

مجله سنجش و ایمنی پرتو، جلد ۱۱، شماره ۴، زمستان (ویژه نامه) ۱۴۰۱، صفحه ۹۳-۹۶
ششمین کنفرانس سنجش و ایمنی پرتوهای یون ساز و غیر یون ساز (مرداد ماه ۱۴۰۰)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۷/۱۵، تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

نقش تزریق نانوذرات طلا در تقویت درمان تومور سینه

سیده نسرین حسینی مطلق^{*}، فاطمه حبیبی و جهانگیر بیات

گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، فارس، ایران.
^{*}فارس، شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه فیزیک، کدپستی: ۷۱۸۵۷-۵۱۹۵۳.
پست الکترونیکی: nasrin_hosini@yahoo.com

چکیده

در این تحقیق، افزایش دز سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم با افزودن نانوذرات طلا به تومور انجام می‌شود. نانوذرات طلا به دلیل زیست‌سازگاری و سمیت پایین در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. نتایج مطالعات در این زمینه نشان‌دهنده افزایش دز تابش تومور با نانوذرات طلا است.

کلیدواژگان: پروتون، سینه، درمان، طلا، نانوذرات.

۱. مقدمه

عدد اتمی مؤثر طبق فرمول مورتی^۱، [۳] به شکل زیر پیش‌بینی شده است.

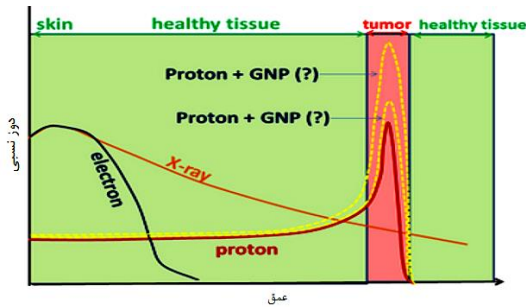
$$Z_{\text{eff}} = \sqrt[2.94]{f_1 Z_1^{2.94} + f_2 Z_2^{2.94} + f_3 Z_3^{2.94} + \dots}$$

نانوذرات طلا به دلیل توانایی شان در بهبود روش‌های درمانی موجود و توسعه روش‌های درمانی جدید همچنان مورد بررسی قرار می‌گیرند.

این مقاله بر روی امکان استفاده از نانوذرات طلا در ماموگرافی، هم برای تشخیص بهتر و هم رادیوتراپی، انجام می‌گیرد و نتایج ارائه و مورد بحث قرار می‌گیرد. ما از نظر کمی میزان افزایش دز به تومور غنی شده با نانوذرات طلا را با توجه

نانوذرات طلا (Au-NPs) می‌توانند برای افزایش کنتراست تصاویر زیست‌پزشکی و وضوح مکانی آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. به‌طور خاص، از این نانوذرات انتظار می‌رود که در ماموگرافی برای مشاهده گره‌های توموری پستانداران استفاده شوند. حضور طلا، که به‌طور یکنواخت در محل تومور سینه توزیع می‌شود، عدد اتمی مؤثر Z_{eff} بافت را افزایش می‌دهد و اجازه می‌دهد تا کنتراست را به‌طور چشمگیری افزایش دهد زیرا سطح مقطع اثر فوتوالکتریک σ_p ، به‌شدت وابسته به عدد اتمی است و با رابطه $\sigma_p = \text{constant} \frac{Z_{\text{eff}}^n}{E^3}$ مشخص می‌شود [۱-۲]، که در آن E انرژی فوتون است و اندیس n مقداری است که بین ۴ و ۵ متغیر است.

بالا، افزایش یابد. با افزایش جذب فوتوالکترون درون تومور تحت تابش، دز تومور به صورت گزینشی زیاد می‌شود.



شکل (۱): نمودار دز نسبی برحسب عمق بافت برای پروتون، الکترون و اشعه‌ی ایکس.

