ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΣΧΟΛΗ

ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Τίτλος

Η Χρήση των Νανοσωματιδίων Χρυσού στην Ακτινοθεραπεία

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΕΥΤΥΧΙΑ Ε. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΡΑΚΟΥ, 1073475

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΚΑΓΚΑΔΗΣ

Πάτρα, Σεπτέμβριος 2024

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Φυσικής του Πανεπιστημίου Πατρών, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2023-24.

Με την περάτωση, λοιπόν, της παρούσας εργασίας, θα ήθελα, αρχικά, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Καγκάδη, ο οποίος φάνηκε πρόθυμος εξαρχής και με εμπιστεύτηκε δίνοντάς μου τη δυνατότητα να εκπονήσουμε μαζί αυτή την εργασία.

Σημαντική κρίνεται η συμβολή των καθηγητών/τριων στη σχολή μου, όπου μου μετέδωσαν όλη αυτή την γνώση στον τομέα της Φυσικής και μου παρείχαν συμβουλές και καθοδήγηση.

Επίσης, σημαντική ηθική, ψυχολογική και πρακτική υποστήριξη έλαβα και λαμβάνω από τον σύντροφό μου Κωνσταντίνο και για όλους αυτούς τους λόγους και όχι μόνο, του οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ που είναι δίπλα μου.

Επιπλέον, οφείλω ένα ευχαριστώ στους φίλους μου, που πίστεψαν σε εμένα και ήταν δίπλα μου όλο αυτό τον καιρό.

Τέλος, ένα τεράστιο ευχαριστώ, φυσικά, στην οικογένειά μου, τον αδερφό μου Γιάννη, την αδερφή μου Φρειδερίκη και τους γονείς μου Μανώλη και Κατερίνα για όλη την υποστήριξη, ψυχολογική και υλική, που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια στις σπουδές μου, αλλά και στην επίτευξη της συγγραφής αυτής της πτυχιακής εργασίας.

Περίληψη

Η παρούσα εργασία πραγματεύεται την χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία. Η μελέτη του θέματος πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Πιο συγκεκριμένα, αναζητήθηκε σύγχρονη διεθνής βιβλιογραφία στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Science Direct. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν **gold, nanoparticles, radiation, therapy**.

Από την παρούσα εργασία διαπιστώθηκε ότι η γονιδιακή ακτινοθεραπεία με νανοσωματίδια χρυσού (gold nanoparticles radiotherapy - GNRT) αναδεικνύει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία του καρκίνου, ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω σημαντική έρευνα πριν από την κλινική της εφαρμογή. Οι απαιτούμενες εργασίες περιλαμβάνουν περισσότερες *in vivo* μελέτες με ακτινοβολία kV και MV, την ανάπτυξη προηγμένων μεθόδων απεικόνισης νανοσωματιδίων χρυσού (gold nanoparticles – GNP) όπως η απεικόνιση φθορισμού ακτίνων X, τη δημιουργία λογισμικού προγραμματισμού θεραπείας για GNRT, τη μελέτη της συμπεριφοράς των GNP στο μικροπεριβάλλον του όγκου, την έρευνα για GNRT με θεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων και θεραπεία με πρωτόνια, και την ανάπτυξη GNRT με υπερθερμία και χημειοευαισθητοποίηση.

Επίσης, σημαντικά σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν την απεικόνιση GNP που μπορεί να βελτιώσει τον σχεδιασμό της θεραπείας GNRT, τις προσομοιώσεις Monte Carlo που μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών της GNRT, τη βελτιστοποίηση του μεγέθους, του σχήματος και της χημείας της επιφάνειας των GNP για αύξηση της αποτελεσματικότητας, καθώς και τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα της GNRT με θεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων και θεραπεία με πρωτόνια. Η GNRT διαθέτει τη δυνατότητα να βελτιώσει σημαντικά τη θεραπεία του καρκίνου, με τη συνεχή έρευνα να αποτελεί κλειδί για την πρακτική εφαρμογή της.

Abstract

This work deals with the use of gold nanoparticles in radiation therapy. The study was carried out using the literature review method. More specifically, contemporary international literature was searched in Google Scholar and Science Direct databases. The keywords used were gold, nanoparticles, radiation, therapy.

From the present work, it was found that gold nanoparticles radiation therapy (GNRT) shows promising results for the treatment of cancer, however, further significant research is needed before its clinical application. Required work includes more *in vivo* studies with kV and MV radiation, the development of advanced GNP imaging methods such as L- edge X-ray fluorescence imaging, the creation of treatment planning software for GNRT, the study of the behavior of GNPs in the tumor microenvironment, the research on GNRT with electron beam therapy and proton therapy, and the development of GNRT with hyperthermia and chemosensitization.

Also, important points to consider include GNP imaging that can improve GNRT treatment design, Monte Carlo simulations that can help understand the mechanisms of GNRT, optimization of size, shape and surface chemistry of GNPs to increase the efficacy, as well as the promising results of GNRT with electron beam therapy and proton therapy. GNRT has the potential to significantly improve cancer treatment, with continued research being the key to its practical application.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη 5

Abstract 6

Εισαγωγή 10

Νανοσωματίδια χρυσού 11

Φυσικές ιδιότητες 12

Οπτικές 12

Επίδραση του μεγέθους 12

Φαινόμενο τοπικού δείκτη διάθλασης 12

Επίδραση συσσώρευσης 13

Ιατρική έρευνα 13

Ηλεκτρονική μικροσκοπία 13

Σύστημα χορήγησης φαρμάκων 13

Φωτοθερμικοί παράγοντες 14

Ενισχυτικό δόσης ακτινοθεραπείας 14

Ανίχνευση προγραμματιστών τοξικών αερίων 15

Βιοαισθητήρας με βάση νανοσωματίδια 15

Οπτικός βιοαισθητήρας 15

Ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας 16

Ανοσολογικός βιοαισθητήρας 17

Λεπτές μεμβράνες 17

Ακτινοθεραπεία 19

Η ουσία της μεθόδου 19

Τύποι επιπτώσεων 20

Ενδείξεις 20

Εφαρμογή 20

Ακτινοθεραπεία επαφής.....21
Ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης.....21
Ακτινοθεραπεία με βάση τα ιόντα.....21
Θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια.....23
Παρενέργειες.....23
Τοπικές.....23
Συστηματικές.....23
Μοντελοποίηση απόκρισης ακτινοβολίας.....24
Νανοσωματίδια χρυσού στην ακτινοθεραπεία.....25
Θεωρήσεις σχεδιασμού των GNP για στοχευμένη RT με GNP.....29
Τα νανοσωματίδια χρυσού ως Ραδιοευαισθητιοποιητές.....35
Φυσική ενίσχυση.....36
Χημική ενίσχυση.....40
Χημική ευαισθητοποίηση του DNA στην ακτινοβολία.....41
Παραγωγή ριζών που καταλύεται από το AuNP.....42
Αναδυόμενες μέθοδοι ακτινοθεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού.....43
Βραχυθεραπεία με GNRT: Πλεονεκτήματα και προκλήσεις.....43
Τα GNP ως παράγοντες αγγειακής διαταραχής του όγκου.....44
Τεχνολογία RAID (RT application with in situ dose painting): Βελτίωση της ακτινοθεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού.....45
Νέα θεραπεία για την υγρή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) με νανοσωματίδια χρυσού (GNPs) και ακτινοθεραπεία (RT).....46
Συμπεράσματα και Μελλοντικές προοπτικές της θεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού και ακτινοθεραπείας (GNRT).....48
Πίνακας συντμήσεων.....49
Βιβλιογραφία.....50

Εισαγωγή

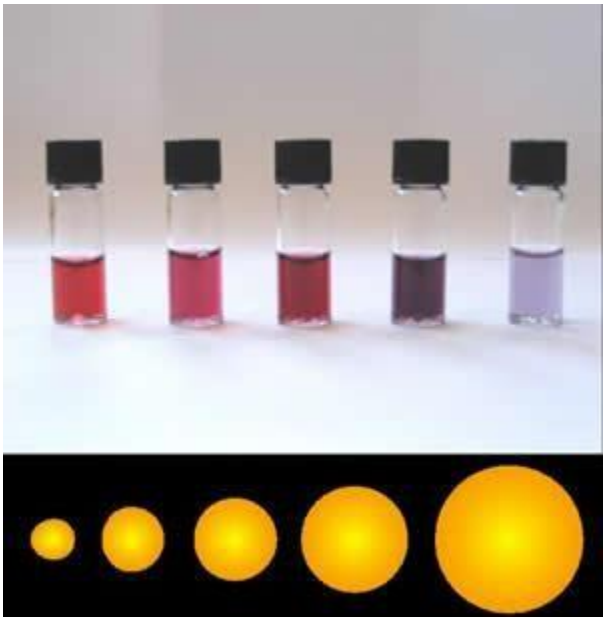
Η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο έρευνας με πολλαπλά δυνητικά οφέλη στην θεραπεία του καρκίνου και άλλων νόσων. Τα νανοσωματίδια χρυσού παρουσιάζουν μοναδικές ιδιότητες που τα καθιστούν ιδανικά για εφαρμογές στην ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας. Η εν λόγω τεχνολογία προσφέρει προοπτικές για πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, μειώνοντας τον τοξικό αντίκτυπο στους γύρω υγιείς ιστούς, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας. Στην παρούσα εργασία, θα εξετάσουμε την πορεία ανάπτυξης και τις κύριες εφαρμογές των νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία, καθώς και τις προκλήσεις και τις προοπτικές για μελλοντικές εφαρμογές σε αυτό το σημαντικό πεδίο.

Η άνοδος της ανθρώπινης νόσησης από διάφορες μορφές καρκίνου έχει καταφέρει να αποτελέσει μία από τις μεγαλύτερες παγκόσμιες προκλήσεις στον τομέα της ιατρικής. Ωστόσο, η πρόοδος στην επιστήμη και την τεχνολογία έχει δημιουργήσει νέες δυνατότητες για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων. Ένα παράδειγμα αυτής της εξέλιξης αποτελεί η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία, ένας υποκείμενος κλάδος που υπόσχεται να αλλάξει τον τρόπο που αντιμετωπίζουμε τον καρκίνο. Με την εξέλιξη της ιατρικής έρευνας και την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, η εφαρμογή των νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία έχει ανοίξει νέους ορίζοντες για πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στο πλαίσιο αυτής της εργασίας, θα εξετάσουμε τη σημασία των νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία, τις βασικές τους εφαρμογές και τον προβλεπόμενο ρόλο τους στη μελλοντική θεραπευτική πρακτική.

Νανοσωματίδια χρυσού

Ο κολλοειδής χρυσός είναι ένα κολλοειδές εναιώρημα νανοσωματιδίων χρυσού σε ένα υγρό, συνήθως νερό. Αυτό έχει συνήθως ένα έντονο κόκκινο χρώμα (για μεγαλύτερα σφαιρικά σωματίδια μικρότερα από 100 nm) ή μπλε/ιώδες (για μεγαλύτερα σφαιρικά σωματίδια νανοράβδου). Λόγω των οπτικών, ηλεκτρονικών και μοριακών ιδιοτήτων τους, τα νανοσωματίδια χρυσού αποτελούν αντικείμενο σημαντικής έρευνας με χρήσεις ή υποσχόμενες εφαρμογές σε μεγάλη ποικιλία πεδίων, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, της ηλεκτρονικής νανοτεχνολογίας, των υλικών και της βιοϊατρικής [1].

Οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων κολλοειδούς χρυσού και, επομένως, οι πιθανές εφαρμογές τους εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος και το σχήμα τους. Για παράδειγμα, στα σωματίδια σε σχήμα ράβδου η ανισοτροπία του σχήματος επηρεάζει την αυτοσυναρμολόγησή τους.



Εικόνα 1. Εναιωρήματα νανοσωματιδίων χρυσού διαφόρων μεγεθών. Η διαφορά στα ποσά πληρωμών είναι στα χρώματα.

Φυσικές ιδιότητες

Οπτικές

Ο κολλοειδής χρυσός χρησιμοποιείται από καλλιτέχνες εδώ και αιώνες λόγω της αλληλεπίδρασης των νανοσωματιδίων με το ορατό φως. Τα νανοσωματίδια χρυσού απορροφούν και διασκορπίζουν το φως, με αποτέλεσμα να αλλάζουν χρώμα από έντονο κόκκινο-μπλε σε μαύρο και άχρωμο, ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα των σωματιδίων, τον τοπικό δείκτη διάθλασης και την κατάσταση συσσωμάτωσης. Αυτά τα χρώματα προκύπτουν από ένα φαινόμενο που ονομάζεται εντοπισμός επιφανειακών πλασμονίων συντονισμού (LSPR), στο οποίο τα ηλεκτρόνια αγωγιμότητας στην επιφάνεια ενός νανοσωματιδίου ταλαντώνονται σε συντονισμό με το προσπίπτον φως [2].

Επίδραση του μεγέθους

Γενικά, το μήκος κύματος του απορροφούμενου φωτός αυξάνεται καθώς αυξάνεται το μέγεθος των νανοσωματιδίων. Για παράδειγμα, τα ψευδοσφαιρικά νανοσωματίδια με διάμετρο ~30 nm έχουν κορυφή απορρόφησης LSPR στα ~530 nm.

Φαινόμενο τοπικού δείκτη διάθλασης

Μια αλλαγή στο ορατό χρώμα ενός διαλύματος νανοσωματιδίων χρυσού μπορεί επίσης να προκληθεί από το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται το κολλοειδές εναιώρημα χρυσού. Οι οπτικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων εξαρτώνται από τον δείκτη διάθλασης της επιφάνειας των νανοσωματιδίων, επομένως και τα δύο μόρια που συνδέονται άμεσα με την επιφάνεια του νανοσωματιδίου ή/και ο διαλύτης νανοσωματιδίων μπορούν να επηρεάσουν τις παρατηρούμενες οπτικές ιδιότητες. Καθώς ο δείκτης διάθλασης στην επιφάνεια του χρυσού αυξάνεται, το LSPR θα μετατοπιστεί προς μεγαλύτερα μήκη κύματος. Εκτός από το περιβάλλον του διαλύτη, η αιχμή της εξαφάνισης μπορεί να προσαρμοστεί επικαλύπτοντας νανοσωματίδια με μη αγώγιμα κελύφη όπως το πυρίτιο ή τα βιομόρια [3].

Επίδραση συσσώρευσης

Όταν τα νανοσωματίδια χρυσού συνδυάζονται, οι οπτικές ιδιότητες των σωματιδίων αλλάζουν επειδή το πραγματικό μέγεθος, το σχήμα και το διηλεκτρικό περιβάλλον υφίστανται αλλαγές.

Ιατρική έρευνα

Ηλεκτρονική μικροσκοπία

Ο κολλοειδής χρυσός και τα διάφορα παράγωγά του είναι από καιρό μεταξύ των πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων ετικετών για αντιγόνα στη βιολογική ηλεκτρονική μικροσκοπία. Τα κολλοειδή σωματίδια χρυσού μπορούν να προσκολληθούν σε πολλούς παραδοσιακούς βιολογικούς ανιχνευτές όπως αντισώματα, λεκτίνες, υπεραντιγόνα, γλυκάνες, νουκλεϊκά οξέα και υποδοχείς. Τα σωματίδια διαφορετικών μεγεθών διακρίνονται εύκολα σε ηλεκτρονικές μικρογραφίες, επιτρέποντας ταυτόχρονα πολλαπλά πειράματα επισήμανσης.

Εκτός από τους βιολογικούς ανιχνευτές, τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να μεταφερθούν σε διάφορα ορυκτά υποστρώματα όπως μαρμαρυγία, μονοκρυσταλλικό πυρίτιο κ.α. [4].

