

بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها

زهرا عرب بافرانی^۱، دکتر داریوش شهبازی گهرویی^۲

مقاله مروری

چکیده

نانوذرات طلا از پتانسیل بالایی برای تشخیص، بهبود و درمان سرطان برخوردار هستند. زیست‌پذیری بالا، تجمع انتخابی در سلول‌های سرطانی و سمیت پایین از جمله مزیت‌های این ذرات می‌باشد. تحقیقات قابل توجهی به استفاده از نانوذرات طلا به عنوان عامل افزایش دهنده‌ی کنتراست تصویربرداری رامان و تصویربرداری پرتو ایکس و نیز عامل گرمادرمانی و افزایش دهنده‌ی حساسیت پرتویی تومور پرداخته است. در مطالعه‌ی حاضر، خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و همچنین چگونگی استفاده از این خصوصیات در زمینه‌های تشخیصی و درمانی سرطان مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: نانوذرات طلا، فیزیکی و کوانتومی، تشخیص و درمان سرطان

ارجاع: عرب بافرانی زهرا، شهبازی گهرویی داریوش. بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۶۰-۱۷۰

مقدمه

توسعه و بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی سرطان احساس می‌گردد (۶-۲).

در چندین سال اخیر نانو تکنولوژی به عنوان یک حوزه‌ی تحقیقاتی میان رشته‌ای و دربرگیرنده‌ی علوم شیمی، مهندسی، زیست‌شناسی و پزشکی شناخته شده است که از پتانسیل بالایی برای تشخیص زودرس و دقیق درمان سرطان برخوردار است (۷). نانوذرات با اندازه‌ای حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ بار کوچک‌تر از سلول‌های انسانی، تعامل بی‌سابقه‌ای با مولکول‌های زیستی در سطح و درون سلول دارند. این ویژگی می‌تواند در تشخیص و درمان سرطان

سرطان سومین عامل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه و بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی به عنوان دومین عامل مرگ و میر در ایالات متحده‌ی آمریکا به شمار می‌رود. مطالعات آماری، افزایش ۲۲ درصدی مرگ و میر در اثر سرطان را از سال ۱۹۹۰ گزارش کرده‌اند. بر اساس پیش‌بینی‌های انجام شده، انتظار می‌رود بیش از ۱۵ میلیون نفر تا سال ۲۰۲۰ به این بیماری مبتلا شوند (۱). بنابراین با توجه به آمار بالای ابتلا به سرطان در سال‌های اخیر و همچنین آینده، نیاز به روش‌ها و تکنیک‌های جدید به منظور

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shahbazi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر داریوش شهبازی گهرویی

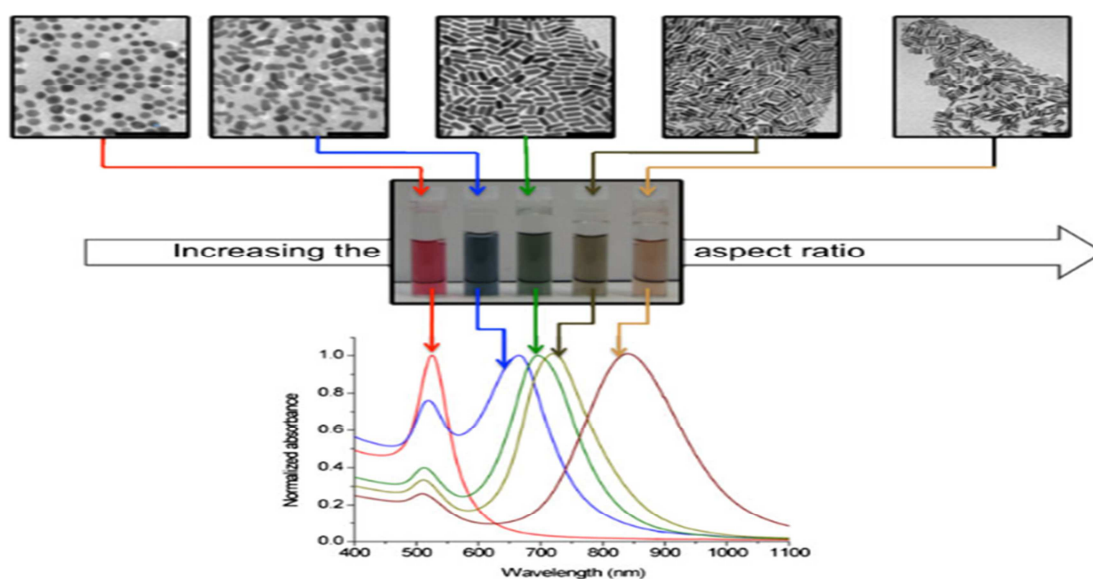
اندازه‌های نانومتری قرار می‌گیرد به رنگ‌های قرمز، آبی، سبز و قهوه‌ای تبدیل می‌شود. این رنگ‌ها در نتیجه‌ی برهم‌کنش الکترون‌های باندهای هدایت نانوذرات طلا با بردارهای میدان الکتریکی نور برخوردی ایجاد می‌شوند. بسته به اندازه‌ی نانوذره و شکل و محیطی که نانوذرات طلا در آن قرار می‌گیرد، محدوده‌ی باریکی از فرکانس‌های نور برخوردی موجب رزونانس الکترون‌های باندهای هدایت می‌شود که به آن LSPR (Localized surface plasmon resonance) گفته می‌شود. در اثر رزونانس، نوری در محدوده‌ی مرئی و نزدیک به مادون قرمز از نانوذره‌ی طلا گسیل می‌گردد (۱۷-۱۴) (شکل ۱).