نانوذرات مورد استفاده در پزشکی به دو گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند. گروه اول ذراتی که حاوی مولکول‌های آلی به‌عنوان ماده‌ی اصلی ساختمانی هستند و گروه دوم که معمولاً دارای فلزات و عناصر معدنی به‌عنوان هسته‌ی مرکزی می‌باشند [۹-۱۰]. معمولاً از نانوذرات فلزی (به‌عنوان مثال نانوذرات طلا) به‌خاطر سازگاری با سیستم بیولوژیکی و کم بودن سمیت آن، همزمان با ذره‌درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود [۱۱].

۲. روش انجام تحقیق

این نانوذرات با استفاده از روش از بالا به پایین می‌توانند در آب تولید شوند، باید اندازه‌ای به بزرگی ۱۰-۲۰ نانومتر داشته باشند و برای جلوگیری از انعقاد آنها در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. تحت نظارت اشعه ایکس تشخیصی، محلول حاوی نانوذرات می‌تواند به صورت محلی در داخل تومور تزریق شود و از تزریق در بافت‌های سالم جلوگیری شود. غلظت‌هایی که قابل استفاده هستند باید از مرتبه ۱۰ میلی گرم در میلی‌لیتر یا بالاتر باشد. دز آزاد شده توسط پرتودرمانی با استفاده از اشعه X و تابش‌های یونیزاسیون دیگر می‌تواند برای افزایش ضریب تضعیف جرمی یا توان توقف ذرات در بافت‌های حاوی

به بافت‌های سالم نزدیک ارزیابی می‌کنیم. دریافت شده است که نسبت به پرتوهای ایکس این دز می‌تواند به دو برابر یا بیشتر افزایش یابد.

دستیابی به نانوذرات طلا ساده است و می‌تواند با روش‌های شیمیایی مختلف مورد استفاده قرار گیرند آن‌ها پایدار، غیرسمی، غیرایمونوژنیک بوده و دارای نفوذپذیری و اثرات دوباره احیا شدن بالا در سلول‌های توموری هستند. بنابراین امکان استفاده از این موارد برای تومورهای طبقه‌بندی شده سینه جهت درمان بهتر با رادیوتراپی به‌عنوان یک روش ممکن برای از بین بردن تومور ارائه شده است [۴-۵].

متأسفانه این باریکه‌ها توانایی تشخیص سلول‌های سرطانی از سلول‌های سالم را ندارند. بنابراین بافت سالم نیز ممکن است در اثر رادیوتراپی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی، آسیب ببیند. لذا اضافه نمودن یک عنصر فعال‌ساز فوتونی در ناحیه‌ی تومور، می‌تواند انتخاب این ناحیه را در مقابل رادیوتراپی با انرژی مناسب، افزایش داده و موجب از بین رفتن سلول‌های سرطانی و تا حد امکان، حفظ سلول‌های سالم شود. در درمان سرطان به‌صورت هدفمند، از مواد دارویی که بتوانند در سلول‌های سرطانی بهتر نفوذ کنند، برای تشخیص و درمان استفاده می‌شود [۶-۷]. بدین منظور از نانوذرات طلا به‌عنوان یک عنصر فعال فوتونی همزمان با رادیوتراپی استفاده می‌شود.

نانوذرات طلا، حساس‌کننده‌های پرتویی امیدوارکننده‌ای هستند که توانایی تقویت رادیوتراپی را دارند. نمودار دز نسبی برحسب عمق بافت برای پروتون، الکترون و اشعه ایکس به‌ترتیب با رنگ‌های قرمز، آبی و نارنجی در شکل ۱ نشان داده شده است. مطابق شکل ۱، انرژی پروتون به‌گونه‌ای انتخاب شد که قله‌ی براگ با بافت تومور درهم آمیخته شود [۸].

