



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Νανοσωματίδια Χρυσού στην Ιατρική Απεικόνιση

ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΡΓΥΡΟΥΔΗΣ

Αριθμός Μητρώου: 09092

**Επιβλέπων Καθηγητής
Γεώργιος Λούντος, PhD**

Αιγάλεω 07/2021

Εξεταστική Επιτροπή		
Γιώργος Λούντος	Δημήτρης Γκλώτσος	Στράτος Δαΐδ

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων *Γιάννης Αργυρούδης* του *Κωνσταντίνου*, με αριθμό μητρώου *09092* φοιτητής του Τμήματος *Μηχανικών Βιοϊατρικής* της Σχολής *Μηχανικών* του Πανεπιστημίου *Δυτικής Αττικής*, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου/διπλώματός μου».

Ημερομηνία

07/2021

Ο Δηλών

Γ.Αργυρούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Λέξεις Κλειδιά: Νανοσωματίδια χρυσού, Ιατρική απεικόνιση, σύνθεση νανοσωματιδίων, νανοϊατρική, νανοτεχνολογία, νανοεπιστήμη

Η νανοϊατρική ορίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας ως η κλινική εφαρμογή της νανοτεχνολογίας, η οποία αναφέρεται σε εξαιρετικά συγκεκριμένες ιατρικές παρεμβάσεις στην νανο-κλίμακα για τη διαλογή, τη διάγνωση και τη θεραπεία των βιολογικών συστημάτων. Ο κλάδος της νανοϊατρικής αποτελείται από δύο κατηγορίες, τη θεραπευτική («therapeutics») και την διαγνωστική ή απεικονιστική.

Έχουν ήδη εφαρμοστεί διάφορες μορφές της νανοτεχνολογίας στην ιατρική, μέσω νανοσωματιδίων. Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) είναι μικρά σωματίδια χρυσού με διάμετρο 1 έως 100 nm, τα οποία, μετά από διασπορά στο νερό, είναι επίσης γνωστά ως κolloειδές χρυσό. Είναι σημαντικά συστατικά κυρίως για βιοϊατρικές εφαρμογές. Τα AuNPs έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση και έχουν δει αυξανόμενη χρήση στον τομέα των θεραπειών. Χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες χημικές, φυσικές και θερμικές ιδιότητες.

Υπάρχει μια σημαντική ζήτηση για τη σύνθεση των νανοσωματιδίων χρυσού στις βιοϊατρικές εφαρμογές, καθώς υπό ευνοϊκές συνθήκες μειώνουν τις ανησυχίες σχετικά με την τοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να προκληθεί από τους αναγωγικούς παράγοντες και τις συνθήκες αντίδρασης. Οι εφαρμογές των AuNPs στην ιατρική αφορούν όχι μόνο την θεραπεία αλλά και την ιατρική απεικόνιση. Πιο συγκεκριμένα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε έρευνες για την ανατομική, λειτουργική και μοριακή απεικόνιση οργανισμών μέσω διαφόρων εξετάσεων. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται έρευνες που

διεξήχθησαν με τη χρήση νανოსωματιδίων χρυσού σε μεθόδους όπως η υπολογιστική τομογραφία (CT), η σκέδασης φωτός (Light-scattering), η τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT), η φωτοακουστική απεικόνιση (Photoacoustic imaging), η φασματοσκοπία RAMAN και Μαγνητική Τομογραφία (MRI).

ABSTRACT

Keywords: Gold nanoparticles, Medical imaging, nanoparticle synthesis, nanotechnology, nanomedicine, nanoscience

Nano-medicine is defined by the National Institutes of Health as the clinical application of nanotechnology, which refers to highly specific medical interventions at the nano-scale for the screening, diagnosis and treatment of biological systems. The nanotechnology industry consists of two categories, therapeutics, and diagnostic or imaging.

Several forms of nanotechnology have already been applied to medicine through nanoparticles. Gold nanoparticles (AuNPs) are small gold particles with a diameter of 1 to 100 nm, which, after dispersing in water, are also known as colloidal gold. They are important components mainly for biomedical applications. AuNPs have been widely used for diagnosis and have seen increasing use in the treatment field. They are characterized by specific chemical, physical and thermal properties.

There is a significant demand for the composition of nanoparticles of gold in biomedical applications, since under favorable conditions they reduce concerns about toxicity, which may be caused by reducing agents and reaction conditions. Applications of AuNPs in medicine concern not only treatment but also medical imaging. More specifically, they have been used in research on anatomical, functional and molecular imaging of organisms through various examinations. In the present study, investigations have been carried out using gold nanoparticles in methods such as CT, Light Scattering, OCT, Photoacoustic Imaging, and Spectroscopy RAMAN.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην οικογένεια για την ψυχολογική και οικονομική βοήθεια κατά την διάρκεια των σπουδών και στον επιβλέποντα καθηγητή για την καθοδήγηση κατά την διάρκεια της συγγραφής αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
1 ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ	12
2 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΧΡΥΣΟΥ.....	15
2.1 Τι είναι τα Νανοσωματίδια Χρυσού.....	15
2.2 Ιδιότητες των Νανοσωματιδίων Χρυσού	16
2.3 Σύνθεση των Νανοσωματιδίων Χρυσού	18
3 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΧΡΥΣΟΥ	
AuNP	20
4 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ	
ΧΡΥΣΟΥ	24
4.1 Νανοσωματίδια χρυσού στην υπολογιστική	
τομογραφία (CT)	24
4.2 Νανοσωματίδια χρυσού στη σκέδασης φωτός (Light-	
scattering) και στην τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT)	29
4.3 Νανοσωματίδια χρυσού στη φωτοακουστική	
απεικόνιση (Photoacoustic imaging).....	34
4.4 Νανοσωματίδια χρυσού και φασματοσκοπία RAMAN	
.....	40
4.5 Νανοσωματίδια χρυσού και Μαγνητική Τομογραφία	
(Magnetic Resonance Imaging-MRI)	46
ΑΝΑΦΟΡΕΣ-ΠΗΓΕΣ	49

EIKONEΣ

Εικόνα 1 (A) ιατρικές εφαρμογές στη Νανοϊατρική για επιβεβαιωμένα therapeutics (A) και για ιατρικά προϊόντα (B) [Etheridge Michael L. et.al., 2013].....	13
Εικόνα 2 Περιοδικός Πίνακας [http://users.sch.gr/stayrakant/lyk/par/namelements.htm].....	16
Εικόνα 3 Χρώματα διαφόρων μεγέθους μονοδιασκορπισμένων νανοσωματιδίων χρυσού	18
Εικόνα 4 Σύνθεση νανοσωματιδίων χρυσού [Asmita Banstola et al., 2018].....	19
Εικόνα 5 Εφαρμογές Βιοϊατρικής των Νανοσωματιδίων Χρυσού [Murali et al., 2018]	23
Εικόνα 6 Σχηματικό διάγραμμα εξέτασης XFCT ποντικών με έγχυση νανοσωματιδίων χρυσού [Manohar et al., 2016]	27
Εικόνα 7 Η εισχώρηση των νανοσωματιδίων χρυσού στα αγγεία μέσω των καθετήρων	31
Εικόνα 8 Σχηματικό διάγραμμα φωτοακουστικής απεικόνισης με τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού [Banstola A. at al., 2018]	34
Εικόνα 9 Συνεστιακό φωτοακουστικό μικροσκόπιο σκοτεινού πεδίου.....	36
Εικόνα 10 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και μικροσκόπια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου μετάδοσης χρυσών νανοδομών	39
Εικόνα 11 Ηλεκτρονιακή μικροσκοπία σε νανοτρίμματα (a-c) και νανοαστέρες (d-f). Οι εικόνες a, b, d και e είναι από SEM, ενώ οι c και f είναι STEM.	42
Εικόνα 12 SERS εικόνες νανοσωματιδίων χρυσού με μέσο μέγεθος: (a) 17 nm, (b) 30 nm, (c) 40nm, (d) 50 nm, (e) 60 nm, and (f) 80 nm. Τα μεγέθη των ιστογραμμάτων είναι: (g) 17 nm, (h) 30 nm, (i) 40 nm, (j) 50 nm, (k) 60 nm, and (l) 80 nm. Η σταθερή γραμμή στα	

μεγέθη των ιστογραμμάτων απεικονίζει την κατανομή Gausse.	
[Seongmin Hong and Xiao Li, 2013].....	45
Εικόνα 13 Διάγραμμα ροής εύρεσης μελετών.....	48
Εικόνα 14 Συνθετικό σχέδιο σχηματισμού Au@GdL [Park J. et al.	
2008].....	50

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1 Χημικές Ιδιότητες Νανოსωματιδίων Χρυσού.....16

Πίνακας 2 Φυσικές Ιδιότητες Νανοςωματιδίων Χρυσού.....17

Πίνακας 3 Θερμικές Ιδιότητες Νανοςωματιδίων Χρυσού17

1 ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

Η νανοϊατρική ορίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας ως η κλινική εφαρμογή της νανοτεχνολογίας, η οποία αναφέρεται σε εξαιρετικά συγκεκριμένες ιατρικές παρεμβάσεις στην νανο-κλίμακα για τη διαλογή, τη διάγνωση και τη θεραπεία των βιολογικών συστημάτων.

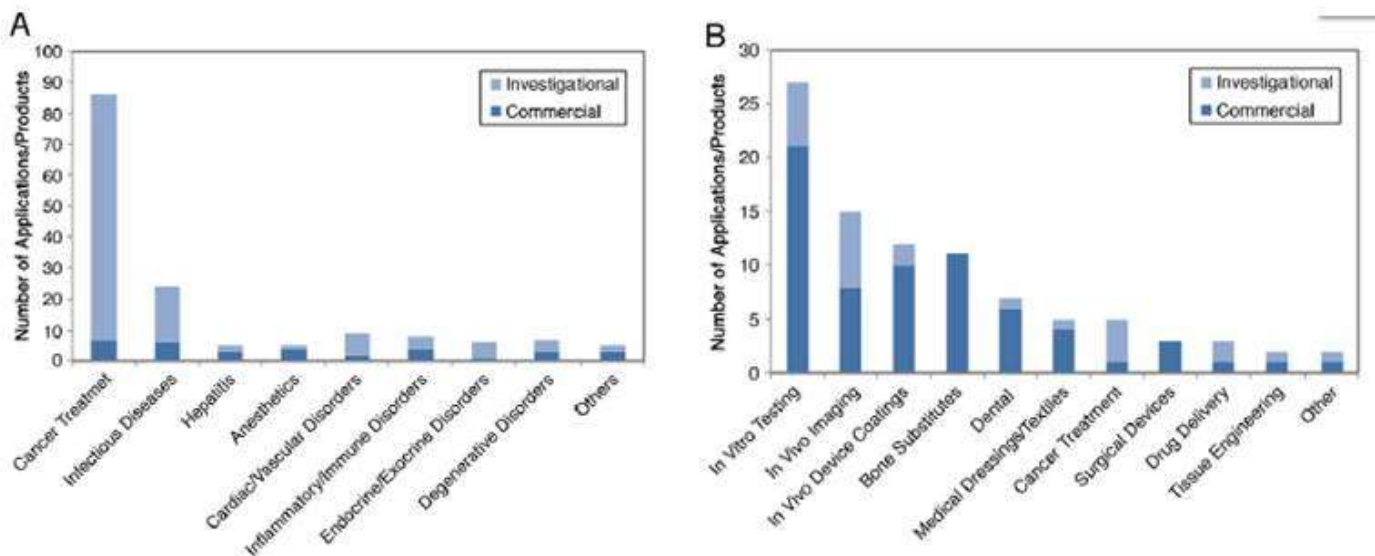
Η νανοεπιστήμη και η νανοτεχνολογία στοχεύουν στη συσχέτιση και την εκμετάλλευση φαινομένων για υλικά που έχουν μία, δύο ή τρεις διαστάσεις μειωμένες στην νανοκλίμακα. Η κλίμακα της νανοεπιστήμης βρίσκεται, όπως το λέει και ο όρος, στο $1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$.

Η νανοεπιστήμη, νανοϊατρική και νανοτεχνολογία, αναφέρεται ως ερευνητικό πεδίο αφιερωμένο στις μελέτες διάφορων φαινομένων σε συσκευές μικρού μεγέθους. Είναι ένας διεπιστημονικός τομέας που περιλαμβάνει τη φυσική, τη χημεία και, σε κάποιο βαθμό, τη βιολογία. Μέσω της νανοτεχνολογίας, είναι εφικτή η παραγωγή και μελέτη νανοϋλικών αλλά και των ιδιοτήτων νέων υλικών. Η χρήση της νανοτεχνολογίας είναι απαραίτητη για τη δημιουργία υλικών και εργαλείων που απαιτούνται για την ανάπτυξη των νανοϋλικών.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η εισαγωγή της νανοτεχνολογίας στον επιστημονικό, και πιο συγκεκριμένα, στον ιατρικό κλάδο έχει συνεισφέρει σε μεγάλο βαθμό. Ο τομέας της έρευνας, της βιομηχανίας αλλά και της ιατρικής διάγνωσης αναπτύσσεται σε νέες συνθήκες και με νέα δεδομένα και μεθόδους, που θα αναλυθούν στα επόμενα κεφάλαια της παρούσας εργασίας.

