranova, V.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.; Murray, A. R.; Gandelsman, V. Z.; Maynard, A.; Baron, P. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* **2003**, *66*, 1909.
- (401) Kagan, V. E.; Tyurina, Y. Y.; Tyurin, V. A.; Konduru, N. V.; Potapovich, A. I.; Osipov, A. N.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.;

- Mercer, R.; Castranova, V.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Lett.* **2006**, *165*, 88.
- (402) Herzog, E.; Casey, A.; Lyng, F. M.; Chambers, G.; Byrne, H. J.; Davoren, M. *Toxicol. Lett.* **2007**, *174*, 49.
- (403) Balavoine, F.; Schultz, P.; Richard, C.; Mallouh, V.; Ebbesen, T. W.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1912.
- (404) Muller, J.; Decordier, I.; Hoet, P. H.; Lombaert, N.; Thomassen, L.; Huaux, F.; Lison, D.; Kirsch-Volders, M. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 427.
- (405) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Nakamura, K.; Ishigaki, N.; Tsukahara, T.; Kato, H. *J. Nanotechnol.* **2012**, *2012*, 937819.
- (406) Isobe, H.; Tanaka, T.; Maeda, R.; Noiri, E.; Solin, N.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6676.
- (407) Pumera, M.; Miyahara, Y. *Nanoscale* **2009**, *1*, 260.
- (408) Ambrosi, A.; Pumera, M. *Chemistry (Easton)* **2010**, *16*, 1786.
- (409) Brown, D. M.; Donaldson, K.; Stone, V. J. *Biomed. Nanotechnol.* **2010**, *6*, 224.
- (410) Donaldson, K.; Murphy, F. A.; Duffin, R.; Poland, C. A. *Part. Fibre Toxicol.* **2010**, *7*, 5.
- (411) Murphy, F. A.; Schinwald, A.; Poland, C. A.; Donaldson, K. *Part. Fibre Toxicol.* **2012**, *9*, 8.
- (412) van Berlo, D.; Clift, M. J.; Albrecht, C.; Schins, R. P. *Swiss Med. Wkly.* **2012**, *142*, w13698.
- (413) Petersen, E. J.; Tu, X.; Dizdaroglu, M.; Zheng, M.; Nelson, B. C. *Small* **2013**, *9*, 205.
- (414) Ali-Boucetta, H.; Nunes, A.; Sainz, R.; Herrero, M. A.; Tian, B.; Prato, M.; Bianco, A.; Kostarelos, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2274.
- (415) Chiaretti, M.; Mazzanti, G.; Bosco, S. B. S.; Cucina, A.; Le Foche, F. G.; Carru, A.; Mastrangelo, S.; Di Sotto, A.; Masciangelo, R.; Chiaretti, A. M.; Balasubramanian, C.; De Bellis, G.; Micciulla, F.; Porta, N.; Deriu, G.; Tiberia, A. *J. Phys.: Condens. Matter* **2008**, *20*, 474203.
- (416) Palomäki, J.; Karisola, P.; Pylkkänen, L.; Savolainen, K.; Alenius, H. *Toxicology* **2010**, *267*, 125.
- (417) Zhang, Q.; Zhou, H.; Yan, B. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 95.
- (418) Johnston, H. J.; Hutchison, G. R.; Christensen, F. M.; Peters, S.; Hankin, S.; Aschberger, K.; Stone, V. *Nanotoxicology* **2010**, *4*, 207.
- (419) Rauch, J.; Kolch, W.; Mahmoudi, M. *Sci. Rep.* **2012**, *2*, 868.
- (420) Pantarotto, D.; Partidos, C. D.; Graff, R.; Hoebeke, J.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6160.