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، رادیوتراپی با آمیختن نانوذرات (انباشت نانوذرات درون تومور) باعث می‌شود که فوتوالکترون درون تومور، به علت وجود ذرات با عدد اتمی

نانوذرات طلا افزایش یابد. به‌منظور بهبود پایداری آن‌ها در محلول‌های بیولوژیکی، نانوذرات طلا را می‌توان با پپتیدهای پلی اتیلن گلیکول (PEG) ترکیب کرد. علاوه‌براین، نانوذرات طلا می‌توانند با گروه‌های مختلف (آمین، کربوکسیل، پپتید، DNA، RNA، آنتی‌بادی) عملیاتی شوند و قادر به انجام اقدامات خاصی، از قبیل چسبندگی به غشای سلولی، RNA حامل، و هدف قرار دادن سلول‌های سرطان و سایر موارد باشند. در تصاویرماموگرافی ناشی از اشعه ایکس با انرژی پایین (۳۰-۲۰ keV)، نانوذرات طلا به‌طور استثنایی حتی در ترازهای با غلظت بسیار کم به‌طور استثنایی تضعیفی را نشان می‌دهند. استفاده از چنین عامل‌های کنتراست امکان تصویربرداری با وضوح بالا در داخل بدن را فراهم می‌کند و این نانو ذرات طلا استفاده از رادیوتراپی و تحت هدف قرار گرفتن تومور را مجاز می‌دانند. در این حوزه تحقیقی، توجه ویژه‌ای به پذیرش نانوذرات طلا در بافت تومور شده است. تکنیک‌های بیشتری برای به‌جاگذاری نانوذرات طلا در سلول‌های توموری قابل استفاده است. این محلول مایع را می‌توان با تزریق مکانیکی در محل تومور، با استفاده از یک روش توزیع تا حد امکان یکنواخت و جلوگیری از تزریق در بافت‌های سالم مجاور اضافه کرد. همچنین می‌توان از طریق تزریق محلول حاوی نانوذرات طلا در رگ‌های خونی یا با اسپری کردن به بافت سینه با رعایت شرایط خاص، از طریق جریان خون این نانوذرات را منتقل کرد. پپتیدها و پروتئین‌ها ممکن است ابزارهای امیدوارکننده‌ای برای بهبود انتقال عناصر نانوذرات به بافت‌های سرطانی باشند. هنگامی که نانوذرات طلا به صورت فشرده تزریق می‌شوند، در کل بدن گردش می‌کنند. نانوذرات طلا با استفاده از اندوسیتوز، نیروهای برشی یا انتشار منفعل از طریق روزنه‌های شبکه مویرگی از سیستم گردش خون به سایر بافت‌ها فرار می‌کنند. به طور کلی، نانوذرات کمتر از ۶ نانومتر توسط کلیه پاک‌سازی می‌شوند، در حالی که آن‌هایی که بیشتر از ۶ نانومتر دارند توسط

کبد پاک‌سازی می‌شوند. هدف معرفی نانوذرات طلا در محل تومور می‌تواند با استفاده از جذب اشعه ایکس یا گسیل فلورسانس ثانویه ذرات طلا مشاهده شود و کنتراست تصویر را در مقایسه با بافت‌های اطراف امکان پذیر می‌کند. بلافاصله بعد از ورود نانوذرات فلزی به بافت‌های توموری و تحت تابش قرار گرفتن بافت‌ها با تابش‌های یونیزان (اشعه ایکس، الکترون و یون) میزان دز رسیده به سلول‌های توموری نسبت به سلول‌های سالم افزایش می‌یابد. تولید نانوذرات طلا با استفاده از روش بالا به پایین با به‌کارگیری لیزر Nd: YAG از طریق تابش به یک هدف خالصی از طلا که در آب قرار داده شده است اجرا می‌شود. طول موج این لیزر ۱۰۶۴ نانومتر و ۵۳۲ نانومتر، مدت زمان پالس ۳ نانوثانیه، انرژی پالس ۱۰۰ میلی ژول، اهنگ تکرار ۱۰ هرتز جریان لیزری با 5 J/cm^2 و ۳۰ می‌تواند برای واقعی‌سازی فرسایش طلا با لیزر استفاده شود.

