لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹٤، دورهٔ ۱۲، شمارهٔ ۳، صفحات: ۴۴-۳۴ .

مقاله مروری

کاربردها و مزایای نانوساختارها در فتودینامیک‌درمانی

خاطره خرسندی[۱]
محسن فاتح[۲]
رضا حسین‌زاده[۳]

۱. *استادیار پژوهش، بیوشیمی، گروه پژوهشی لیزرپزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

۲. *مربی پژوهش، گروه پژوهشی لیزرپزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

۳. *استادیار پژوهش، بیوفیزیک، گروه پژوهشی لیزر در پزشکی مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

نویسندهء مسئول: خاطره خرسندی، تلفن ۰۲۱۶۶۴۹۲۵۷۲
پست الکترونیک: khorsandi.kh@ut.ac.ir

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک‌درمانی (PDT) تلفیقی از نور، اکسیژن و حساسگر نوری است که ویژگی‌هایی مثل انتخاب‌پذیری بالا، حداقل تهاجم، اثرهای جانبی کم و قابل تکرار بودن دارد. فیزیک نور و مکانیسم‌های منجر به مرگ سلولی در فتودینامیک‌درمانی به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته و فتودینامیک‌درمانی به‌عنوان روشی برای درمان تومورهای سطحی و بیماری‌های غیر سرطان در سراسر جهان تأیید شده است. اثر درمانی منتخب در بافت‌های توموری به‌وسیلهٔ ماهیت دارو و فیزیولوژی تومور فراهم می‌گردد. هدف‌دار کردن حساسگر نوری به جلوگیری از آسیب به بافت سالم و کاهش دوز دارو و نور کمک می‌کند.

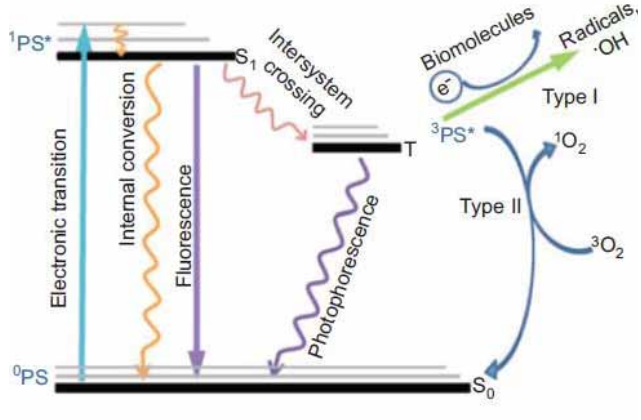
بحث و نتیجه‌گیری: کاربرد نانوتکنولوژی در فتودینامیک‌درمانی و انتقال حساسگر نوری یک رهیافت مهم است زیرا نانوذرات کارآیی فتودینامیک‌درمانی را افزایش می‌دهند. پیشرفت‌های اخیر در استفاده از نانوتکنولوژی در فتودینامیک‌درمانی شامل ساخت نانوذرات زیست تخریب‌پذیر و غیر زیست‌تخریب‌پذیر به‌عنوان حساسگر نوری و یا حامل غیرفعال یا سنتز ترکیبات حساسگر نوری هدفمند برای انتقال فعال می‌باشد.

هدف این مقاله، تمرکز بر مقالات اخیر و مهم درزمینهٔ کاربرد نانوتکنولوژی در افزایش کارآیی فتودینامیک‌درمانی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فتودینامیک‌درمانی، نانوذرات، حساسگر نوری، انتقال هدفمند

مقدمه

فتودینامیک‌درمانی یک روش نوظهـور برای درمان انواعی از بیماری‌ها می‌باشد که سلول‌های آسیب‌دیده (مثل سلول‌های سرطانی یا سلول‌های آلوده با میکروارگانیسـم‌ها و ...) را می‌کشـد یا بافت‌های ناخواسته (برای مثال پلاک‌های آترواسـکلروتیک در شـریان‌ها) را ازبیـن می‌برد. اصول فتودینامیک بر پایهٔ تحریک یک ترکیب حساسگر نوری غیرسمی به‌وسیلهٔ نور غیرمضر برای تولید گونه‌های فعال اکسـیژن می‌باشـد که سلول‌ها را ازبین می‌برد. یک حساسـگر نوری مناسـب دارای ویژگی‌هایی مانند عدم سمیت، برداشت انتخابی و نگهداری توسط بافت تومور، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن با جذب طول موج‌هایی که به‌راحتی بتوانند از بافت عبورکند، می‌باشـد[۱]. یک حساسـگر نوری مناسـب قادر به واکنش با اکسـیژن مولکولی اطراف توسـط دو مسـیر متمایز است. مسیر انتقال الکترون نوع اول شـامل انتقال به یا انتقال از حساسـگر نوری است که می‌تواند منجر به تولید انواع رادیکال‌های آزاد اکسـیژن مانند رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسـیل و هیدرو پراکسید شود. مسـیر نوع دوم بر این اصل استوار اسـت که مولکول اکسیژن در حالت پایهٔ خود به‌صورت سه‌گانه می‌باشد و بنابراین اسـپینی دارد که اجازه می‌دهد با حساسگر نوری سه‌گانه واکنش دهـد و دو ترکیب در حالت تک‌گانه تولید می‌کند. مولکول اکسـیژن در حالت تک‌گانه ($^1O_2$) عامل اکسیدکنندهٔ بسیار قوی است[۲]. در شکل ۱[۴] دیاگراف ژابلونسکی و مسیرهای نوع اول و دوم نشان داده شده است.