- (421) Zhang, Y. B.; Kanungo, M.; Ho, A. J.; Freimuth, P.; van der Lelie, D.; Chen, M.; Khamis, S. M.; Datta, S. S.; Johnson, A. T.; Misewich, J. A.; Wong, S. S. *Nano Lett.* **2007**, *7*, 3086.
- (422) Salvador-Morales, C.; Flahaut, E.; Sim, E.; Sloan, J.; Green, M. L.; Sim, R. B. *Mol. Immunol.* **2006**, *43*, 193.
- (423) Ge, C.; Du, J.; Zhao, L.; Wang, L.; Liu, Y.; Li, D.; Yang, Y.; Zhou, R.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Chen, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 16968.
- (424) Cedervall, T.; Lynch, I.; Lindman, S.; Berggård, T.; Thulin, E.; Nilsson, H.; Dawson, K. A.; Linse, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 2050.
- (425) Mahmoudi, M.; Lynch, I.; Ejtehadi, M. R.; Monopoli, M. P.; Bombelli, F. B.; Laurent, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5610.
- (426) Rauch, J.; Kolch, W.; Laurent, S.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3391.
- (427) Walczyk, D.; Bombelli, F. B.; Monopoli, M. P.; Lynch, I.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5761.
- (428) Monopoli, M. P.; Walczyk, D.; Campbell, A.; Elia, G.; Lynch, I.; Bombelli, F. B.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2525.
- (429) Mahmoudi, M.; Abdelmonem, A. M.; Behzadi, S.; Clement, J. H.; Dutz, S.; Ejtehadi, M. R.; Hartmann, R.; Kantner, K.; Linne, U.; Maffre, P.; Metzler, S.; Moghadam, M. K.; Pfeiffer, C.; Rezaei, M.; Ruiz-Lozano, P.; Serpooshan, V.; Shokrgozar, M. A.; Nienhaus, G. U.; Parak, W. J. *ACS Nano* **2013**, *7*, 6555.
- (430) Shannahan, J. H.; Brown, J. M.; Chen, R.; Ke, P. C.; Lai, X.; Mitra, S.; Witzmann, F. A. *Small* **2013**, *9*, 2171.
- (431) Riehemann, K. *Small* **2012**, *8*, 1970.
- (432) Kagan, V. E.; Bayir, H.; Shvedova, A. A. *Nanomedicine* **2005**, *1*, 313.
- (433) Donaldson, K.; Aitken, R.; Tran, L.; Stone, V.; Duffin, R.; Forrest, G.; Alexander, A. *Toxicol. Sci.* **2006**, *92*, 5.
- (434) Roco, M. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1093*, 1.
- (435) Singh, S.; Nalwa, H. S. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, *7*, 3048.
- (436) Zhu, L.; Chang, D. W.; Dai, L.; Hong, Y. *Nano Lett.* **2007**, *7*, 3592.
- (437) Szendi, K.; Varga, C. *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 349.
- (438) Di Sotto, A.; Chiaretti, M.; Carru, G. A.; Bellucci, S.; Mazzanti, G. *Toxicol. Lett.* **2009**, *184*, 192.
- (439) Singh, N.; Manshian, B.; Jenkins, G. J.; Griffiths, S. M.; Williams, P. M.; Maffei, T. G.; Wright, C. J.; Doak, S. H. *Biomaterials* **2009**, *30*, 3891.
- (440) Naya, M.; Kobayashi, N.; Mizuno, K.; Matsumoto, K.; Ema, M.; Nakanishi, J. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2011**, *61*, 192.
- (441) Thurnherr, T.; Brandenberger, C.; Fischer, K.; Diener, L.; Manser, P.; Maeder-Althaus, X.; Kaiser, J. P.; Krug, H. F.; Rothen-Rutishauser, B.; Wick, P. *Toxicol. Lett.* **2011**, *200*, 176.
