

بررسی اثر حساس‌کنندگی نانوذرات طلا در درمان سرطان به‌وسیله پرتو: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۷/۱۶ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۷/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۰۳ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۲/۱۰

حسین خسروی^۱

حمید بورقی^{۲*}

۱- گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲- گروه فناوری اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

* نویسنده مسئول: همدان، خیابان مهدیه، بلوار شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پیراپزشکی.
کد پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۳۶

تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۱۰۱۷
E-mail: bouraghi@umsha.ac.ir

در سال‌های اخیر، استفاده از نانوذرات طلا در پرتودرمانی به‌وسیله انجام آزمایش‌های تجربی و شبیه‌سازی مونت کارلو، بارها مورد مطالعه قرار گرفته است. اگرچه ایده افزایش دوز به‌وسیله عناصری با عدد اتمی بالا از چند دهه پیش مطرح بوده ولی به‌خاطر سازگاری نانوذرات طلا با سیستم بیولوژیکی، دانشمندان را به بررسی بیشتر درباره کاربردهای مختلف این مواد در پرتودرمانی، تحریک کرده است. نتایج تمام مطالعات انجام شده در این زمینه موافق با افزایش دوز رسیده به تومور در پرتودرمانی با نانوذرات طلا می‌باشد. اما نتایج حاصل از برهمکنش انرژی تابشی با اندازه نانوذرات طلا همچنان بحث‌برانگیز است. به‌عبارت دیگر، در شبیه‌سازی مونت کارلو از نانوذرات طلا با ابعاد حدود ۱۰ تا ۱۰۰ nm و در مطالعات بیولوژیکی از این نانوذرات با ابعاد ۱/۹ nm استفاده شده است. از طرفی برخی از مطالعات وابستگی انرژی در تشدید دوز رسیده و در برخی دیگر از مطالعات اثر اندازه نانوذرات طلا در ارتباط با انرژی فوتون تابشی مورد بررسی قرار گرفته است. به‌رحال در برخی از جنبه‌ها، نتایج حاصل از پرتودرمانی با استفاده از نانوذرات طلا، با وجود اینکه اثر فوتوالکتریک در انرژی‌های پایین پدیده غالب به‌شمار می‌آید، قطعی به‌نظر نمی‌رسد. نظر اصلی در مورد چگونگی افزایش دوز رسیده به تومورهای سرطانی با استفاده از نانوذرات طلا در نتایج حاصل از مطالعات اخیر روی نمونه‌های سلولی و حیوانی به‌طور شفاف بیان نشده است. در این مقاله به بررسی، مقایسه و تحلیل نتایج مقالات منتشر شده در این زمینه پرداخته شد.

کلمات کلیدی: نانوذرات، نئوپلاسم‌ها، پرتودرمانی.

سرطانی به شکل جامد، استفاده می‌گردد. متاسفانه پرتوهای یونساز توانایی تشخیص سلول‌های سرطانی از سلول‌های سالم را ندارند.^{۱،۲} بنابراین بافت سالم در اثر پرتودرمانی برای ریشه کن کردن سلول‌های سرطانی، آسیب می‌بیند. هدف اصلی از به‌کارگیری نانوذرات در تومورهای خاص در پرتودرمانی، بهبود نتیجه پرتودرمانی با افزایش سمیت برای تومورها و کاهش آن برای سلول‌های سالم، می‌باشد.^{۳،۴} از میان نانوذرات مختلف، مطالعات پیش‌کلینیکی روی نانوذرات طلا و بررسی میزان حساسیت آن‌ها در اثر تابش پرتوهای فوتونی متفاوت،

نانوذرات به‌صورت ذرات با اندازه ۱ تا ۱۰۰ nm تعریف می‌گردند. البته در برخی از مطالعات تا یک میکرومتر نیز به نانوذره در نظر گرفته شده است.^{۱،۲} در درمان سرطان به‌صورت هدفمند، از موادی دارویی که بتوانند در سلول‌های سرطانی بهتر نفوذ کنند برای تشخیص و درمان استفاده می‌کنند. توزیع نانوذرات تحت تاثیر پارامترهای مختلفی از جمله اندازه و میزان توانایی آن‌ها در بی اثر کردن سلول‌های سرطانی، قرار دارد.^{۳،۴} در پرتودرمانی از پرتوهای یونساز مانند پرتوی ایکس، گاما و ذرات با انرژی بالا به‌طور گسترده‌ای برای درمان تومورهای