Σύστημα χορήγησης φαρμάκων

Νανοσωματίδια χρυσού χρησιμοποιούνται για τη βελτιστοποίηση της βιοκατανομής των φαρμάκων σε προσβεβλημένα όργανα, ιστούς ή κύτταρα για τη βελτίωση και τη στόχευση της χορήγησης φαρμάκων. Η κατανομή φαρμάκου με τη μεσολάβηση νανοσωματιδίων είναι δυνατή μόνο εάν η διανομή φαρμάκου είναι κατά τα άλλα ανεπαρκής. Αυτές οι περιπτώσεις περιλαμβάνουν στόχευση φαρμάκων σε ασταθή μακρομόρια (πρωτεΐνες, siRNA, DNA), παράδοση σε δύσκολα σημεία (εγκέφαλος, αμφιβληστροειδής, όγκοι, ενδοκυτταρικά οργανίδια) και φάρμακα με σοβαρές παρενέργειες (για παράδειγμα, αντικαρκινικά φάρμακα). Τα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων εξαρτώνται από το μέγεθος και τη λειτουργικότητα της επιφάνειας των σωματιδίων. Επιπλέον, η απελευθέρωση του φαρμάκου και η αποσύνθεση των σωματιδίων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το σύστημα (π.χ. βιοαποδομήσιμα

πολυμερή ευαίσθητα στο pH). Ένα βέλτιστο σύστημα νανοφαρμάκων διασφαλίζει ότι το δραστικό φάρμακο είναι διαθέσιμο στο σημείο δράσης για τον σωστό χρόνο και διάρκεια και ότι η συγκέντρωσή του είναι πάνω από την ελάχιστη τοξική συγκέντρωση (MEC) και κάτω από την ελάχιστη τοξική συγκέντρωση (MTC) [5].

Φωτοθερμικοί παράγοντες

Οι νανοράβδοι χρυσού είναι νανοσωματίδια χρυσού σε σχήμα ράβδου των οποίων η αναλογία διαστάσεων συντονίζει τη ζώνη συντονισμού επιφανειακών πλασμονίων (SPR) από ορατά, σε μήκη κύματος κοντά στο υπέρυθρο. Η συνολική απορρόφηση φωτός στο SPR συνίσταται τόσο σε απορρόφηση όσο και σε σκέδαση. Για νανοράβδους με μικρότερη αξονική διάμετρο (~10 nm), κυριαρχεί η απορρόφηση, ενώ για νανοράβδους με μεγαλύτερη αξονική διάμετρο (>35 nm), μπορεί να κυριαρχεί η σκέδαση. Αυτές οι νανοράβδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εξαρτήματα για ιατρική θεραπεία και άλλους σκοπούς. Όταν επικαλύπτονται με πολυμερή, οι νανοράβδοι χρυσού κυκλοφορούν in vivo με χρόνο ημιζωής περισσότερο από 6 ώρες, χρόνο παραμονής στο σώμα περίπου 72 ώρες και δεν απορροφώνται από κανένα εσωτερικό όργανο εκτός από το ήπαρ [6].

Παρά την αναμφισβήτητη επιτυχία των νανοράβδων χρυσού ως φωτοθερμικών παραγόντων σε προκλινικές μελέτες, δεν έχουν λάβει ακόμη έγκριση για κλινική χρήση επειδή το μέγεθος είναι οριακό για νεφρική απέκκριση.

Ενισχυτικό δόσης ακτινοθεραπείας

Έχει επιδειχθεί σημαντικό ενδιαφέρον στη χρήση χρυσού και άλλων νανοσωματιδίων που περιέχουν βαριά άτομα για την αύξηση των δόσεων που χορηγούνται στους όγκους. Ο σκοπός των νανοσωματιδίων χρυσού αυξάνεται. Η βιολογική αποτελεσματικότητα αυτού του τύπου θεραπείας φαίνεται να συνεργάζεται με την τοπική εκπομπή ακτινοβολίας κοντά στα νανοσωματίδια. Αυτός ο μηχανισμός είναι παρόμοιος με τη θεραπεία με βαριά ιόντα [7].

Ανίχνευση προγραμματιστών τοξικών αερίων

Οι ερευνητές αξιοποιούν απλές μεθόδους για την ανίχνευση του υδρόθειου H_2S που υπάρχει στον αέρα με βάση τα νανοσωματίδια χρυσού κατά της συσσωμάτωσης (AuNPs). Η διάλυση του H_2S σε ένα ασθενές αλκαλικό ρυθμιστικό διάλυμα παράγει HS-, το οποίο μπορεί να σταθεροποιήσει τα AuNP και να διατηρήσει το κόκκινο χρώμα τους, επιτρέποντας την οπτική ανίχνευση τοξικών επιπέδων H_2S. [8]

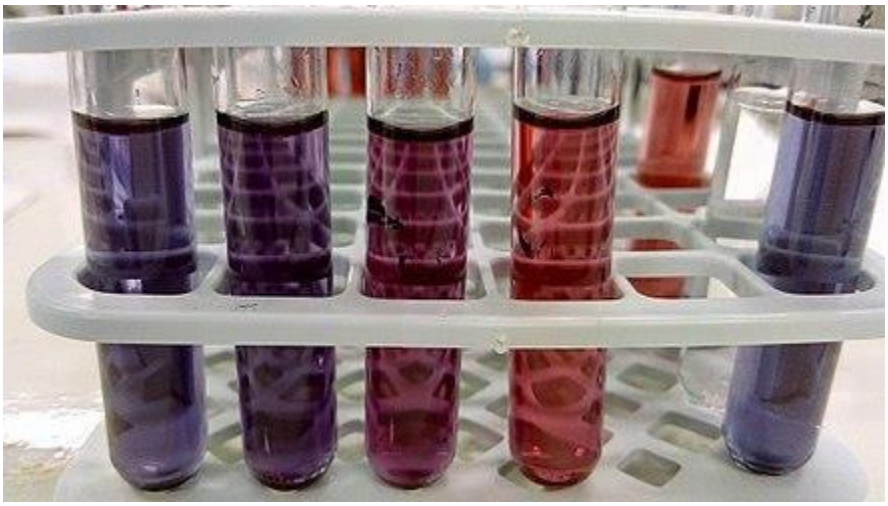
Βιοαισθητήρας με βάση νανοσωματίδια

Τα νανοσωματίδια χρυσού περιλαμβάνονται στους βιοαισθητήρες για τη βελτίωση της σταθερότητας, της ευαισθησίας και της επιλεκτικότητάς τους. Οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων, όπως το μικρό μέγεθος, η υψηλή αναλογία επιφάνειας προς όγκο και η υψηλή επιφανειακή ενέργεια, επιτρέπουν την ακινητοποίηση ενός ευρέος φάσματος βιομορίων. Το νανοσωματίδιο χρυσού μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως «σύρμα ηλεκτρονίων» για τη μεταφορά ηλεκτρονίων και η ενισχυτική του επίδραση στο ηλεκτρομαγνητικό φως, του επιτρέπει να λειτουργεί ως ενισχυτής σήματος. Οι κύριοι τύποι βιοαισθητήρων που βασίζονται σε νανοσωματίδια χρυσού είναι οι οπτικοί και ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες [7].

Οπτικός βιοαισθητήρας

Τα νανοσωματίδια χρυσού βελτιώνουν την ευαισθησία του οπτικού αισθητήρα ανταποκρινόμενοι σε αλλαγές στον τοπικό δείκτη διάθλασης. Η γωνία πρόσπτωσης του φωτός για τον συντονισμό του επιφανειακού πλασμονίου, η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός κύματος φωτός και των αγώγιμων ηλεκτρονίων σε ένα μέταλλο, αλλάζει όταν άλλες ουσίες δεσμεύονται στην επιφάνεια του μετάλλου. Δεδομένου ότι ο χρυσός είναι πολύ ευαίσθητος στη διηλεκτρική σταθερά του περιβάλλοντος, η δέσμευση αναλυτών μπορεί να αλλάξει σημαντικά το SPR των νανοσωματιδίων χρυσού και επομένως να επιτρέψει πιο ευαίσθητη ανίχνευση. Το νανοσωματίδιο χρυσού μπορεί επίσης να ενισχύσει το σήμα SPR. Όταν ένα πλασμονικό κύμα διέρχεται από ένα νανοσωματίδιο χρυσού, η πυκνότητα φορτίου στο κύμα και το ηλεκτρόνιο-χρυσού αλληλεπιδρούν και καταλήγουν σε μια υψηλότερη ενεργειακή απόκριση, που ονομάζεται σύζευξη ηλεκτρονίων. Εφόσον η αναλυόμενη ουσία και ο βιοϋποδοχέας συνδέονται τώρα με

τον χρυσό, αυτό αυξάνει τη φαινομενική μάζα της αναλυόμενης ουσίας και επομένως ενισχύει το σήμα. Αυτές οι ιδιότητες χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ενός αισθητήρα DNA με 1000-πλάσια ευαισθησία από ό,τι χωρίς Au NPs. Ένας αισθητήρας υγρασίας κατασκευάστηκε επίσης αλλάζοντας την ατομική απόσταση μεταξύ των μορίων με μεταβαλλόμενη υγρασία, ενώ η αλλαγή της απόστασης θα άλλαζε το LSPR των NPs Au [9]



Εικόνα 2. Βιοαισθητήρας νανοσωματιδίων χρυσού (Au-NP) για γλουταθειόνη (GSH). Τα AuNPs λειτουργικοποιούνται με μια ομάδα που συνδέεται με το GSH και προκαλεί μερική υποβάθμιση του NP και επομένως αλλαγή χρώματος. Η ακριβής ποσότητα GSH μπορεί να προσδιοριστεί με φασματοσκοπία UV-ορατής χρησιμοποιώντας μια καμπύλη βαθμονόμησης.

Ηλεκτροχημικός βιοαισθητήρας

Ένας ηλεκτροχημικός αισθητήρας μετατρέπει τις βιολογικές πληροφορίες σε ηλεκτρικά σήματα που μπορούν να ανιχνευθούν. Η ηλεκτρική αγωγιμότητα και η βιοσυμβατότητα του Au NP του επιτρέπει να λειτουργεί ως «σύρμα ηλεκτρονίων». Για την ακρίβεια, μεταφέρει ένα ηλεκτρόνιο μεταξύ του ηλεκτροδίου και της ενεργού θέσης του ενζύμου. Αυτό μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: συνδέοντας το Au NP στο ένζυμο ή στο ηλεκτρόδιο. Ένα ηλεκτρόδιο μονοστοιβάδας οξειδάσης GNP-γλυκόζης κατασκευάστηκε, χρησιμοποιώντας αυτές τις δύο μεθόδους. Το Au NP επιτρέπει μεγαλύτερη ελευθερία στον προσανατολισμό των ενζύμων και ως εκ τούτου πιο ευαίσθητη και σταθερή ανίχνευση. Το Au NP λειτουργεί επίσης ως πλατφόρμα για την ακινητοποίηση των ενζύμων. Τα περισσότερα βιομόρια μετουσιώνονται ή χάνουν τη

δραστηριότητα όταν αλληλεπιδρούν με ένα ηλεκτρόδιο. Η βιοσυμβατότητα και η υψηλή επιφανειακή ενέργεια του Au του επιτρέπει να συνδέεται με περισσότερη πρωτεΐνη χωρίς να αλλάζει τη δραστηριότητά του, με αποτέλεσμα έναν πιο ευαίσθητο αισθητήρα. Επιπλέον, τα Au NPs καταλύουν τις βιολογικές αντιδράσεις. Για παράδειγμα, ένα νανοσωματίδιο χρυσού με μέγεθος μικρότερο από 2 nm έδειξε καταλυτική δράση προς την οξείδωση του στυρενίου [10].

Ανοσολογικός βιοαισθητήρας

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν επικαλυφθεί με πεπτίδια και γλυκάνες για χρήση σε μεθόδους ανοσολογικής ανίχνευσης. Η ικανότητα χρήσης γλυκονανοσωματιδίων στην ELISA ήταν απροσδόκητη, αλλά αυτή η μέθοδος φαίνεται να είναι εξαιρετικά ευαίσθητη κι επομένως προσφέρει τη δυνατότητα ανάπτυξης ειδικών αναλύσεων για τη διαγνωστική ταυτοποίηση αντισωμάτων σε ορούς ασθενών.

Λεπτές μεμβράνες

Τα νανοσωματίδια χρυσού επικαλυμμένα με οργανικούς συνδέτες όπως τα μόρια αλκανοθειόλης μπορούν να αυτοσυναρμολογηθούν σε μεγάλες μονοστοιβάδες (> cm). Τα σωματίδια αρχικά παρασκευάζονται σε έναν οργανικό διαλύτη όπως χλωροφόρμιο ή τολουόλιο και στη συνέχεια κατανέμονται σε μονοστοιβάδες είτε σε υγρή επιφάνεια είτε σε στερεό υπόστρωμα. Τέτοιες διεπιφανειακές λεπτές μεμβράνες νανοσωματιδίων έχουν στενή σχέση με τις μονοστοιβάδες Langmuir-Blodgett που κατασκευάζονται από επιφανειοδραστικές ουσίες [11].

Οι μηχανικές ιδιότητες των μονοστιβάδων νανοσωματιδίων έχουν μελετηθεί εκτενώς. Για σφαίρες 5 nm επικαλυμμένες με δωδεκανοθειόλη, ο συντελεστής Young της μονοστιβάδας είναι της τάξης του GPa. Μετά την καταστροφή, οι μεμβράνες ραγίζουν κάθετα στην περιοχή παραμόρφωσης σε τάση θραύσης 112,6 MPa, που είναι συγκρίσιμο με αυτό των μεμβρανών πολυμερών με σταυροειδείς δεσμούς. Οι ελεύθερες μεμβράνες νανοσωματιδίων παρουσιάζουν ακαμψία της τάξης του 10 eV, τοοποίο είναι υψηλότερο από το θεωρητικά προβλεπόμενο από πλάκες συνεχούς του ίδιου πάχους, λόγω μη τοπικών μικροδομικών περιορισμών όπως η μη τοπική σύζευξη των περιστροφικών βαθμών ελευθερίας των σωματιδίων. Από την άλλη πλευρά, η

αντίσταση κάμψης μειώνεται σημαντικά στις μονοστοιβάδες νανοσωματιδίων που υποστηρίζονται στη διεπιφάνεια αέρα/νερού, πιθανώς λόγω της θωράκισης των αλληλεπιδράσεων του συνδέτη σε ένα υγρό περιβάλλον.

Ακτινοθεραπεία

Ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία με ιοντίζουσα ακτινοβολία (ακτίνες Χ, ακτινοβολία γάμμα, ακτινοβολία βήτα, ακτινοβολία νετρονίων, δέσμες στοιχειωδών σωματιδίων από ιατρικό επιταχυντή). Χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία κακοηθών όγκων [12].

Η ουσία της μεθόδου

Ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι να καταστρέψει τα κύτταρα που αποτελούν μια παθολογική εστία, όπως ένας όγκος. Η κύρια αιτία του κυτταρικού «θανάτου», που δεν σημαίνει άμεση αποσύνθεση (βλέπε νέκρωση, απόπτωση), αλλά αδρανοποίηση (διακοπή διαίρεσης), θεωρείται παραβίαση του DNA τους. Η βλάβη του DNA μπορεί να προκύψει είτε απευθείας από την καταστροφή μοριακών δεσμών λόγω του ιοντισμού ατόμων DNA, είτε έμμεσα μέσω της ραδιόλυσης του νερού, του κύριου συστατικού του κυτταροπλάσματος του κυττάρου. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία αλληλεπιδρά με τα μόρια του νερού, σχηματίζοντας υπεροξείδιο και ελεύθερες ρίζες, οι οποίες επηρεάζουν το DNA. Μια σημαντική συνέπεια προκύπτει απ' αυτό, ότι όσο πιο ενεργά διαιρείται ένα κύτταρο, τόσο πιο σοβαρές βλάβες επιφέρει η ακτινοβολία πάνω του. Τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται ενεργά και αναπτύσσονται γρήγορα. Κανονικά, τα κύτταρα του μυελού των οστών έχουν παρόμοια δραστηριότητα. Αντίστοιχα, εάν τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ενεργά από τους περιβάλλοντες ιστούς, τότε οι καταστροφικές συνέπειες της ακτινοβολίας θα τους προκαλέσουν πιο σοβαρή βλάβη. Αυτό καθορίζει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας με την ίδια ακτινοβόληση καρκινικών κυττάρων και μεγάλου όγκου υγιούς ιστού, για παράδειγμα, με προληπτική ακτινοβόληση των περιφερειακών λεμφαδένων [14].