Ο κλάδος της νανοϊατρικής αποτελείται από δύο κατηγορίες, τη θεραπευτική («therapeutics») και την διαγνωστική ή απεικονιστική. Κατά τη

θεραπευτική, χρησιμοποιούνται φάρμακα, εμβόλια και βιολογικά προϊόντα σε νανοκλίμακα για την θεραπεία ασθενειών. Οι κύριες εφαρμογές αφορούν τη θεραπεία του καρκίνου, ηπατίτιδα, μολυσματικές ασθένειες, αναισθητικά, καρδιαγγειακές διαταραχές, φλεγμονώδεις/ανοσοποιητικές διαταραχές, ενδοκρινικές/εξωκρινείς διαταραχές, εκφυλιστικές διαταραχές, και άλλα. Η δεύτερη κατηγορία αφορά τον ιατρικό και τεχνολογικό εξοπλισμό, ο οποίος περιλαμβάνει συσκευές για in-vitro test και in-vivo ιατρική απεικόνιση, δηλαδή τα διαγνωστικά και απεικονιστικά συστήματα. Το θέμα της μελέτης αυτής αφορά τη δεύτερη κατηγορία της νανοτεχνολογίας, δηλαδή την ιατρική απεικόνιση.



Εικόνα 1 (Α) ιατρικές εφαρμογές στη Νανοϊατρική για επιβεβαιωμένα therapeutics (Α) και για ιατρικά προϊόντα (Β) [Etheridge Michael L. et.al., 2013]

Έχουν ήδη εφαρμοστεί διάφορες μορφές της νανοτεχνολογίας στην ιατρική, μέσω νανοσωματιδίων. Οι εφαρμογές αυτές είναι κυρίως η χρήση νανοσωματιδίων χρυσού στη διάγνωση αλλά και θεραπεία του καρκίνου, τα ανοσοενισχυτικά εμβόλια με λιποσώματα για τη μεταφορά φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό, η αποτοξίνωση από φαρμακευτικές ουσίες καθώς και η νανοτεχνολογία των λιπιδίων για την χορήγηση φαρμάκων αλλά και για εφαρμογές ανίχνευσης. Η νανοτεχνολογία εφαρμόζεται επίσης και στα εμφυτεύσιμα συστήματα χορήγησης φαρμάκων, τα οποία συχνά προτιμώνται για την χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, επειδή συχνά εμφανίζουν κινητική πρώτης τάξης, δηλαδή η συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα αυξάνεται ραγδαία, αλλά μειώνεται εκθετικά με την πάροδο του χρόνου. [Arai Y. et al., 2012, Etheridge Michael L. et.al., 2013, Sengani M. et al.,2017]

2 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΧΡΥΣΟΥ

2.1 Τι είναι τα Νανοσωματίδια Χρυσού

Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) είναι μικρά σωματίδια χρυσού με διάμετρο 1 έως 100 nm, τα οποία, μετά από διασπορά στο νερό, είναι επίσης γνωστά ως κολλοειδές χρυσό.

Για αιώνες ο χρυσός έχει αιχμαλωτίσει την ανθρωπότητα και έχει θεωρηθεί πολύτιμο μέταλλο. Οι αναφορές αναφέρουν ότι τα νανοσωματίδια του κολλοειδούς χρυσού έχουν χρησιμοποιηθεί για αιώνες από καλλιτέχνες για τα ζωντανά τους χρώματα, τα οποία παράγονται από την αλληλεπίδρασή τους με το ορατό φως. Ωστόσο, μόνο στη δεκαετία του 1850 οι επιστήμονες άρχισαν να μελετούν τις ιδιότητές τους με περισσότερες λεπτομέρειες.

Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) είναι σημαντικά συστατικά για βιοϊατρικές εφαρμογές. Τα AuNPs έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διάγνωση και έχουν δει αυξανόμενη χρήση στον τομέα των θεραπειών.

[Jennings T. Et al., 2007, Yeh Yi Cheun et al., 2012]

Periodic Table of the Elements

1	2																	10	11					
1	H	IIA																	0	He				
2	3	4																	5	6	7	8	9	10
	Li	Be																	B	C	N	O	F	Ne
3	11	12	III B	IV B	V B	VI B	VII B	VII		IB	IB						17	18						
	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar																
4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36						
	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr						
5	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54						
	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe						
6	55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86						
	Cs	Ba	*La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn						
7	87	88	89	104	105	106	107	108	109	110														
	Fr	Ra	+Ac	Rf	Ha	106	107	108	109	110														

* Lanthanide Series	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
+ Actinide Series	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Εικόνα 2 Περιοδικός Πίνακας [<http://users.sch.gr/stayrakant/lyk/par/namelements.htm>]

2.2 Ιδιότητες των Νανοσωματιδίων Χρυσού

Τα νανοσωματίδια χρυσού χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες χημικές, φυσικές και θερμικές ιδιότητες, οι οποίες παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 1, 2 και 3).

[<https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3284>]

Πίνακας 1 Χημικές Ιδιότητες Νανοσωματιδίων Χρυσού

ΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	
Χημικό Σύμβολο	Au
Αριθμός μητρώου CAS	No. 7440575
Ομάδα	11
Ηλεκτρονική διαμόρφωση	[Xe] 4f 5d 6s

Πίνακας 2 Φυσικές Ιδιότητες Νανοσωματιδίων Χρυσού

ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ		
Ιδιότητες	Metric	Imperial
Πυκνότητα	19.30 g/cm³	0.697 lb/in
Μοριακή μάζα	196.97 g/mol	-

Πίνακας 3 Θερμικές Ιδιότητες Νανοσωματιδίων Χρυσού

ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ		
Ιδιότητες	Metric	Imperial
Σημείο τήξης	1063.43°C	1947.9741°F
Σημείο βρασμού	2807°C	5084.6 °F

Τα νανοσωματίδια χρυσού συνήθως παράγονται σε ένα υγρό με τη μείωση του χλωροαυρικού οξέος. Μετά τη διάλυση του οξέος, το διάλυμα αναμειγνύεται ταχέως μαζί με έναν αναγωγικό παράγοντα. Αυτή η διαδικασία στη συνέχεια προκαλεί την μείωση των ιόντων χρυσού σε ουδέτερα άτομα.

Πιο συγκεκριμένα, τα ταλαντούμενα ηλεκτρικά πεδία της ακτινοβολίας, που παράγονται κοντά σε ένα κolloειδές νανοσωματίδιο, αλληλεπιδρούν με τα ελεύθερα ηλεκτρόνια προκαλώντας μια συντονισμένη ταλάντωση του φορτίου ηλεκτρονίων που είναι σε συντονισμό με τη συχνότητα του ορατού φωτός. Αυτές οι συντονισμένες ταλαντώσεις είναι γνωστές ως επιφανειακά πλάσμονια.

Για τα μικρά νανοσωματίδια χρυσού (~ 30nm), το φαινόμενο συντονισμού επιφανειακού πλάσμονίου προκαλεί απορρόφηση φωτός στο

μπλε-πράσινο τμήμα του φάσματος (~ 450 nm), ενώ το κόκκινο φως (~ 700 nm) αντανακλάται, αποδίδοντας ένα πλούσιο κόκκινο χρώμα . Καθώς το μέγεθος των σωματιδίων αυξάνεται, το μήκος κύματος της απορρόφησης που σχετίζεται με το συντονισμό επιφανειακού πλασμονίου μετατοπίζεται σε μακρύτερα, κόκκινα μήκη κύματος.



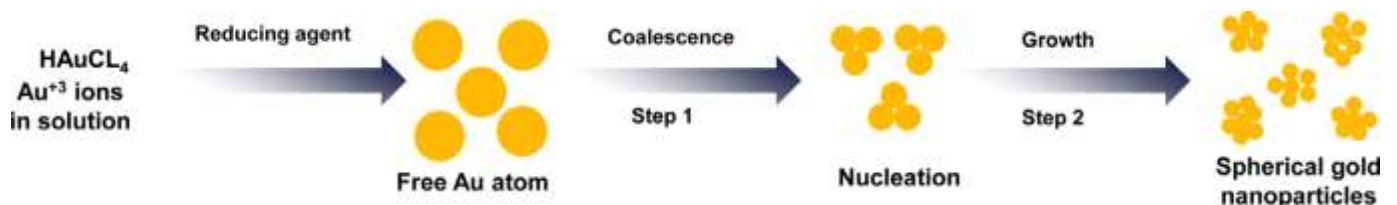
Εικόνα 3 Χρώματα διαφόρων μεγέθους μονοδιασκορπισμένων νανοσωματιδίων χρυσού

2.3 Σύνθεση των Νανοσωματιδίων Χρυσού

Ένα ευρύ φάσμα προσεγγίσεων που βασίζονται σε λύσεις έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες δεκαετίες για να ελέγχει το μέγεθος, το σχήμα και τη λειτουργικότητα επιφάνειας. Ο Turkevich et al. ανέπτυξε μία συνθετική μέθοδο για τη δημιουργία των νανοσωματιδίων χρυσού το 1951 με επεξεργασία τετραχλωραυρικού υδρογόνου (HAuCl_4) με κιτρικό οξύ σε βραστό νερό, όπου το κιτρικό ενεργεί τόσο αναγωγικά όσο και ως σταθεροποιητικό παράγοντα. Ο Frens εξευγενίζει περαιτέρω αυτή τη μέθοδο αλλάζοντας το χρυσό-το-τιτρικό για τον έλεγχο του μεγέθους των σωματιδίων. Το πρωτόκολλο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως για την προετοιμασία αραιών διαλυμάτων των μετρίως σταθερών σφαιρικών AuNPs με διάμετρο 10 έως 20 nm, μπορούν όμως να παρασκευαστούν και μεγαλύτερα AuNPs (π.χ., 100 nm). Αυτά τα σταθεροποιημένα με κιτρικά AuNPs μπορούν υποβάλλονται σε

μη αναστρέψιμη συσσωμάτωση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας λειτουργικοποίησης με θειολικά προσδέματα.

Οι Brust και Schriffin πέτυχαν μια σημαντική ανακάλυψη στην σύνθεση νανοσωματιδίων χρυσού το 1994, με τη δημιουργία οργανικών διαλυτών σταθεροποιημένων με αλκανοθειόλη AuNP μέσω ενός πρωτοκόλλου διφασικής αναγωγής χρησιμοποιώντας βρωμιούχο τετραοκτυλαμμώνιο (TOAB) ως αντιδραστήριο μεταφοράς φάσης και βοροϋδρίδιο νατρίου (NaBH_4) ως αναγωγικό μέσο. Αυτή η μεθοδολογία παράγει χαμηλή διασπορά AuNPs από 1,5 έως 5 nm με μεταβολή των συνθηκών αντίδρασης όπως ο λόγος χρυσού προς θειόλη, ο ρυθμός αναγωγής και η θερμοκρασία αντίδρασης. Αυτά τα προστατευμένα με αλκανοθειόλη AuNPs διαθέτουν μεγαλύτερη σταθερότητα σε σύγκριση με τα περισσότερα άλλα AuNPs λόγω της συνεργικής επίδρασης των ισχυρών αλληλεπιδράσεων θειόλης-χρυσού και των δεσμών van der Waals μεταξύ των γειτονικών προσδεμάτων. Αυτά τα νανοσωματίδια μπορούν να ξηρανθούν επιμελώς και να επαναδιασκορπιστούν σε διάλυμα χωρίς κανένα συσσωμάτωση καθιστώντας τους εξαιρετικούς προδρόμους για περαιτέρω λειτουργικοποίηση. [Asmita Banstola et al., 2018, Sengania M. Et al., 2017, <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3284>]



Εικόνα 4 Σύνθεση νανοσωματιδίων χρυσού [Asmita Banstola et al., 2018]

3 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΧΡΥΣΟΥ AuNP

Τα νανοσωματίδια χρυσού είναι ευπροσάρμοστα υλικά με ευρύ φάσμα εφαρμογών σε ποικιλία των πεδίων. Οι ερευνητές έχουν επικαλυμμένα σωματίδια χρυσού με DNA και τα έβαλαν σε φυτά εμβρύων ή φυτικών κυττάρων. Αυτό θα εξασφαλίσει ότι κάποιο γενετικό υλικό θα εισέλθει στα κύτταρα και να τις μετατρέψουν. Αυτή η μέθοδος ενισχύει τα φυτικά πλαστίδια. σε εφαρμογές υψηλής τεχνολογίας όπως αισθητήριοι ανιχνευτές, ηλεκτρονικοί αγωγοί, θεραπευτικούς παράγοντες, οργανικά φωτοβολταϊκά, παροχή φαρμάκων σε βιολογικά και ιατρικά εφαρμογές και κατάλυση.

Μεταξύ των διαφόρων νανοσωματιδίων, τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν αναδειχθεί ως δημοφιλή υλικά για ποικίλες βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως η ιατρική απεικόνιση, οι βιοαισθητήρες, η θεραπεία του καρκίνου, και η μεταφορά φαρμάκων.