به‌وسیله محاسبات مونت کارلو، مورد بررسی قرار گرفت.^{۱۸} در این مطالعه از پرتوی ایکس با انرژی 50 kVp و چشمه‌های براکی‌تراپی I125 و Yb169 استفاده و محاسبات مربوط به فاکتورهای افزایش دوز به‌صورت ماکروسکوپی (MDEF) با و بدون وجود GNP در تومور، انجام گرفت. میزان افزایش دوز بیش از ۴۰٪ برای منابع پرتو به‌کار گرفته شده در این بررسی و در حضور GNP گزارش شد. برای یک توموری که با GNP و با غلظت ۱۸ mg Au/g مخلوط یا بارگذاری شده بود، MDEF ۱۱۶٪، ۹۲٪ و ۱۰۸٪ به‌ترتیب برای 50 kVp، I125 و Yb169، در فاصله ۱ سانتیمتری از مرکز چشمه، به‌دست آمد. درحالی‌که با غلظت ۷ mg Au/g مقادیر بالا به ۶۸٪، ۵۷٪ و ۴۴٪ به‌ترتیب برای همان چشمه‌ها به‌دست آمد. با توجه به نتایج به‌دست آمده، آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که می‌توان روش GNRT را به‌صورت کلینیکی و با استفاده از چشمه‌های براکی‌تراپی با انرژی کم و آهنگ دوز بالا، مانند چشمه Yb169، انجام داد.

از کد GEANT4 مونت کارلو، چشمه ^{۱۹۲}Ir شبیه‌سازی و به‌عنوان معیاری جهت اعتبارسنجی داده‌های حاصل از دوزیمتری، استفاده شد.^{۱۹} دو نوع هندسه متفاوت، شامل پرتو موازی و پرتو ۳۶۰ درجه یا π استرادیان، برای شبیه‌سازی مونت کارلو مورد استفاده قرار می‌گیرد. پرتو موازی مشابه تابش پرتو خارجی با استفاده از پرتو موازی است. نانوذرات طلا با ابعاد ۱۰۰ nm به‌طور یکنواخت در یک ناحیه شبکه‌ای با ابعاد ۴۵۰ nm، توزیع شده‌اند. افزون‌براین میزان افزایش دوز به‌وسیله مخلوطی از آب و نانوذرات طلا و با همان غلظت شبیه‌سازی گردید. برای دو پرتو موازی با انرژی ۳۸۰ کیلوکترن ولت، بیشترین افزایش دوز ۲۸٪ و ۳۶٪ به‌ترتیب برای نانوذرات طلا به‌تنهایی و مخلوط آب و نانوذرات طلا به‌دست آمد که ۱۶٪ بیشتر از تخمین مورد نظر برای مخلوط آب و طلا بود. اگرچه باید به این نکته توجه کرد که مقادیر دوز برای فوتون‌های عبوری از ناحیه‌ای که در آن نانوذرات طلا وجود دارد، کمتر از ناحیه بدون GNP است. از طرفی مطالعات پیشین افزایش دوز با استفاده از GNP را نشان می‌دهد. همچنین پدیده خود جذبی در ناحیه‌ای با عدد اتمی بالا باعث ایجاد توزیع یکنواخت دوز در درمان با استفاده از GNP می‌گردد. مطابق با شبیه‌سازی مونت کارلو بیشترین افزایش دوز با GNP در اثر پدیده فوتوالکتریک رخ می‌دهد که با متناسب با 1/E3 می‌باشد. همانطور که می‌دانیم انرژی لبه K اتم طلا ۸۰/۷ کیلوکترن ولت است. در مطالعه‌ای که توسط Zhang و

انجام گرفت.^{۱۹} در میان نانوذرات مختلف، نانوذرات طلا دارای ویژگی‌های منحصر به فردی مانند اندازه کوچک، سازگاری بیولوژیکی خوب و سمیت کم است. این ویژگی‌ها، نانو ذرات طلا را برای استفاده در کاربردهای مختلف پزشکی مانند حسگرهای زیستی، انتقال دارو و در شیمی‌درمانی و پرتودرمانی نامزد کرده است.^{۱۲،۱۱}