Ωστόσο, οι σύγχρονες ιατρικές εγκαταστάσεις για ακτινοθεραπεία καθιστούν δυνατή τη σημαντική αύξηση της θεραπευτικής αναλογίας λόγω της «εστίασης» της δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας (διασταυρώνοντας πολλές δέσμες στην παθολογική εστία) και, κατά συνέπεια, μια πιο ήπια επίδραση στον υγιή ιστό. Για την προστασία των υγιών ιστών που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην ακτινοβολία (για παράδειγμα, ο μυελός των οστών), χρησιμοποιούνται «αντισταθμιστές», δηλαδή αδιαφανείς οθόνες που προστατεύουν αυτούς τους ιστούς από τις ακτίνες [13].

Τύποι επιπτώσεων

Με βάση τον τύπο των σωματιδίων, η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να χωριστεί σε δύο ομάδες:

Η σωματιδιακή ιοντίζουσα ακτινοβολία αφορά την ακτινοβολία που προέρχεται από:

- σωματίδια α (άλφα θεραπεία),
- σωματίδια β,
- νετρόνιο (το ισότοπο 252 Cf ή τα κυκλοτρόνια χρησιμοποιούνται ως πηγή),
- πρωτόνιο,
- ιόντα άνθρακα [2] [3] [4] [5] [6]

Η ηλεκτρομαγνητική ιοντίζουσα ακτινοβολία αφορά την ακτινοβολία που προέρχεται από:

- ακτινοβολία ακτίνων Χ,
- γ-ακτινοβολία.

Ενδείξεις

Ο συνηθέστερος λόγος για τη συνταγογράφηση ακτινοθεραπείας είναι η παρουσία νεοπλασμάτων διαφόρων αιτιολογιών. Αν και υπάρχουν και «εξωτικές» εφαρμογές στην κοσμετολογία - ακτινοβολία μετά από πλαστική χειρουργική χηλοειδών ουλών. Η ακτινοθεραπεία έχει επίσης χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία της πελματιαίας απονευρωσίτιδας («άκανθα πτέρνας»). Ανάλογα με τη θέση της παθολογικής εστίας, οι τύποι έκθεσης και η δόση ακτινοβολίας διαφέρουν [15].

Εφαρμογή

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι έκθεσης: επαφή (η πηγή ακτινοβολίας έρχεται σε επαφή με ανθρώπινους ιστούς), εξ αποστάσεως (η πηγή βρίσκεται σε κάποια απόσταση από τον ασθενή) και θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια (ένα ραδιοφάρμακο εγχέεται στο αίμα του ασθενούς). Η ακτινοθεραπεία εξ επαφής ονομάζεται μερικές φορές βραχυθεραπεία.

Ακτινοθεραπεία επαφής

Το αποτέλεσμα επαφής παράγεται με άμεση εφαρμογή της πηγής ακτινοβολίας στον ιστό του όγκου, διεγχειρητικά ή για επιφανειακά εντοπισμένους όγκους. Από αυτή την άποψη, αυτή η μέθοδος, αν και λιγότερο επιβλαβής για τους περιβάλλοντες ιστούς, χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά. Με τη διάμεση (ενδοτραχιαία) μέθοδο, κλειστές πηγές με τη μορφή συρμάτων, βελόνων και καψουλών εισάγονται στους ιστούς που περιέχουν την εστία του όγκου. Τέτοιες πηγές μπορεί επίσης να εμφυτευθούν είτε προσωρινά είτε μόνιμα [12].

Ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης

Κατά τη διάρκεια της απομακρυσμένης έκθεσης, ο υγιής ιστός μπορεί να βρίσκεται μεταξύ της πηγής έκθεσης και της πηγής ακτινοβολίας. Όσο περισσότερες είναι, τόσο πιο δύσκολο είναι να χορηγηθεί η απαιτούμενη δόση ακτινοβολίας στο σημείο και τόσο περισσότερες παρενέργειες της θεραπείας. Όμως, παρά την παρουσία σοβαρών παρενεργειών, αυτή η μέθοδος είναι η πιο κοινή. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι το πιο ευέλικτο και προσιτό στη χρήση [16].

Αναμφίβολα, η μέθοδος της θεραπείας με πρωτόνια είναι πολλά υποσχόμενη. Για την ακρίβεια, αυτή η μέθοδος επιτρέπει την ακριβή εστίαση σε έναν όγκο και την καταστροφή αυτού σε οποιοδήποτε βάθος εντοπισμού. Οι περιβάλλοντες ιστοί δέχονται ελάχιστη βλάβη, αφού σχεδόν ολόκληρη η δόση ακτινοβολίας απελευθερώνεται στον όγκο στα τελευταία χιλιοστά της διαδρομής των σωματιδίων. Ωστόσο, ένα εμπόδιο στην ευρεία χρήση των πρωτονίων στη θεραπεία του καρκίνου είναι το μέγεθος και το κόστος του απαιτούμενου εξοπλισμού κυκλοτρονίων ή συγκυκλοτρονίων.

Ακτινοθεραπεία με βάση τα ιόντα

Για να ξεπεραστούν τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα που σχετίζονται με την ακτινοθεραπεία με βάση τα πρωτόνια, η θεραπεία που βασίζεται σε ιόντα ως εναλλακτική μέθοδος πέτυχε τη μείωση των ανεπιθύμητων επιπτώσεων στους υγιείς ιστούς και τον καλύτερο έλεγχο του μεγέθους και του σχήματος του ακτινοβολούμενου όγκου [17].

Η ακτινοθεραπεία ιόντων αναφέρεται στη χρήση δέσμης ιόντων ως πηγή ακτινοβολίας, που αποτελείται από ιόντα υδρογόνου (πρωτόνια), ήλιο, άνθρακα ή οξυγόνο. Συνήθως, τα ιόντα υδρογόνου και ηλίου αναφέρονται ως «ελαφριά ιόντα» και τα άλλα ως «βαριά ιόντα».

Η ελκυστικότητα της ακτινοβολίας ιόντων πηγάζει από τις χαρακτηριστικές ιδιότητες αλληλεπίδρασης με την ύλη, δηλαδή ότι η εναπόθεση ενέργειας είναι μέγιστη για χαμηλές ταχύτητες ιόντων. Αυτό σημαίνει ότι η εναπόθεση ενέργειας ενός ιόντος αυξάνεται καθώς διασχίζει τον ιστό, παράγοντας ρίζες και δευτερεύοντα ηλεκτρόνια κατά μήκος της τροχιάς. Αυτό προκαλεί ισχυρή ενίσχυση της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET, ενέργεια που κατατίθεται ανά μονάδα απόστασης που διανύεται σε μονάδες keV/ m) κοντά στο τέλος της διαδρομής σε αυτό που ονομάζεται κορυφή Bragg.

Συντονίζοντας την προσπίπτουσα ενέργεια του ιόντος, η θέση της κορυφής Bragg, η οποία εκτείνεται σε μόνο μερικά χιλιοστά, μπορεί να κατευθυνθεί στον ιστό του όγκου, οδηγώντας σε μια πολύ υψηλή, καλά καθορισμένη και εντοπισμένη δόση. Για το λόγο αυτό η θεραπεία με βάση τα ιόντα θεωρείται ανώτερη όταν οι όγκοι βρίσκονται κοντά σε ευαίσθητους ιστούς ή ζωτικά όργανα όπως ο νωτιαίος μυελός, ο εγκέφαλος και το μάτι. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρέχεται μια σειρά ιόντων, που οδηγεί στην παραγωγή ενός Spread-Out-Bragg-Peak (SOBP). Αυτό αυξάνει τον όγκο που μπορεί να αντιμετωπιστεί, αλλά οδηγεί επίσης σε υψηλότερη ποσότητα ακτινοβολίας που λαμβάνεται στο κανάλι εισόδου (ο υγιής ιστός που προηγείται του στόχου) [18].

Η ποσότητα της εναποτιθέμενης ενέργειας εξαρτάται από τη μάζα και την ενέργεια του προσπίπτοντος ιόντος, με τα βαρύτερα ιόντα να έχουν, γενικά, υψηλότερο LET. Ωστόσο, η ακτινοβολία με βαρύτερα ιόντα τείνει να εναποθέτει κάποια ενέργεια πέρα από τον στόχο λόγω του κατακερματισμού του προσπίπτοντος ιόντος κοντά στην κορυφή Bragg. Αυτό μπορεί να παράγει ελαφρύτερα πυρηνικά θραύσματα που συνεχίζουν να αποθέτουν κάποια ενέργεια, προκαλώντας δυνητικά περαιτέρω βλάβη στον υγιή ιστό.

Στην πραγματικότητα, η πρόβλεψη της θανάτωσης των κυττάρων δεν είναι απλή. Όταν αυξάνεται το LET των προσπίπτων ιόντων, αυξάνεται επίσης η παραγωγή ριζών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό ριζών που είναι διαθέσιμες για αλληλεπίδραση με το κύτταρο λόγω ανασυνδυασμού αυτών των ριζών μεταξύ τους.

Θεραπεία με ραδιονουκλίδια

Στη θεραπεία με ραδιονουκλίδια, το ραδιονουκλίδιο (ως ανεξάρτητος παράγοντας ή ως μέρος ενός ραδιοφαρμάκου) συσσωρεύεται επιλεκτικά σε ιστούς που περιέχουν την εστία του όγκου. Σ' αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιούνται ανοιχτές πηγές, διαλύματα των οποίων εισάγονται απευθείας στο σώμα μέσω του στόματος, σε μια κοιλότητα, όγκο ή αγγείο. Ένα παράδειγμα της ικανότητας ορισμένων ραδιονουκλιδίων να συσσωρεύονται κυρίως σε ορισμένους ιστούς είναι: ιώδιο στον θυρεοειδή αδένα, φώσφορος στο μυελό των οστών, στρόντιο στα οστά κ.λπ [20].

Παρενέργειες

Ως αποτέλεσμα της ακτινοβολίας, καταστρέφονται όχι μόνο ο ίδιος ο όγκος, αλλά και οι περιβάλλοντες ιστοί. Ο ίδιος ο όγκος πεθαίνει υπό την επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και τα προϊόντα αποσύνθεσης εισέρχονται στο αίμα. Με βάση αυτό, μπορούν να διακριθούν δύο ομάδες παρενεργειών: οι τοπικές και οι συστηματικές.

Τοπικές

Οι τοπικές παρενέργειες είναι οι εξής: πρόκληση εγκαυμάτων από την ακτινοβολία στο σημείο της έκθεσης, αύξηση της ευθραυστότητας των αιμοφόρων αγγείων και εμφάνιση μικρών εστιακών αιμορραγιών. Επίσης, με τη μέθοδο επαφής της έκθεσης παρατηρείται εξέλκωση της ακτινοβολούμενης επιφάνειας.

Συστηματικές

Οι συστηματικές παρενέργειες προκαλούνται από τη διάσπαση των κυττάρων που εκτίθενται σε ακτινοβολία, τις λεγόμενες αντιδράσεις ακτινοβολίας. Ειδικότερα, ο ασθενής εκδηλώνει αδυναμία, κόπωση, ναυτία, έμετο, τριχόπτωση και τα νύχια του γίνονται εύθραυστα. Επιπλέον, η εικόνα του αίματος αλλάζει και η αιμοποίηση καταστέλλεται.

Μια άλλη, πιο κοινή μεταξύ των ειδικών, ταξινόμηση των παρενεργειών είναι επίσης η διαίρεση σε πρώιμες αντιδράσεις ακτινοβολίας και όψιμες επιπλοκές ακτινοβολίας.

Το συμβατικό όριο μεταξύ των δύο τύπων είναι μια περίοδος 3 μηνών μετά το τέλος της πορείας της θεραπείας.

Μοντελοποίηση απόκρισης ακτινοβολίας

Για να γίνουν προβλέψεις των επιπτώσεων της ακτινοβολίας, χρησιμοποιείται ένα δημοφιλές μοντέλο προσομοίωσης της επίδρασης της ακτινοθεραπείας, το μοντέλο τοπικού αποτελέσματος (LEM) [22] Η υπόθεση του LEM είναι ότι η τοπική βιολογική απόκριση στην ακτινοβολία είναι ίση για ίσες δόσεις και ανεξάρτητη από τον τύπο της ακτινοβολίας. Εάν η βιολογική επίδραση μιας δεδομένης δόσης είναι γνωστή για την ακτινοβολία φωτονίων, τότε η βιολογική επίδραση της ακτινοβολίας ιόντων μπορεί να υπολογιστεί μόλις γίνει γνωστή η δόση. Η δόση μπορεί να υπολογιστεί από το LET ενός δεδομένου ιόντος, το οποίο είναι γνωστό από πειράματα και μπορεί να εφαρμοστεί στο μοντέλο. Το μοντέλο LEM έχει δείξει καλή συμφωνία με τα πειράματα. [23]

Ωστόσο, άλλοι ερευνητές ακολούθησαν μια διαφορετική προσέγγιση και διατύπωσαν τη λεγόμενη προσέγγιση πολλαπλής κλίμακας στη φυσική της βλάβης από ακτινοβολία με ιόντα. Σε αυτό το πλαίσιο, όλες οι φυσικές αλληλεπιδράσεις (π.χ. ιονισμός της ύλης καθώς και η παραγωγή και μεταφορά δραστικών ειδών όπως δευτερογενή ηλεκτρόνια και ελεύθερες ρίζες) μεταξύ ιόντων και ύλης υπολογίζονται ποσοτικά, γεγονός που ανοίγει τη δυνατότητα αξιολόγησης και πρόβλεψης βιολογικών συνεπειών της βλάβης από ακτινοβολία [24]. Για την ακρίβεια, η προσέγγιση πολλαπλών κλιμάκων συνδυάζει τις πληροφορίες για την παραγωγή δευτερογενών ειδών, τα ενεργειακά φάσματά τους, τη μεταφορά δευτερογενών ειδών και τις διατομές αλληλεπίδρασης μεταξύ ηλεκτρονίων και ριζών και βιολογικής ύλης. Με την πλήρη κατανόηση αυτών των διαδικασιών νανοκλίμακας, μπορεί κανείς να αξιολογήσει την πιθανότητα σπασίματος ενός και διπλού κλώνου DNA, καθώς και πολύπλοκων αλλοιώσεων του DNA που θα σχηματιστούν κατά την ακτινοβόληση. Από αυτά τα δεδομένα, οι καμπύλες επιβίωσης μπορούν να ληφθούν ως συνάρτηση της εναποτιθέμενης δόσης ακτινοβολίας. Με αυτόν τον τρόπο, η προσέγγιση πολλαπλών κλιμάκων γεφυρώνει την κλίμακα femtosecond και sub-nanometers μέχρι τη βιολογική χρονική κλίμακα και τις διαστάσεις.

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, η προσέγγιση πολλαπλών κλιμάκων έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει επιτυχώς την πιθανότητα επιβίωσης ενός αριθμού καρκινικών και

φυσιολογικών κυτταρικών σειρών θηλαστικών και ορισμένων σχετικών φαινομένων, για παράδειγμα αναλογία ενίσχυσης οξυγόνου.