در نانوذرات کروی تنها یک باندهای پلاسمون در محدوده‌ی مرئی مشاهده می‌شود و این در حالی است که در نانوذراتی با شکل غیر کروی (مانند نانوذرات میله‌ای) ۲ باندهای پلاسمون (عرضی و طولی) وجود دارد. باندهای پلاسمون عرضی نانوذرات میله‌ای در طول موج حدود ۵۲۰ نانومتر و باندهای پلاسمون طولی بر

نقش مهمی ایفا کند (۸). نانوذراتی که در حال حاضر بدین منظور استفاده می‌شوند شامل نانوذرات طلا، نانوذرات مغناطیسی (۹-۱۲) و ترکیبی از این دو نانوذره با یکدیگر می‌باشد (۱۳). در بین نانوذرات، طلا به دلیل ویژگی‌های خاص اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی، ثبات بالای شیمیایی، سهولت سنتز و زیست‌پذیری بالا، توجه بسیاری از محققین در زمینه‌های تصویربرداری و درمانی را جلب کرده است (۱۴). ویژگی‌های خاص اپتیکی و فیزیکی - کوانتومی نانوذرات طلا باعث افزایش کنتراست روش‌های تصویربرداری و درمانی مختلف شده است (۸). با توجه به اهمیت امکان کاربرد نانوذرات طلا در زمینه‌های تشخیصی و درمانی، در مطالعه‌ی حاضر مهم‌ترین خصوصیت این ذرات به همراه کاربردشان مورد بحث قرار گرفت.

خصوصیات اپتیکی و پلاسمون نانوذرات طلا

فلز ارزشمند طلا زرد رنگ است، اما هنگامی که در



شکل ۱. رنگ‌های مختلف نانوذرات طلا در اثر برخورد محدوده‌ی باریکی از فرکانس‌های نور (۱۴)

اساس نسبت طول به عرض متفاوت خواهد بود. وابستگی مکان پلاسمون نانومیلها به ابعاد آنها و قابلیت کنترل اندازه‌ی این ذرات در حین سنتز، امکان ساخت نانوذراتی با محدوده‌ی جذب ۱۰۰۰-۸۰۰ نانومتر را فراهم می‌کند. این محدوده‌ی طول موج توسط تعداد کمی کروموفرها جذب می‌شود. همچنین مولکول‌های آب نیز این طیف طول موج را جذب نمی‌کنند. بنابراین این محدوده‌ی طول موج امکان نفوذ به بافت‌های عمقی‌تر را پیدا می‌کند (۱۶). از این خصوصیت نانوذرات میله‌ای و دیگر نانوذرات با شکل‌های ناهمسان‌گرد، برای تصویربرداری (رامان و فوتواکوستیک)، درمان فوتوترمال تراپی) و حساسگرهای شیمیایی استفاده می‌شود (۱۷-۱۹).

حساسگر شیمیایی

علاوه بر وابستگی اندازه و شکل، محدوده‌ی پلاسمون به میزان تجمع نانوذرات و ثابت دی‌الکتریک محیطی که نانوذرات در آن قرار دارد، وابسته است. این خصوصیت، پایه و اساس نشانگر شیمیایی نانوذرات طلا می‌باشد. وجود آنالیت‌های شیمیایی و بیولوژیک می‌تواند باعث تجمع یا جداشدگی نانوذرات طلا، تغییر شاخص شکست ناحیه‌ای و به دنبال آن تغییر موقعیت و مکان باندهای پلاسمون شود (۲۰).