پایداری میزان تابش و میزان سمیت نانو ذرات طلا به منظور اهداف پرتو درمانی به‌وسیله Zhang و همکاران مورد ارزیابی قرار گرفت. آن‌ها هیچ ناپایداری و تغییر اندازه‌ای در نانو ذرات طلای کروی شکل با قطر ۱۵ nm تحت تابش پرتوی گاما بین ۲۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ رونتگن، مشاهده نکردند. نتایج مربوط به میزان سمیت نشان می‌دهد که غلظت بالای نانوذرات طلا باعث عدم کارکرد طبیعی سلول k562 می‌گردد. در صورتی‌که در غلظت‌های پایین این اثر مشاهده نگردد.^{۱۳}

برای فوتون‌ها با انرژی ۵۰۰ کیلوکترن ولت، پراکندگی کامپتون و برانگیختگی مشاهده می‌گردد. پراکندگی کامپتون باعث ایجاد برانگیختگی و تولید الکترون‌های کامپتون می‌گردد. این الکترون‌ها به نوبه خود باعث ایجاد پدیده فوتوالکتریک می‌گردد. قواعد گزینش از گسیل فوتون پس از برانگیختگی، جلوگیری می‌کند. بنابراین انرژی فوتون گسیل شده باعث افزایش درجه حرارت شبکه اتمی می‌گردد. این فرآیند به فرآیند خاموشی معروف است. در انرژی‌های بالا که باعث برانگیختگی اتم‌های طلا می‌گردد، فوتون‌های زیادی به‌خاطر وجود فرآیند گذار فوتون-فوتون از دست می‌رود.^{۱۱-۱۳}

در انرژی‌های بالاتر از ۱/۰۲ مگاالکترون ولت، پدیده تولید جفت رخ می‌دهد و نتیجه آن تولید جفت الکترون و پوزیترون است. در همه برهمکنش‌های بالا، به‌جز پراکندگی کامپتون، سطح مقطع برخورد فوتون به عدد اتمی (Z) در پدیده فوتوالکتریک و Z2 و Z3 در پدیده تولید جفت بستگی دارد. بنابراین انتظار می‌رود که در برهمکنش پرتوی ایکس و گاما با اتم‌های طلا، انرژی چشمگیری به نانوذرات طلا به‌صورت الکترون‌های آزاد و انرژی گرمایی، منتقل شود.^{۱۴-۱۶}

در مطالعه‌ای که توسط Cho و همکاران صورت گرفت، با استفاده از روش مونت کارلو اثر افزایش دوز در اثر تابش پرتوهای 140 kVp، 4 MV و 6 MV پرتوی گاما چشمه ¹⁹²Ir به نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.^{۱۷} در مطالعه دیگری که توسط Cho و همکاران صورت گرفت، امکان‌سنجی به‌کارگیری GNP به‌عنوان کمک‌کننده در پرتودرمانی با انرژی کم

سلول‌های سرطانی، جلوگیری به عمل می‌آورد. در یک مطالعه *In Vitro* که توسط Kong و همکاران انجام گرفت، ترکیب دو مولکول (AET) cysteamine و thioglucose (Glu) با GNP در میزان حساس‌کنندگی سلول‌های سرطانی سینه (MCF-7) در برابر سلول‌های خوش‌خیم سینه (MCF-10A)، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که سلول‌های سرطانی بیشتری در حضور Glu-GNPs نسبت به GNP به تنهایی از بین می‌روند. نتایج نشان می‌دهد که میزان سمیت GNP بر روی سلول‌ها بسیار ناچیز است. در این مطالعه تابش‌های مختلفی مانند پرتوی ایکس با انرژی 200 kVp و پرتوی گاما در پرتودرمانی با و بدون وجود GNP به کار برده شد. نتایج نهایی نشان می‌دهد که در پرتودرمانی با حضور GNP، میزان مرگ سلول‌های سرطانی به‌طور معناداری بیشتر از میزان مرگ آن‌ها بدون وجود GNP، می‌باشد.^{۲۴}