Ένα από τα σημαντικά φαινόμενα που προβλέπονται και επεξεργάζονται στο πλαίσιο της προσέγγισης πολλαπλών κλιμάκων είναι η θερμομηχανική οδός της βιοζημίας. Προκαλείται από έντονη θέρμανση του μέσου λόγω χαλάρωσης της ενέργειας που εναποτίθεται από ιόντα βλήματος στα μόρια του μέσου [24]. Μια ταχεία αύξηση της θερμοκρασίας και της πίεσης κοντά στη διαδρομή του ιόντος προκαλεί το σχηματισμό ενός κρουστικού κύματος που μπορεί να βλάψει το DNA ή άλλα μέρη του κυττάρου άμεσα και να αυξήσει τη μεταφορά των αντιδρώντων χημικών ειδών. Ως εκ τούτου, οι θερμομηχανικές επιδράσεις αποδείχθηκαν πρόσφατα ότι είναι σημαντικές στην πρόβλεψη της βλάβης από την ακτινοβολία που προκαλείται από ιόντα, και γι' αυτό το λόγο πρέπει να ληφθούν υπόψη [25].

Νανοσωματίδια χρυσού στην ακτινοθεραπεία

Η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία αναπτύσσεται ως μία πρωτοποριακή τεχνική με μεγάλο περιθώριο εξέλιξης. Αυτά τα νανοσωματίδια, που έχουν διαστάσεις των λίγων νανομέτρων, παρουσιάζουν ιδιότητες που τα καθιστούν κατάλληλα για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας [26].

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των νανοσωματιδίων χρυσού είναι η ικανότητά τους να ενισχύουν τη δόση της ακτινοβολίας σε συγκεκριμένες περιοχές του στόχου, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν την επίδραση στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως «ενισχυμένη διαφοροποίηση δόσης», επιτρέπει την αύξηση της καταστροφικής επίδρασης της ακτινοβολίας στον όγκο του καρκίνου, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών σε γύρω ιστούς.

Επιπλέον, η επιφάνεια των νανοσωματιδίων χρυσού μπορεί να λειτουργήσει ως προσαγωγός για ειδικούς υποδοχείς που συνδέονται με τον καρκινικό ιστό. Αυτό δίνει τη δυνατότητα για την επιλεκτική παράδοση ακτινοβολίας στον όγκο, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την έκθεση στους γύρω υγιείς ιστούς [27].

Ωστόσο, παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα, η εφαρμογή των νανοσωματιδίων χρυσού στην ακτινοθεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από εκτεταμένη έρευνα και

κλινικές δοκιμές προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους σε πραγματικές κλινικές συνθήκες. Μόνο με αυτόν τον τρόπο θα μπορέσουμε να εκμεταλλευτούμε πλήρως τη δυναμική αυτής της καινοτόμου τεχνολογίας για τη βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης του καρκίνου.

Το 1895, η επιστήμη έκανε άλμα προς τα εμπρός με δύο κοσμογονικές ανακαλύψεις: την αποκάλυψη των ακτίνων Χ από τον Wilhelm Conrad Röntgen και την απονομή ενός δεύτερου βραβείου Νόμπελ στη Marie Curie για την πρωτοποριακή της έρευνα στο ραδιενεργό στοιχείο ράδιο. Αυτές οι εξελίξεις έθεσαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη της ακτινοθεραπείας (RT), μιας ιατρικής ειδικότητας που αξιοποιεί την ιοντίζουσα ακτινοβολία για την καταπολέμηση ασθενειών [28].

Σήμερα, η ακτινοθεραπεία αποτελείται από δύο κύριες μεθόδους: [29]

- **Εξωτερική ακτινοθεραπεία:** Σε αυτή τη μέθοδο, η ακτινοβολία κατευθύνεται προς τον όγκο από ένα εξωτερικό μηχάνημα με μεγάλη ακρίβεια.
- **Εσωτερική ακτινοθεραπεία (βραχυθεραπεία):** Σε αυτή την προσέγγιση, η ακτινοβολία χορηγείται απευθείας στον όγκο, είτε μέσω εμφυτευμάτων που τοποθετούνται στο σώμα, είτε μέσω ραδιενεργών υγρών.

Και οι δύο μορφές ακτινοθεραπείας στοχεύουν στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με δύο τρόπους: [30]

- **Άμεση βλάβη στο DNA:** Η ακτινοβολία χτυπά απευθείας το DNA των καρκινικών κυττάρων, προκαλώντας βλάβες που οδηγούν στον θάνατό τους.
- **Έμμεση βλάβη μέσω ελεύθερων ριζών:** Η ακτινοβολία παράγει επίσης φορτισμένα σωματίδια, γνωστά ως ελεύθερες ρίζες, εντός των κυττάρων. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να βλάψουν έμμεσα το DNA, οδηγώντας επίσης στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων [31].

Η ακτινοθεραπεία (RT) αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο στη μάχη κατά του καρκίνου, προσφέροντας ελπίδα σε εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο. Ο απώτερος στόχος της RT είναι να καταστρέψει τα κύτταρα της νόσου με ελάχιστη βλάβη στα φυσιολογικά κύτταρα, βελτιώνοντας έτσι τη θεραπευτική αναλογία [26].

Για το σκοπό αυτό, οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις οδήγησαν σε προηγμένες μεθόδους RT όπως τη ρυθμιζόμενη με ένταση ακτινοθεραπεία (IMRT), την καθοδηγούμενη με εικόνα RT (IGRT), τη στερεοτακτική αφαιρετική RT σώματος, τη θεραπεία πρωτονίων, τη θεραπεία δέσμης ηλεκτρονίων, επιτυγχάνοντας μ' αυτό τον τρόπο μεγαλύτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, λιγότερες παρενέργειες και λιγότερο χρόνο θεραπείας.

Για παράδειγμα, η IMRT σε ενέργεια 6 MVp επιτρέπει τη δημιουργία και τη χορήγηση δόσεων ακτινοβολίας ακανόνιστου σχήματος που συμμορφώνονται με τον όγκο στόχο, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται σημαντική βλάβη σε φυσιολογικά κύτταρα ή γειτονικά όργανα που διατρέχουν κίνδυνο [3]. Η αύξηση της συμμόρφωσης και τα αυστηρότερα περιθώρια θεραπείας προκάλεσαν αυξημένη ανάγκη για ακρίβεια για την παράκαμψη της πιθανότητας απώλειας του όγκου λόγω της κίνησης του οργάνου ή/και των παραλλαγών της ρύθμισης του ασθενούς. Το IGRT εργάζεται για να μετριάσει αυτή την ανάγκη, επιτρέποντας την απεικόνιση του στόχου αμέσως πριν ή ακόμα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για να καθοδηγήσει τη θεραπεία και να επιτρέψει πιο ακριβή RT [27].

Παράλληλα, η βελτιωμένη ακρίβεια και η μεγαλύτερη κατανόηση της βιολογίας της ακτινοβολίας κατέστησε με τη σειρά της εφικτή την κλιμάκωση της δόσης ή την ενίσχυση της ακτινοβολίας και αυτό επέτρεψε περαιτέρω βελτίωση στη θεραπευτική αναλογία για αρκετές θέσεις όγκου [27]. Η στερεοτακτική αφαιρετική RT σώματος είναι εν μέρει συνέπεια αυτού, επιτρέποντας την ακριβή χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων RT σε λίγα μόνο κλάσματα θεραπείας για την αφαίρεση μικρών, καλά καθορισμένων πρωτογενών και ολιγομεταστατικών όγκων [2].

Στο μεταξύ, μια άλλη προηγμένη προσέγγιση RT χρησιμοποιεί δέσμες πρωτονίων υψηλής ενέργειας για να ακτινοβολήσει τον άρρωστο ιστό. Το κύριο πλεονέκτημα της θεραπείας με δέσμες πρωτονίων είναι η ικανότητά της να εντοπίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δόση ακτινοβολίας σε σύγκριση με άλλους τύπους εξωτερικής δέσμης RT (EBRT) [29]. Λόγω αυτής της ικανότητας, η θεραπεία με πρωτόνια είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παιδιατρική ογκολογία με ακτινοβολία. Με αυτές τις εξελίξεις, επί του παρόντος, πάνω από το 50% των ασθενών με καρκίνο που λαμβάνουν θεραπεία λαμβάνουν RT [30]. Γενικά, η RT είναι πιο κατάλληλη για ασθενείς των οποίων η νόσος δεν έχει εξαπλωθεί, αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με

άλλες μεθόδους θεραπείας όπως η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση ή η ανοσοθεραπεία. Υπολογίζεται ότι η RT συνεισφέρει περίπου το 40% στη θεραπευτική θεραπεία [31], εκτός από τη χρήση της στην παρηγορητική φροντίδα.

Παρά αυτές τις προόδους στην RT και τις σχετικές βελτιώσεις στην παροχή πρωτογενούς θεραπείας, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε θεραπεία με RT εξακολουθούν να παρουσιάζουν υποτροπή, θανατηφόρες μεταστάσεις και σημαντικές τοξικότητες στον φυσιολογικό ιστό [32]. Για παράδειγμα, για τον καρκίνο του προστάτη, οι μελέτες δείχνουν ότι μετά από μια οριστική RT, βιοχημική ανεπάρκεια (δηλαδή αύξηση κατά 2 ng/ml ή περισσότερο πάνω από το ειδικό για τον προστάτη αντιγόνο ναδίρ) παρατηρείται σε περίπου 50% των ασθενών μετά από 5 χρόνια, η οποία πιο συχνά προηγείται της κλινικής υποτροπής [33].

Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι η ενίσχυση της ακτινοβολίας βοηθά σημαντικά στην πρόληψη της υποτροπής του καρκίνου και της μετάστασης [34]. Ωστόσο, η ενίσχυση της ακτινοβολίας περιορίζεται επίσης από την απαράδεκτη φυσιολογική τοξικότητα των ιστών, καθώς και από άλλους παράγοντες όπως η κίνηση του στόχου. Υπάρχει αντιστοίχως ξεκάθαρο σκεπτικό για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας που μπορούν να ξεπεράσουν αυτούς τους περιορισμούς, επιτρέποντας μια αυξημένη δόση RT στον όγκο, ενώ παράλληλα εξοικονομείται ο φυσιολογικός ιστός [33].

Οι πρόσφατες εξελίξεις στη νανοτεχνολογία έχουν προσφέρει νέες ευκαιρίες για την ανάπτυξη στοχευμένων μεθόδων RT με χρήση νανοσωματιδίων χρυσού (GNPs) για περαιτέρω αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας RT. Αυτή η στοχευμένη RT με GNPs περιλαμβάνει πρώτα τη στόχευση των καρκινικών κυττάρων ή του υποόγκου του όγκου με GNPs και στη συνέχεια τη στόχευση των GNPs κατά τη διάρκεια της RT για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της RT. Μετά το πρωτοποριακό έργο των Herold et al. με μικροσφαίρες χρυσού [34], οι Hainfeld et al. πραγματοποίησαν προκλινικά πειράματα σε μοντέλα ποντικών για να εδραιώσουν την απόδειξη της αρχής του θεραπευτικού οφέλους της ενδοφλέβιας ένεσης όγκων που στοχεύουν το GNP κατά τη διάρκεια της RT [35]. Στη μελέτη των Hainfeld et al., η χρήση 7 mg/g GNPs (σε όγκο) με ακτίνες X/φωτόνια 250 kVp παρήγαγε 86% μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με 20% όταν η ακτινοβολία χρησιμοποιήθηκε μόνη της [35], υποδεικνύοντας σημαντική θεραπευτική ενίσχυση λόγω των GNP. Το

προφανές εγγενές δυναμικό ραδιοευαισθητοποίησης των GNPs θα μπορούσε να αποδοθεί στον υψηλό ατομικό τους αριθμό (Z), ο οποίος τους προικίζει με την ικανότητα να αλληλεπιδρούν εύκολα με την ενεργειακή ακτινοβολία keV μέσω του φωτοηλεκτρικού φαινομένου, να εκπέμπουν ηλεκτρόνια φωτο-/Auger εμβέλειας μικρομέτρου, τα οποία θα ενισχύσουν τη δόση RT τοπικά. Η πιθανότητα φωτοηλεκτρικής αλληλεπίδρασης με φωτόνια RT είναι περίπου ανάλογη με το Z^3 [36]. Ωστόσο, εκτός από την εγγενή τους ικανότητα ραδιοευαισθητοποίησης, τα GNP είναι ιδιαίτερα ελκυστικά για στοχευμένη RT λόγω της βιοσυμβατότητάς τους και της μη τοξικότητάς τους σε σχέση με άλλα υλικά υψηλής Z [37-40].

Εκτός από την ικανότητά τους να μεταφέρουν ραδιενεργά ισότοπα, τα νανοσωματίδια χρυσού (GNPs) προσφέρουν και άλλα εντυπωσιακά πλεονεκτήματα στην ακτινοθεραπεία (RT).

- **Φυσική αντίθεση απεικόνισης:** Τα GNPs μπορούν να ενισχύσουν την απεικόνιση, καθιστώντας ευκολότερη την εντόπιση του όγκου και την ακριβή κατεύθυνση της ακτινοβολίας προς αυτόν [38].
- **Πολυλειτουργικότητα:** Τα GNPs μπορούν να συνδεθούν με άλλα φάρμακα ή μόρια, αυξάνοντας τις δυνατότητες θεραπείας και διευρύνοντας το φάσμα των θεραπευτικών εφαρμογών.

Αυτή η πολυλειτουργικότητα ανοίγει τον δρόμο για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών που συνδυάζουν την RT με άλλες θεραπευτικές στρατηγικές, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τις παρενέργειες.

Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα, με τα GNPs να αναδεικνύονται ως πολλά υποσχόμενη πλατφόρμα για την βελτίωση της RT και την προσφορά νέων θεραπευτικών επιλογών στην μάχη κατά του καρκίνου [39].

Θεωρήσεις σχεδιασμού των GNP για στοχευμένη RT με GNP

Η νανοϊατρική φέρνει μια νέα εποχή στην ιατρική, προσφέροντας μοναδικά πλεονεκτήματα έναντι της συμβατικής προσέγγισης. Τα νανοσωματίδια, μικροσκοπικά σωματίδια με διαστάσεις μερικών νανομέτρων, μπορούν να σχεδιαστούν με τρόπο που να τα καθιστά ιδανικά για την παράδοση φαρμάκων απευθείας στους όγκους [41].

Αυτό επιτυγχάνεται μέσω δύο βασικών φαινομένων:

- **Ενισχυμένη διαπερατότητα και κατακράτηση (EPR):** Τα αιμοφόρα αγγεία στους όγκους συχνά παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα, επιτρέποντας στα νανοσωματίδια να διαφεύγουν από την κυκλοφορία του αίματος και να συσσωρεύονται στους ιστούς του όγκου [42].

- **Προγραμματιζόμενη απελευθέρωση φαρμάκων:** Τα νανοσωματίδια μπορούν να "προγραμματιστούν" ώστε να απελευθερώνουν τα φάρμακα με ελεγχόμενο τρόπο, ακριβώς στο σημείο που χρειάζονται, μόνο όταν χρειάζονται. Αυτό βελτιώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, μειώνοντας παράλληλα τις παρενέργειες σε υγιείς ιστούς.

Επιπλέον, η νανοϊατρική ανοίγει τον δρόμο για συνδυαστικές θεραπείες, όπου τα νανοσωματίδια μπορούν να μεταφέρουν πολλαπλά φάρμακα ή να συνδυάζονται με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η ακτινοθεραπεία ή η ανοσοθεραπεία [43].

Συνολικά, η νανοϊατρική αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση που έχει τη δυνατότητα να μεταμορφώσει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζουμε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου.