تصویربرداری

اسپکتروسکوپی رامان

پلاسمون نانوذرات به صورت طبیعی یک میدان الکتریکی در اطراف نانوذره‌ی طلای برانگیخته (نانوذره بر اثر برخورد نور برانگیخته می‌شود) ایجاد می‌کند و میدان الکتریکی طیف رامان مولکول‌های

اطراف را شدت می‌بخشد. این پدیده پایه و اساس اسپکتروسکوپی رامان را تشکیل می‌دهد؛ به طوری که موجب آشکارسازی یک مولکول منفرد و شناسایی آن می‌شود (۲۱). به عنوان مثال، نانوذرات طلای کروی با قطر ۶۰ نانومتر که بر روی آن‌ها آنتی‌بادی قرار گرفته است، به عنوان بسترهای مناسب اسپکتروسکوپی رامان برای آشکارسازی هدفمند تومورها در موش زنده استفاده شده‌اند (۲۲). Huang و همکاران با استفاده از نانومیل‌های طلا و اسپکتروسکوپی رامان توانستند سلول‌های سرطانی را از سلول‌های طبیعی تشخیص دهند (۲۳). در مطالعه‌ی حاضر نانومیل‌های طلا با آنتی‌بادی پوشش داده شدند. این پدیده باعث اختصاصی قرار گرفتن نانومیل‌های طلا بر روی سلول‌های سرطان دهان و در نتیجه افزایش شدت طیف رامان سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی شد.

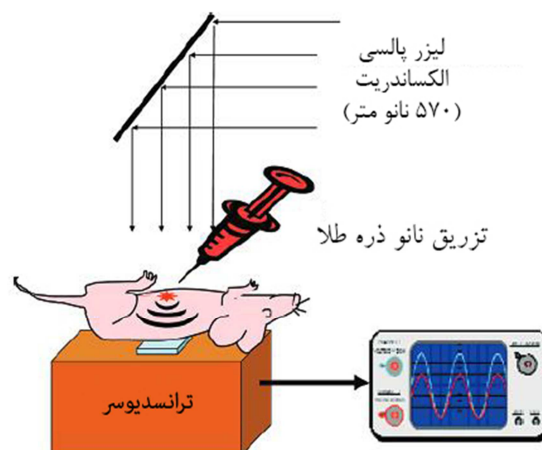
تصویربرداری فوتواکوستیک

روش دوم، تصویربرداری فوتواکوستیک می‌باشد که در آن پالس‌های نوری با استفاده از هسته‌ی نانوذرات طلا جذب می‌گردند. با گرم شدن نانوذرات، سیگنال‌های فراصوت تولید می‌شوند که این سیگنال‌ها قابلیت تبدیل به تصویر را دارند. این روش تصویربرداری از حساسیت بالایی برخوردار است. بنابراین می‌توان برای زدودن توده‌ی توموری از آن استفاده نمود. به عنوان مثال، جذب قوی طول موج ۷۵۷ نانومتری گسیل شده از لیزر پالسی Alexandrite توسط نانومیل‌های طلا در عمق ۴ سانتی‌متری بافت موش و ثبت امواج فراصوت گسیل شده، ابزار مهمی برای تشخیص این ذرات در این عمق می‌باشد (۲۴) (شکل ۲).

نانوذرات طلا می‌توان موجب گرم شدن ناحیه‌ی مورد نظر شد (۲۹).

طول موج نور جذبی نانوذرات طلا به شکل و اندازه‌ی آن‌ها بستگی دارد. اگر نانوذرات طلای توپ‌کروی (Spherical solid gold nanoparticles) با اندازه‌ی ۴۰ نانومتر و بیشترین جذب در محدوده‌ی طول موج ۵۳۰ نانومتر، تحت تابش لیزر با طول موج ۵۱۴ نانومتر قرار بگیرند، موجب مرگ و میر سلول در شرایط آزمایشگاهی خواهند شد. نکته‌ی قابل توجه این است که نانوذرات کروی تنها نور فرابنفش و مرئی را جذب می‌کنند. این محدوده‌ی طول موج به دلیل محدودیت نفوذ در بافت برای گرمادرمانی مناسب نمی‌باشد. امواج مادون قرمز نزدیک (۸۰۰ نانومتر) به دلیل نفوذپذیری بالا در بافت، طول موج مطلوبی برای این منظور است.

Hainfeld و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که امواج مادون قرمز نزدیک (۸۰۰ نانومتر)، به شدت توسط نانوذرات با هسته‌ی نقره و پوشش طلا (Gold nanoshell) جذب می‌شوند و قرار گرفتن این نانوذرات در تومور موش، باعث گرم شدن و فرسایش آن می‌شود (۳۰). بر اساس نتایج مطالعه‌ی Hirsch و همکاران، بیشترین تجمع نانوذرات پوشش داده با طلا در سلول‌های سرطانی بعد از ۲۴ ساعت اتفاق می‌افتد (۳۱). در مطالعه‌ی آنان نشان داده شد که امواج گسیل شده از لیزر موجب افزایش دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در تومور انکوبه شده با نانوذرات می‌شود و این در حالی است که افزایش دما در تومور کنترل ۹ درجه سانتی‌گراد بود. افزایش دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تومور موجب بقای گروه همراه با نانوذره‌ی طلا بدون بازگشت تومور شد (۳۱).