Όπως προαναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, η νανοτεχνολογία στον τομέα της βιοϊατρικής χωρίζεται σε δύο κατηγορίες. Στις ίδιες κατηγορίες εφαρμόζονται και τα νανοσωματίδια χρυσού AuNPs, στη θεραπευτική και στην απεικονιστική.

Ξεκινώντας με την πρώτη κατηγορία, μία εφαρμογή των AuNPs στη θεραπευτική είναι η μεταφορά φαρμάκων. Η μεταφορά των θεραπευτικών παραγόντων στα κύτταρα από τα AuNPs είναι μια κρίσιμη διαδικασία στη βιοϊατρική θεραπευτική αγωγή. Αρκετές ερευνητικές ομάδες χρησιμοποίησαν τα λειτουργικά συστήματα AuNP για να διερευνήσουν τις αλληλεπιδράσεις με την κυτταρική μεμβράνη για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης. Για παράδειγμα, οι Stellacci et al. έχουν αποδείξει ότι η

διευθέτηση του επιφανειακού συνδέτη σε AuNPs μπορεί να ρυθμίζει τα κύτταρα διείσδυση μεμβράνης. Τα AuNP λειτουργούν με μια διατεταγμένη διάταξη του αμφίφιλα μόρια ήταν ικανά να διεισδύσουν στην κυτταρική μεμβράνη ενώ τα AuNPs επικαλύφθηκαν με τυχαία διάταξη αυτών των ίδιων μορίων παγιδεύτηκαν σε φυσαλιδώδη σώματα.

Τα θεραπευτικά φάρμακα μπορούν να μεταφερθούν σε κύτταρα είτε μέσω παθητικής είτε μέσω ενεργής στόχευσης μηχανισμών. Η παθητική στόχευση βασίζεται στην ενισχυμένη διαπερατότητα και κατακράτηση (EPR), όπου τα AuNP θα συσσωρευτούν εντός του όγκου μέσω του ακανόνιστου αγγειακού της συστήματος, επιτρέποντας μεγαλύτερα σωματίδια να περάσουν από το ενδοθήλιο. Η ενεργή στόχευση βασίζεται σε επιφανειακό λειτουργικό πρόσδεμα σχεδιασμένο ειδικά για τον αναλύτη στόχο για την παροχή εξειδίκευσης και επιλεκτικότητας. Έχουν αναπτυχθεί αποτελεσματικές στρατηγικές στόχευσης και παράδοσης με τη χρήση συστημάτων AuNPs για θεραπευτικές εφαρμογές που περιλαμβάνουν φωτοθερμική θεραπεία, γενετική ρύθμιση, και επεξεργασία φαρμάκων.

Η δεύτερη κατηγορία, η οποία αφορά την ιατρική απεικόνιση έχει τα παρακάτω εφαρμογές. Οι ευέλικτες οπτικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες των AuNPs έχουν χρησιμοποιηθεί για τα κύτταρα απεικόνιση χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές, συμπεριλαμβανομένης της υπολογιστικής τομογραφίας (CT), της τομογραφίας οπτικής συνοχής (OCT), της τεχνικής φωτοθερμικής απεικόνισης ετεροδυνών και της φασματοσκοπία Raman. Για παράδειγμα, τα AuNPs χρησιμεύουν ως παράγοντες αντίθεσης για την CT απεικόνιση με βάση τον υψηλότερο ατομικό αριθμό και την πυκνότητα ηλεκτρονίων του χρυσού (79 και 19.32 g / cm^3) σε σύγκριση με το σημερινό χρησιμοποιούμενο

ιώδιο (53 και 4,9 g / cm³). Ο Hainfeld et al. έδειξε τη δυνατότητα των AuNPs να ενισχύσουν την in vivo αγγειακή αντίθεση στην CT απεικόνιση. Πρόσφατα, ο Jon et al. χρησιμοποίησε ειδική μεμβράνη προστάτη (PSMA) συζευγμένα με απταμερή AuNPs (PSMA-AuNPs) για την δημιουργία μοριακής CT εικόνας για τη συγκεκριμένη απεικόνιση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη.

Τα AuNPs χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την παρασκευή νανοσωματιδίων σκέδασης Raman με σκέδαση επιφανείας (SERS) για την απεικόνιση μικρών ζώων Raman. Χρησιμοποιώντας τα AuNPs με επικάλυψη πυριτίας και ενεργό Raman μοριακό στρώμα, ο Gambhir et al. έχει αποδείξει την ικανότητα διαχωρισμού του φάσματος δακτυλικά αποτυπώματα 10 διαφορετικών τύπων νανοσωματιδίων SERS σε ζωντανό ποντίκι και την εγκατάσταση πέντε διαφορετικών νανοσωματιδίων SERS εντός βαθιών ιστών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Περισσότερες εφαρμογές των νανοσωματιδίων χρυσού στην ιατρική απεικόνιση και πιο αναλυτικά θα αναφερθούν στα επόμενα κεφάλαια της παρούσας μελέτης.

Ακόμα ένα πεδίο εφαρμογών των AuNPs στη διαγνωστική κατηγορία είναι η in vitro διάγνωση. Νέες μορφές αισθητήρων βασίζονται σε νανοσωλήνες, προβολείς, ή μικροσκοπία ατομικής δύναμης και εφαρμόζονται στις διαγνωστικές συσκευές των in vitro εξετάσεων. Ο στόχος αυτών των αισθητήρων είναι να βελτιώσουν την ευαισθησία, τη μείωση του κόστους παραγωγής ή τη μέτρηση των νέων αναλυτών (π.χ. πλάκες Alzheimer), οι οποίες δεν ανιχνεύθηκαν μέχρι πρόσφατα. Για παράδειγμα, εταιρεία ναοϊατρικής (Nanomix) στην πολιτεία της Καλιφόρνια έχει αναπτύξει αισθητήρες με βάση νανοσωλήνες άνθρακα για την παρακολούθηση των αναπνευστικών λειτουργιών. Ακόμα, μία εταιρεία ναοϊατρικής (Bioforce) της

Άιοβα δημιούργησε το προϊόν με όνομα Virichip, το οποίο λειτουργεί με τη μικροσκοπία ατομικής δύναμης για την ανίχνευση ολόκληρων ιών και για την έγκαιρη διάγνωση ιικών λοιμώξεων. [Banstola A. et al., 2018, Mahan M. and Doiron A., 2018, Murali et al., 2018, Nasimi P. Et al., 2013, Nune K. S, et al., 2009]



Εικόνα 5 Εφαρμογές Βιοϊατρικής των Νανοσωματιδίων Χρυσού [Murali et al., 2018]

4 ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΕ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΧΡΥΣΟΥ

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν αποκτήσει σημαντική προσοχή καθώς διαθέτουν την ικανότητα της βιοσυμβατότητας, σχετικά χαμηλή βραχυπρόθεσμη τοξικότητα, υψηλό συντελεστή απορρόφησης και φυσική πυκνότητα σε σύγκριση με το ιώδιο (gold 79(Z), 5.16 cm²/g, 19.32 g/cm³, iodine 53(Z), 1.94 cm²/g, 4.9 g/cm³). Έτσι, υπάρχει μια σημαντική ζήτηση για τη σύνθεση αυτών των νανοσωματιδίων, καθώς υπό ευνοϊκές συνθήκες μειώνουν τις ανησυχίες σχετικά με την τοξικότητα, η οποία ενδεχομένως να προκληθεί από τους αναγωγικούς παράγοντες και τις συνθήκες αντίδρασης.

4.1 Νανοσωματίδια χρυσού στην υπολογιστική τομογραφία (CT)

Η υπολογιστική τομογραφία (CT), είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό εργαλείο απεικόνισης που προσφέρει ευρεία διαθεσιμότητα και σχετικά χαμηλό κόστος. Η CT χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των διαφορών της πυκνότητας στους ιστών παρέχοντας αντίθεση εικόνας με εξασθένιση των ακτίνων X μεταξύ μαλακών ιστών και πυκνού οστού. Είναι επιθυμητό να ενισχυθεί η αντίθεση του ασθενούς ιστού με τη χρήση των παραγόμενων ακτίνων X για αύξηση της αντίθεσης μεταξύ φυσιολογικού και καρκινικού ιστού. Εκτός από την αποτελεσματικότητά του στη διάσπαση του ορατού φωτός, το χρυσό έχει υψηλό συντελεστή εξασθένησης ακτίνων X στα επίπεδα ενέργειας που χρησιμοποιούνται για κλινικές ακτίνες X στο CT.

Ο Hainfeld et al. κατέδειξε τη χρήση νανοσωματιδίων χρυσού (1,9 nm) ως παράγοντα αντίθεσης με ακτίνες X για ανίχνευση όγκων σε ποντίκια.

Τα εγχυόμενα νανοσωματίδια χρυσού δεν ανιχνεύθηκαν στο αίμα μετά από 24 ώρες, αλλά παρουσίασε σημαντική συσσώρευση στο νεφρό (10,62% δόση ενέσεως / g [ID / g]), όγκος (4,2% ID / g), ήπαρ (3,6% ID / g) και ο μυς (1,2% ID / g) μετά από μόλις 15 λεπτά. Τα νανοσωματίδια χρυσού καθαρίστηκαν μέσω των νεφρών μέσω νεφρικής απέκκρισης και δεν συμπυκνώθηκε στο ήπαρ, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους του νανοσωματιδίου.

Οι Kim et al. πρόσφατα ανέπτυξαν τα νανοσωματίδια χρυσού επικαλυμμένα με μόρια πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) για να προσδώσουν αντιβιοτικές ιδιότητες για την επέκταση της συστηματικής ημιζωής κυκλοφορίας. Τα επικαλυμμένα με PEG νανοσωματίδια που εγχύθηκαν ενδοφλεβίως σε αρουραίους έδειξαν πολύ μεγαλύτερο χρόνο κυκλοφορίας αίματος (> 4 ώρες) από αυτόν με το ιωδομίδιο ιωδιούχου (<10 λεπτά).

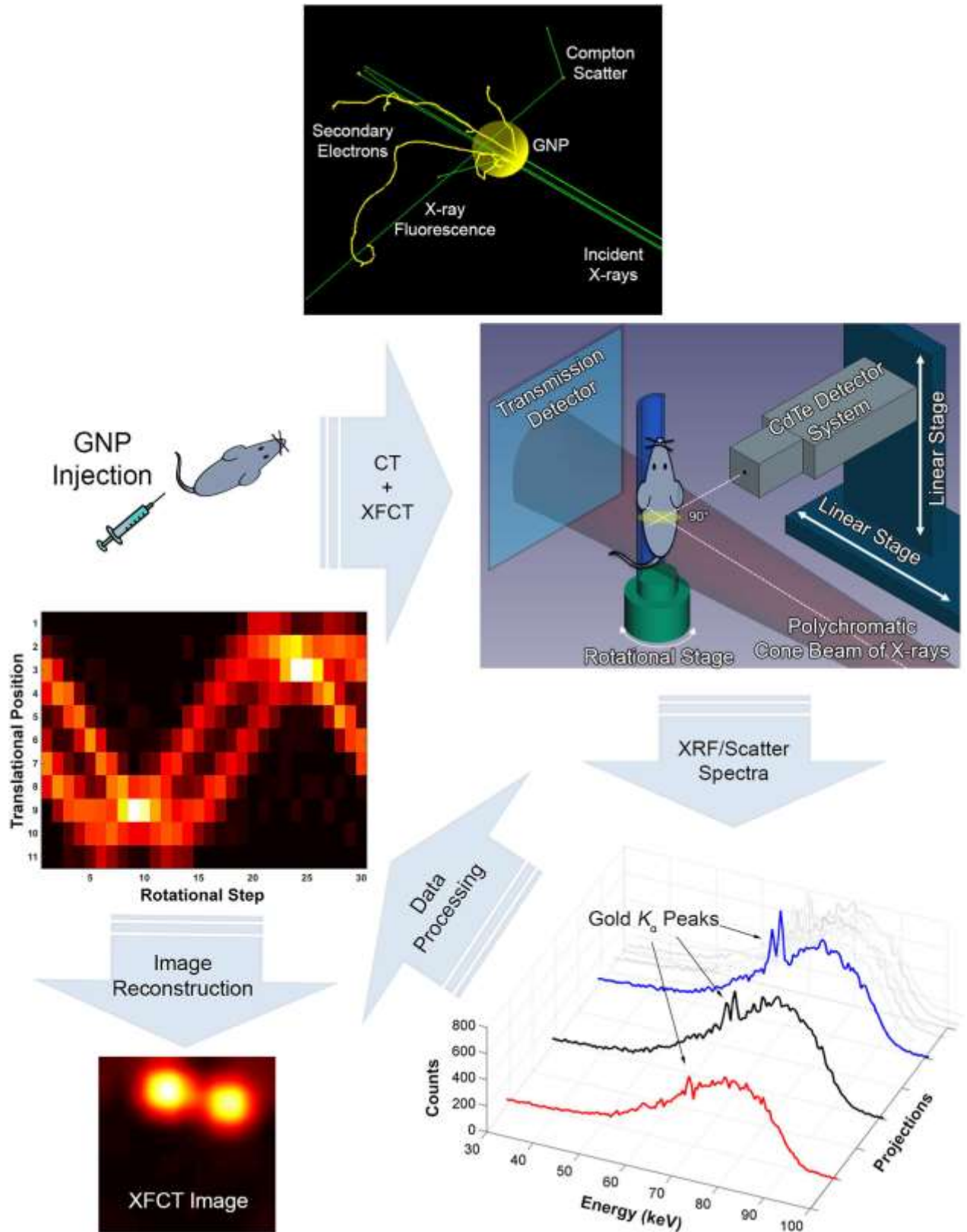
Χρησιμοποιώντας το CT, οι ερευνητές έδειξαν, επίσης, ότι μέσω της ενδοφλέβιας ένεσης των νανοσωματιδίων PEG σε αρουραίους με ηπατώμα παρουσιάστηκε αυξημένη αντίθεση (περίπου διπλάσια) μεταξύ ηπατώματος και φυσιολογικού ήπατος. Αυτά τα επιχρισμένα με PEG νανοσωματίδια χρυσού, συντέθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο αντίδρασης εναλλαγής υποκαταστάτη. Τα νανοσωματίδια χρυσού παρήχθησαν με την αντίδραση του HAuCl_4 με κιτρικό νάτριο.