همکاران اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات طلا با ابعاد ۵۰ nm بر سلول Hela را برای چشمه‌های براکی‌تراپی با انرژی و آهنگ دوز پایین، مورد بررسی قرار دادند.^{۲۵} در این مطالعه از چشمه I-۱۲۵ جهت تابش‌دهی به سلول Hela (با و بدون حضور نانوذرات طلا)، استفاده گردید. نتایج به‌دست آمده نشان داد که اثر بیولوژیکی روی سلول‌های Hela هنگامی که تحت تابش در حضور نانوذرات طلا با غلظت ۰/۲ mg/ml حدود ۷۰ تا ۱۳۰٪ بیشتر از بدون وجود نانوذرات طلا، می‌باشد. همچنین در حالت بدون تابش، نانوذرات طلا کمترین اثر را بر روی سلول‌های سرطانی را نشان داد.

دوزیمتری در حضور نانوذرات پیچیده است و نیاز به ابزار دقیق جهت بررسی و اندازه‌گیری مقدار تغییرات انرژی در ماده دارد. ژل دوزیمتری یکی از ابزار کارآمد در این زمینه است. در این مطالعه با استفاده از غلظت‌های متفاوت GNPs که در ژل MAGIC-f جاسازی شده‌اند، میزان افزایش دوز به‌وسیله ژل دوزیمتری و شبیه‌سازی مونت کارلو تحت تابش پرتوی ایکس کلینیکی، مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.^{۲۶-۳۰}

در مطالعه‌ای که توسط Marques و همکاران صورت گرفت، امکان دوزیمتری با ژل MAGIC-f و در حضور نانوذرات طلا مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه با استفاده از غلظت‌های متفاوت نانوذرات طلا که در ژل MAGIC-f جاسازی شده‌اند، تحت تابش پرتوی ایکس با انرژی ۲۵۰ kVp قرار گرفتند. نتایج حاصل از این آزمایش با محاسبات انجام شده به‌وسیله شبیه‌سازی به‌روش مونت کارلو، مورد بررسی و

همکاران انجام شد، تاثیر افزایش دوز برای فوتون‌هایی با انرژی ۳۰۰ تا ۳۸۰ کیلو الکترون ولت مورد بررسی قرار گرفت. برد فوتوالکترون‌های تولیدی در این بررسی، حدود ۸۵ μm بود که بیشتر از ابعاد GNP می‌باشد. بنابراین احتمال واگذاری انرژی فوتوالکترون‌ها در اطراف نانوذرات، بیشتر است.^{۱۹}

سلول‌های سرطانی و تومورهای که به موش‌های مورد آزمایش پیوند زده شده بود با وجود GNP در آن‌ها، تحت تابش یک دوز واحد ۲۵ گری با پرتو الکترونی با انرژی 6 MeV قرار گرفتند. افزون‌براین میزان انباشت GNP در سلول‌های سرطانی محیط کشت و موش‌ها مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد که میزان GNP در حساسیت توره‌های سرطانی در محیط کشت به پرتو، معنادار است (با مقدار ۰/۰۲ P=). این میزان در سلول‌های سرطانی موش کمتر از ۰/۰۵ است (P<۰/۰۵). افزون‌براین میزان مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های ترکیبی با GNP مورد تابش دو برابر سلول‌هایی است که بدون GNP مورد تابش قرار گرفته‌اند. Chang و همکاران با استفاده از GNP با ابعاد متوسط ۱۳ nm اثر حساس‌کنندگی بیشتری نسبت مطالعه پیشین Chithrani و همکاران، به‌دست آوردند.^{۲۱،۲۰}

در مطالعه مقدماتی که توسط Hainfeld انجام گرفت، میزان سمیت GNP بر سلول‌های سرطانی موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت.^{۲۲} موش‌هایی که دارای سرطان سینه بودند به ۳ گروه مختلف تقسیم‌بندی شدند. گروه اول از طریق تزریق، GNP را پیش از تابش پرتوی 250 kVp دریافت نمودند. گروه دوم فقط تحت تابش قرار گرفتند و گروه آخر فقط GNP دریافت کردند. ۸۶٪ موش‌هایی گروه اول، ۲۰٪ موش‌های گروه دوم و ۰٪ موش‌های گروه سوم تا یکسال زنده ماندند. بنابراین وجود GNP در سلول‌های سرطانی باعث افزایش حساسیت تومور نسبت به پرتو می‌گردد.