Η μεταφορά νανοσωματιδίων στον όγκο, για παράδειγμα, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, η συσσώρευση του όγκου, η ενδοογκική κατανομή και η πρόσληψη στα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται από το σχεδιασμό των νανοσωματιδίων, δηλαδή το μέγεθος, το σχήμα και τις επιφανειακές ιδιότητες ή τη λειτουργικότητα [42].

Η Ferrari και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι το μέγεθος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο τα σωματίδια αλληλεπιδρούν με τα τριχοειδή αγγεία του όγκου κατά τη μεταφορά [43]. Ένας αριθμός άλλων μελετών έχει ενισχύσει τη σημασία του μεγέθους των νανοσωματιδίων [44,45], συμπεριλαμβανομένης μιας μελέτης που αναφέρει ότι τα νανοσωματίδια χρυσού μικρού μεγέθους (<6 nm) τείνουν να απομακρυνθούν μέσω νεφρικής απέκκρισης μέσα σε λίγα λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ενώ μεγαλύτερα νανοσωματίδια συσσωρεύονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα [44].

Ο Perrault και οι συνεργάτες του εξέτασαν επίσης την εξαρτώμενη από το σχεδιασμό ικανότητα στόχευσης όγκου σωματιδίων κάτω των 100 nm σε γυμνά ποντίκια που

έφεραν υποδόριους όγκους ξενομοσχεύματος MDA-MB-435 [46]. Ανέφεραν ότι τα σωματίδια των 100 nm που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πέτυχαν τη μεγαλύτερη συσσώρευση σε όγκους: 4,3 φορές μεγαλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται με σωματίδια 60 και 80 nm. εννέα φορές μεγαλύτερο από τα σωματίδια των 40 nm. και 38 φορές μεγαλύτερο από τα σωματίδια των 20 nm. Όσον αφορά το σχήμα, πρόσφατες αναφορές υποδηλώνουν επίσης σημαντικό ρόλο για το σχήμα των σωματιδίων στην in vivo απόδοση των νανοσωματιδίων [47]. Συγκεκριμένα, παράγοντες μορφής που σχετίζονται με το σχήμα, όπως ο λόγος διαστάσεων ή η γεωμετρία των άκρων, επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά μεταφοράς σωματιδίων, επηρεάζουν τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-σωματιδίου και μεταβάλλουν την κινητική απελευθέρωσης φαρμάκων, με τα νανοσωματίδια σε σχήμα δίσκου να παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία [48].

Μόλις τα νανοσωματίδια φτάσουν στον όγκο, το μέγεθος και το σχήμα τους παίζουν επίσης ρόλο στη διάχυση εντός του όγκου και στην ενδοκυτταρική πρόσληψη. Σε μια συστηματική διερεύνηση της επίδρασης του μεγέθους νανοσωματιδίων (10−100 nm) στην παθητική στόχευση όγκων in vivo [49], διαπιστώθηκε ότι η διείσδυση των νανοσωματιδίων μέσα στον όγκο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το συνολικό μέγεθος του νανοσωματιδίου, όπου μεγαλύτερα νανοσωματίδια φαίνεται να παραμένουν κοντά στο αγγειακό σύστημα, ενώ τα μικρότερα διαχέονται γρήγορα σε όλη τη μήτρα του όγκου. Η εργασία κατέδειξε ουσιαστικά ότι τα PEGylated GNPs πρέπει να έχουν διάμετρο μικρότερη από 100 nm για να απομακρυνθούν από το αγγειακό σύστημα και σε όλο τον όγκο. Σε συμφωνία με αυτό, μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε ένα σύστημα πολλαπλών σταδίων στο οποίο τα νανοσωματίδια 100 nm «συρρικνώνονται» σε νανοσωματίδια 10 nm αφού εξαγγειωθούν από διάφορες περιοχές του αγγείου του όγκου και εκτεθούν στο μικροπεριβάλλον του όγκου [50]. Τα συρρικνωμένα νανοσωματίδια στη συνέχεια διαχέονται πιο εύκολα σε όλο τον διάμεσο χώρο του όγκου.

Είναι επίσης γενικά αποδεκτό ότι εάν οι ιδιότητες της επιφάνειας των σωματιδίων είναι ευνοϊκές, τα μικρότερα σωματίδια εσωτερικεύονται πιο αποτελεσματικά από τα μη φαγοκυτταρικά κύτταρα. Ο Huang και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι τα εξαιρετικά μικρά GNP, μικρότερα από 10 nm παρουσιάζουν μοναδικά πλεονεκτήματα έναντι των νανοσωματιδίων μεγαλύτερα από 10 nm, όσον αφορά τον εντοπισμό και τη διείσδυση

σε καρκινικά κύτταρα του μαστού, πολυκύτταρα σφαιροειδή όγκου και όγκους σε ποντίκια [51].

Εστιάζοντας στα GNP, άλλοι ερευνητές διερεύνησαν την εξάρτηση από το μέγεθος και το σχήμα της πρόσληψης του GNP σε κύτταρα θηλαστικών [45]. Συγκεκριμένα, έδειξαν ότι η κινητική και οι συγκεντρώσεις κορεσμού εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις φυσικές διαστάσεις των νανοσωματιδίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εντός του εύρους μεγεθών από 2–100 nm, τα GNP διαμέτρου 50 nm παρουσιάζουν την υψηλότερη πρόσληψη. Όσον αφορά το σχήμα, αναφέρεται επίσης ότι τα σφαιρικά νανοσωματίδια χρυσού έχουν μεγαλύτερη τάση να εσωτερικεύονται in vitro από κύτταρα HeLa σε σύγκριση με σωματίδια σε σχήμα ράβδου παρόμοιων διαστάσεων [46]. Σφαιρικά νανοσωματίδια με διάμετρο 14 ή 75 nm παραλήφθηκαν από κύτταρα, 375-500% περισσότερο σε σύγκριση με σωματίδια σε σχήμα ράβδου 74 × 14 nm. Η διαφορά στην in vitro κυτταρική πρόσληψη θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στη διαφορά στην καμπυλότητα των σωματιδίων, η οποία επηρεάζει την περιοχή επαφής των σωματιδίων με την κυτταρική μεμβράνη. Ερευνητές έχουν γράψει εξαιρετικές ανασκοπήσεις τέτοιων μελετών που αποδεικνύουν ότι η αναλογία σωματιδίων, το σχήμα και ο όγκος επηρεάζουν την κυτταρική εσωτερίκευση των νανοσωματιδίων και περιγράφουν τους μηχανισμούς πρόσληψης νανοσωματιδίων [47].

Εκτός από το μέγεθος και το σχήμα, οι επιφανειακές ιδιότητες ή η λειτουργικότητα των νανοσωματιδίων, όπως τα GNP, καθορίζουν σημαντικά τη συσσώρευση στόχου, την ενδοκαρκινική διάχυση και την κυτταρική πρόσληψη. Ο σχεδιασμός της πρώτης γενιάς νανοϋλικών περιλάμβανε κυρίως έρευνες σχετικά με τη λειτουργικότητα της επιφάνειας για την αξιολόγηση της in vitro πρόσληψης και της κυτταροτοξικότητας χωρίς να ληφθούν υπόψη οι βιολογικές προκλήσεις της in vivo παράδοσης [48]. Η δεύτερη γενιά σχεδιασμού νανοσωματιδίων επικεντρώθηκε κυρίως στην τροποποίηση της επιφάνειας για να προσδώσει μυστικότητα και να στοχεύσει ενεργά τα νανοσωματίδια προκειμένου να καταστεί δυνατή η σημαντική συσσώρευση των νανοσωματιδίων στον όγκο [49]. Σε μια χαρακτηριστική μελέτη, ερευνήθηκε ο μηχανισμός της ενεργού στόχευσης σε συμπαγείς όγκους με GNP που περιέχουν τρανσφερίνη και έδειξε ότι τα στοχευμένα GNP μπορούν να φτάσουν καλύτερα στα καρκινικά κύτταρα εντός συμπαγών όγκων από τα μη στοχευμένα ανάλογα τους, τα οποία εξαρτώνται κυρίως από το EPR [50].

Γενικά, η ενεργή στόχευση εκμεταλλεύεται την (υπερ)έκφραση των επιφανειακών υποδοχέων στα καρκινικά κύτταρα παρέχοντας συνδέτες στόχευσης που μπορούν να εμπλέξουν αυτούς τους υποδοχείς. Οι συνδέτες που έχουν διερευνηθεί για ενεργή στόχευση περιλαμβάνουν πρωτεΐνες και μικρά μόρια όπως βιταμίνες, πεπτίδια ή υδατάνθρακες [51]. Όλες αυτές οι έρευνες υποδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση προσδέματος διευκολύνει τη στόχευση και την πρόσληψη νανοσωματιδίων στα καρκινικά κύτταρα μέσω της ενδοκυττάρωσης που προκαλείται από υποδοχείς. Ειδικά για τα GNPs, υπάρχει ένας σημαντικός όγκος ερευνών που έχει ήδη δείξει ενεργή στόχευση όγκων με GNP που σχετίζονται με πεπτίδια, αντισώματα, ολιγονουκλεοτίδια και λιποσώματα [60].

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η ενεργός στόχευση, χρησιμοποιώντας συνδέτες όπως αντισώματα και πεπτίδια δεν βελτιώνει απαραίτητα τη δόση στα καρκινικά κύτταρα, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πιο περίπλοκη συμπεριφορά και αποτελέσματα in vivo όπως συζητήθηκε σε μια πρόσφατη ανασκόπηση.

Επί του παρόντος, τα νανοσωματίδια τρίτης γενιάς κατασκευάζονται για πιο ακριβή έλεγχο της in vivo βιοκατανομής και της απελευθέρωσης φαρμάκων που ανταποκρίνονται στις ασθένειες, αξιοποιώντας τα δύσκολα διδάγματα από τις δύο προηγούμενες γενιές [45]. Μία από τις πρόσφατες μελέτες αναφέρει την ανάπτυξη μιας τέτοιας πλατφόρμας τρίτης γενιάς που ονομάζεται AuRad™ ειδικά προσαρμοσμένη για εφαρμογές RT [44].

Η νανοπλατφόρμα AuRad, ειδικά προσαρμοσμένη για εφαρμογές ακτινοθεραπείας (RT), εστιάζει σε δύο βασικά χαρακτηριστικά: μέγεθος και λειτουργικότητα επιφάνειας.

Μέγεθος: [47]

- Βελτιστοποιημένο για μεγαλύτερη κυκλοφορία στο αίμα.
- Υψηλότερη πρόσληψη από τον όγκο.
- Ελεγχόμενη κάθαρση για αποφυγή υπερβολικής συσσώρευσης.

Λειτουργικότητα επιφάνειας:

- PEGylation: [46]

- Αυξάνει τον χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα, επιτρέποντας στα νανοσωματίδια να φτάσουν στον όγκο.
- Χρησιμοποιεί ετερο-διλειτουργική πολυαιθυλενογλυκόλη με αμίνη, καρβοξυλικό και μεθοξυ συνδέτες.
- Προσφέρει ευελιξία για σύζευξη με διάφορα μόρια, όπως φθοροφόρο, πεπτίδια, ραδιοευαισθητοποιητές, φάρμακα και ραδιοσημάνσεις.

Δοκιμές:

- Η πλατφόρμα AuRad έχει δοκιμαστεί in vitro και in vivo για να αποδείξει την ικανότητά της για απεικόνιση και παρακολούθηση.
- Δεν παρατηρήθηκαν μορφολογικές βλάβες, υποδηλώνοντας χαμηλή κυτταροτοξικότητα.
- Οι in vivo δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η ενεργός στόχευση με νανοσωματίδια όπως η AuRad αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την βελτίωση της ακτινοθεραπείας.

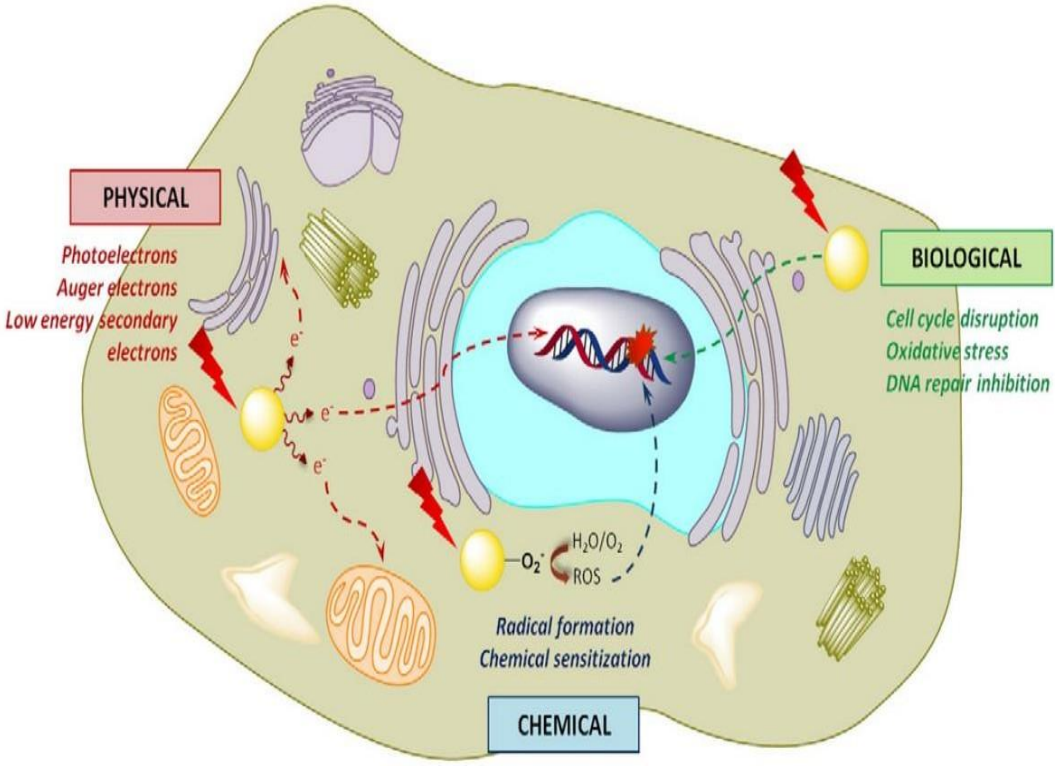
Υπάρχουν επίσης και άλλες πλατφόρμες νανοσωματιδίων τρίτης γενιάς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράδοση φαρμάκων, όπως βιογενή GNP, πλασμονικά νανοσωματίδια χρυσού και άλλες. Επιπλέον, η έρευνα για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση αυτών των πλατφορμών συνεχίζεται.

Τα νανοσωματίδια χρυσού ως Ραδιοευαισθητοποιητές

Κατά την έκθεση σε IR, τα βιολογικά συστήματα υφίστανται μια σειρά από διεργασίες που μπορούν να χωριστούν σε τρεις φάσεις: η φυσική, η χημική και η βιολογική που διαφέρουν ως προς τη χρονική κλίμακα [1,52]. Στη φυσική φάση, η οποία συμβαίνει μέσα στα πρώτα νανοδευτερόλεπτα της έκθεσης, το IR αλληλεπιδρά με τα βιομόρια για να προκαλέσει ιονισμό ή διέγερση, δημιουργώντας ελεύθερες ρίζες. Μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών συστατικών, το DNA είναι ο κύριος στόχος που καθορίζει τις ραδιοβιολογικές επιδράσεις. Με δεδομένη επαρκή ενέργεια, τα εκτοξευόμενα ηλεκτρόνια ταξιδεύουν περαιτέρω για να συγκρουστούν με τα επόμενα άτομα προκειμένου να δημιουργήσουν έναν καταρράκτη γεγονότων ιοντισμού.