Η αντίδραση εναλλαγής υποκαταστάτη διεξήχθη με ανάμιξη των νανοσωματιδίων κιτρικού-χρυσού με PEG-SH και ανακατεύοντας τα για 1 ώρα, για την ομοιοπολική τροποποίηση των νανοσωματιδίων χρυσού με PEG.

Οι Manohar et al. πραγματοποίησαν έρευνα για την απεικόνιση καρκίνου του προστάτη σε σουηδικά ποντίκια εγχύοντάς τους νανοσωματίδια

χρυσού και συνδυάζοντας την υπολογιστική τομογραφία CT με την υπολογιστική τομογραφία φθορισμού XFCT. Η ακτινοβολία φωτονίου των νανοσωματιδίων χρυσού είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή δευτερογενών ηλεκτρονίων, δηλαδή διασκορπισμένα φωτόνια και φωτόνια XRF. Έτσι, τα χρυσά XRF φωτόνια μπορούν να παραχθούν και να ανιχνευθούν μέσω της απεικόνισης XFCT, εφόσον το ποντίκι που εγχέεται με νανοσωματίδια χρυσού ακτινοβολείται από μια διαγνωστική δέσμη ακτίνων X ενέργειας (π.χ. 125 kVp).

Στην έρευνα αυτή, το κάθε ποντίκι ακτινοβολήθηκε από μία πολυχρωματική ακτίνα cone beam 125 kVp με φίλτρο από κασσίτερο 2 mm. Ένας ανιχνευτής ακτίνων-X καδμίου-τελλουριούχου (CdTe) τοποθετήθηκε στις 90° σε σχέση με την ακτίνα, προς την κατεύθυνση συλλογής του φάσματος XRF σε κάθε γωνία περιστροφής και θέσης μετατόπισης του ποντικού.



Εικόνα 6 Σχηματικό διάγραμμα εξέτασης XFCT ποντικών με έγχυση νανοσωματιδίων χρυσού [Manohar et al., 2016]

Τα δεδομένα που αποκτήθηκαν υποβλήθηκαν σε επεξεργασία για την ανακατασκευή αξονικών εικόνων XFCT. Ένας ανιχνευτής μετάδοσης μπορεί να προστεθεί στη ρύθμιση του σταθμού εργασίας του XFCT για ταυτόχρονη micro-CT / XFCT στην ίδια πλατφόρμα. [*Mahan M. and Doiron A., 2018, Manohar et al., 2016, Nune et al., 2009, Popovtzer et al., 2008*]

4.2 Νανοσωματίδια χρυσού στη σκέδασης φωτός (Light-scattering) και στην τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT)

Η διατομή σκέδασης των νανοσωματιδίων χρυσού αυξάνεται με την αύξηση του μεγέθους τους. Γενικότερα, τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να διασκορπίσουν το φως με διατομή περισσότερο από 1 εκατομμύριο φορές ισχυρότερη από εκείνη της εκπομπής από μια φθορίζουσα χρωστική ουσία.

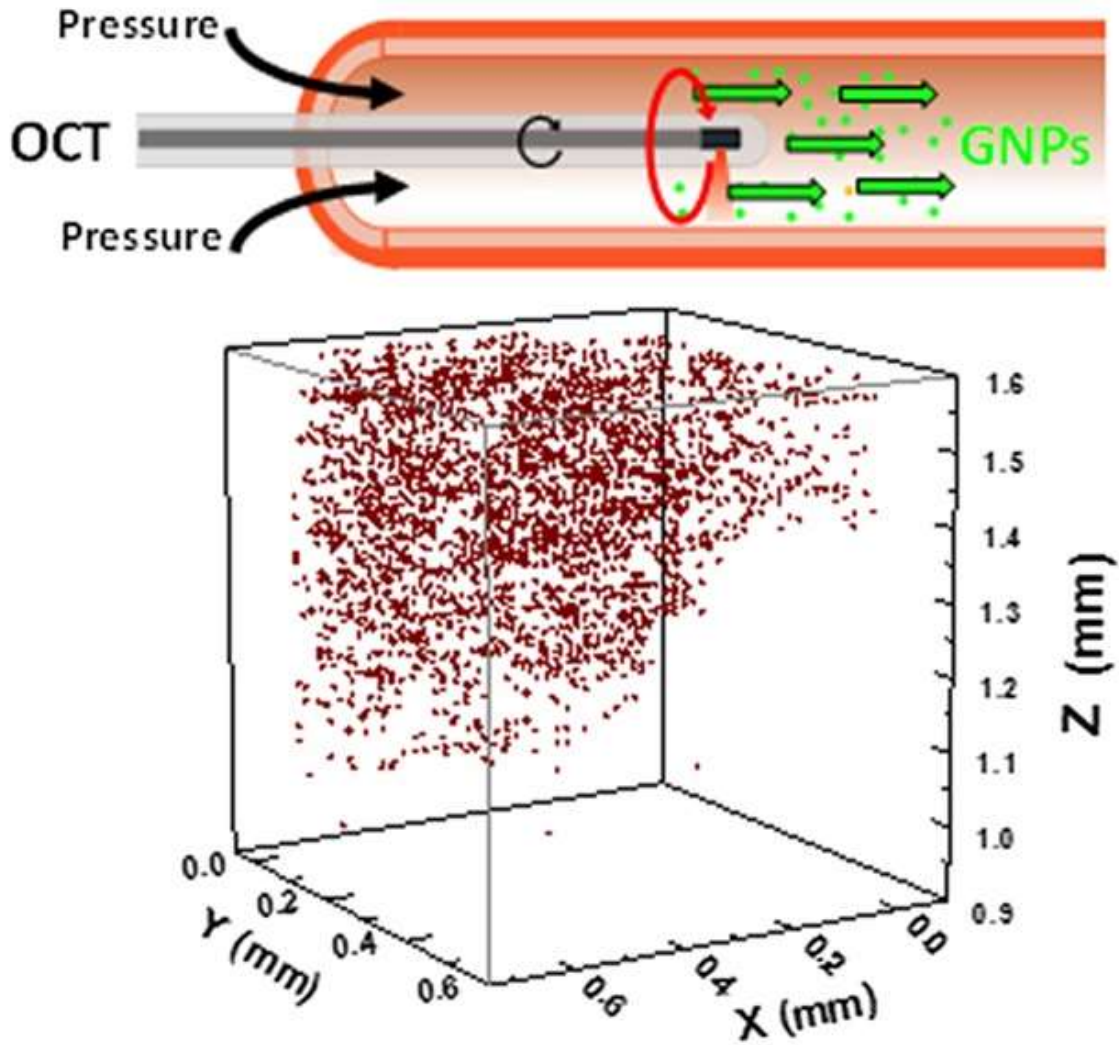
Τα νανοσωματίδια χρυσού με διάμετρο μεγαλύτερη από 10 nm συνήθως εμφανίζονται μέσω μικροσκοπίας σκέδασης σκοτεινού πεδίου. Σε σύγκριση με τη φθορίζουσα βαφή, τα νανοσωματίδια χρυσού είναι φωτοσταθερά και το φως σκέδασης δεν αναβοσβήνει. Αυτά τα χαρακτηριστικά κάνουν τα νανοσωματίδια χρυσού κατάλληλους ανιχνευτές απεικόνισης για την οπτική απεικόνιση.

Διαφορετικά σχήματα χρυσών νανοσωματιδίων, όπως οι νανοράβδοι (nanorods) χρυσού, τα νανοκελιά (nanocages) και τα νανοαστέρια (nanostars), έχουν δοκιμαστεί με τη μικροσκοπία σκέδασης σκοτεινού πεδίου.

Το 2003, ο Sokolon et al. δημιούργησε συζευγμένα αντισώματα κατά του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία υπερεκφράζεται στα επιθηλιακά κακοήθι κύτταρα, για οπτική απεικόνιση με μοριακό τύπο. Τα χρυσά νανοσωματίδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ~ 12 nm σε διάμετρο, είναι περίπου το ίδιο μέγεθος με αυτό των αντισωμάτων. Τα υπερεκφραζόμενα κύτταρα EGFR μπορούν να απεικονιστούν ξεχωριστά από το ισχυρό οπτικό φως σκέδασης που αντανακλάται από δείκτη λέιζερ με ισχύ εξόδου μικρότερη από 5 mW.

Κατά τη μελέτη των Jie Hu et al., διερευνάται η πιθανή χρήση νανοσωματιδίων χρυσού (GNP) ως παραγόντων αντίθεσης για την κλινική

τομογραφία οπτικής συνοχής στον τομέα της ενδοκοιλιακής συχνότητας (OCT). Η ενίσχυση της αντίθεσης των OCT που προκαλείται από τα νανοσωματίδια χρυσού διαφόρων μεγεθών και μορφολογιών έχει συστηματικά διερευνηθεί και συσχετιστεί με τις οπτικές τους ιδιότητες. Μεταξύ των διαφορετικών νανοσωματιδίων χρυσού που διατίθενται στο εμπόριο με συντονισμούς πλασμονίων κοντά στο λειτουργικό μήκος κύματος ενδοκρανιακού OCT (1,3 μm), τα χρυσά Nanoshells (GNSs) παρέχουν την καλύτερη αντίθεση OCT λόγω της μεγαλύτερης διατομής σκέδασης σε αυτό το μήκος κύματος. Οι κλινικοί ενδοσωματικοί καθετήρες OCT εδώ αποδεικνύονται ικανοί για τρισδιάστατη απεικόνιση και παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των μεμονωμένων GNS. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής περιλάμβαναν άνοιγμα μιας οδού για νέα εφαρμογή του ενδοαγγειακού κλινικού OCT σε συνδυασμό με τα νανοσωματίδια χρυσού, όπως η αξιολόγηση σε πραγματικό χρόνο των ενδοαγγειακών παρεμποδίσεων ή των βαθμίδων πίεσης.



Εικόνα 7 Η εισχώρηση των νανοσωματιδίων χρυσού στα αγγεία μέσω των καθετήρων

Αργότερα, ο El-Sayed et al. έδειξε ότι τα αντι-EGFR-συζευγμένα αντισώματα με νανοσωματίδια χρυσού, μπορούν να διαφοροποιήσουν τα EGFR-υπερεκφρασμένα κακοήθη κύτταρα από τα υγιή κύτταρα με απλή οπτική μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου.

Επίσης, διερευνήθηκαν και άλλα νανοσωματίδια χρυσού με διαφορετικό μέγεθος και σχήμα. Όπως αποδείχθηκε από τους Huang et al., οι νανοράβδοι χρυσού θα μπορούσαν να διασκορπίσουν το φως στην περιοχή κοντά στην υπέρυθη ακτινοβολία (NIR) και έτσι να επιτρέπουν την ανίχνευση

καρκινικών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου σε βιολογικούς ιστούς. Σε αυτή την έρευνα, διαπίστωσαν ότι τα φάσματα εξαφάνισης των νανοράβδων χρυσού στην κυτταρική επιφάνεια είχαν μεγαλύτερη μετατόπιση στο κόκκινο σε σύγκριση με εκείνη των ελεύθερων nanorods του ίδιου μεγέθους. Αυτή η κόκκινη μετατόπιση πιστεύεται να αυξηθεί από την αλλαγή στον τοπικό δείκτη διάθλασης μετά τη σύνδεση μεταξύ νανοσωματιδίων χρυσού και των κυττάρων ή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των νανοσωματιδίων χρυσού στην κυτταρική επιφάνεια. Με τη σύζευξη, μέσω των νανοαστέρων χρυσού με υαλουρονικό οξύ, αποδείχθηκε ότι μπορούν να παρατηρηθούν υπερεκφρασμένα κακοήγη κύτταρα CD44 υπό την οπτική μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου, μέσω της δέσμευσης μεταξύ υποδοχέα κυτταρικής επιφάνειας και ενεργοποιημένου νανοστάθμου χρυσού.