- (442) Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Keane, M. J.; Shi, X. C.; Schwegler-Berry, D.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Castranova, V.; Wallace, W. E.; Kagan, V. E.; Shvedova, A. A. *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* **2007**, *70*, 2071.
- (443) Jacobsen, N. R.; Pojana, G.; White, P.; Møller, P.; Cohn, C. A.; Korsholm, K. S.; Vogel, U.; Marcomini, A.; Loft, S.; Wallin, H. *Environ. Mol. Mutagen.* **2008**, *49*, 476.
- (444) Wirmitzer, U.; Herbold, B.; Voetz, M.; Ragot, J. *Toxicol. Lett.* **2009**, *186*, 160.
- (445) Asakura, M.; Sasaki, T.; Sugiyama, T.; Takaya, M.; Koda, S.; Nagano, K.; Arito, H.; Fukushima, S. *J. Occup. Health* **2010**, *52*, 155.
- (446) Lindberg, H. K.; Falck, G. C.; Suhonen, S.; Vippola, M.; Vanhala, E.; Catalan, J.; Savolainen, K.; Norppa, H. *Toxicol. Lett.* **2009**, *186*, 166.
- (447) Yang, H.; Liu, C.; Yang, D.; Zhang, H.; Xi, Z. *J. Appl. Toxicol.* **2009**, *29*, 69.
- (448) Cveticanin, J.; Joksic, G.; Leskovic, A.; Petrovic, S.; Sobot, A. V.; Neskovic, O. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 015102.
- (449) Migliore, L.; Saracino, D.; Bonelli, A.; Colognato, R.; D'Errico, M. R.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Bergamaschi, E. *Environ. Mol. Mutagen.* **2010**, *51*, 294.
- (450) Fadeel, B.; Kagan, V. E. *Redox Rep.* **2003**, *8*, 143.
- (451) Pacurari, M.; Yin, X. J.; Zhao, J.; Ding, M.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Ducatman, B. S.; Sbarra, D.; Hoover, M. D.; Castranova, V.; Vallyathan, V. *Environ. Health Perspect.* **2008**, *116*, 1211.
- (452) Vittorio, O.; Raffa, V.; Cuschieri, A. *Nanomedicine* **2009**, *5*, 424.
- (453) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Takeuchi, K.; Kim, Y. A.; Hayashi, T.; Endo, M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2010**, *242*, 256.
- (454) Vinzents, P. S.; Møller, P.; Sørensen, M.; Knudsen, L. E.; Hertel, O.; Jensen, F. P.; Schibye, B.; Loft, S. *Environ. Health Perspect.* **2005**, *113*, 1485.
- (455) Patlolla, A. K.; Hussain, S. M.; Schlager, J. J.; Patlolla, S.; Tchounwou, P. B. *Environ. Toxicol.* **2010**, *25*, 608.
- (456) Sargent, L. M.; Reynolds, S. H.; Castranova, V. *Nanotoxicology* **2010**, *4*, 396.
- (457) Karlsson, H. L.; Cronholm, P.; Gustafsson, J.; Möller, L. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 1726.
- (458) Deng, Z. J.; Liang, M.; Monteiro, M.; Toth, I.; Minchin, R. F. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 39.
- (459) Sarkar, S.; Sharma, C.; Yog, R.; Periakaruppan, A.; Jejelowo, O.; Thomas, R.; Barrera, E. V.; Rice-Ficht, A. C.; Wilson, B. L.; Ramesh, G. T. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2007**, *7*, 584.
- (460) He, X.; Young, S. H.; Schwegler-Berry, D.; Chisholm, W. P.; Fernback, J. E.; Ma, Q. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 2237.
- (461) Witzmann, F. A.; Monteiro-Riviere, N. A. *Nanomedicine* **2006**, *2*, 158.