شکل ۲. تصویربرداری فوتواکوستیک (۲۴)

گرمادرمانی (هایپرترمی)

گرمادرمانی موجب القای مرگ آپوپتوزی در بسیاری از بافت‌ها می‌شود. این روش به طور معمول با روش‌های درمانی دیگری از جمله رادیوتراپی و شیمی درمانی به منظور افزایش بهره‌ی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷-۲۵). در این روش گرمای حاصل شده از امواج ماکروویو، رادیوفرکانس یا امواج فراصوت به صورت خارجی یا درون حفره‌ای بافت منتقل می‌شود. مهم‌ترین مشکل برای تولید گرما در روش‌های ذکر شده، عدم انتخاب اختصاصی تومور می‌باشد (۲۸).

پیشرفت‌های اخیر در علم نانوپزشکی امکان استفاده از نانوذرات طلا به صورت انتخابی را در بافت سرطانی ایجاد کرده است. با استفاده از یک منبع انرژی که امواج الکترومغناطیس غیر یونیزان تولید می‌کند (مثل یک لیزر)، می‌توان الکترون‌های باند هدایت نانوذرات طلا را برانگیخت. الکترون‌های برانگیخته در باندهای هدایت انرژی خود را به صورت گرما و انتقال به محیط اطراف از دست می‌دهند. بنابراین به صورت انتخابی با استفاده از

خصوصیت فیزیکی نانوذرات طلا و برهم کنش آن با پرتوی ایکس تشخیصی و درمانی

نانوذرات طلا به دلیل برخورداری از خصوصیات فیزیکی و کوانتومی ویژه، باعث افزایش کنتراست در تصویربرداری‌های پرتوی ایکس و افزایش حساسیت سلول در پرتودرمانی با پرتوی ایکس می‌شوند (۱۲، ۳۲).

افزایش کنتراست در تصویربرداری پرتوی ایکس با وجود نانوذرات طلا

در میان انواع روش‌های تصویربرداری، تصویربرداری با پرتوی ایکس با روش‌های گوناگون رادیولوژی، فلوروسکوپی، ماموگرافی و سی تی اسکن به عنوان معمول‌ترین و سریع‌ترین روش‌های تصویربرداری شناخته شده است. با وجود پیشرفت‌های اخیر در این روش‌های تصویربرداری و به دلیل نبود کنتراست طبیعی بین بعضی از بافت‌های مجاور و همچنین بهبود کنتراست، نیاز به معرفی یک عامل کنتراست‌زا با دانسیته‌ی بالاتر یا پایین‌تر نسبت به بافت یا ارگان هدف احساس می‌شود. به تازگی نانوذرات طلا به دلیل دارا بودن خصوصیات ویژه از جمله اندازه‌ی کوچک، زیست‌پذیری بالا، عدد اتمی بالا و قابلیت باند شدن با عامل‌های هدفمند، به عنوان یک ماده‌ی کنتراست‌زا با پتانسیل بالا در تصویربرداری پرتوی ایکس شناخته شده است (۳۳).

پدیده‌ی فیزیکی اصلی و در واقع مهم‌ترین برهم‌کنش فیزیکی در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ (محدوده‌ی تصویربرداری) که بر روی کنتراست تصویر تأثیرگذار است، فوتوالکتریک می‌باشد. این پدیده با توان چهارم عدد اتمی عنصر هدف رابطه‌ی مستقیمی دارد. بنابراین با افزایش عدد اتمی، پدیده‌ی

فوتوالکتریک و در نهایت کنتراست بافت نسبت به بافت‌های اطراف افزایش می‌یابد. عنصر طلا با عدد اتمی بالا ($Z = 79$) در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ، با افزایش پدیده‌ی فوتوالکتریک باعث افزایش کنتراست تصویر می‌شود (۳۴). نتایج مطالعه‌ی Jackson و همکاران حاکی از آن بود که استفاده از نانوذرات طلا باعث افزایش کنتراست ۸۸ درصدی در انرژی‌های پایین (۸۰-۴۰ کیلوولتاژ) و ۱۱۵ درصدی در انرژی‌های بالا (۱۴۰-۸۰ کیلوولتاژ) در مقایسه با

ید می‌شود (۳۵).