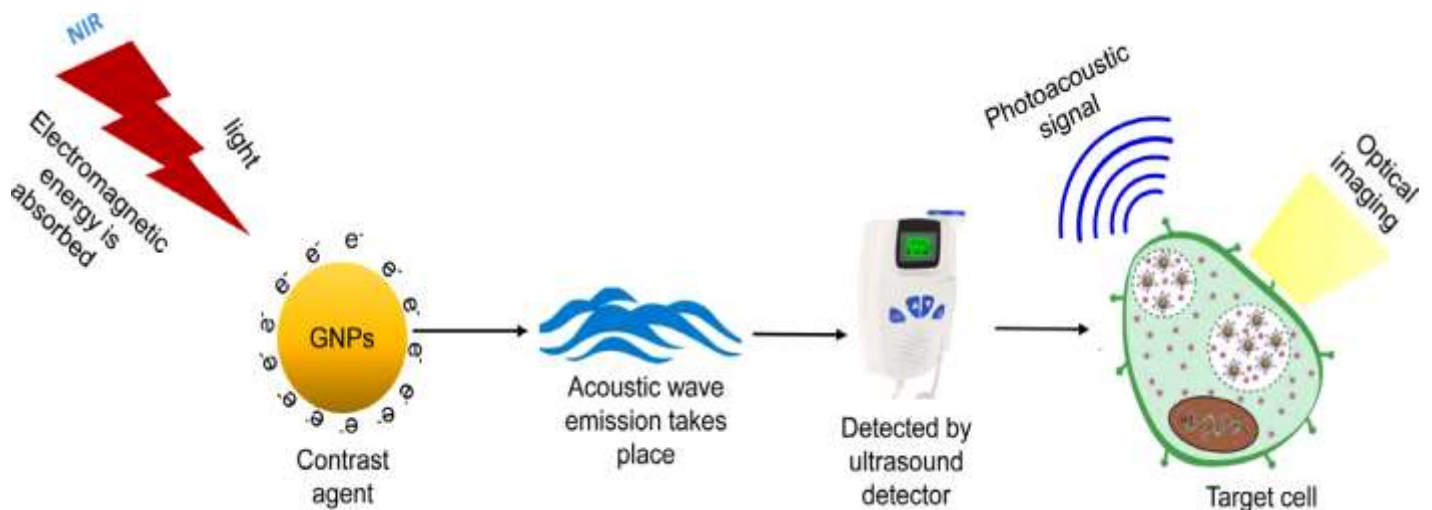
Μια άλλη μορφή απεικόνισης που βασίζεται στη σκέδαση φωτός είναι η τομογραφία οπτικής συνοχής (OCT). Το OCT καταγράφει τις αλλαγές στη φάση και την ένταση από το διάσπαρτο φως για να παρέχει οπτική εικόνα εγκάρσιας τομής ιστών. Χρησιμοποιεί φως NIR για να παράγει μια τρισδιάστατη εικόνα των ιστών με ανάλυση μικρομέτρου. Οι Gobin et al. κατέδειξαν δραματική αύξηση της αντίθεσης των όγκων σε εικόνες OCT μετά από συστηματικά εγχυμένα χρυσά νανοσκληρίδια. Η ποσοτικοποίηση των εικόνων OCT έδειξε αύξηση κατά 56% στην ένταση του όγκου, 20 ώρες μετά την ένεση χρυσών νανοσωλήνων. Αντίθετα, οι συμβατικοί βέλτιστοι παράγοντες αντίθεσης για το OCT, όπως π.χ. μικροφουσαλίδες και μικροσφαιρίδια, τυπικά ενισχύουν την αντίθεση λιγότερο από 5% ή νίνο.

Οι Cang et al. περιγράφουν ότι τα χρυσά ναποκελιά με μήκος ακμής 35 nm μπορούν να παρέχουν ενισχυμένη αντίθεση για την OCT σε ομοιώματα

ιστών. Ομοίως, οι νανοράβδοι χρυσού με μήκη κύματος LSPR που επικαλύπτουν την πηγή φωτός OCT παρουσιάζουν βελτίωση της αντίθεσης του OCT. Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι οι νανοράβδοι χρυσού παράγουν μικρό σήμα όταν το μήκος κύματος της πηγής OCT είναι εκτός του φασματικού εύρους ζώνης. Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει τη δυνατότητα της φασματικής πολυπλεξίας για την OCT με αυξημένη αντίθεση. [Muddineti OS. et al., 2015, Sokolov K, et al., 2003, Troutman TS et al., 2007, Yang X. et al., 2015, Zhang X. et al., 2015]

4.3 Νανοςωματίδια χρυσού στη φωτοακουστική απεικόνιση (Photoacoustic imaging)

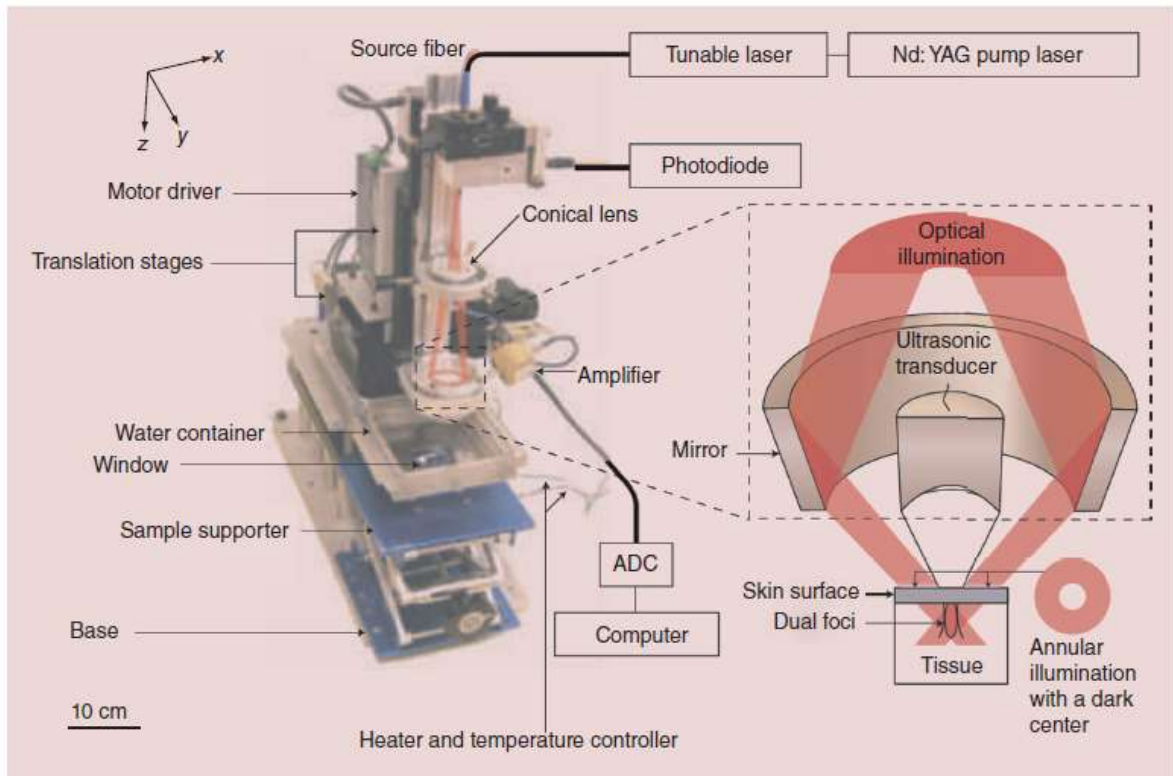
Η φωτοακουστική απεικόνιση είναι ταχεία αναδυόμενη βιοϊατρική μορφή απεικόνισης με βάση το φαινόμενο PA που παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τον Alexander G Bell το 1880. Η φωτοακουστική απεικόνιση (PAI) βασίζεται στα ακουστικά κύματα που παράγονται από τη θερμική επέκταση των υλικών που προκαλούνται από την οπτική διέγερση. Όταν ένα παλλόμενο λέιζερ ακτινοβολεί υλικά, η αύξηση της θερμοκρασίας των υλικών παράγει υπερηχητικά κύματα με περιοδική θερμική επέκταση. Οι εικόνες του PAI κατασκευάζονται με ανίχνευση των υπερηχητικών κυμάτων. Από τη στιγμή που το υπερηχητικό κύμα, διεισδύει βαθύτερα απ' ό,τι το φως στους ιστούς, ο όγκος απεικόνισης και το βάθος του PAI έχουν καλύτερα αποτελέσματα από της οπτικής απεικόνισης.



Εικόνα 8 Σχηματικό διάγραμμα φωτοακουστικής απεικόνισης με τη χρήση νανοςωματιδίων χρυσού [Banstola A. et al., 2018]

Η απεικόνιση PA αξιοποιεί το φωτοακουστικό αποτέλεσμα, το οποίο είναι απλά η δημιουργία ενός ακουστικού κύματος που προκύπτει από την απορρόφηση της οπτικής ενέργειας. Εν συντομία, ενέργεια λέιζερ απορροφάται από ενδογενή χρωμοφόρα ή εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης προκαλούν μια ταχεία θερμοελαστική επέκταση του ιστού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας ευρείας ζώνης υπερηχογραφήματος, η οποία προέρχεται από το φωτοαπορροφητή.

Το υπερηχητικό κύμα μπορεί να ανιχνευθεί με έναν μορφοτροπέα που μετατρέπει τα μηχανικά ακουστικά κύματα σε ηλεκτρικά σήματα, τα οποία στη συνέχεια επεξεργάζονται για να σχηματίσουν μία εικόνα. Μια τυπική διάταξη απεικόνισης PAI αποτελείται από δύο βασικά στοιχεία: ένα συντονισμένο νανοδευτερόλεπτο παλλόμενο λέιζερ και ένα σύστημα αλληλεπίδρασης χρήστη-συστήματος.



Εικόνα 9 Συνεστιακό φωτοακουστικό μικροσκόπιο σκοτεινού πεδίου.

Οι φωτοακουστικές μέθοδοι εκμεταλλεύονται όλο και περισσότερο πλασμονικά συστήματα, όπως τα νανოსωματίδια χρυσού και αργύρου σε διαφορετικά μεγέθη και σχήματα. Η φωτοακουστική απεικόνιση είναι μια βιοϊατρική μορφή απεικόνισης που παρέχει λειτουργικές πληροφορίες σχετικά με τις κυτταρικές και μοριακές υπογραφές του ιστού χρησιμοποιώντας ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης. Υπήρξε τεράστια προσπάθεια αφιερωμένη στην ανάπτυξη παραγόντων απεικόνισης του PAI, και τα νανοςωματίδια χρυσού, καθώς οι εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης έχουν μεγάλες δυνατότητες για την απεικόνιση των PA λόγω των εγγενών τους και γεωμετρικά επαγόμενες οπτικές ιδιότητες. Έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για τη χρήση αυτών των νανοϋλικών χρυσού στην απεικόνιση του καρκίνου του καρδιαγγειακού καρκίνου, των αθηροσκληρωτικών πλακών, και τη λειτουργία εγκεφάλου στην PAI.

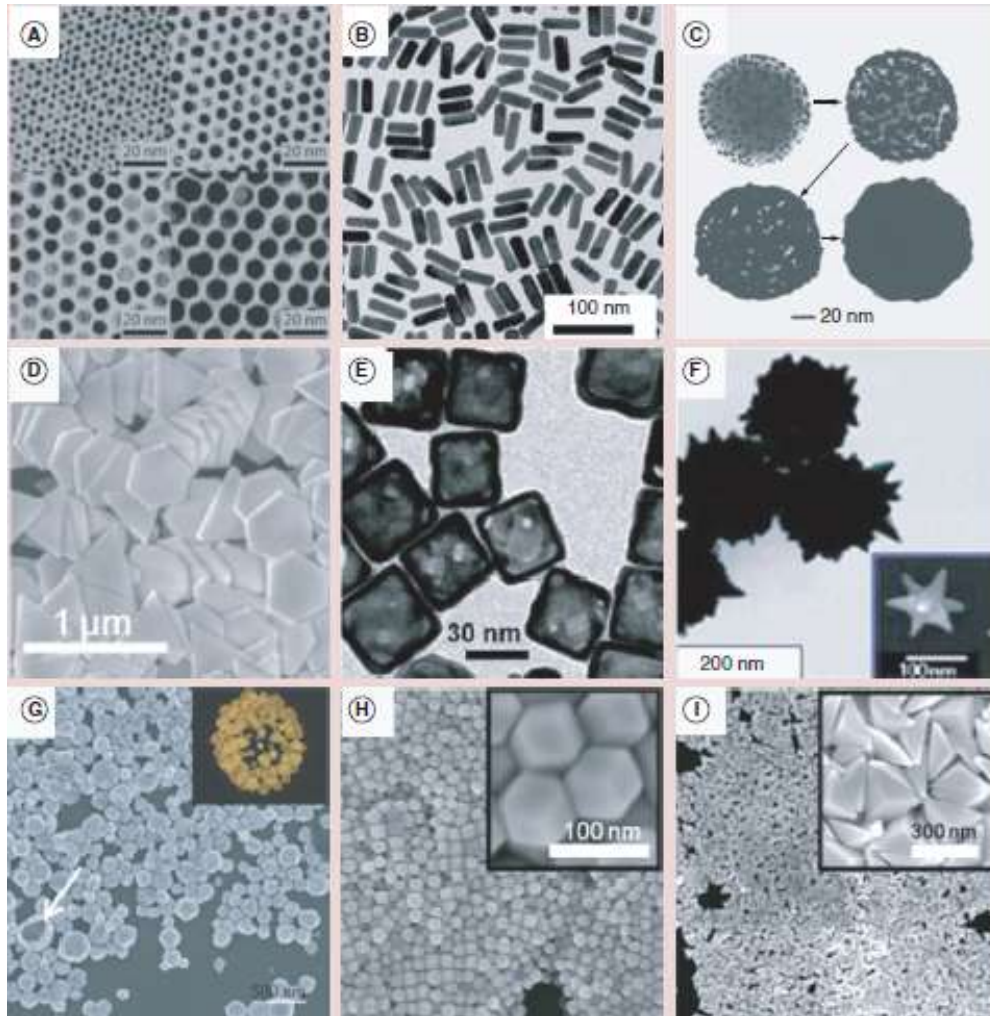
Μέσω της PAI απεικόνισης, είναι δυνατή η λήψη πληροφοριών σε πραγματικό χρόνο με υψηλή χωρική ανάλυση του ανατομικού, λειτουργικού και μοριακού περιεχομένου των ασθενών ιστών, εν απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας. Σε σύγκριση με τον φθορισμό η οπτική απεικόνιση, η απεικόνιση PAI έχει υψηλότερη χωρική ανάλυση (τόσο χαμηλή όσο 5 μm) και ένα μεγαλύτερο βάθος απεικόνισης (μέχρι 5-6 cm) λόγω της πολύ ασθενέστερης σκέδασης των υπερηχητικών σημάτων από το φως στον ιστό. Σε σύγκριση με την απεικόνιση υπερήχων, της οποίας η αντίθεση περιορίζεται από τις μηχανικές ιδιότητες των βιολογικών ιστών, η απεικόνιση του PAI έχει καλύτερο αντίθεση, η οποία σχετίζεται με την οπτική ιδιότητα των διαφορετικών ιστών.