- (462) Yuan, J.; Gao, H.; Ching, C. B. *Toxicol. Lett.* **2011**, *207*, 213.
- (463) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Okamoto, M.; Takanashi, S.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H.; Saito, N. *J. Proteomics* **2011**, *74*, 2703.
- (464) Snyder-Talkington, B. N.; Pacurari, M.; Dong, C.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Castranova, V.; Qian, Y.; Guo, N. L. *Toxicol. Sci.* **2013**, *133*, 79.
- (465) Lacerda, L.; Herrero, M. A.; Venner, K.; Bianco, A.; Prato, M.; Kostarelos, K. *Small* **2008**, *4*, 1130.
- (466) Helfenstein, M.; Miragoli, M.; Rohr, S.; Muller, L.; Wick, P.; Mohr, M.; Gehr, P.; Rothen-Rutishauser, B. *Toxicology* **2008**, *253*, 70.
- (467) ISO 10993. Biological Evaluation of Medical Devices. 2000–2012.
- (468) Shi, H.; Magaye, R.; Castranova, V.; Zhao, J. *Part. Fibre Toxicol.* **2013**, *10*, 15.
- (469) Kashuk, K. B.; Haber, E. *Clin. Podiatry* **1984**, *1*, 131.
- (470) Parsons, J. R.; Weiss, A. B.; Schenk, R. S.; Alexander, H.; Pavlisko, F. *Foot Ankle* **1989**, *9*, 179.
- (471) Moreira-Gonzalez, A.; Jackson, I. T.; Miyawaki, T.; DiNick, V.; Yavuzer, R. *Plast. Reconstr. Surg.* **2003**, *111*, 1808.
- (472) Tamimi, F.; Torres, J.; Bassett, D.; Barralet, J.; Cabarcos, E. L. *Biomaterials* **2010**, *31*, 2762.
- (473) Goff, T.; Kanakaris, N. K.; Giannoudis, P. V. *Injury* **2013**, *44*, S86.
- (474) Ciftcioglu, N.; Aho, K. M.; McKay, D. S.; Kajander, E. O. *Lancet* **2007**, *369*, 2078.
- (475) Jacobsen, E.; Tønning, K.; Pedersen, E.; Serup, J.; Nielsen, E. *Chemical Substances in Tattoo Ink. Survey of chemical substances in consumer products no. 116*; Miljøstyrelsen: København, 2012.
- (476) Lehman, J. H.; Terrones, M.; Mansfield, E.; Hurst, K.; Muenier, V. *Carbon* **2011**, *49*, 2581.
- (477) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of the Commissioner. Considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology: guidance for industry. Regulatory Information, 2011.
- (478) ISO/TS 27687: 2008, Nanotechnologies - Terminology and definitions for nano-objects -nanoparticle, nanofibre and nanoplate, 2008.
- (479) Chen, Z.; Mao, R.; Liu, Y. *Curr. Drug Metab.* **2012**, *13*, 1035.
- (480) Mao, H. Y.; Laurent, S.; Chen, W.; Akhavan, O.; Imani, M.; Ashkarran, A. A.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3407.
- (481) Misra, R. D.; Chaudhari, P. M. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* **2013**, *101*, 528.
- (482) Ando, K.; Saitoh, A.; Hino, O.; Takahashi, R.; Kimura, M.; Katsuki, M. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 978.
- (483) Long, G. G.; Morton, D.; Peters, T.; Short, B.; Skydsgaard, M. *Toxicol. Pathol.* **2010**, *38*, 43.
- (484) Boverhof, D. R.; Chamberlain, M. P.; Elcombe, C. R.; Gonzalez, F. J.; Heflich, R. H.; Hernandez, L. G.; Jacobs, A. C.; Jacobson-Kram, D.; Luitjen, M.; Maggi, A.; Manjanatha, M. G.; Benthem, J.; Gollapudi, B. B. *Toxicol. Sci.* **2011**, *121*, 207.
- (485) Urano, K.; Tamaoki, N.; Nomura, T. *Vet. Pathol.* **2012**, *49*, 16.
- (486) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Sawa, N.; Eguchi, N.; Kikuchi, K.; Fukasawa, K.; Taguchi, F.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.* **2006**, *31*, 407.
- (487) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Eguchi, N.; Sawa, N.; Kikuchi, K.; Hattori, Y.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.* **2007**, *32*, 367.
- (488) Palazzi, X.; Kergozien-Framery, S. *Exp. Toxicol. Pathol.* **2009**, *61*, 433.
- (489) Madani, S. Y.; Naderi, N.; Dissanayake, O.; Tan, A.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 2963.
- (490) Heister, E.; Brunner, E. W.; Dieckmann, G. R.; Jurewicz, L.; Dalton, A. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 1870.
- (491) Madani, S. Y.; Shabani, F.; Dwek, M. V.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomed.* **2013**, *8*, 941.
- (492) Tang, S.; Tang, Y.; Zhong, L.; Murat, K.; Asan, G.; Yu, J.; Jian, R.; Wang, C.; Zhou, P. *J. Appl. Toxicol.* **2012**, *32*, 900.