Yusa و همکاران اثر افزایش کنتراست تصویر تومور با وجود غلظت‌های مختلف نانوذره‌ی طلا و در محدوده‌ی تابش پرتوی ایکس با انرژی‌های ۴۴، ۶۶ و ۸۸ کیلو الکترون ولت را مورد تحقیق و بررسی قرار دادند. طبق مطالعه‌ی آنان، هیچ گونه افزایش کیفیت تصویری در غلظت‌های کمتر از ۰/۰۱ درصد مشاهده نشد. بیشترین کیفیت و کنتراست تصویر در غلظت بالای ۰/۰۱ درصد و در انرژی ۸۸ کیلو الکترون ولت اتفاق افتاد؛ به طوری که تصویر تومور به روشنی تصویر استخوان ایجاد شد (۳۶). علاوه بر غلظت و محدوده‌ی تابش‌دهی، اندازه‌ی نانوذره‌ی طلا عامل دیگری در افزایش کیفیت تصاویر ذکر شده است. طبق مطالعات انجام شده (۳۸-۳۷) نانوذرات طلا با اندازه‌ی کمتر از ۴۰ نانومتر به دلیل تضعیف بزرگ‌تر پرتوی ایکس، تصاویر با کیفیت‌تری را ایجاد می‌کنند.

افزایش حساسیت پرتویی سلول با وجود نانوذرات طلا

یکی از راه‌های افزایش دز بدون تجاوز از حد دز قابل تحمل بافت‌ها و اندام سالم، استفاده از حساس‌کننده‌های پرتویی می‌باشد. بر اساس تحقیقات انجام

شده (۳۹-۴۰)، امروزه استفاده از نانوذرات طلا به عنوان حساس کننده‌های پرتویی با توجه به سازگاری بالا با محیط بیولوژیکی متداول شده است. در میان نانوذرات استفاده شده، حساسیت پرتویی ذرات طلا در مقایسه با پرتوهای مختلف فوتونی بیشتر است (۴۱-۴۲).

با وجود این که استفاده از نانوذرات طلا به عنوان حساس کننده‌ی پرتویی در بسیاری از مطالعات معرفی شده است، اما مکانیزم ایجاد حساسیت پرتویی هنوز به طور واضح مشخص نیست. وجود نانوذرات طلا در محدوده‌ی کیلوولتاژ (۱۴۰-۲۵۰ کیلو الکترون ولت) به دلیل تفاوت دانسیته‌ی بافت و وابستگی اثر فوتوالکتریک به توان چهارم عدد اتمی، باعث افزایش دز جذبی و در نهایت حساسیت پرتویی می‌شود. به نظر می‌رسد به دلیل غالب بودن اثر کامپتون و عدم وابستگی آن به عدد اتمی در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ، وجود نانوذرات طلا باعث افزایش قابل توجه دز جذبی نشود. چندین مطالعه به صورت تئوری، اثر افزایش دز با وجود نانوذرات طلا را با کمک روش‌های شبیه‌سازی Monte Carlo مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیده‌اند که به دلیل عدم وجود کنتراست بین بافت و طلا در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ، وجود نانوذرات طلا در این محدوده نمی‌تواند باعث افزایش قابل توجهی در دز جذبی شود (۴۳-۴۴)، اما در مطالعات تجربی وجود نانوذرات طلا در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ تصویر دیگری را نشان داد. مطالعات متعددی (۴۳-۴۷)، افزایش قابل توجه حساسیت پرتویی در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ را گزارش کردند. همچنین میزان غلظت طلای پیش‌بینی شده به منظور

افزایش دز مشخص در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ در مطالعات تئوری نسبت به آنچه در مطالعات تجربی گزارش شد، بسیار بزرگ‌تر بود (۴۸). تحقیقات انجام شده در محیط آزمایشگاه و مدل‌های پلاسمید DNA (Deoxyribonucleic acid) در فاصله‌های نانومتری نشان داد که وجود نانوذرات طلا باعث تولید آبشاری از الکترون‌های ثانویه با انرژی کم و برد کوتاه و به دنبال آن واگذاری متراکم و ناهمگن انرژی در همسایگی نانوذرات طلا می‌شود. تولید زیاد این الکترون‌ها موجب آسیب رسیدن به DNA می‌گردد. بررسی بیشتر در این زمینه نیاز به روش Monte Carlo پیشرفته به منظور نانودزیمتری دارد (۴۹).

نتایج مطالعه‌ی McMahan و همکاران نشان داد که در اثر برخورد پرتو به نانوذرات طلا و به دنبال یونیزاسیون در این ذرات، تعدادی الکترون ثانویه تولید می‌شود که شامل الکترون کامپتون و فوتوالکتریک با انرژی به نسبت بالا می‌باشد. به دنبال این دو فرایند، آبشاری از الکترون‌های اوژه به منظور پر کردن جای خالی در اتم طلای یونیزه شده تولید می‌شود. الکترون‌های اوژه مسئول عمده‌ی انرژی اضافی واگذار شده در همسایگی نانوذرات طلا می‌باشند. الکترون‌های کامپتون و فوتوالکتریک بیشتر انرژی مربوط به فوتون‌های برخوردی را به دلیل برد بزرگی که دارند، از سلول خارج و در حجم بزرگ‌تری واگذار می‌کنند. این در حالی است که الکترون‌های اوژه دارای برد بسیار کوچک‌تری هستند و بیشتر انرژی خود را در همسایگی نانوذرات طلا واگذار می‌نمایند. طیف الکترون‌های اوژه به انرژی ذرات یونیزان کننده بستگی ندارد، بلکه به لایه‌ای که