Επιπλέον, η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας καθιστά επίσης την PAI απεικόνιση ασφαλέστερη από την υπολογιστική τομογραφία και τις τεχνικές απεικόνισης που βασίζονται σε ραδιονουκλίδια του PET και του SPECT. Η ενδογενής αντίθεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε απεικόνιση PAI για την παροχή λειτουργικών και ακόμη και ανατομικών πληροφοριών. Συγκεκριμένα, αυτοί οι τρόποι απεικόνισης μπορούν να ενισχυθούν σημαντικά με εξωγενή αντίθεση και να επιτρέπουν την απεικόνιση κυτταρικών και μοριακών συμβάντων. Επί του παρόντος, μια μεγάλη ποικιλία από παράγοντες αντίθεσης PAI είναι και τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs), τα οποία είναι από τους πιο ελπιδοφόρους εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης PAI.

Λόγω της ισχυρής και συντονισμένης οπτικής τους απορρόφησης που προκύπτει από το φαινόμενο συντονισμού πλασμονίου (SPR), τα AuNPs έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως αντιδραστήρες PAI. Τα τελευταία χρόνια, το φαινόμενο SPR εμφανίζεται όταν οι ελεύθερες επιβαρύνσεις στην επιφάνεια

των συσκευών AuNPs ταλαντεύονται με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, οδηγώντας σε μια οπτική απορρόφηση που είναι αρκετά μεγαλύτερου μεγέθους από τις οργανικές χρωστικές.

Όταν το μέγεθος και το σχήμα του AuNP αλλάξουν, η συχνότητα συντονισμού αλλάζει επίσης, και έτσι επιτρέπει στους ερευνητές να εκμεταλλευτούν τη χρήση της κλίμακας μήκους κύματος του "βιολογικού" παραθύρου (650-1100 nm), στο οποίο παρατηρείται εξασθένηση αίματος και ιστού. Επομένως, μπορεί να επιτευχθεί μια υψηλή ορατή αντίθεση με σωματίδια που απορροφούν στο «βιολογικό» παράθυρο, το οποίο είναι πολύ σημαντικό για την PAI απεικόνιση των στοχευμένων περιοχών που βρίσκονται βαθιά μέσα σε βιολογικούς ιστούς που δεν μπορούν να υλοποιηθούν από άλλες επιφανειακές μεθόδους. Επιπλέον, εκεί υπάρχει το δεύτερο φασματικό υπέρυθρο (NIR) παράθυρο (1100-1350 nm) ελάχιστης απορρόφησης νερού μεταξύ μέγιστων υδάτων. *[Adiloğlu, S. Et al., 2016, Feis, A. Et al., 2013, Wanwan Li & Xiaoyuan Chen, 2015]*



Εικόνα 10 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης και μικροσκόπια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου μετάδοσης χρυσών νανοδομών με διάφορα σχήματα και μεγέθη. (A) Νανοσφαίρια, (B) νανοράβδοι, (C) νανოსωλήνες, (D) νανοπρίσματα, (E) νανοκελιά, (F) ναναστέρες (G) nanovesicles, (H) ρομβικές δωδεκαεσφαιρίδες και (I) διπυραμίδες [Wanwan Li & Xiaoyuan Chen, 2015]

4.4 Νανοσωματίδια χρυσού και φασματοσκοπία RAMAN

Η φασματοσκοπία Raman (SERS) είναι μια επιφανειακά ευαίσθητη τεχνική που παρέχει υψηλή ενίσχυση σκέδασης των μορίων που απορροφούνται σε μια τραχεία μεταλλική επιφάνεια, όπως το ασήμι, ο χρυσός και ο χαλκός. Επί του παρόντος, υπάρχουν δύο καλά αποδεκτές θεωρίες που περιγράφουν τον μηχανισμό της SERS ενίσχυσης: η ηλεκτρομαγνητική ενίσχυση και η χημική βελτιστοποίηση.

Η ηλεκτρομαγνητική ενίσχυση (EME) είναι υπεύθυνη για μέχρι 10^6 - 10^7 αύξηση της σκέδασης Raman που συμβαίνει όταν η επιφάνεια Plasmon διεγείρεται από το φως και ενισχύει το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο της μεταλλικής επιφάνειας. Η χημική ενίσχυση, από την άλλη πλευρά, προβλέπει μέχρι 10^2 αύξηση της σκέδασης Raman, και αυτό συμβαίνει όταν το μόριο προσροφάται έντονα στην επιφάνεια του μετάλλου, γεγονός που οδηγεί σε αλλαγές της πολικότητας του.

Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν τραβήξει το περισσότερο ενδιαφέρον στις πιο πρόσφατες μελέτες. Το χρυσό μέταλλο είναι γνωστό ότι είναι βιοσυμβατό και δείχνει ισχυρή διέγερση κοντά στην περιοχή IR του φωτός, η οποία έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον για τη χρήση του στα βιοτεχνολογικά συστήματα. Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει και έχουν αναφέρει τη σχέση μεταξύ της ενίσχυσης και του σχήματος και του μεγέθους των ακινητοποιημένων νανοσωματιδίων χρυσού σε ένα υπόστρωμα χρησιμοποιώντας διαφορετικούς αναλυτές όπως η 4-αμινοθειοφαινόλη (4-ATP και το 5α-διθειοδισ (2-νιτροβενζοϊκό οξύ) (DNBA). Τα αποτελέσματα από όλα τα εργαστήρια δείχνουν ότι η ενίσχυση SERS εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό

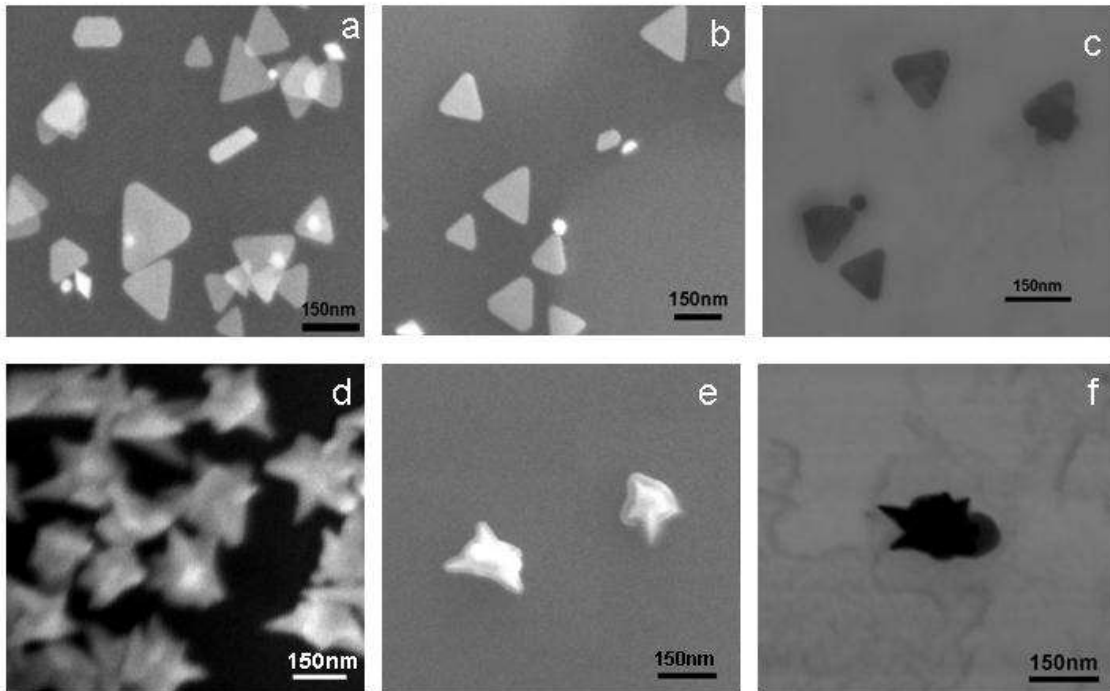
από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους των νανოსωματιδίων χρυσού.

Η εξάρτηση της επιφανειακής ενισχυμένης Raman σκέδασης (SERS) από το σχήμα των νανოსωματιδίων χρυσού εξετάζεται χρησιμοποιώντας τη οργανική χρωστική, ροδαμίνη (rhodamine 6G R6G) ως μόριο ανιχνευτή. Το SERS έχει διερευνηθεί εκτενώς για εφαρμογές στην ανίχνευση και την απεικόνιση, αλλά ο σχεδιασμός και η βελτιστοποίηση των αποδοτικών υποστρωμάτων εξακολουθεί να είναι δύσκολη.

Σε έρευνα των Furong Tian et al., για να κατανοήσουν και να βελτιστοποιήσουν τη διαδικασία SERS στα νανოსωματίδια και τα νανοσφαίρια του χρυσού, και τα συσσωματώματα τους, τα νανοτρίμματα και τα νανοστέρια παρόμοιων διαστάσεων, συντήχθηκαν και χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα με το μέσο μέγεθος τους, το δυναμικό zeta και την απορρόφηση UV / ορατού. Η SERS από την R6G ήταν αμελητέα για μη συσσωματωμένα νανοσφαίρια στα 532 nm, κοντά στο μέγιστο του επιφανειακού συντονισμού πλασμονίου (SPR) στα 560 nm. Με τη συσσωμάτωση των νανοσφαιρών, το SPR μετατοπίζεται ~ 660 nm, που αποδίδεται σε τοπικά σημεία "hotspots" μεταξύ των σφαιρών και το σήμα SERS του. Το R6G αυξάνεται σημαντικά στα 785 nm.

Στα μονοδιάσπαρτα nanotangles του χρυσού, το SPR βρίσκεται στο ~ 800 nm και παρατηρείται σημαντική SERS της R6G χρησιμοποιώντας ως πηγή 785 nm, όπως συμβαίνει με τους χρυσούς νανοαστέρες, οι οποίοι εμφανίζουν διπλό SPR με μέγιστα τα ~ 600 nm και ~ 785 nm, που αποδίδονται στον πυρήνα σφαίρα και στις κορυφές των κατασκευών, αντίστοιχα.

Στην έρευνα αυτή, χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονική μικροσκοπία για να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή στο προφίλ DLS των νανοσφαιρών σε όξινες συνθήκες οφειλόταν στη συσσωμάτωση και την απεικόνιση των νανοτεχνολογιών και των νανοστάρων στη δική τους απομονωμένη μορφή.



Εικόνα 11 Ηλεκτρονική μικροσκοπία σε νανοτρίμματα (a-c) και νανοαστέρες (d-f). Οι εικόνες a, b, d και e είναι από SEM, ενώ οι c και f είναι STEM.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 9 (a-c), τα νανοτρίμματα, καθιζάνουν από το υδατικό διάλυμα ουδέτερου pH, είναι επίπεδες κανονικές δομές με τρεις συμπαγή μήκη ακμής στην περιοχή των 100 nm έως 120 nm. Τυπικά, κάθε άκρη είναι ~ 60 μοίρες. Από την άλλη, οι νανοαστέρες έχουν συνήθως έναν κεντρικό πυρήνα και 6 κορυφές σε μία διάταξη τριών διαστάσεων (Εικόνα 9 d-f). Το μήκος των κορυφών υπολογίζεται κατά μέσον όρο στο 35 nm και η γωνία στην κορυφή είναι μικρότερη από 30 μοίρες.