- (493) The Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Six years of OECD work on the safety of manufactured nanomaterials: Achievements and future opportunities. OECD brochure: Overview, 2012.
- (494) Jia, G.; Wang, H.; Yan, L.; Wang, X.; Pei, R.; Yan, T.; Zhao, Y.; Guo, X. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 1378.
- (495) Nerl, H. C.; Cheng, C.; Goode, A. E.; Bergin, S. D.; Lich, B.; Gass, M.; Porter, A. E. *Nanomedicine* **2011**, *6*, 849.
- (496) Qu, G.; Bai, Y.; Zhang, Y.; Jia, Q.; Zhang, W.; Yan, B. *Carbon* **2009**, *47*, 2060.
- (497) Buford, M. C.; Hamilton, R. F., Jr.; Holian, A. *Part. Fibre Toxicol.* **2007**, *4*, 6.
- (498) Snyder-Talkington, B. N.; Qian, Y.; Castranova, V.; Guo, N. L. *J. Toxicol. Environ. Health, Part B* **2012**, *15*, 468.
- (499) Donaldson, K. *Nanomedicine* **2006**, *1*, 229.
- (500) Lam, C. W.; James, J. T.; McCluskey, R.; Arepalli, S.; Hunter, R. L. *Crit. Rev. Toxicol.* **2006**, *36*, 189.
- (501) Wang, L.; Castranova, V.; Mishra, A.; Chen, B.; Mercer, R. R.; Schwegler-Berry, D.; Rojanasakul, Y. *Part. Fibre Toxicol.* **2010**, *7*, 31.
- (502) Palomäki, J.; Välimäki, E.; Sund, J.; Vippola, M.; Clausen, P. A.; Jensen, K. A.; Savolainen, K.; Matikainen, S.; Alenius, H. *ACS Nano* **2011**, *5*, 6861.
- (503) Patlolla, A. K.; Berry, A.; Tchounwou, P. B. *Mol. Cell. Biochem.* **2011**, *358*, 189.
- (504) Sanchez, V. C.; Weston, P.; Yan, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B. *Part. Fibre Toxicol.* **2011**, *8*, 17.
- (505) Teeguarden, J. G.; Webb-Robertson, B. J.; Waters, K. M.; Murray, A. R.; Kisin, E. R.; Varnum, S. M.; Jacobs, J. M.; Pounds, J. G.; Zanger, R. C.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Sci.* **2011**, *120*, 123.
- (506) Patlolla, A. K.; Berry, A.; May, L.; Tchounwou, P. B. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2012**, *9*, 1649.
- (507) Atkins, G. J.; Haynes, D. R.; Howie, D. W.; Findlay, D. M. *World J. Orthop.* **2011**, *2*, 93.
- (508) Blumenfeld, T. J.; McKellop, H. A.; Schmalzried, T. P.; Billi, F. *J. Arthroplasty* **2011**, *26*, 666e5.
- (509) Furmanski, J.; Kraay, M. J.; Rinnac, C. M. *J. Arthroplasty* **2011**, *26*, 796.
- (510) Goldstein, M. J.; Ast, M. P.; Dimaio, F. R. *Orthopedics* **2012**, *35*, e1119.
- (511) Waeawsawangwong, W.; Goodman, S. B. *J. Arthroplasty* **2012**, *27*, 323 e1.
- (512) Pruitt, L. A.; Ansari, F.; Kury, M.; Mehdizah, A.; Patten, E. W.; Huddlestein, J.; Mickelson, D.; Chang, J.; Hubert, K.; Ries, M. D. *J. Biomed. Mater. Res., Part B* **2013**, *101*, 476.
- (513) Regis, D.; Sandri, A.; Bartolozzi, P. *Orthopedics* **2008**, *31*.
- (514) Lee, Y. K.; Yoo, J. J.; Koo, K. H.; Yoon, K. S.; Kim, H. J. *J. Orthop. Res.* **2011**, *29*, 218.
- (515) Lopes, R.; Philippeau, J. M.; Passuti, N.; Gouin, F. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2012**, *470*, 1705.
- (516) Traina, F.; De Fine, M.; Bordini, B.; Toni, A. *Hip Int.* **2012**, *22*, 607.
- (517) Kawano, S.; Sonohata, M.; Shimazaki, T.; Kitajima, M.; Mawatari, M.; Hotokebuchu, T. *J. Arthroplasty* **2013**.
- (518) Koo, K. H.; Ha, Y. C.; Kim, S. Y.; Yoon, K. S.; Min, B. W.; Kim, S. R. *J. Arthroplasty* **2013**.
- (519) Kulkarni, A. G.; Hee, H. T.; Wong, H. K. *Spine J.* **2007**, *7*, 205.
- (520) Kurtz, S. M.; Devine, J. N. *Biomaterials* **2007**, *28*, 4845.
- (521) Yang, J. J.; Yu, C. H.; Chang, B. S.; Yeom, J. S.; Lee, J. H.; Lee, C. K. *Clin. Orthop. Surg.* **2011**, *3*, 16.
- (522) Le, T. V.; Baaj, A. A.; Dakwar, E.; Burkett, C. J.; Murray, G.; Smith, D. A.; Uribe, J. S. *Spine (Philadelphia)* **2012**, *37*, 1268.
- (523) Olivares-Navarrete, R.; Gittens, R. A.; Schneider, J. M.; Hyzy, S. L.; Haithecock, D. A.; Ullrich, P. F.; Schwartz, Z.; Boyan, B. D. *Spine J.* **2012**, *12*, 265.
- (524) Barz, T.; Lange, J.; Melloh, M.; Staub, L. P.; Merk, H. R.; Kloting, I.; Follak, N. *Spine (Philadelphia)* **2013**, *38*, E263.
- (525) Chen, L.; Hu, J.; Shen, X.; Tong, H. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **2013**, *24*, 1843.
- (526) Gupta, A.; Woods, M. D.; Illingworth, K. D.; Niemeier, R.; Schafer, I.; Cady, C.; Filip, P.; El-Amin, S. F., III. *J. Orthop. Res.* **2013**, *31*, 1374.