رایج نیست. بنابراین با استفاده از نانوذرات طلا می‌توان به (Relative biological effectiveness) RBE بالاتر دست یافت؛ به طوری که با افزایش اندازه‌ی نانوذره، RBE به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. پس افزایش حساسیت پرتویی با وجود نانوذرات طلا نه تنها در محدوده‌ی انرژی‌های کیلوولتاژ بلکه در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ نیز پیش‌بینی می‌شود.

نتیجه‌گیری

نانوذرات طلا دارای خصوصیات ویژه‌ی بسیاری هستند که موجب کاربردهای فراوان آن در درمان سرطان شده است. مهم‌ترین خصوصیات این ذرات، کوچکی و نفوذپذیری بالا به بدن است؛ به طوری که در سلول‌های توموری تجمع می‌یابند. علاوه بر این، نانوذرات طلا از قابلیت بالای اتصال به بسیاری از پروتئین‌ها و داروها که به طور فعال سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهند، برخوردارند. عدد اتمی بالای نانوذرات طلا موجب جذب بیشتر پرتوی ایکس در محدوده‌ی تشخیصی و فراهم کردن کنتراست بالاتر نسبت به عوامل کنتراست‌زای استاندارد می‌شود. به هنگام قرار گرفتن در معرض نور با طول موج خاص پدیده‌ی رزنانس اتفاق می‌افتد که به آن رزنانس پلاسمون سطحی گفته می‌شود. رزنانس پلاسمون سطحی گرمایی تولید می‌کند که می‌توان از آن به منظور گرمادرمانی اختصاصی تومور استفاده کرد. علاوه بر این، از رزنانس پلاسمون نانوذرات طلا می‌توان در تشکیل تصاویر فوتوآکوستیک و بهبود تصویربرداری رامان بهره گرفت. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که

فوتوالکتریک یا کامپتون اولیه از آن خارج می‌شود، وابسته است. الکترون‌های اوژه به منظور واگذاری دز در همسایگی نانوذرات طلا ابتدا باید از لایه‌های نانوذره طلا فرار کنند، اما این اتفاق به دلیل جذب بالای این الکترون‌ها در لایه‌های درونی نانوذره‌ی طلا چندان اتفاق نمی‌افتد. تعداد الکترون‌های اوژه با قابلیت فرار از نانوذره‌ی طلا بر اساس عمق یا لایه‌ای از نانوذره که در آن یونیزاسیون اتفاق افتاده است، متفاوت می‌باشد و این اثر بر اساس اندازه‌ی نانوذره‌ی طلا تعیین می‌شود؛ به صورتی که در نانوذرات کوچک‌تر (به دلیل بالاتر بودن نسبت سطح به حجم نسبت به نانوذرات طلا با اندازه‌ی بزرگ‌تر) احتمال تولید الکترون‌های اوژه در لایه‌های خارجی‌تر با قابلیت فرار از سطح نانوذره‌ی طلا بیشتر است (۴۸). در مطالعه‌ی حاضر میزان افزایش دز محلی سازی شده در همسایگی دز مربوط به ذرات طلا در اندازه‌ی ۵-۲ نانومتر تحت تابش تک انرژی ۴۰ کیلو الکترون ولت با استفاده از کد شبیه‌سازی Geant4-DNA extensions مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان دهنده‌ی افزایش ۲ تا ۳ برابری انرژی واگذار شده در همسایگی نانوذرات ۲ نانومتری نسبت به ذرات بزرگ‌تر می‌باشد. تغییرات زیاد دز در همسایگی نانوذره‌ی طلا حاکی از توزیع دز ناهمگن در وجود این ذرات است. دزی در حدود ۱۰۰۰ گری به دنبال یک واقعه‌ی یونیزاسیون در مجاورت نانوذره‌ی طلا اتفاق می‌افتد. ترکیب دز زیاد در حجم بسیار کوچک (که در این‌جا با وجود نانوذرات طلا ایجاد شده است) پدیده‌ای است که تنها در پرتودرمانی با ذرات سنگین مشاهده شده است، چیزی که در رادیوتراپی معمول (فوتون و الکترون)

است به بسیاری از سؤالات پاسخ داده شود. عوامل مؤثر بر فارماکوکینتیک نانوذرات طلا و چگونگی توزیع و سمیت این ذرات در بدن به طور کامل واضح نیست. با توجه به پتانسیل بالای نانوذرات طلا در درمان سرطان و علاقه‌ی جهانی به نانوتکنولوژی به خصوص در زمینه‌ی پزشکی، دستیابی به پاسخ این سؤالات در آینده‌ی نزدیک بدیهی است.