۳. نتایج و بحث

در این مقاله مطالعه‌ای بر روی امکان استفاده از نانوذرات طلا در بهبود کارایی تومورهای سینه ارائه شده است که این تحقیق نتایج بالینی را در مورد انسان گزارش نمی‌دهد. زیرا اگرچه نانوذرات طلا غیرسمی هستند و دارای اثرات نفوذپذیری بالا در سلول‌های توموری هستند، اما لازم است تحقیقات پیش‌تری قبل از استفاده در انسان انجام شود. تعدادی از مطالعات فردی باید روی سمیت سلولی، تأثیر اندازه نانوذرات بر روی سمیت، اثربخشی، توزیع بیولوژیکی، زمان نگهداری، اثرات تلفیقی و پاسخ فیزیولوژیکی سینه انسان به نانوذرات طلا انجام شود. افزایش تشخیص توموگرافی کامپیوتری شده با استفاده از انرژی ۸۰-۱۵۰ کیلوالکترون ولت انتظار می‌رود که ناشی از ضریب تضعیف جرمی بالاتر نسبت به محیط‌های دیگر کنتراست. با توجه به این که افزایش عدد اتمی مؤثر بافت بیولوژیکی حاوی نانوذرات طلا، همچنین بهبود اثر رادیوتراپی با استفاده از اشعه

نانوذرات طلا برای تصویربرداری مولکولی ماموگرافی با هدف رادیوتراپی گره‌های توموری است اما هیچ نتیجه بالینی ارائه نشده است.

ایکس با انرژی حدود ۳۰ keV، انتظار می‌رود که این ناشی از سطح مقطع‌های فوتوالکتریکی بالاتر موجود می‌باشد. مطالعه انجام شده بیانگر یک پیشنهاد امکان‌پذیر برای استفاده از

۴. مراجع

1. N. Restuccia, L. Torrisci. Nanoparticles generated by laser in liquids as contrast medium and radiotherapy intensifiers. *EPJ. Web of Conferences* 167 (2018) 04007.
2. J. E. Turner. *Atoms, Radiation, and Radiation Protection*, 2nd ed., Wiley Interscience Publication, New York, 1995.
3. R. C. Murty. Effective atomic numbers of heterogeneous materials. *Nature* 207 (1965) 398-399.
4. P. M. Tiwari, K. Vig, V. A. Dennis, S. R. Singh. Functionalized gold nanoparticles and their biomedical applications. *Nanomaterials (Basel)* 1 (1) (2011) 31-63.
5. L. Torrisci, N. Restuccia, S. Cuzzocrea, I. Paterniti, I. Ielo, S. Pergolizzi, M. Cutroneo, L. Kovacik. Laser-produced Au nanoparticles as X-ray contrast agents for diagnostic imaging. *Gold Bull.* 50 (2017) 51-60.
6. A. Bonfrate, J. Farah, L. De Marzi, S. Delacroix, J. Hérault, R. Sayah, C. Lee, W.E. Bolch, I. Clairand. Influence of beam incidence and irradiation parameters on stray neutron doses to healthy organs of pediatric patients treated for an intracranial tumor with passive scattering proton therapy. *Phys. Med.* 32 (4) (2016) 590-599.
7. M. Moteabbed, T. I. Yock, N. Depauw, T. M. Madden, H. M. Kooy, H. Paganetti. Impact of spot size and beam-shaping devices on the treatment plan quality for pencil beam scanning proton therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 95 (1) (2016) 190-198.
8. D. Peukert, I. Kempson, M. Douglass, E. Bezak. Gold Nanoparticle enhanced proton therapy: Monte Carlo modeling of reactive species distributions around a gold nanoparticle and the effects of nanoparticle proximity and clustering. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (17) (2019) 4280.
9. J. F. Dorsey, L. Sun, D. Y. Joh. A. Witztum, G. D. Kao, M. Alonso-Basanta, S. Avery, S. M. Hahn, A. Al Zaki, A. Tsourkas. Gold nanoparticles in radiation research: potential applications for imaging and radiosensitization. *Transl. Cancer Res.* 2 (4) (2013) 280-291.
10. J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, Z. Zhong, D. N. Slatkin, J. A. Kalef-Ezra, H. M. Smilowitz. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys. Med. Biol.* 55 (11) (2010) 3045-59.
11. S. D. Jo, S. H. Ku, Y. Y. Won, S. H. Kim, I. C. Kwon. Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: Recent progress in cancer therapy. *Theranostics* 6 (9) (2016) 1362-1377.