Zhang و همکاران میزان حساس‌کنندگی پرتویی GNP در سرطان پروستات را مورد مطالعه قرار دادند.^{۳۳} سلول‌های DU-145 پروستات انسانی تحت تابش پرتوی ایکس با انرژی 200 kVp و در حضور TGS-GNPs یا Glucose-GNPs و یا GNP به تنهایی، قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که TGS-GNPs یا تابش پرتوی ایکس هر کدام به تنهایی و به‌صورت مجزا، بین ۱۴ تا ۱۶٪ از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند. هر چند که ترکیب TGS-GNPs و پرتوی ایکس، ۳۰/۵۷٪ و ترکیب Glucose-GNPs با پرتوی ایکس ۴۶٪ از رشد

مختلف پرتودرمانی خارجی، داخلی و ترکیبی، بدون حضور نانوذرات طلا، به ترتیب مقادیری برابر با ۹۲/۶، ۸۶/۴ و ۸۸/۱ به دست آمد، ولی در همان حالت‌های پرتودرمانی و با حضور نانوذرات طلا، نتایج آزمون مذکور مقادیری برابر با ۹۴/۷، ۹۱/۷ و ۸۸/۶ را نشان داد که همگی در حدود قابل قبولی قرار داشتند. همچنین مقایسه DVHها نیز توافقی بسیار خوبی بین نتایج حاصل از دوزیمتری تجربی (زل) و محاسباتی (مونت کارلو) را مشخص نمود.

نتایج تمام مطالعات انجام شده در این زمینه موید افزایش دوز رسیده به تومور در پرتودرمانی با استفاده از نانوذرات طلا، می‌باشند. اما، نتایج حاصل از برهمکنش انرژی فوتون‌های تابشی با اندازه GNPs مونت کارلو از نانوذرات طلا با ابعادی در حدود ۱۰ تا ۱۰۰ nm و در مطالعات بیولوژیکی از این نانوذرات با ابعادی تا ۱/۹ nm استفاده شده است. بیشترین پارامترهای موثر در شبیه‌سازی با استفاده از روش مونت کارلو که بررسی و گزارش شده‌اند عبارتند از: ابعاد بزرگتر نانوذرات، غلظت مولی بالا و فوتون‌های پرتوی ایکس یا گامای کم انرژی که امکان افزایش دوز بیشتری را فراهم کرده‌اند.

مقایسه قرار گرفت که سازگاری بیش از ۹۷٪ در تمام غلظت‌ها را بین دوز شبیه‌سازی شده و ژل دوزیمتری را نشان داد. همچنین با افزایش غلظت نانو ذرات طلا، دوز جذبی نیز افزایش پیدا می‌کند.^{۲۶}

Rahman و همکاران با استفاده از ژل nPAG، میزان افزایش دوز جذبی در حضور نانوذرات طلا با ابعاد ۲ nm و برای منابع تابشی با انرژی‌های ۸۰kV، ۱۲۵ keV، ۶ MeV و ۶MV، به ترتیب ۰/۷۶، ۰/۳۷ و ۰/۱۴ به دست آمد.^{۲۷} غلظت نانوذرات طلا در این بررسی ۱ mM در نظر گرفته شده بود.^{۲۷} در مطالعاتی که توسط Khosravi و همکاران با استفاده از ژل MAGIC-f و در حضور نانوذرات طلا با ابعاد ۱۵ nm و غلظت ۰/۱ mM برای حالت‌های مختلف پرتودرمانی (خارجی با انرژی ۱۸ MV داخلی با چشمه Ir-۱۹۲ و ترکیبی) شد، میانگین مقادیر دوز جذبی اندازه‌گیری شده به وسیله ژل در محل پروستات درون فانتوم لگن با حضور نانوذرات طلا، در پرتودرمانی خارجی، داخلی و ترکیبی به ترتیب ۹، ۱۵ و ۱۴٪ بیش از مقادیر مربوط در این اندام بدون نانوذرات طلا بود.^{۲۸-۳۰} روش شبیه‌سازی مونت کارلو نیز افزایش دوزی به ترتیب معادل ۸، ۱۴ و ۱۳٪ برای شرایط مشابه با استفاده از ژل دوزیمتری را نشان داد. در آزمون گاما و در حالت‌های