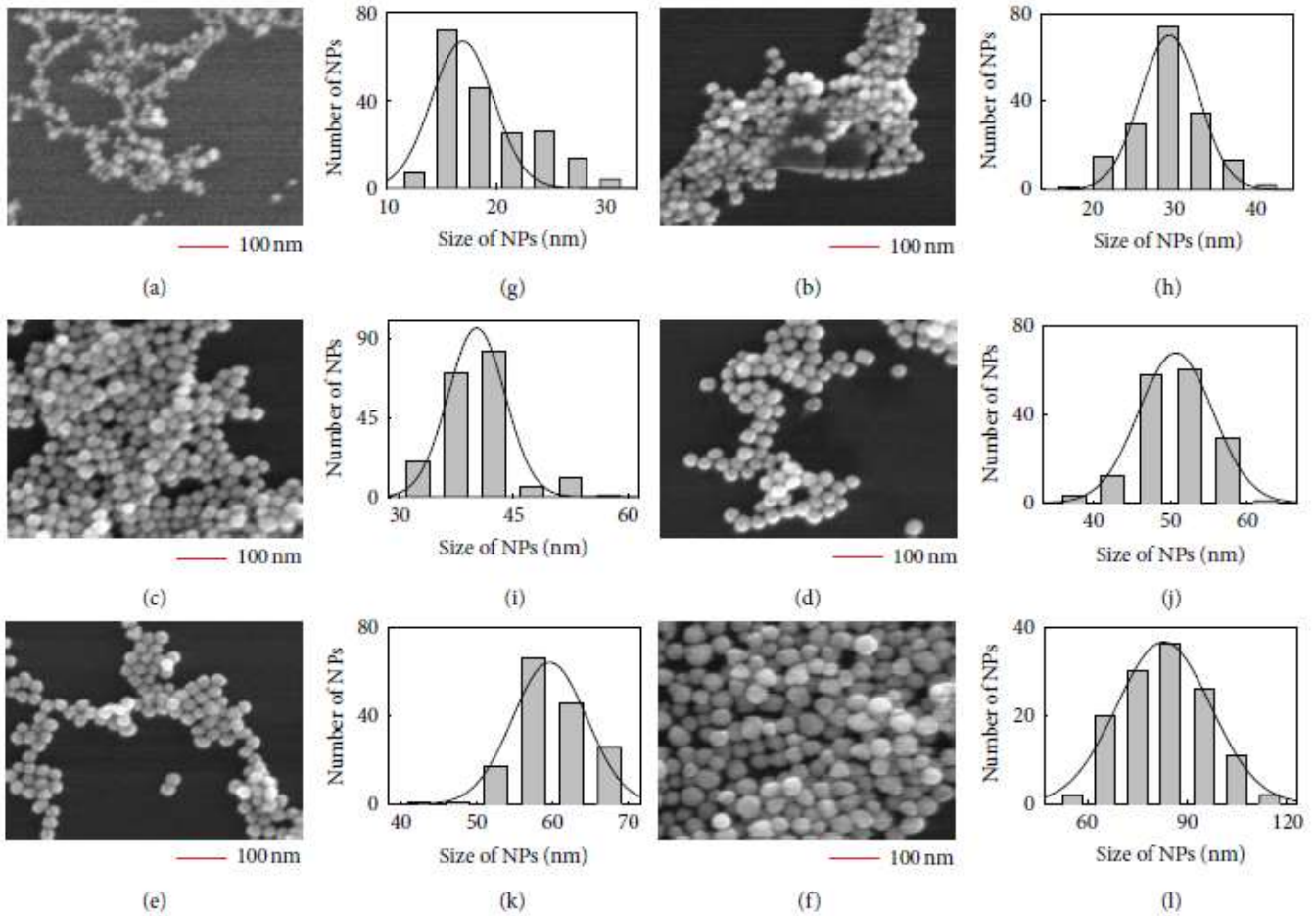
Ακόμα μία έρευνα, των Seongmin Hong και Xiao Li, χρυσά νανοσωματίδια με διαφορετικά μεγέθη από 17 έως 80 nm συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν, και η ενίσχυση του SERS προς την 4-αμινοθειοφαινόλη και προς η 4-νιτροθειοφαινόλη εξετάστησαν. Για τον ίδιο αριθμό νανοσωματιδίων, ο παράγοντας ενίσχυσης που παράγεται από τα νανοσωματίδια χρυσού αυξάνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος των νανοσωματιδίων.

Είναι ενδιαφέρον, όταν η συγκέντρωση του χρυσού ή η συνολική περιοχή της επιφάνειας των νανοσωματιδίων χρυσού διατηρήθηκε η ίδια, το βέλτιστο μέγεθος των νανοσωματιδίων χρυσού ήταν περίπου στα 50nm όταν ο συντελεστής βελτίωσης έφθασε στο μέγιστο. Το αποτέλεσμα ίδιου μεγέθους παρατηρήθηκε τόσο για την 4-αμινοθειοφαινόλη όσο και για την 4-νιτροθειοφαινόλη, πράγμα που υποδηλώνει ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτή τη μελέτη ενδέχεται να ισχύουν και για άλλα προσροφητικά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων SERS. Η εικόνα 8 παρουσιάζει τα διαφορετικά μεγέθη νανοσωματιδίων χρυσού που εξετάστηκαν μέσω SERS.

Σε μελέτη των Li K. Et al., χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά μεγέθη νανοράβδων χρυσού (AuNRs) για να αποδειχθούν τα αποτελέσματά τους σχετικά με το SERS. Διαπιστώθηκε ότι αν και τα AuNRs είχαν παρόμοιες ζώνες SPR, η ένταση σκέδασης αυξανόταν και διευκρινιζόταν η ζώνη SPR, καθώς αυξανόταν το μέγεθος των σωματιδίων. Ωστόσο, το αυξημένη μέγεθος μείωσε τη ένταση του SERS, γεγονός που εξηγείται από τον ταχύτερο χρόνο απόσβεσης πλασμονίων σε μεγάλο μέγεθος νανοσωματιδίων και την ασθενέστερη απόσβεση ακτινοβολίας με μικρά σωματίδια.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε επίσης ότι η ενίσχυση SERS ανταποκρινόταν στην αλλαγή του μήκους κύματος διέγερσης. Μικρότερα σωματίδια εμφάνισαν υψηλότερη ενίσχυση με τη μεγαλύτερη διέγερση μήκους κύματος. Τα διάφορα σχήματα των νανოსωματιδίων χρυσού έχουν ερευνηθεί για να επαληθεύσουν την επίδραση επί του SERS.

[Altunbek, M. et al., 2016 Hong, S. et al., 2014, Li K. et al. 2016, Tian, F. et al., 2014]



Εικόνα 12 SERS εικόνες νανοσωματιδίων χρυσού με μέσο μέγεθος: (a) 17 nm, (b) 30 nm, (c) 40nm, (d) 50 nm, (e) 60 nm, and (f) 80 nm. Τα μεγέθη των ιστογραμμάτων είναι: (g) 17 nm, (h) 30 nm, (i) 40 nm, (j) 50 nm, (k) 60 nm, and (l) 80 nm. Η σταθερή γραμμή στα μεγέθη των ιστογραμμάτων απεικονίζει την κατανομή Gausse. [Seongmin Hong and Xiao Li, 2013]

4.5 Νανοσωματίδια χρυσού και Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging-MRI)

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει γίνει ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα και ισχυρά εργαλεία για μη επεμβατική κλινική διάγνωση λόγω του υψηλού βαθμού της αντίθεσης μαλακών ιστών, της χωρικής ανάλυσης και του βάθους της διείσδυσης. Για να αυξηθεί η αντίθεση, διάφορα ανόργανα νανοσωματίδια και σύμπλοκα (οι λεγόμενοι παράγοντες αντίθεσης) χορηγούνται πριν από τη σάρωση.

Οι παράγοντες αντίθεσης με βάση το γαδολίνιο (GBCA) είναι τρέχοντα πρότυπα για παράγοντες αντίθεσης μαγνητικής τομογραφίας λόγω του υψηλού παραμαγνητισμού τους. Υπάρχουν 9 GBCA που είναι κλινικά εγκεκριμένα. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές αναφορές για τοξικότητα. Τα υπεραναμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (Fe_3O_4) (SPIOs) έχουν διερευνηθεί ως παράγοντες αντίθεσης του ήπατος. Υπάρχουν αναφορές αύξησης των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου που προκαλούνται από τα SPIO, έτσι ώστε να γίνουν επιπρόσθετες τροποποιήσεις στις συνθέσεις καθώς μπορεί να απαιτηθεί για πλήρη βιοσυμβατότητα.

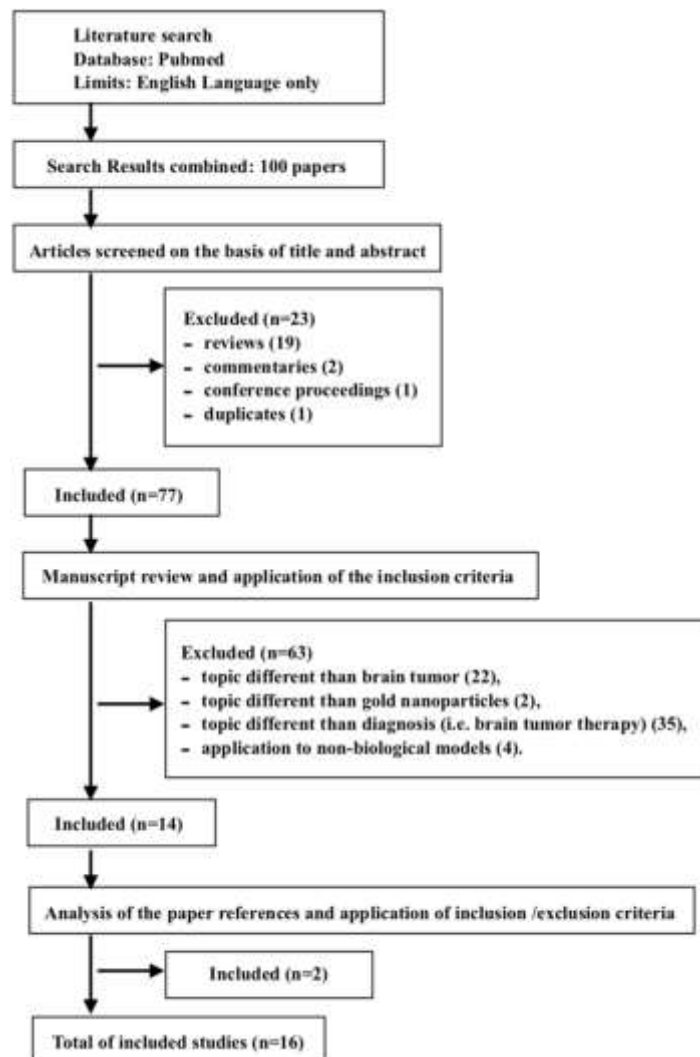
Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για τη συμπερίληψη παραμαγνητικών συστατικών. Δύο ενώσεις μπορούν να συνδυαστούν μαζί για να δημιουργήσουν μια ετερογενή δομή ή σε ένα πυρήνα-κέλυφος. Μία μελέτη χρησιμοποίησε nanorods χρυσού, αντί σφαιρικά σωματίδια, επικαλυμμένα με κέλυφος πολυπυρρόλης και με σπόρους μειωμένους κρυστάλλους Fe_3O_4 . Τα σωματίδια δοκιμάστηκαν *in vitro* και ερευνήθηκαν τόσο η χαλάρωση T1 όσο και η T2.

Πρόσφατα, τα σύμπλοκα λανθανίδης έχουν ακινητοποιηθεί σε νανοδομημένα υλικά προκειμένου να αναπτυχθεί μια νέα κατηγορία παραγόντων αντίθεσης με λειτουργίες που περιλαμβάνουν στόχευση συγκέντρωσης αίματος και οργάνων (ή όγκων). Εν τω μεταξύ, για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των επιμέρους τρόπων απεικόνισης, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές πολυτροπικής απεικόνισης. Μία σημαντική πρόκληση είναι να σχεδιαστούν οι παράγοντες αντίθεσης all-in-one που μπορούν να ανιχνευθούν με τεχνικές πολλαπλών μεταφορών. Τα μαγνητολιποσώματα είναι αποτελεσματικοί πολυτροπικοί παράγοντες αντίθεσης. Μπορούν ταυτόχρονα να φέρουν και τα δύο είδη αντίθεσης και μπορούν επιπλέον να ενσωματώνουν προσδέματα στόχευσης και αλυσίδες πολυαιθυλενογλυκόλης για να ενισχύσουν τη συσσώρευση νανοσωματιδίων στη θέση ενδιαφέροντος και τη βιοδιαθεσιμότητα, αντίστοιχα.