(S27) European Commission. Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on medical devices, and amending directive 2001/83/ec, regulation (ec) no 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009. COM 2012, 542 final.

(S28) Vardharajula, S.; Ali, S. Z.; Tiwari, P. M.; Eroğlu, E.; Vig, K.; Dennis, V. A.; Singh, S. R. *Int. J. Nanomed.* **2012**, *7*, 5361.

Biological responses according to the shape and size of carbon nanotubes in BEAS-2B and MESO-I cells

Hisao Haniu^{1,2}
Naoto Saito^{2,3}
Yoshikazu Matsuda⁴
Tamotsu Tsukahara⁵
Yuki Usui^{1,6,7}
Kayo Maruyama^{2,3}
Seiji Takanashi¹
Kaoru Aoki¹
Shinsuke Kobayashi¹
Hiroki Nomura¹
Manabu Tanaka¹
Masanori Okamoto¹
Hiroyuki Kato¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan; ²Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, Nagano, Japan; ³Department of Applied Physical Therapy, Shinshu University School of Health Sciences, Nagano, Japan; ⁴Clinical Pharmacology Educational Center, Nihon Pharmaceutical University, Saitama, Japan; ⁵Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan; ⁶Research Center for Exotic Nanocarbons, Shinshu University, Nagano, Japan; ⁷Aizawa Hospital, Sports Medicine Center, Nagano, Japan