References

1. Dorsey JF, Sun L, Joh DY, Witztum A, Kao GD, Alonso-Basanta M, et al. Gold nanoparticles in radiation research: potential applications for imaging and radiosensitization. *Transl Cancer Res* 2013;2(4):280-91.
2. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. *Phys Med Biol* 2010;55(11):3045-59.
3. Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Br J Radiol* 2012;85(1010):101-13.
4. Jo SD, Ku SH, Won YY, Kim SH, Kwon IC. Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: recent progress in cancer therapy. *Theranostics* 2016;6(9):1362-77.
5. Kim JK, Seo SJ, Kim HT, Kim KH, Chung MH, Kim KR, et al. Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. *Phys Med Biol* 2012;57(24):8309-23.
6. Kirkby C, Ghasroddashti E. Targeting mitochondria in cancer cells using gold nanoparticle-enhanced radiotherapy: a Monte Carlo study. *Med Phys* 2015;42(2):1119-28.
7. Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today* 2010;15(19-20):842-50.
8. Su XY, Liu PD, Wu H, Gu N. Enhancement of radiosensitization by metal-based nanoparticles in cancer radiation therapy. *Cancer Biol Med* 2014;11(2):86-91.
9. Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2009;72(1):128-34.
10. Huang YC, Yang YC, Yang KC, Shieh HR, Wang TY, Hwu Y, et al. Pegylated gold nanoparticles induce apoptosis in human chronic myeloid leukemia cells. *BioMed Res Int* 2014;ID:182353.
11. King RB, McMahon SJ, Hyland WB, Jain S, Butterworth KT, Prise KM, et al. An overview of current practice in external beam radiation oncology with consideration to potential benefits and challenges for nanotechnology. *Cancer Nanotechnol* 2017;8(1):3.
12. Singh N. Nano-particulate technology: a promising technology in the field of cancer treatment therapies in recent scenario, 2018.
13. Zhang XD, Guo ML, Wu HY, Sun YM, Ding YQ, Feng X, et al. Irradiation stability and cytotoxicity of gold nanoparticles for radiotherapy. *Int J Nanomedicine* 2009;4:165-73.
14. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;109:84-101.
15. Dimitriou NM, Tsekenis G, Balanikas EC, Pavlopoulou A, Mitsiogianni M, Mantso T, et al. Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2017;178:1-17.
16. Aman S, Khan I, Ismail Z, Salleh MZ. Impacts of gold nanoparticles on MHD mixed convection Poiseuille flow of nanofluid passing through a porous medium in the presence of thermal radiation,

- thermal diffusion and chemical reaction. *Neural Comput Appl* 2018;30(3):89-97.
17. Cho SH. Estimation of tumour dose enhancement due to gold nanoparticles during typical radiation treatments: a preliminary Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2005;50(15):N163-73.
 18. 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):4889-905.
 19. Zhang SX, Gao J, Buchholz TA, Wang Z, Salehpour MR, Drezek RA, et al. Quantifying tumor-selective radiation dose enhancements using gold nanoparticles: a monte carlo simulation study. *Biomed Microdevices* 2009;11(4):925-33.
 20. Chang MY, Shiau AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HH, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci* 2008;99(7):1479-84.
 21. Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett* 2006;6(4):662-8.
 22. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004;49(18):N309-15.
 23. Zhang X, Xing JZ, Chen J, Ko L, Amanie J, Gulavita S, et al. Enhanced radiation sensitivity in prostate cancer by gold-nanoparticles. *Clin Invest Med* 2008;31(3):E160-7.
 24. Kong T, Zeng J, Wang X, Yang X, Yang J, McQuarrie S, et al. Enhancement of radiation cytotoxicity in breast-cancer cells by localized attachment of gold nanoparticles. *Small* 2008;4(9):1537-43.
 25. Ngwa W, Korideck H, Kassis AI, Kumar R, Sridhar S, Makrigiorgos GM, et al. In vitro radiosensitization by gold nanoparticles during continuous low-dose-rate gamma irradiation with I-125 brachytherapy seeds. *Nanomedicine* 2013;9(1):25-7.
 26. Marques T, Schwarcke M, Garrido C, Zucolot V, Baffa O, Nicolucci P. Gel dosimetry analysis of gold nanoparticle application in kilovoltage radiation therapy. *J Phys Conf Ser* 2010;250(1):1-5.
 27. Rahman WN, Wong CJ, Ackerly T, Yagi N, Geso M. Polymer gels impregnated with gold nanoparticles implemented for measurements of radiation dose enhancement in synchrotron and conventional radiotherapy type beams. *Australas Phys Eng Sci Med* 2012;35(3):301-9.
 28. Khosravi H, Hashemi B, Mahdavi SR, Hejazi P. Effect of gold nanoparticles on prostate dose distribution under Ir-192 internal and 18 MV external radiotherapy procedures using gel dosimetry and Monte Carlo method. *J Biomed Phys Eng* 2015;5(1):3-14.
 29. Khosravi H, Hashemi B, Rahmani F, Ebadi A. Investigation of the gold nanoparticles effects on the prostate dose distribution in brachytherapy: gel dosimetry and Monte Carlo method. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(5):422-428.
 30. Khosravi H, Rahmani F, Hashemi B. Gel dosimetry: The effect of gold nanoparticles on the dose enhancement in the external radiation therapy. *Nanomed Res J* 2016;1(1):31-8.