Στη χημική φάση, αυτές οι άκρως αντιδραστικές ρίζες υφίστανται γρήγορες αντιδράσεις για να διορθώσουν μόνιμα τη βλάβη ή εμπλέκονται σε αντιδράσεις καθαρισμού για την αποκατάσταση της ισορροπίας του κυτταρικού φορτίου. Στην τελική βιολογική φάση, ενεργοποιείται μια σειρά από κυτταρικές διεργασίες για την αποκατάσταση της βλάβης που προκαλείται από την ακτινοβολία και η αποτυχία επιτυχούς επιδιόρθωσης οδηγεί τελικά σε κυτταρική θανάτωση σε διάστημα δευτερολέπτων έως ημερών ή και ετών.

Η ραδιοευαισθητοποίηση από AuNPs αρχικά πιστεύεται ότι προέρχεται αποκλειστικά από τη φυσική αύξηση της δόσης, εκμεταλλευόμενη την αυξημένη φωτοηλεκτρική απορρόφηση του Au. Ωστόσο, πρόσθετες χημικές και βιολογικές συνεισφορές στη ραδιοευαισθητοποίηση έγιναν εμφανείς με περισσότερα πειραματικά δεδομένα, υποδεικνύοντας ρόλους για τα AuNP και στις τρεις φάσεις των αλληλεπιδράσεων με το IR (Εικ. 3). Ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν την ενίσχυση της δόσης που προκαλείται από το AuNP δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, έχουν προταθεί αρκετοί τρόποι ραδιοευαισθητοποίησης. Στις επόμενες υποενότητες, αυτοί οι μηχανισμοί συζητούνται στο πλαίσιο των τριών διαφορετικών φάσεων της επίδρασης της ακτινοβολίας στα βιολογικά συστήματα.



Εικόνα 3. Μηχανισμοί ραδιοευαισθητοποίησης AuNP. Τα AuNPs ενισχύουν τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας μέσω φυσικών, χημικών και βιολογικών αλληλεπιδράσεων με το IR. Στη φυσική φάση των αλληλεπιδράσεων, τα AuNPs προκαλούν κυτταρική βλάβη αυξάνοντας την παραγωγή φωτοηλεκτρονίων, ηλεκτρονίων τρυπήματος και δευτερογενών ηλεκτρονίων χαμηλής ενέργειας. Στη χημική φάση, η ηλεκτρονικά ενεργή επιφάνεια των AuNPs καταλύει το σχηματισμό ριζών, συμπεριλαμβανομένων των ROS, και τα ηλεκτρόνια πολύ χαμηλής ενέργειας ευαισθητοποιούν χημικά το DNA σε βλάβες που προκαλούνται από το IR. Τέλος, στη βιολογική φάση, τα AuNPs ενισχύουν τις επιδράσεις του IR μέσω οξειδωτικού στρες, διαταραχής του κυτταρικού κύκλου και αναστολής επιδιόρθωσης DNA.

Φυσική ενίσχυση

Η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού (AuNP) ως ραδιοευαισθητοποιητών στην ακτινοθεραπεία (RT) βασίζεται στην ιδιαιτερότητα του χρυσού στην απορρόφηση ενέργειας της τάξης ακτίνων Χ. Σε αντίθεση με τους μαλακούς ιστούς, ο χρυσός απορροφά πολύπιο αποτελεσματικά την ακτινοβολία Χ, επιτρέποντας την αύξηση της δόσης ακτινοβολίας στον όγκο.

Αυτή η αυξημένη απορρόφηση οφείλεται σε δύο κύρια φαινόμενα:

- **Φαινόμενο Compton:**

Σε αυτό το φαινόμενο, ένα φωτόνιο ακτινοβολίας Χ συγκρούεται με ένα ηλεκτρόνιο χαλαρής δέσμευσης στο άτομο χρυσού. Μέρος της ενέργειας του φωτονίου

μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο, το οποίο εκτοξεύεται από το άτομο, αφήνοντας το άτομο ιοντισμένο.

- **Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο:**

Σε αυτό το φαινόμενο, ένα φωτόνιο ακτινοβολίας Χ απορροφάται πλήρως από ένα ηλεκτρόνιο σε ένα εσωτερικό κέλυφος του ατόμου χρυσού. Αυτό το ηλεκτρόνιο εκτινάσσεται από το άτομο, αφήνοντας ένα κενό. Για να καλυφθεί το κενό, ηλεκτρόνια από εξωτερικά κελύφη πέφτουν προς τα μέσα, εκπέμποντας φωτόνια χαμηλότερης ενέργειας (φθορισμός) και απελευθερώνοντας μια σειρά από δευτερογενή ηλεκτρόνια (ηλεκτρόνια Auger).

Η αυξημένη παραγωγή δευτερογενών ηλεκτρονίων και ο ιονισμός που προκύπτουν από αυτά τα φαινόμενα οδηγούν σε τοπική εναπόθεση υψηλής ενέργειας στον ιστό γύρω από τα AuNP, αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα της RT.

Έτσι,

- Τα AuNP απορροφούν πιο αποτελεσματικά την ακτινοβολία Χ σε σύγκριση με τους μαλακούς ιστούς.
- Η αυξημένη απορρόφηση οφείλεται στο φαινόμενο Compton και στο φωτοηλεκτρικό φαινόμενο.
- Η τοπική εναπόθεση υψηλής ενέργειας γύρω από τα AuNP βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της RT.

Σε αντίθεση με το φαινόμενο Compton, το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ενέργεια του φωτονίου καθώς και από την ενέργεια δέσμευσης του ηλεκτρονίου. Κατά συνέπεια, η διατομή των ακτίνων Χ, η οποία αναφέρεται στην πιθανότητα αλληλεπίδρασης υλικού με την ακτινοβολία, εξαρτάται από τον ατομικό αριθμό (Z) του αλληλεπιδρώντος ατόμου, που κλιμακώνεται περίπου ως Z^4. Εκμεταλλευόμενοι τη διαφορά ατομικού αριθμού μεταξύ Au (Z = 79) και μαλακών ιστών, που αποτελούνται κυρίως από οργανικά υλικά με χαμηλούς ατομικούς αριθμούς, τα AuNPs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παροχή σημαντικά

μεγαλύτερης ποσότητας ενέργειας ανά μονάδα μάζας, αυξάνοντας την τοπική δόση ακτινοβολίας που εναποτίθεται στη θέση στόχο (δηλαδή στον όγκο).

Η πρώτη ένδειξη ραδιοευαισθητοποίησης του υλικού Z με χρήση Au καταδείχθηκε από τους Regulla et al. χρησιμοποιώντας ένα λεπτό στρώμα φύλλου Au προσροφημένο στην επιφάνεια μιας πλάκας πολυμεθακρυλικού μεθυλεστέρα [53]. Η ακτινοβόληση ινοβλαστών εμβρύου ποντικού που τοποθετήθηκαν σε επαφή με την επιφάνεια του Au οδήγησε σε αυξήσεις της δόσης ακτινοβολίας, επιτυγχάνοντας DEF έως και 50. Αυτό το εύρημα υποστηρίχθηκε περαιτέρω από τους Herold et al. που ανέφεραν αυξήσεις δόσης (DEF = 1,43) σε εναιωρήματα καρκινικών κυττάρων τρωκτικών ή ανθρώπων που ακτινοβολήθηκαν με ακτίνες X 200 kVp παρουσία μικροσφαιρών Au (1,5–3,0 μm) [54]. Ενώ τα φωτόνια χαμηλότερης ενέργειας ραδιοευαισθητοποίησαν επιτυχώς τα κύτταρα in vitro, η ακτινοβολία με φωτόνια υψηλότερης ενέργειας (137-Cs, 667 keV γ-ακτίνες) απέτυχε να προκαλέσει αύξηση της δόσης. Αυτά τα διαφορικά φαινόμενα ραδιοευαισθητοποίησης αποδίδονταν στη μειωμένη συμβολή της φωτοηλεκτρικής απορρόφησης από το Au σε υψηλότερες ενέργειες, παρέχοντας υποστήριξη για φυσική αύξηση της δόσης από το Au.

Με βάση τις πρώτες αναφορές ραδιοευαισθητοποίησης του υλικού Z από την Au, σε συνδυασμό με την ταχεία αύξηση του ενδιαφέροντος για τη νανοϊατρική, τα AuNPs έχουν αναπτυχθεί ως νέοι παράγοντες για την RT. Οι φυσικές επιδράσεις της ραδιοευαισθητοποίησης του AuNP έχουν αποδειχθεί σε μελέτες με πλασμιδιακό DNA, οι οποίες επιτρέπουν την αξιολόγηση της βλάβης του DNA που προκαλείται από την ακτινοβολία σε μοριακό επίπεδο απουσία βιολογικών αποκρίσεων στην ακτινοβολία. Αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν ότι η ενέργεια που απελευθερώνεται από τα AuNP είναι νανοκλίμακας στη φύση και ότι τα ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας (LEEs) παίζουν κρίσιμο ρόλο στην αύξηση της δόσης από τα AuNP. Επιπροσθέτως, οι Carter et al. εξέτασαν την κατανομή των ηλεκτρονίων που εκπέμπονται από AuNP 3 nm που παρεμβάλλονται με DNA κατά την ακτινοβολία με ακτίνες X 100 kVp και έδειξαν ότι η βλάβη στο DNA προκλήθηκε κυρίως από LEE (b 100 eV) που έχουν αποτελεσματικά εύρη 1-10 nm [55]. Η βλάβη του DNA από φωτοηλεκτρόνια μεγάλης εμβέλειας που μπορούν να ταξιδέψουν έως και τα μικρόμετρα ήταν αμελητέα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από τους Zheng et al. οι οποίοι ανέφεραν μια αύξηση 2,5 φορές στις θραύσματα διπλής αλυσίδας (DSBs) και σπασίματος μονής αλυσίδας

(SSBs) όταν τα σύμπλοκα DNA-AuNP εκτέθηκαν σε ακτινοβολία 60 keV σε σύγκριση με την ακτινοβολία καθαρού DNA [56].

Σε πειράματα με φιλμ DNA διαφορετικού πάχους που προσροφήθηκαν σε φύλλο χρυσού, παρατηρήθηκε ότι η βλάβη στο DNA που προκαλείται από την ακτινοβολία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα λεπτά φιλμ (10 nm) σε σύγκριση με τα παχιά φιλμ (2900 nm). Αυτό υποδηλώνει ότι η ραδιοευαισθητοποίηση σχετίζεται με ηλεκτρόνια μικρής εμβέλειας.

Τα πειραματικά δεδομένα με πλασμιδικό DNA υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Φαίνεται ότι τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια μικρής εμβέλειας (LEE) που παράγονται από τα AuNPs εναποθέτουν την ενέργειά τους κοντά στο νανοσωματίδιο, προκαλώντας βλάβη στο DNA και ενισχύοντας την ραδιοευαισθητοποίηση.

Συνεπώς:

- Η βλάβη στο DNA που προκαλείται από ακτινοβολία είναι πιο έντονη σε λεπτά φιλμ DNA που προσροφώνται σε χρυσό.
- Η ραδιοευαισθητοποίηση οφείλεται πιθανώς σε ηλεκτρόνια μικρής εμβέλειας.
- Τα δευτερεύοντα LEE που παράγονται από τα AuNPs εναποθέτουν την ενέργειά τους κοντά στα νανοσωματίδια, ενισχύοντας την ραδιοευαισθητοποίηση.

Χημική ενίσχυση

Σε αντίθεση με τις φυσικές και βιολογικές οδούς ενίσχυσης της ακτινοβολίας από AuNPs, η χημική ενίσχυση δεν έχει ερευνηθεί σε βάθος. Παρόλο που οι μελέτες είναι περιορισμένες, τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα υποδεικνύουν σημαντική επίδραση στις επιπτώσεις της ακτινοβολίας, ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις χρυσού. Αυτό υπογραμμίζει την ουσιώδη συμβολή της χημείας στη ραδιοευαισθητοποίηση.

Ο ρόλος των AuNPs στη χημική φάση της ακτινοβολίας σχετίζεται με την εμπλοκή τους σε ριζικές αντιδράσεις που μπορούν είτε να διορθώσουν βλάβες στο DNA είτε να αποδυναμώσουν τους δεσμούς του, καθιστώντας το πιο ευάλωτο σε ραδιενεργή βλάβη.

Δύο πιθανοί μηχανισμοί χημικής ενίσχυσης έχουν προταθεί, λαμβάνοντας υπόψη τον κυτταρικό εντοπισμό των AuNPs:

1. **Χημική ευαισθητοποίηση του DNA σε βλάβες που προκαλούνται από υπέρυθρη ακτινοβολία (IR):** Τα AuNPs μπορούν να αλληλεπιδράσουν με μόρια οξυγόνου, σχηματίζοντας ελεύθερες ρίζες που προσβάλλουν το DNA.

2. **Αυξημένος σχηματισμός ριζών και κατάλυση μέσω της ενεργοποιημένης επιφάνειας των AuNPs:** Η επιφάνεια των AuNPs μπορεί να δράσει ως καταλύτης για χημικές αντιδράσεις που παράγουν ρίζες, ενισχύοντας τη βλάβη στο DNA.

Η χημική ενίσχυση με AuNPs φέρνει ελπιδοφόρες προοπτικές για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών στην ακτινοθεραπεία. Η περαιτέρω έρευνα σ' αυτόν τον τομέα μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές και στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο.

Ενώ και οι δύο διαδικασίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένη ραδιοευαισθητοποίηση, ο πρώτος μηχανισμός απαιτεί πυρηνικό εντοπισμό των AuNPs για να επιτρέψει τη σύνδεση με το DNA. Δυστυχώς, η συντριπτική πλειονότητα των AuNP που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα έχουν δείξει ενδο/λυσοσωμική παγίδευση των AuNP στο κυτταρόπλασμα, περιορίζοντας την πυρηνική είσοδο. Ωστόσο, και οι δύο διαδικασίες παρέχουν μια κρίσιμη εικόνα για τον μηχανισμό της ραδιοευαισθητοποίησης του AuNP, ο οποίος με τη σειρά του καθοδηγεί τον σχεδιασμό

ιδανικών νανοσωματιδίων για την επίτευξη των μέγιστων αποτελεσμάτων αύξησης της δόσης.

Χημική ευαισθητοποίηση του DNA στην ακτινοβολία

Εκτός από τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια που παράγονται από τα AuNPs, έχει αποδειχθεί ότι ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας (LEE), με ενέργειες κάτω από το όριο ιοντισμού (δηλαδή, ανεπαρκείς για τον ιονισμό της ύλης, περίπου 10 eV), παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη ραδιοευαισθητοποίηση.

Σε μια μελέτη, η ομάδα του Sanche χρησιμοποίησε ηλεκτρόνια διαφορετικών ενεργειών (1, 10, 100, 60.000 eV) και διαπίστωσε ότι τα ηλεκτρόνια 10 eV, τα οποία δεν παράγουν σημαντικά δευτερεύοντα ηλεκτρόνια, προκάλεσαν την μεγαλύτερη βλάβη στο DNA [57]. Αυτό το αποτέλεσμα αποδόθηκε στον σχηματισμό παροδικών αρνητικών ιόντων από τα LEE, τα οποία αποδυναμώνουν τους δεσμούς DNA και το καθιστούν πιο ευάλωτο σε βλάβες από τα LEE που εκπέμπονται από τα AuNP.

Σε μια νεότερη μελέτη, η ίδια ομάδα δημιούργησε δύο τύπους AuNP διαφορετικού μεγέθους και φόρτισης για να ερευνήσει περαιτέρω τον ρόλο των LEE στη ραδιοευαισθητοποίηση [58]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα AuNP με υψηλότερη πυκνότητα φόρτισης και μικρότερο μέγεθος ήταν πιο αποτελεσματικά στην πρόκληση βλάβης στο DNA μέσω LEE, υποδηλώνοντας ότι η ικανότητα των LEE να αλληλεπιδρούν με το DNA εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των AuNP.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι:

- Τα ηλεκτρόνια χαμηλής ενέργειας (LEE) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ραδιοευαισθητοποίηση με AuNPs.
- Ο σχηματισμός παροδικών αρνητικών ιόντων από LEE μπορεί να αποδυναμώσει τους δεσμούς DNA και να το ευαισθητοποιήσει σε βλάβες.
- Η ικανότητα των LEE να αλληλεπιδρούν με το DNA εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των AuNP, όπως το μέγεθος και η φόρτιση.