Correspondence: Hisao Haniu
Institute for Biomedical Sciences,
Shinshu University, 3-1-1 Asahi,
Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan
Tel +81 263 37 2659
Fax +81 263 35 8844
Email hhaniu@shinshu-u.ac.jp

Abstract: This study aimed to investigate the influence of the shape and size of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) and cup-stacked carbon nanotubes (CSCNTs) on biological responses in vitro. Three types of MWCNTs – VGCF[®]-X, VGCF[®]-S, and VGCF[®] (vapor grown carbon fibers; with diameters of 15, 80, and 150 nm, respectively) – and three CSCNTs of different lengths (CS-L, 20–80 μm; CS-S, 0.5–20 μm; and CS-M, of intermediate length) were tested. Human bronchial epithelial (BEAS-2B) and malignant pleural mesothelioma cells were exposed to the CNTs (1–50 μg/mL), and cell viability, permeability, uptake, total reactive oxygen species/superoxide production, and intracellular acidity were measured. CSCNTs were less toxic than MWCNTs in both cell types over a 24-hour exposure period. The cytotoxicity of endocytosed MWCNTs varied according to cell type/size, while that of CSCNTs depended on tube length irrespective of cell type. CNT diameter and length influenced cell aggregation and injury extent. Intracellular acidity increased independently of lysosomal activity along with the number of vacuoles in BEAS-2B cells exposed for 24 hours to either CNT (concentration, 10 μg/mL). However, total reactive oxygen species/superoxide generation did not contribute to cytotoxicity. The results demonstrate that CSCNTs could be suitable for biological applications and that CNT shape and size can have differential effects depending on cell type, which can be exploited in the development of highly specialized, biocompatible CNTs.

Keywords: multi-walled carbon nanotube, cup-stacked carbon nanotube, cytotoxicity, in vitro, intracellular acidity

Introduction

Due to their unique physicochemical properties, carbon nanotubes (CNTs) have applications in a wide variety of industries. One major area of application is in the manufacture of biomaterials and devices, which include biosensors and drug and vaccine delivery vehicles.^{1,2} CNTs have the advantage of superior mechanical strength, and carbon materials in general are considered inert and therefore biocompatible.^{3,4} However, before CNTs can be incorporated into new and existing biomedical devices, their toxicity and biocompatibility need to be thoroughly investigated. Mice injected intraperitoneally with CNTs exhibited toxicological changes similar to those induced by exposure to asbestos,^{5,6} and CNTs have been linked to the induction of mesotheliomas.^{7,8} Although some in vivo studies have been conducted on the safety of CNT exposure by inhalation or intratracheal administration, their findings have been indeterminate.^{9–13} Results from in vitro studies have also been ambiguous, with some studies reporting that CNTs induce cytotoxicity and cytokine production,^{14–18} and others showing that no significant biological responses are elicited.^{19,20}

Many reasons have been proposed for these contradictory findings. First, CNTs can be single-walled, multi-walled (MWCNTs), as well as cup-stacked (CSCNTs), and can differ in terms of length and diameter as well as physicochemical properties such as shape, agglomeration, surface structure, and carbon defects, any of which can influence the toxicological evaluation.²¹⁻²⁷ Moreover, impurities in CNTs have been shown to induce oxidative stress, resulting in cellular damage.^{28,29} Other factors besides the CNT itself, such as experimental conditions, have also been suggested to contribute to a misleading toxicity evaluation.^{14,30,31} Two recent studies by our group examined the possible factors contributing to the variable cytotoxicity of CNTs in vitro. In one study, it was found that cytotoxicity differed according to the dispersant that is used.³² CNTs dispersed with gelatin or 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine were endocytosed and induced concentration-dependent cytotoxicity and cytokine secretion, while the same was not observed when carboxymethyl cellulose was used instead. Varying degrees of cytotoxicity were also observed in different cell lines.³³ MWCNTs were endocytosed by, and were toxic to, malignant pleural mesothelioma, bronchial epithelial, and macrophage-like cells, but not neuroblastoma and monoblastic cells. Endocytosed MWCNTs accumulated in the lysosome, causing injury to the membrane. However, endocytosed carbon black, a carbon allotrope, had no cytotoxic effects despite settling in the lysosome. This indicates that the toxicity associated with CNTs, which are internalized due to their nanosize, is not an inherent property of the constituent carbon (which is considered inert), but is actually due to other factors.