Evaluation of gold nanoparticles radio sensitization effect in radiation therapy of cancer: review article

Hossein Khosravi Ph.D.¹
Hamid Bouraghi Ph.D.^{2*}

1- Department of Radiology,
Faculty of Allied Medical
Sciences, Hamadan University of
Medical Sciences, Hamadan,
Iran.

2- Department of Health
Information Technology, Faculty
of Allied Medical Sciences,
Hamadan University of Medical
Sciences, Hamadan, Iran.

* Corresponding author: Faculty of
Allied Medical Sciences, Hamadan
University of Medical Sciences, Shahid
Fahmehideh Blvd., Mahdieh St.,
Hamadan, Iran.
Postal code: 6517838736
Tel: +98- 81- 38381017
E-mail: bouraghi@umsha.ac.ir

Abstract

Received: 08 Oct. 2018 Revised: 15 Oct. 2018 Accepted: 22 Feb. 2019 Available online: 01 Mar. 2019

In recent years, the use of gold nanoparticles (GNPs) in radiation therapy has been studied by experimentation and Monte Carlo simulation repeatedly. Although the idea of increasing doses has been raised by high-atomic elements since decades ago, but due to the adaptation of gold nanoparticles with the biological system, scientists have incited more about the various uses of these materials in radiation therapy. The results of all studies in this field are consistent with the increase in tumor-derived doses with gold nanoparticles in radiotherapy. But the results of the interaction of radiation energy are still controversial with the size of gold nanoparticles. In other words, in the Monte Carlo simulations the gold nanoparticles with a size of about 10 to 100 nm, and in biological studies, the nanoparticles with a dimension of 1.9 nm were used. On the other hand, some studies of energy dependence have been developed in dose enhancement, and in some other studies the effect of the size of gold nanoparticles has been investigated on photon energy. However, in some respects, the results of radiation therapy using by gold nanoparticles does not appear to be definitive, although the photoelectric effect in low energies is considered to be the dominant phenomenon. The main idea behind the GNP dose enhancement in some studies is not able to explain the results especially in recent investigation on cell lines and animal models radiation therapy using GNPs. With the rapid development of nanotechnology in the biomedical field, GNPs have been widely used in the diagnosis and treatment for disease. Numerous pre-clinical studies in vitro and in vivo have proved the potential value of metal-based GNPs as radio sensitizers in cancer treatment. Various studies have indicated that radio sensitizing ability could be influenced by nanomaterial size, concentration, surface coating, and the radiation energy. Hence, gold nanostructures provide a versatile platform to integrate many therapeutic options leading to effective combinational therapy in the fight against cancer. In this review article, the recent progress in the development of gold-based NPs towards improved therapeutics will be discussed. A multifunctional platform based on gold nanostructures with targeting ligands, therapeutic molecules, and imaging contrast agents, holds an array of promising directions for cancer research.

Keywords: nanoparticles, neoplasms, radiotherapy.