Σε αυτή τη μελέτη, τα σύμπλοκα DNA-AuNP παρασκευάστηκαν με θετικά φορτισμένα AuNP 5 nm ή αρνητικά φορτισμένα AuNP 15 nm και εξετάστηκε η βλάβη του DNA

που προκλήθηκε από ηλεκτρόνια 10 eV. Διαπιστώθηκε ότι η στενή δέσμευση των μικρών, θετικών AuNPs με τις ομάδες PO4 του DNA οδήγησε σε σημαντική βλάβη, επιτυγχάνοντας παράγοντα ενίσχυσης 4,5 σε αναλογία 1:1 DNA:AuNPs. Από την άλλη πλευρά, τα μεγάλα, αρνητικά AuNP έδειξαν πολύ πιο αδύναμη και πιο τυχαία σύνδεση με το DNA, με αποτέλεσμα σημαντικά χαμηλότερο βαθμό ραδιοευαισθητοποίησης σε σύγκριση με τα μικρότερα AuNP. Με βάση αυτά τα ευρήματα, μικρά AuNP που είναι ικανά για πυρηνικό εντοπισμό και στενή ηλεκτροστατική δέσμευση στο DNA συνιστώνται για να καταστεί δυνατή η πλήρης εκμετάλλευση της χημικής ενίσχυσης.

Παραγωγή ριζών που καταλύεται από το AuNP

Σε αντίθεση με την παραδοσιακή άποψη που θεωρούσε τα AuNPs χημικά αδρανή, ολοένα και περισσότερες μελέτες αποκαλύπτουν την ηλεκτρονική τους δραστηριότητα και την ικανότητά τους να καταλύουν χημικές αντιδράσεις [59-62].

Ιδιαίτερα, μικρά σωματίδια (κάτω από 5 nm) με μεγάλο εμβαδόν επιφάνειας έχουν δείξει υψηλή καταλυτική δραστηριότητα. Ο μηχανισμός βασίζεται στην μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω του AuNP από ομάδες δότη στην επιφάνεια προς το οξυγόνο, οδηγώντας στη δημιουργία ριζών υπεροξειδίου [63,64].

Αυτά τα ευρήματα αμφισβητούν την παθητική ερμηνεία των AuNPs και ανοίγουν νέες δυνατότητες για την αξιοποίησή τους σε διάφορες εφαρμογές, όπως η καταλυτική επεξεργασία, η ανίχνευση βιομορίων και η βιοϊατρική.

Διαπιστώνεται λοιπόν ότι:

- Η επιφάνεια των AuNPs παρουσιάζει ηλεκτρονική δραστηριότητα και καταλυτική ικανότητα.
- Μικρά σωματίδια με μεγάλο εμβαδόν επιφάνειας είναι ιδιαίτερα ενεργά.
- Ο μηχανισμός κατάλυσης βασίζεται στη μεταφορά ηλεκτρονίων και στη δημιουργία ριζών υπεροξειδίου.
- Η ηλεκτρονική δραστηριότητα των AuNPs ανοίγει νέες προοπτικές για εφαρμογές σε διάφορους τομείς.

Οι μοναδικές καταλυτικές ιδιότητες των AuNPs αποδίδονται στο μικρό μέγεθος και την υψηλή καμπυλότητα των νανοσωματιδίων που διαταράσσουν την εξαιρετικά οργανωμένη κρυσταλλική δομή του όγκου Au. Η αλλαγή στην ηλεκτρονική διαμόρφωση των επιφανειακών ατόμων επιτρέπει την παραγωγή ριζών στην αντιδραστική επιφάνεια των AuNPs [64]. Η καταλυτική δραστηριότητα της επιφάνειας AuNP έχει επίσης αποδειχθεί σε κυτταρικά συστήματα. Για παράδειγμα, οι Ito et al. έδειξαν ότι τα κιτρικά AuNP 15 nm ενισχύουν τις κυτταροτοξικές επιδράσεις του 5'-αμινολεβουλινικού οξέος (5'-ALA), ενός προδρόμου της αίμης (μίας χημικής ένωση αποτελούμενης από ένα ιόν σιδήρου δεσμευμένο στο κέντρο ενός ετεροκυκλικού πορφυρινικού δακτυλίου) που χρησιμοποιείται συνήθως στη φωτοδυναμική θεραπεία, ενισχύοντας την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) [65, 77]. Ο συνδυασμός 5'-ALA και AuNPs καταλύει τον σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου και υδροξυλίου σε μια διαδικασία δύο σταδίων που περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση του 5'-ALA με την επιφάνεια του AuNP που ακολουθείται από δέσμευση μοριακού οξυγόνου για τη δημιουργία ROS. Εκτός από αυτή τη μελέτη, ένας αριθμός αναφορών έχει δείξει ενισχυμένη παραγωγή ROS in vitro, απουσία ακτινοβολίας [66-70].

Αναδυόμενες μέθοδοι ακτινοθεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού

Βραχυθεραπεία με GNRT: Πλεονεκτήματα και προκλήσεις

Η υψηλή ραδιοευαισθητοποίηση των GNPs σε χαμηλές ενέργειες έχει οδηγήσει στην εξερεύνηση της βραχυθεραπείας με GNRT (Gold Nanoparticle Radiotherapy) ως κλινικά εφικτή προσέγγιση για την αντιμετώπιση καρκίνου.

Πλεονεκτήματα: [74]

- **Αυξημένη αποτελεσματικότητα:** Τα GNPs μπορούν να ενισχύσουν σημαντικά την τοπική δόση ακτινοβολίας στους όγκους, οδηγώντας σε βελτιωμένα αποτελέσματα θεραπείας.
- **Χαμηλότερες παρενέργειες:** Η στοχευμένη φύση της βραχυθεραπείας με GNRT μειώνει την έκθεση υγιών ιστών σε ακτινοβολία, περιορίζοντας τις παρενέργειες.

Προκλήσεις: [75]

- **Διατήρηση των GNPs στους όγκους:** Η διασφάλιση ότι τα GNPs παραμένουν συγκεντρωμένα στους καρκινικούς ιστούς για παρατεταμένες περιόδους αποτελεί βασική πρόκληση. Απαιτείται έρευνα για την κατανόηση της φαρμακοκινητικής των GNPs σε διάφορα μεγέθη και συζεύξεις.

- **Χορήγηση:** Η βραχυθεραπεία χαμηλής δόσης (LDR) με σπόρους GNPs απαιτεί χορήγηση για εβδομάδες. Η βραχυθεραπεία υψηλότερου ρυθμού δόσης, όπως η μικροσκοπική ηλεκτρονική πηγή ακτίνων X 50 kVp, μπορεί να αποτελεί εναλλακτική λύση.

- **Επιφανειακοί όγκοι:** Η βραχυθεραπεία με GNRT είναι ιδανικά κατάλληλη για επιφανειακούς όγκους, λόγω της χαμηλής διείσδυσης των ακτίνων X χαμηλής ενέργειας.

Η βραχυθεραπεία με GNRT προσφέρει πολλά υποσχόμενα οφέλη για την θεραπεία καρκίνου, με βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και μειωμένες παρενέργειες. Η έρευνα εστιάζει στην αντιμετώπιση προκλήσεων όπως η διατήρηση των GNPs στους όγκους και η ανάπτυξη βέλτιστων πρωτοκόλλων χορήγησης. Η βραχυθεραπεία με GNRT αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση επιφανειακών όγκων [76].

Τα GNP ως παράγοντες αγγειακής διαταραχής του όγκου

Εκτός από τις παραδοσιακές θεραπείες καρκίνου, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία, μια νέα προσέγγιση έχει προταθεί από την Berbeco και τους συνεργάτες της. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη χρήση Χρυσών Νανοσωματιδίων (GNPs) ως παραγόντων αγγειακής διαταραχής όγκου (VDAs) σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία ή ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης (EBRT) με ακτίνες X 6 MV.

Η ιδέα πίσω από τα VDA, που εισηγήθηκε αρχικά ο Denekamp, είναι η στοχευμένη καταστροφή των εγκατεστημένων αιμοφόρων αγγείων του όγκου. Αυτό επιτυγχάνεται με την εναπόθεση GNPs στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα που επενδύουν τα τοιχώματα των αγγείων, σε επαρκώς υψηλές συγκεντρώσεις. Η συγκέντρωση αυτή

προκαλεί τοπική ενίσχυση της ακτινοβολίας, οδηγώντας στην καταστροφή των αγγείων και την αποκοπή της παροχής αίματος στον όγκο.

Προκλινικές μελέτες έχουν ήδη δείξει την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης, με συγκεντρώσεις GNPs 7 και 18 mg/g να επιτυγχάνουν σημαντικό αποτέλεσμα μέσω παθητικής στόχευσης.

Προκύπτει λοιπόν ότι:

- Η χρήση GNPs ως VDA αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο θεραπείας καρκίνου.
- Τα GNPs στοχεύουν τα αιμοφόρα αγγεία του όγκου, αποκόπτοντας την παροχή αίματος και καταστρέφοντάς τον.
- Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία ή EBRT.
- Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Τεχνολογία RAID (RT application with in situ dose painting): Βελτίωση της ακτινοθεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού

Η τρέχουσα τεχνολογία ακτινοθεραπείας (RT) χρησιμοποιεί βιοϋλικά για να διασφαλίσει την ακρίβεια της θεραπείας. Μια νέα προσέγγιση, η τεχνολογία RAID, προτείνει την ενίσχυση αυτών των βιοϋλικών με νανοσωματίδια χρυσού (GNPs) για να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Πώς λειτουργεί: [72]

1. **Φόρτωση GNP:** Τα βιοϋλικά RT, όπως οι διαχωριστές βραχυθεραπείας, επικαλύπτονται με μεμβράνες που περιέχουν GNPs.
2. **Απελευθέρωση GNP:** Μετά την εμφύτευση, η μεμβράνη αποικοδομείται, απελευθερώνοντας τα GNP στον υποόγκο του όγκου.

3. **Ενίσχυση της ακτινοβολίας:** Τα GNPs αυξάνουν την ευαισθησία του όγκου στην ακτινοβολία, επιτυγχάνοντας στοχευμένη καταστροφή του καρκινικού ιστού.

4. **Ελεγχόμενη απελευθέρωση:** Το μέγεθος, η συγκέντρωση και η θέση των GNPs μπορούν να προσαρμοστούν για να ελέγξουν την απελευθέρωση και τη βιοκατανομή τους στον όγκο.

Πλεονεκτήματα: [73]

- Αυξημένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας
- Βελτιωμένη στοχευμένη θεραπεία
- Μειωμένη τοξικότητα στους υγιείς ιστούς
- Συνεχής ραδιοευαισθητοποίηση του όγκου

Εφαρμογές: [72]

Η τεχνολογία RAID μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως καρκίνος του προστάτη, του μαστού και του εγκεφάλου.

Η τεχνολογία RAID αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη νέα προσέγγιση για την ακτινοθεραπεία, προσφέροντας βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και μειωμένες παρενέργειες.

Νέα θεραπεία για την υγρή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) με νανοσωματίδια χρυσού (GNPs) και ακτινοθεραπεία (RT)

Η υγρή AMD είναι η κύρια αιτία τύφλωσης στους ηλικιωμένους. Ορισμένες θεραπείες, όπως η φωτοδυναμική θεραπεία και η αντι-αγγειογενετική φαρμακοθεραπεία, χρησιμοποιούνται ήδη, αλλά μπορεί να έχουν παρενέργειες και να απαιτούν επαναλαμβανόμενες θεραπείες [76].

Μια νέα προσέγγιση, η οποία συνδυάζει GNPs και RT, δείχνει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Τα GNPs μπορούν να στοχευθούν ειδικά στα νεοαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της AMD. Η RT με GNPs μπορεί να καταστρέψει αυτά τα κύτταρα πιο αποτελεσματικά από ό,τι η RT μόνη της.

Πλεονεκτήματα της χρήσης GNPs με RT: [74]

- Στοχευμένη θεραπεία, μειώνοντας τις παρενέργειες στους υγιείς ιστούς
- Αποτελεσματικότερη καταστροφή των νεοαγγειακών κυττάρων
- Μία μόνο θεραπεία μπορεί να είναι αρκετή

Η θεωρητική μελέτη των Ngwa et al. έδειξε ότι η RT με GNPs θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά τη θεραπεία της νεοαγγειακής AMD [75].

Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα σε κλινικές δοκιμές.

Συμπεράσματα και Μελλοντικές προοπτικές της θεραπείας με νανοσωματίδια χρυσού και ακτινοθεραπείας (GNRT)

Η GNRT δείχνει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη θεραπεία του καρκίνου, αλλά απαιτείται ακόμα σημαντική έρευνα πριν από την κλινική εφαρμογή.

Απαιτούμενες εργασίες:

- Περισσότερες μελέτες **in vivo** με ακτινοβολία kV και MV.
- Ανάπτυξη προηγμένων μεθόδων απεικόνισης GNP, όπως η απεικόνιση φθορισμού ακτίνων X άκρης L.
- Δημιουργία λογισμικού προγραμματισμού θεραπείας για GNRT.
- Μελέτη της συμπεριφοράς των GNP στο μικροπεριβάλλον του όγκου.
- Έρευνα για GNRT με θεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων και θεραπεία με πρωτόνια.
- Ανάπτυξη GNRT με υπερθερμία και χημειοευαισθητοποίηση.

Σημαντικά σημεία:

- Η απεικόνιση GNP μπορεί να βελτιώσει τον σχεδιασμό της θεραπείας GNRT.
- Οι προσομοιώσεις Monte Carlo μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση των μηχανισμών της GNRT.
- Η βελτιστοποίηση του μεγέθους, του σχήματος και της χημείας της επιφάνειας των GNP μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα.
- Η GNRT με θεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων και θεραπεία με πρωτόνια δείχνει ελπιδοφόρα αποτελέσματα.

Η GNRT έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει σημαντικά τη θεραπεία του καρκίνου. Η συνεχής έρευνα είναι απαραίτητη για την υλοποίηση αυτής της δυνατότητας στην κλινική πράξη.