In the present study, we investigated whether the physical dimensions and type of CNTs influence cellular response. MWCNTs (Showa Denko KK, Tokyo, Japan) and CSCNTs (GSI Creos, Tokyo, Japan) of various diameters and lengths were tested in two different epithelial cell lines, in which responses were evaluated based on several biological parameters. The findings indicate that the cellular response to CNTs is dependent on multiple factors, which should be considered while developing CNTs that have optimal biocompatibility.

Materials and methods

CNT preparation

The properties of the MWCNTs are listed in Table 1, and those of the CSCNTs³⁴ are listed in Table 2. Three types of MWCNTs – VGCF®-X, VGCF®-S, and VGCF® (vapor grown carbon fibers; with diameters of 15, 80, and 150 nm,

Table 1 Properties of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)

| MWCNTs | VGCF® | VGCF®-S | VGCF®-X |
|-------------------------|----------|----------|-----------|
| Length (µm) | 8 | 10 | 3 |
| Diameter (nm) | 150 | 80 | 15 |
| Agglomeration size (nm) | 1,660±38 | 1,638±98 | 4,417±401 |
| Iron content (ppm) | 34 | 1,700 | 12,000 |

Note: MWCNTs were provided by Showa Denko KK (Tokyo, Japan).

Abbreviation: VGCF, vapor grown carbon fibers.

respectively) – and three CSCNTs of different lengths (CS-L, 20–80 µm; CS-S, 0.5–20 µm; and CS-M, of intermediate length) were tested. The CNTs were sterilized by autoclaving at 121°C for 15 minutes, then dispersed in 0.1% gelatin in phosphate-buffered saline (PBS) and sonicated in a water bath for 30 minutes.

Cell culture

The BEAS-2B human bronchial epithelial cell line was purchased from the American Type Culture Collection (ATCC), (Manassas, VA, USA). The ACC-MESO-1 human malignant pleural mesothelioma cell line³⁵ was purchased from RIKEN (Wako, Ibaraki, Japan). BEAS-2B cells were cultured in Ham's Nutrient Mixture F-12 (Nacalai Tesque) with 10% fetal bovine serum ([FBS] Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), and MESO-1 cells were cultured in RPMI1640 supplemented with 10% FBS. Both cell lines were cultured at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator and passaged twice a week. For each study, cells were seeded at a density of 2×10⁵ or 5×10⁵ cells/mL and adhered for 24 hours.

alamarBlue® (AB) assay

To assess cell viability upon exposure to CNTs, an AB assay (Life Technologies) was performed according to the manufacturer's instructions. Cells were incubated for 24 hours at 37°C in culture medium with 1, 10, or 50 µg/mL CNTs in 96-well culture plates. Control cells were cultured in medium containing the dispersant medium (0.001% gelatin). Viable cells metabolized the dye, resulting in an increase in fluorescence by excitation/emission at 550/600 nm, which was recorded by a fluorescence multiplate reader (PowerScan 4; DS Pharma Biomedical,

Table 2 Properties of cup-stacked carbon nanotubes (CSCNTs)

| CSCNTs | CS-L | CS-M ^a | CS-S |
|-------------------------|----------|-------------------|----------|
| Length (µm) | 20–80 | | 0.5–20 |
| Diameter (nm) | 100 | 100 | 100 |
| Agglomeration size (nm) | 2,029±79 | 1,833±201 | 1,547±15 |

Notes: CSCNTs were provided by GSI Creos (Tokyo, Japan). ^aBlank space denotes that CS-M is between CS-L and CS-S in terms of length.