تشکر و قدردانی

از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نماییم.

نانوذرات طلا می‌تواند باعث افزایش حساسیت پرتویی تومور سرطانی در محدوده‌ی کیلوولتاژ و مگاولتاژ شود (۴۷، ۴۳). طبق تحقیقات اخیر، این پدیده در اثر تولید آبخاری از الکترون‌های ثانویه و الکترون‌های اوزه و در نتیجه‌ی برخورد پرتو با این ذرات می‌باشد (۴۲). البته تعیین مکانیزم دقیق این پدیده نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه‌ی بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی دارد. بنا بر مطالعات انجام شده، خصوصیات اپتیکی و فیزیکی - کوانتومی نانوذرات طلا بیانگر پتانسیل بالا در بهبود و افزایش بهره‌ی روش‌های تشخیص و درمانی سرطان می‌باشد (۴۹-۴۸). قبل از استفاده از نانوذرات طلا در بالین نیاز

References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29.
2. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Rizvi S, Allen BJ. In vivo studies of Gd-DTPA-mono-clonal antibody and gd-porphyrins: potential magnetic resonance imaging contrast agents for melanoma. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14(2): 169-74.
3. Shahbazi-Gahrouei D, Rizvi SM, Williams MA, Allen BJ. In vitro studies of gadolinium-DTPA conjugated with monoclonal antibodies as cancer-specific magnetic resonance imaging contrast agents. *Australas Phys Eng Sci Med* 2002; 25(1): 31-8.
4. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Allen BJ. In vitro study of relationship between signal intensity and gadolinium-DTPA concentration at high magnetic field strength. *Australas Radiol* 2001; 45(3): 298-304.
5. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Allen BJ. Synthesis and application of Gadolinium - porphyrins as MR imaging agent for cancer detection. *Iran Biomed J* 2001; 5(2-3): 87-95.
6. Shahbazi-Gahrouei D. Novel MR imaging contrast agents for cancer detection. *J Res Med Sci* 2009; 14(3): 141-7.
7. Cai W, Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects. *Small* 2007; 3(11): 1840-54.
8. Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnol Sci Appl* 2008; 1: 17-32.
9. Shahbazi-Gahrouei D, Abdolahi M. A novel method for quantitative analysis of anti-MUC1 expressing ovarian cancer cell surface based on magnetic cell separation. *Int J Med Sci* 2012; 12: 256-66.
10. Abdolahi M, Shahbazi-Gahrouei D, Laurent S, Sermeus C, Firozian F, Allen BJ, et al. Synthesis and in vitro evaluation of MR molecular imaging probes using J591 mAb-conjugated SPIONs for specific detection of prostate cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2013; 8(2): 175-84.
11. Shahbazi-Gahrouei D, Abdolahi M, Zarkesh-Esfahani SH, Laurent S, Sermeus C, Gruettner C. Functionalized magnetic nanoparticles for the detection and quantitative analysis of cell surface antigen. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 349408.
12. Shahbazi-Gahrouei D, Ghasemian Z, Abdolahi M, Manouchehri S, Javanmard Sh, et al. In vitro Evaluation of Cobalt-Zinc Ferrite Nanoparticles Coated with DMSA on Human Prostate Cancer Cells. *J Mol Biomark Diagn* 2013; 4(3): 154.
13. Kim D, Yu MK, Lee TS, Park JJ, Jeong YY, Jon S. Amphiphilic polymer-coated hybrid nanoparticles as CT/MRI dual contrast agents. *Nanotechnology* 2011; 22(15): 155101.