Πίνακας συντμήσεων

AMD : Age-related Macular Degeneration : Ηλικιακή Εκφύλιση της Ωχράς Κηλίδας

AuNP : Gold Nanoparticle : Νανοσωματίδιο Χρυσού

DNA : Deoxyribonucleic Acid : Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ

EBRT : External Beam Radiotherapy : Ακτινοθεραπεία Εξωτερικής Δέσμης

EPR : Enhanced Permeability and Retention : Ενισχυμένη Διαπερατότητα και Κατακράτηση

GNP : Gold Nanoparticles : Νανοσωματίδια Χρυσού

GNRT : Gold Nanoparticle Radiotherapy : Ακτινοθεραπεία με Νανοσωματίδια Χρυσού

IGRT : Image-Guided Radiotherapy : Ακτινοθεραπεία Καθοδηγούμενη από Εικόνα

IMRT : Intensity-Modulated Radiotherapy : Ακτινοθεραπεία με Διαμόρφωση Έντασης

kV : Kilovoltage : Κιλοβόλτ

LEM : Local Effect Model : Μοντέλο Τοπικού Αποτελέσματος

LET : Linear Energy Transfer : Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας

MV : Megavoltage : Μεγαβόλτ

RAID : RT Application with In Situ Dose Painting : Εφαρμογή RT με Ενσωματωμένη Απεικόνιση Δόσης

ROS : Reactive Oxygen Species : Αντιδραστικά Είδη Οξυγόνου

RT : Radiotherapy : Ακτινοθεραπεία

SOBP : Spread-Out Bragg Peak : Εκτεταμένη Κορυφή Bragg

SPR : Surface Plasmon Resonance : Συντονισμός Επιφανειακών Πλασμονίων

Βιβλιογραφία

1. Li, W. B., Stangl, S., Klapproth, A., Shevtsov, M., Hernandez, A., Kimm, M. A., ... & Multhoff, G. (2021). Application of High-Z Gold Nanoparticles in Targeted Cancer Radiotherapy—Pharmacokinetic Modeling, Monte Carlo Simulation and Radiobiological Effect Modeling. Cancers, 13(21), 5370.
2. Nosrati, H., Seidi, F., Hosseinmirzaei, A., Mousazadeh, N., Mohammadi, A., Ghaffarlou, M., ... & Sharafi, A. (2022). Prodrug polymeric nanoconjugates encapsulating gold nanoparticles for enhanced X-Ray radiation therapy in breast cancer. Advanced healthcare materials, 11(3), 2102321.
3. Hu, X., Zhang, Y., Ding, T., Liu, J., & Zhao, H. (2020). Multifunctional gold nanoparticles: a novel nanomaterial for various medical applications and biological activities. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8, 990.
4. López-Valverde, J. A., Jiménez-Ortega, E., & Leal, A. (2022). Clinical feasibility study of gold nanoparticles as theragnostic agents for precision radiotherapy. Biomedicines, 10(5), 1214.
5. Alhussan, A., Bozdoğan, E. P. D., & Chithrani, D. B. (2021). Combining gold nanoparticles with other radiosensitizing agents for unlocking the full potential of cancer radiotherapy. Pharmaceutics, 13(4), 442.
6. Bromma, K., & Chithrani, D. B. (2020). Advances in gold nanoparticle-based combined cancer therapy. Nanomaterials, 10(9), 1671.
7. Ding, Y., Sun, Z., Tong, Z., Zhang, S., Min, J., Xu, Q., ... & Wang, W. (2020). Tumor microenvironment-responsive multifunctional peptide coated ultrasmall gold nanoparticles and their application in cancer radiotherapy. Theranostics, 10(12), 5195.
8. Vlastou, E., Diamantopoulos, S., & Efstathopoulos, E. P. (2020). Monte Carlo studies in Gold Nanoparticles enhanced radiotherapy: The impact of modelled parameters in dose enhancement. Physica Medica, 80, 57-64.
9. Torrisi, L., Restuccia, N., & Torrisi, A. (2019). Study of gold nanoparticles for mammography diagnostic and radiotherapy improvements. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 24(5), 450-457.
10. Chow, J. C., & Santiago, C. A. (2023). DNA Damage of Iron-Gold Nanoparticle Heterojunction Irradiated by kV Photon Beams: A Monte Carlo Study. Applied Sciences, 13(15), 8942.

11. Han, O., Bromma, K., Palmerley, N., Bido, A. T., Monica, M., Alhussan, A., ... & Chithrani, D. B. (2022). Nanotechnology driven cancer chemoradiation: exploiting the full potential of radiotherapy with a unique combination of gold nanoparticles and bleomycin. Pharmaceutics, 14(2), 233.
12. Bansal, S. A., Kumar, V., Karimi, J., Singh, A. P., & Kumar, S. (2020). Role of gold nanoparticles in advanced biomedical applications. Nanoscale Advances, 2(9), 3764-3787.
13. Vines, J. B., Yoon, J. H., Ryu, N. E., Lim, D. J., & Park, H. (2019). Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy. Frontiers in chemistry, 7, 167.
14. Luo, D., Wang, X., Zeng, S., Ramamurthy, G., Burda, C., & Basilion, J. P. (2019). Prostate-specific membrane antigen targeted gold nanoparticles for prostate cancer radiotherapy: does size matter for targeted particles?. Chemical science, 10(35), 8119-8128.
15. Luo, D., Wang, X., Burda, C., & Basilion, J. P. (2021). Recent development of gold nanoparticles as contrast agents for cancer diagnosis. Cancers, 13(8), 1825.
16. D'Acunto, M., Cioni, P., Gabellieri, E., & Presciuttini, G. (2021). Exploiting gold nanoparticles for diagnosis and cancer treatments. Nanotechnology, 32(19), 192001.
17. Ali, M. R., Wu, Y., & El-Sayed, M. A. (2019). Gold-nanoparticle-assisted plasmonic photothermal therapy advances toward clinical application. The Journal of Physical Chemistry C, 123(25), 15375-15393.
18. Aminabad, N. S., Farshbaf, M., & Akbarzadeh, A. (2019). Recent advances of gold nanoparticles in biomedical applications: state of the art. Cell biochemistry and biophysics, 77, 123-137.
19. Zhang, J., Mou, L., & Jiang, X. (2020). Surface chemistry of gold nanoparticles for health-related applications. Chemical Science, 11(4), 923-936.
20. Bailly, A. L., Correard, F., Popov, A., Tselikov, G., Chaspoul, F., Appay, R., ... & Esteve, M. A. (2019). In vivo evaluation of safety, biodistribution and pharmacokinetics of laser-synthesized gold nanoparticles. Scientific reports, 9(1), 12890.
21. Sadhu, P. K., Rajput, A., Seth, A. K., Dash, D. K., Shah, N. V., Kumari, M., & Patel, S. (2020). A Combined Approach of Gold Nanoparticles with Cannabinoids for the Treatment of Cancer-A Review. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)

22. Surdutovich E, Yakubovich AV, Solov'yov AV. Biodamage via shock waves initiated by irradiation with ions. Sci Rep. 2013;3:1289. doi:10.1038/srep01289.
23. Surdutovich E, Solov'yov AV. Shock wave initiated by an ion passing through liquid water. Phys Rev E. 2010;82(5):051915. doi:10.1103/PhysRevE.82.051915.
24. Surdutovich E, Solov'yov AV. Multiscale approach to the physics of radiation damage with ions. Eur Phys J D. 2014;68(11):353. doi:10.1140/epjd/e2014-50004-0.
25. Taggart LE, McMahon SJ, Currell FJ, Prise KM, Butterworth KT. The role of mitochondrial function in gold nanoparticle mediated radiosensitisation. Cancer Nanotechnol. 2014;5(1):5.
26. Detappe A, Tsiamas P, Ngwa W, Zygmanski P, Makrigiorgos M, Berbeco R. The effect of flattening filter free delivery on endothelial dose enhancement with gold nanoparticles. Med. Phys. 2013;40(3):031706. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Tsiamas P, Liu B, Cifter F, et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement. Phys. Med. Biol. 2013;58(3):451–464. [PubMed] [Google Scholar]
28. Berbeco RI, Korideck H, Ngwa W, et al. DNA damage enhancement from gold nanoparticles for clinical MV photon beams. Radiat. Res. 2012;178(6):604–608. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] •• Provides experimental evidence of gold nanoparticle enhancement for different clinical MV photon beams. It is also the first experimental evidence of radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate I125 brachytherapy.
29. Ngwa W, Korideck H, Kassis AI, et al. In vitro radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate gamma irradiation with I-125 brachytherapy seeds. Nanomedicine. 2013;9(1):25–27. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;65(4):1087–1096. [PubMed] [Google Scholar]

31. Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. Nat. Rev. Cancer. 2011;11(4):239–253. [PubMed] [Google Scholar]
32. Barnett GC, West CM, Dunning AM, et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. Nat. Rev. Cancer. 2009;9(2):134–142. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer. 2007;110(7):1417–1428. [PubMed] [Google Scholar]
34. Herold DM, Das IJ, Stobbe CC, Iyer RV, Chapman JD. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. Int. J. Radiat. Biol. 2000;76(10):1357–1364. [PubMed] [Google Scholar]
35. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. Phys. Med. Biol. 2004;49(18):N309–N315. [PubMed] [Google Scholar] • Highlights the pioneering in vivo evidence of gold nanoparticle-aided radiotherapy.
36. Cheung JY, Tang FH. The calculation of dose enhancement close to platinum implants for skull radiography. Health Phys. 2007;93(4):267–272. [PubMed] [Google Scholar]
37. Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria MA, et al. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010;393(4):649–655. [PubMed] [Google Scholar]
38. Mukherjee P, Bhattacharya R, Wang P, et al. Antiangiogenic properties of gold nanoparticles. Clin. Cancer Res. 2005;11(9):3530–3534. [PubMed] [Google Scholar]
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):10644–10654. [PubMed] [Google Scholar]
40. Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. Small. 2005;1(3):325–327. [PubMed] [Google Scholar]

41. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. Nano Lett. 2009;9(5):1909–1915. [PubMed] [Google Scholar]
42. Decuzzi P, Pasqualini R, Arap W, Ferrari M. Intravascular delivery of particulate systems: does geometry really matter? Pharm. Res. 2009;26(1):235–243. [PubMed] [Google Scholar]
43. Decuzzi P, Ferrari M. The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions. Biomaterials. 2006;27(30):5307–5314. [PubMed] [Google Scholar]
44. Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. Radiat. Res. 2010;173(6):719–728. [PubMed] [Google Scholar]
45. Zhang XD, Wu D, Shen X, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. Biomaterials. 2012;33(27):6408–6419. [PubMed] [Google Scholar]
46. Champion JA, Katare YK, Mitragotri S. Making polymeric micro- and nanoparticles of complex shapes. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2007;104(29):11901–11904. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Geng Y, Dalhaimer P, Cai S, et al. Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. Nat. Nanotechnol. 2007;2(4):249–255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
48. Nishiyama N. Nanomedicine: nanocarriers shape up for long life. Nat. Nanotechnol. 2007;2(4):203–204. [PubMed] [Google Scholar]
49. Champion JA, Katare YK, Mitragotri S. Particle shape: a new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers. J. Control. release. 2007;121(1–2):3–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Tan J, Shah S, Thomas A, Ou-Yang HD, Liu Y. The influence of size, shape and vessel geometry on nanoparticle distribution. Microfluid. Nanofluidics. 2013;14(1–2):77–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Wong C, Stylianopoulos T, Cui J, et al. Multistage nanoparticle delivery system for deep penetration into tumor tissue. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011;108(6):2426–2431. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. The time scale in radibiology, in: J. Boag (Ed.), 12th Failla Memorial Lecture, Academic Press, New York 1975, pp. 9–29.

53. D.F. Regulla, L.B. Hieber, M. Seidenbusch, Physical and biological interface dose effects in tissue due to X-ray-induced release of secondary radiation from metallic gold surfaces, Radiat. Res. 150 (1998) 92–100.
54. D.M. Herold, I.J. Das, C.C. Stobbe, R.V. Iyer, J.D. Chapman, Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement, Int. J. Radiat. Biol. 76 (2000) 1357–1364.
55. J.D. Carter, N.N. Cheng, Y.Q. Qu, G.D. Suarez, T. Guo, Nanoscale energy deposition by X-ray absorbing nanostructures, J. Phys. Chem. B 111 (2007) 11622–11625.
56. Y. Zheng, D.J. Hunting, P. Ayotte, L. Sanche, Radiosensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons, Radiat. Res. 169 (2008) 19–27.
57. Y. Zheng, P. Cloutier, D.J. Hunting, L. Sanche, Radiosensitization by gold nanoparticles: comparison of DNA damage induced by low and high-energy electrons, J. Biomed. Nanotechnol. 4 (2008) 469–473.
58. X.B. Yao, C.N. Huang, X.P. Chen, Y. Zheng, L. Sanche, Chemical radiosensitivity of DNA induced by gold nanoparticles, J. Biomed. Nanotechnol. 11 (2015) 478–485.
59. Y. Mikami, A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. Garcia, Catalytic activity of unsupported gold nanoparticles, Catal. Sci. Technol. 3 (2013) 58–69.
60. P. Ionita, B.C. Gilbert, V. Chechik, Radical mechanism of a place-exchange reaction of Au nanoparticles, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 44 (2005) 3720–3722.
61. P. Ionita, M. Conte, B.C. Gilbert, V. Chechik, Gold nanoparticle-initiated free radical oxidations and halogen abstractions, Org. Biomol. Chem. 5 (2007) 3504–3509.
62. Z. Zhang, A. Berg, H. Levanon, R.W. Fessenden, D. Meisel, On the interactions of free radicals with gold nanoparticles, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 7959–7963.
63. B. Hvolbaek, T.V.W. Janssens, B.S. Clausen, H. Falsig, C.H. Christensen, J.K. Norskov, Catalytic activity of Au nanoparticles, Nano Today 2 (2007) 14–18.
64. A. Nel, T. Xia, L. Madler, N. Li, Toxic potential of materials at the nanolevel, Science 311 (2006) 622–627.

65. S. Ito, N. Miyoshi, W.G. Degraff, K. Nagashima, L.J. Kirschenbaum, P. Riesz, Enhancement of 5-aminolevulinic acid-induced oxidative stress on two cancer cell lines by gold nanoparticles, Free Radic. Res. 43 (2009) 1214–1224.
66. Y. Pan, A. Leifert, D. Ruau, S. Neuss, J. Bornemann, G. Schmid, W. Brandau, U. Simon, W. Jahnen-Dechent, Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage, Small 5 (2009) 2067–2076.
67. R. Wahab, S. Dwivedi, F. Khan, Y.K. Mishra, I.H. Hwang, H.S. Shin, J. Musarrat, A.A. Al-Khedhairy, Statistical analysis of gold nanoparticle-induced oxidative stress and apoptosis in myoblast (C2C12) cells, Colloids Surf. B: Biointerfaces 123 (2014) 664–672.
68. A. Chompoosor, K. Saha, P.S. Ghosh, D.J. Macarthy, O.R. Miranda, Z.J. Zhu, K.F. Arcaro, V.M. Rotello, The role of surface functionality on acute cytotoxicity, ROS generation and DNA damage by cationic gold nanoparticles, Small 6 (2010) 2246–2249.
69. Y. Tang, Y.F. Shen, L.B. Huang, G.J. Lv, C.H. Lei, X.Y. Fan, F.X. Lin, Y.X. Zhang, L.H. Wu, Y.J. Yang, In vitro cytotoxicity of gold nanorods in A549 cells, Environ. Toxicol. Pharmacol. 39 (2015) 871–878.
70. D. Mateo, P. Morales, A. Avalos, A.I. Haza, Oxidative stress contributes to gold nanoparticle-induced cytotoxicity in human tumor cells, Toxicol. Mech. Methods 24 (2014) 161–172.
71. M. Misawa, J. Takahashi, Generation of reactive oxygen species induced by gold nanoparticles under X-ray and UV irradiations, Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 7 (2011) 604–614. [82] N.N. Cheng, Z. Starkewolf, R.A. Davidson, A. Sharmah, C. Lee, J. Lien, T. Guo, Chemical enhancement by nanomaterials under X-ray irradiation, J. Am. Chem. Soc. 134 (2012) 1950–1953.
72. Cho SH, Jones BL, Krishnan S. The dosimetric feasibility of gold nanoparticle-aided radiation therapy (GNRT) via brachytherapy using low-energy gamma-/x-ray sources. Phys. Med. Biol. 2009;54(16):4889–4905. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
73. Roeske JC, Nunez L, Hoggarth M, Labay E, Weichselbaum RR. Characterization of the theorectical radiation dose enhancement from nanoparticles. Technol. Cancer Res. Treat. 2007;6(5):395–401. [PubMed] [Google Scholar]

74. Takeda A, Baffi JZ, Kleinman ME, et al. CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. Nature. 2009;460(7252):225–230. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
75. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull. World Health Organ. 2004;82(11):844–851. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
76. The Global Economic Cost of Visual Impairment. London, UK: AMD Alliance International; 2010. [Google Scholar]
77. Ogun AS, Joy NV, Valentine M. Biochemistry, Heme Synthesis. 2023 May 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30726014. [PubMed]