Κατά την έρευνα των Chang et al., σκοπός ήταν να επανεξεταστεί η εφαρμογή των νανοσωματιδίων χρυσού για in vitro και in vivo διάγνωση όγκου στον εγκέφαλο. Πραγματοποιήθηκε, αρχικά, μια αναζήτηση για αναφορές που διερευνά την εφαρμογή των νανοσωματιδίων χρυσού στη διάγνωση όγκων εγκεφάλου σε βιολογικά μοντέλα συμπεριλαμβανομένων κυττάρων, ζώων, πρωτευόντων θηλαστικών, και τους ανθρώπους. Οι λέξεις αναζήτησης ήταν "χρυσός" και "NP" και "όγκος στον εγκέφαλο." Δύο κριτές πραγματοποίησαν ανεξάρτητη εκτίμηση επιλεξιμότητας με τυποποιημένο τρόπο. Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε έγγραφο: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, ζωικό / κυτταρικό μοντέλο, γεωμετρία GNP, μέγεθος GNP, επικάλυψη GNP [δηλ. πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και Gd],

βοηθήματα διέλευσης αίματος-εγκεφάλου, μορφές απεικόνισης και θεραπευτικές παράγοντες συζευγμένους με τα νανოსωματίδια χρυσού.

Η αναζήτηση παρείχε 100 στοιχεία. Συνολικά έχουν δημοσιευθεί 16 μελέτες μεταξύ του 2011 και του 2017. Δεν υπήρξαν μελέτες για τους ανθρώπους. Δεκατρείς μελέτες διεξήχθησαν in vitro σε μοντέλα τρωκτικών. Το πιο κοινό σχήμα ήταν τα νανοσφαιρίδια (12 μελέτες). Το μέγεθος των νανოსωματιδίων χρυσού κυμαίνεται μεταξύ 20 και 120 nm. Σε οκτώ μελέτες, τα νανοςωματίδια χρυσού καλύφθηκαν με PEG. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιήθηκε σε τέσσερις μελέτες.

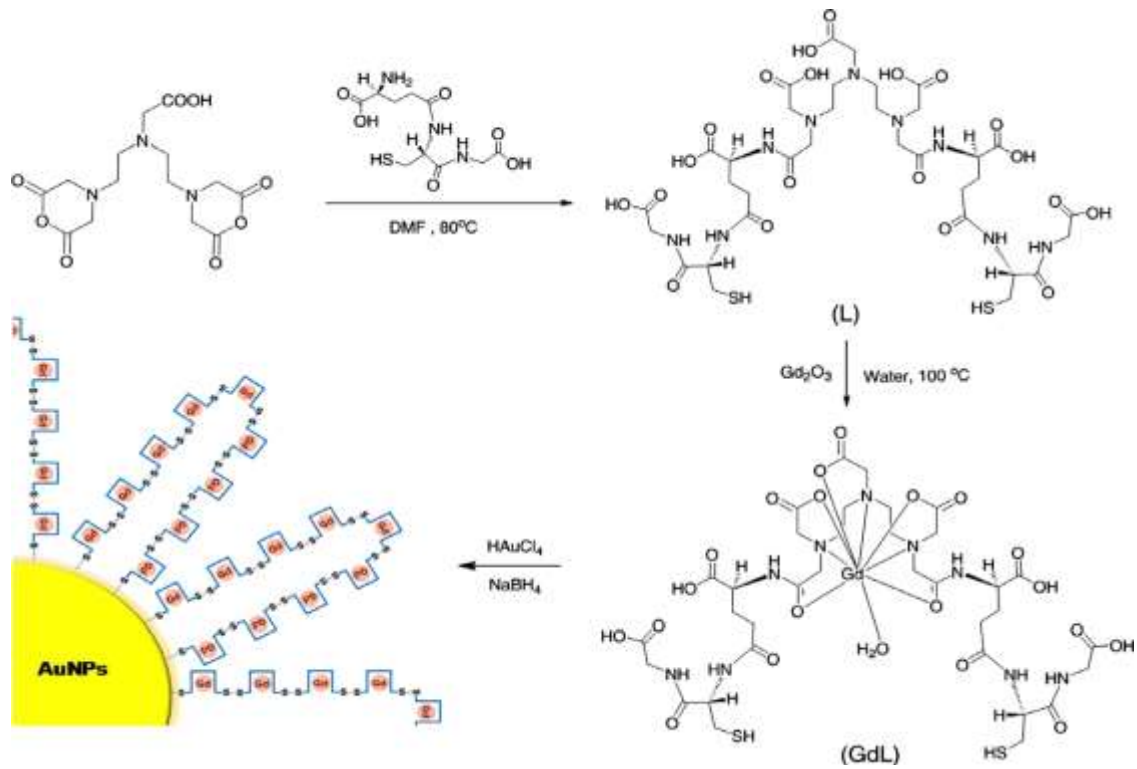


Εικόνα 13 Διάγραμμα ροής εύρεσης μελετών

Το 2018, οι Park et al., επιχείρησαν να πραγματοποιήσουν την επικάλυψη νανοσωματιδίων χρυσού με παραμαγνητικό σύνδρομο Gd από DTPA-bis(amide) συζυγές της γλουταθειόνης (GdL) για παραγόντων αντίθεσης MRI.

Η σύνθεση αρχικά περιλαμβάνει την παρασκευή συζυγούς DTPA-δισ (αμιδίου) γλουταθειόνης (L) από την αντίδραση του DTPA-δισ (ανυδρίτη) με δύο ισοδύναμα γλουταθειόνης σε DMF στους 80°C για 24 ώρες. Η επακόλουθη αντίδραση του L με Gd₂O₃ σε νερό υπό αναρροή οδήγησε στο σχηματισμό των αντίστοιχων γαδολινίου (III) (GdL) ως ένα λευκό στερεό. Τα χρυσά νανοσωματίδια (Au NPs) συντέθηκαν in situ με μείωση H₂AuCl₄ με μία γραμμομοριακή περίσσεια πέντε NaBH₄ παρουσία GdL στο νερό.

Τα προκύπτοντα Au NPs επικαλυμμένα με σύμπλοκο γαδολινίου (Au @ GdL) απομονώθηκαν ως ένα μαύρο στερεό με φυγοκέντρηση. Κάθε σύμπλεγμα Gd υποβλήθηκε σε ολιγομερισμό για να σχηματίσουν δισουλφιδικούς δεσμούς, Ο σχηματισμός συμπλόκου ως [Gd (L) (H₂O)] xH₂O μπορεί να επιβεβαιωθεί με αναλυτικές και διάφορες φασματοσκοπικές τεχνικές. [Chang et al. 2018, Estelrich J. et al 2015, Mahan M. and Doiron A., 2018, Park J. et al. 2008]



Εικόνα 14 Συνθετικό σχέδιο σχηματισμού Au@GdL [Park J. et al. 2008]

ΑΝΑΦΟΡΕΣ-ΠΗΓΕΣ

- Adiloğlu, S. (2016). We are IntechOpen , the world ’ s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 % . *Heavy Metal Removal with Phytoremediation, i(tourism)*, 13.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
- Ahn, S., Jung, S. Y., & Lee, S. J. (2013). Gold nanoparticle contrast agents in advanced X-ray imaging technologies. *Molecules*, 18(5), 5858–5890.
<https://doi.org/10.3390/molecules18055858>
- Altunbek, M., Kuku, G., & Culha, M. (2016). Gold nanoparticles in single-cell analysis for surface enhanced Raman scattering. *Molecules*, 21(12), 1–18.
<https://doi.org/10.3390/molecules21121617>
- Arai, Y., Jee, S. Y., Kim, S. M., Kwon, Y., & Jang, W. (2012). Biomedical applications and safety issues of gold nanoparticles. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 4(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s13530-012-0111-z>
- Banstola, A., Emami, F., Jeong, J. H., & Yook, S. (2018). Current Applications of Gold Nanoparticles for Medical Imaging and as Treatment Agents for Managing Pancreatic Cancer. *Macromolecular Research*, 26(11), 955–964.
<https://doi.org/10.1007/s13233-018-6139-4>
- Berkland, C. J., Laird Forrest, M., Gunda, P., Lin, Y.-Y., Thallapally, P. K., & Nune, S. K. (2009). Nanoparticles for biomedical imaging. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(11), 1175–1194. <https://doi.org/10.1517/17425240903229031>
- Chang, S. D., State, P., & Hershey, M. S. (2018). Gold Nanoparticles for Brain tumor imaging : a Systematic Review, 9(May).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00328>
- Cole, L. E., Ross, R. D., Tilley, J. M., Vargo-Gogola, T., & Roeder, R. K. (2015). Gold nanoparticles as contrast agents in X-ray imaging and computed tomography. *Nanomedicine*, 10(2), 321–341. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.171>
- Cormode, D. P., Skajaa, T., Fayad, Z. A., & Mulder, W. J. M. (2008). Nanotechnology in Medical Imaging. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(7), 992–1000. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.165506>
- Estelrich J., Sánchez-Martín M. S., Busquets M. A. (2015), Nanoparticles in magnetic resonance imaging : from simple to dual contrast agents, *International Journal of Nanomedicine*
- Feis, A., Gellini, C., Salvi, P. R., & Becucci, M. (2014). Photoacoustic excitation profiles of gold nanoparticles. *Photoacoustics*, 2(1), 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.pacs.2013.12.001>

- Hong, S., & Li, X. (2013). Optimal Size of Gold Nanoparticles for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy under Different Conditions. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/790323>
- Jennings, T., & Strouse, G. (2007). CHAPTER 3 of Gold Nanoparticles. *BioScience*.
- Jie Hu Fernando Rivero Rio Aguilar Torres Héctor Loro Ramírez Emma Martín Rodríguez Fernando Alfonso José García Solé Daniel Jaque (2016), Dynamic single gold nanoparticle visualization by clinical intracoronary optical coherence tomography, *Journal of Biophotonics*, <https://doi.org/10.1002/jbio.201600062>
- Lin, K.-Q.; Yi, J.; Hu, S.; Liu, B.-J.; Liu, J.-Y.; Wang, X.; Ren, B. Size effect on sers of gold nanorods demonstrated via single nanoparticle spectroscopy. *J. Phys. Chem. C* 2016, 120, 20806–20813.
- Mahan, M. M., & Doiron, A. L. (2018). Gold Nanoparticles as X-Ray, CT, and Multimodal Imaging Contrast Agents: Formulation, Targeting, and Methodology. *Journal of Nanomaterials*, 2018, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/5837276>
- Manohar, N., Reynoso, F. J., Diagaradjane, P., Krishnan, S., & Cho, S. H. (2016). Quantitative imaging of gold nanoparticle distribution in a tumor-bearing mouse using benchtop x-ray fluorescence computed tomography. *Scientific Reports*, 6(October 2015), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep22079>
- Michael L. Etheridge et.al., *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 9 (2013) 1–14
- Muddineti OS, Ghosh B, Biswas S. Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 484(1-2):252-267
- Neami, A. Q. Al, Karam, L. Q. Al, Humadi, M. D., & Alwan, M. H. (2017). Applications and Advantages of Gold Nanoparticles as X-Ray Contrast Agent. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Devices*, 02(02), 2–4. <https://doi.org/10.4172/2475-7586.1000128>
- Park, J., Reddy, P. A. N., Kim, H., Kim, I., Kim, G., Chang, Y., & Kim, T. (2008). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Gold nanoparticles functionalised by Gd-complex of DTPA-bis (amide) conjugate of glutathione as an MRI contrast agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(23), 6135–6137. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.10.017>
- Popovtzer, R., Agrawal, A., Kotov, N. A., Popovtzer, A., Balter, J., Carey, T. E., & Kopelman, R. (2008). Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer. *Nano Letters*, 8(12), 4593–4596. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367807>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2772154>

- Raghavendra, R., Arunachalam, K., Annamalai, S. K., & Arunachalam, A. M. (2014). Diagnostics and therapeutic application of Gold nanoparticles. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(SUPPL. 2), 74–87.
- Rashid, R., Murtaza, G., & Zahra, A. (2014). 2014_13_7_23.Pdf, 13(July), 1169–1177.
- Sengani, M., Grumezescu, A. M., & Rajeswari, V. D. (2017). Recent trends and methodologies in gold nanoparticle synthesis – A prospective review on drug delivery aspect. *OpenNano*, 2(January), 37–46.
<https://doi.org/10.1016/j.onano.2017.07.001>
- Sokolov K, Follen M, Aaron J, Pavlova I, Malpica A, Lotan R, et al. Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles. *Cancer Research*. 2003;63(9):1999-2004
- Tian, F., Bonnier, F., Casey, A., Shanahan, A. E., & Byrne, H. J. (2014). Surface enhanced Raman scattering with gold nanoparticles: Effect of particle shape. *Analytical Methods*, 6(22), 9116–9123. <https://doi.org/10.1039/c4ay02112f>
- Troutman TS, Barton JK, Romanowski M. Optical coherence tomography with plasmon resonant nanorods of gold. *Optics Letters*. 2007;32(11):1438-1440
- W., L., & X., C. (2015). Gold nanoparticles for photoacoustic imaging. *Nanomedicine*, 10(2), 299–320. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.169>
- Yang X, Yang M, Pang B, Vara M, Xia Y. Gold nanomaterials at work in biomedicine. *Chemical Reviews*. 2015;115(19):10410-104088
- Zhang X. Gold nanoparticles: Recent advances in the biomedical applications. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2015;72(3):771-775
<http://users.sch.gr/stayrakant/lyk/par/namelements.htm>
<https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3284>