14. Alkilany AM, Murphy CJ. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? *J Nanopart Res* 2010; 12(7): 2313-33.
15. Huang X, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *Journal of Advanced Research* 2010; 1(1): 13-28.
16. Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1578-86.
17. Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1842-51.
18. Murphy CJ, Sau TK, Gole AM, Orendorff CJ, Gao J, Gou L, et al. Anisotropic metal nanoparticles: Synthesis, assembly, and optical applications. *J Phys Chem B* 2005; 109(29): 13857-70.
19. Skrabalak SE, Chen J, Sun Y, Lu X, Au L, Cogley CM, et al. Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1587-95.
20. Murphy CJ, Gole AM, Hunyadi SE, Stone JW, Sisco PN, Alkilany A, et al. Chemical sensing and imaging with metallic nanorods. *Chem Commun (Camb)* 2008; (5): 544-57.
21. Anker JN, Hall WP, Lyandres O, Shah NC, Zhao J, Van Duyne RP. Biosensing with plasmonic nanosensors. *Nat Mater* 2008; 7(6): 442-53.
22. Qian X, Peng XH, Ansari DO, Yin-Goen Q, Chen GZ, Shin DM, et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nat Biotechnol* 2008; 26(1): 83-90.
23. Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cells assemble and align gold nanorods conjugated to antibodies to produce highly enhanced, sharp, and polarized surface Raman spectra: a potential cancer diagnostic marker. *Nano Lett* 2007; 7(6): 1591-7.
24. Eghtedari M, Oraevsky A, Copland JA, Kotov NA, Conjusteau A, Motamedi M. High sensitivity of in vivo detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system. *Nano Lett* 2007; 7(7): 1914-8.
25. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561-70.
26. van der Zee J, Gonzalez GD, van Rhooon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355(9210): 1119-25.
27. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4): 731-44.
28. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 487-97.
29. Cherukuri P, Curley SA. Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells. *Methods Mol Biol* 2010; 624: 359-73.
30. Hainfeld JF, Lin L, Slatkin DN, Avraham DF, Vadas TM, Smilowitz HM. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. *Nanomedicine* 2014; 10(8): 1609-17.
31. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(23): 13549-54.
32. Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Br J Radiol* 2012; 85(1010): 101-13.
33. Essig M, Debus J, Schlemmer HP, Hawighorst H, Wannenmacher M, van KG. [Improved tumor contrast and delineation in the stereotactic radiotherapy planning of cerebral gliomas and metastases with contrast media-supported FLAIR imaging]. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(2): 84-94.
34. Bushong SC. Radiologic science for technologists: physics, biology, and protection. 9th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2015.165-8.
35. Jackson PA, Rahman WN, Wong CJ, Ackerly T, Geso M. Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents. *Eur J Radiol* 2010; 75(1): 104-9.
36. Yusa N, Jiang M, Mizuno K, Uesaka M. Numerical evaluation of the effectiveness of colloidal gold as a contrast agent. *Radiol Phys Technol* 2009; 2(1): 33-9.
37. Wang H, Zheng L, Guo R, Peng C, Shen M, Shi X, et al. Dendrimer-entrapped gold nanoparticles as potential CT contrast agents for blood pool imaging. *Nanoscale Res Lett* 2012; 7: 190.

38. Wang Z, Wu L, Cai W. Size-tunable synthesis of monodisperse water-soluble gold nanoparticles with high X-ray attenuation. *Chemistry* 2010; 16(5): 1459-63.
39. Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, Basu A, Bhonde RR, Sastry M. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 2005; 21(23): 10644-54.
40. Zhang XD, Wu D, Shen X, Chen J, Sun YM, Liu PX, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials* 2012; 33(27): 6408-19.
41. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004; 49(18): N309-N315.
42. Zheng Y, Hunting DJ, Ayotte P, Sanche L. Radiosensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons. *Radiat Res* 2008; 169(1): 19-27.
43. Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(2): 531-9.
44. Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C, et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine* 2009; 5(2): 136-42.
45. Geng F, Song K, Xing JZ, Yuan C, Yan S, Yang Q, et al. Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer. *Nanotechnology* 2011; 22(28): 285101.
46. Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, van PM, Allen C, Bristow RG, et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res* 2010; 173(6): 719-28.
47. McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy. *Radiother Oncol* 2011; 100(3): 412-6.
48. McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Sci Rep* 2011; 1: 18.
49. Xiao F, Zheng Y, Cloutier P, He Y, Hunting D, Sanche L. On the role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles. *Nanotechnology* 2011; 22(46): 465101.

Optical, Physical and Quantum Properties of Gold Nanoparticles and its Applications in Diagnosis and Treatment of Cancers

Zahra Arab-Bafrani MSc¹, Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD²

Review Article

Abstract

Today, it has been shown that gold nanoparticles have great potential to improve diagnosis and treatment of cancers. The special advantages of gold nanoparticle are high biocompatibility, selective accumulating at cancer cells and low toxicity. Considerable research is underway into the use of gold nanoparticle as contrast agent in Raman spectroscopy, X-ray imaging, photo-thermal agents and radiosensitizers. In this study, optical and physical and quantum properties of gold nanoparticle are discussed. Subsequently, medical application of gold nanoparticle, as a dual use in diagnosis and treatment of cancers, are considered.

Keywords: Gold nanoparticles, Medical application, Physical, Optical, Quantum

Citation: Arab-Bafrani Z, Shahbazi-Gahrouei D. **Optical, Physical and Quantum Properties of Gold Nanoparticles and its Applications in Diagnosis and Treatment of Cancers.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 160-70

1- PhD Candidate, Department of Medical Physics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
2- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD, Email: shahbazi@med.mui.ac.ir