شکل۱: دیاگراف ژابلونسکی

درابتـدا، بـا جذب یک فوتـون در حالت پایهٔ حساسـگر نوری به حالت تک‌گانه با طول‌عمر کوتاه برانگیخته می‌شـود. این حالت ناپایدار اسـت و می‌تواند انرژی خود را به سه‌صورت فلورسانس، گرما یا ایجاد حالت سه‌گانه با طول عمر بالا از دست بدهد. حساسگر نوری در حالت سه‌گانه به‌صورت کارآمدی به‌وسـیلهٔ انتقال انرژی به اکسـیژن مولکولی (حالت سه‌گانه) و ایجاد حالت تک‌گانهٔ اکسـیژن (نوع۲) یا با انتقال الکترون به مولکول‌های زیسـتی و ایجـاد گونه‌هـای فعال اکسـیژن (نوع ۱)، خاموش می‌شـود.

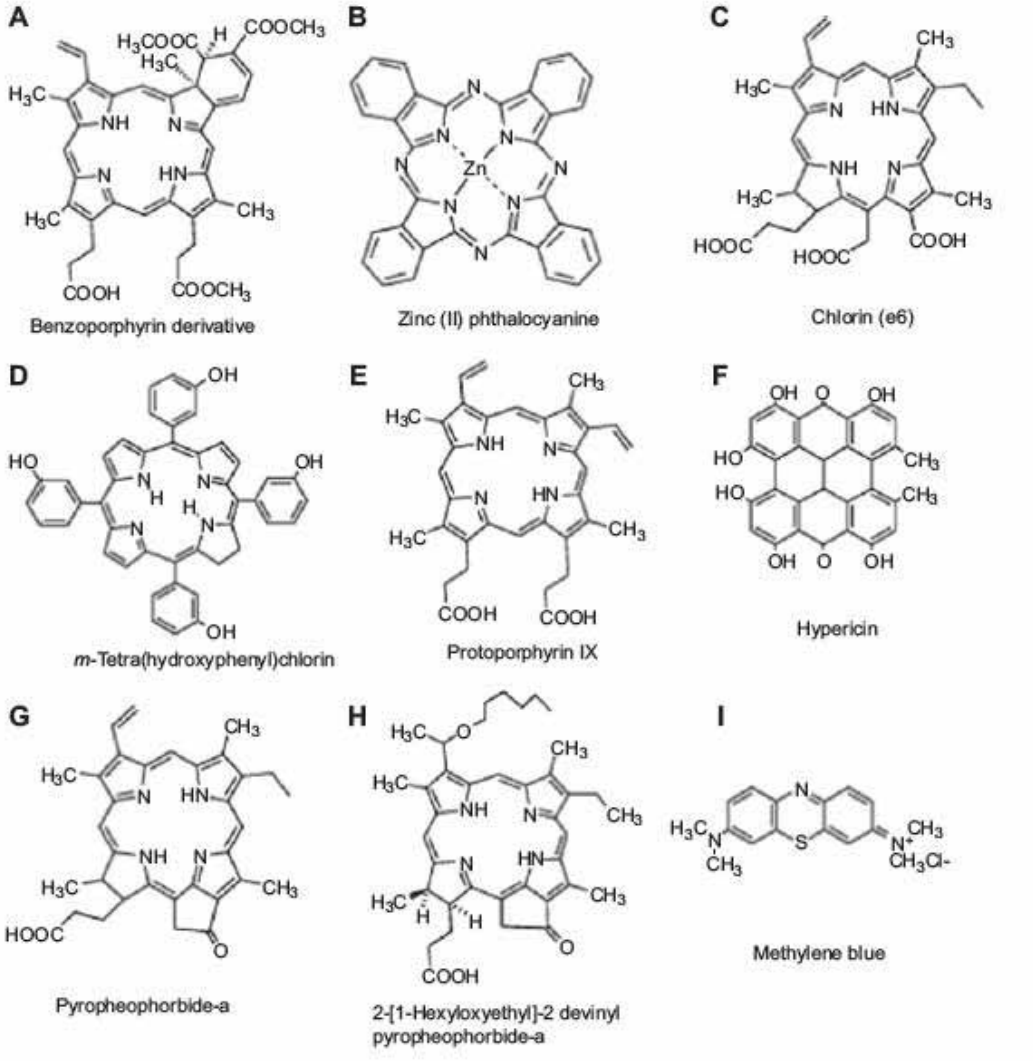
برای انجام فتودینامیک‌درمانی مطمئن و مؤثر لازم است حساسگر نوری در غلظت‌های درمانی به سـلول مورد نظر (سلول تومور) فرستاده شود و همچنین به مقدار بسـیار کمی توسط سـلول‌های غیر هدف جذب گردد و در این صورت اثرهای جانبی ناخواسـته در بافت‌های سـالم به حداقل می‌رسد. دو مانع اساسی برای رسیدن به این هدف وجود دارد:

۱) اغلب حساسـگرهای نوری سیستم‌های کونژوگه π دارند که آن‌ها را بسـیار مسـطح می‌کند همچنین این مولکول‌ها اغلب هیدروفوب هستند و بنابرایـن در محیط‌های آبی تجمعاتـی را ایجاد می‌نمایند. این تجمع‌ها کارآیـی فتودینامیک‌درمانی و تبدیل آن‌ها از حالـت مونومر به فتواکتیو را کاهش می‌دهد. ۲) به‌طورکلی حساسـگرهای نـوری به‌صورت مؤثر به سـلول‌های تومـوری منتقل و اتصال پیـدا نمی‌کنند. بنابرایـن در انجام PDT، هدفمند کردن آن‌ها به سمت سلول‌های توموری مشکل است[۳]. تلاش‌های قابل توجهی برای حل این مشـکلات و طراحی سیسـتم‌های حاملی که بتواند حساسـگرهای نوری را بدون تغییر شـکل و ازبین‌بردن فعالیـت آن‌ها و بدون ایجـاد اثرهای مضر در in vivo حمل کند، انجام گرفته است.

بسـیاری از این سیستم‌های حامل به‌شـکل نانومواد یا نانوساختارهای دیگر وجود دارند. درواقع، نانوسـاختارهای لیپیدی و دترجنتی (میسل‌ها و لیپوزوم‌ها) قبـل از اینکه نانوتکنولوژی به‌طور تخصصی وارد این حیطه شـود، در PDT مورد اسـتفاده قرار می‌گرفتند. در طراحی سیسـتم‌های حامل نانوذره باید به چندین سؤال پاسخ داده شود:

۱) آیا حساسـگر باید به‌صـورت غیر کوالان درون حامـل قرار گیرد یا به‌صـورت کوالانی به آن متصل شـود؟ اگر حساسـگر فقط به‌صورت غیر کوالان متصل شـود، بنابراین آسان‌تر رها می‌شـود و جذب آن در سلول بهتر انجام می‌گیرد. البته ممکن اسـت حساسـگر قبل از ورود به جایگاه مـورد نظـر و تجمع در آن به‌وسـیلهٔ اثر افزایش نفوذپذیـری و نگهداری (EPR Enhanced Permeability and Retention) در سرم آزاد شود.

۲) حساسـگر باید زیسـت‌تخریب‌پذیر و یا غیر تخریب‌پذیر باشـد؟ اگر زیسـت‌تخریب‌پذیر باشـد بـه سـاختارهای لیپیدی یا پلیمـری محدود می‌شود. نانوذرات غیر زیسـت‌تخریب‌پذیر نیز برای مدت طولانی در بدن باقی می‌مانند که می‌تواند منجر به ایجاد سمیت توسط سیستم‌های حامل گردد[۴]. قسمت زیادی از نانوذرات برای حمل کردن حساسگرهای نوری شناخته‌شده‌ای مثل تتراپیرول‌ها، رنگ‌های فنوتیوزینیوم یا پریلن‌کوئینون مورد اسـتفاده قرار گرفته‌اند (شـکل۲[۴]). علاوه‌براین نمونه‌های دیگری نیـز وجود دارد که نانومواد به‌عنوان حساسـگر نوری عمل می‌کنند. برای ایـن منظور نانومواد خودشـان قادر به جذب نـور و تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشند. نمونه‌هایی از این نانومواد شامل فولرن‌ها، اکسیدزینک (ZnO)، تیتانیوم‌دی‌اکسـید (TiO_2) و کوانتوم‌دات‌هـا می‌باشـند[۵].



شکل ۲: ساختار شیمیایی حساسگرهای نوری که در ترکیب با نانوذرات به‌کار گرفته شده‌اند.
A) مشتق بنزوپورفیرین،B) زینک فتالوسیانین، C) کلورین، D) m- تترا (هیدروکسی فنیل) کلورین (e6) ، E) پروتوپورفیرین F) هایپرسین، G) پیروفئوفوربید-a H) ۲- (۱- هگزیلوزتیل)-۲ دوینیل پیروفئوفوربید-a، I) متیلن بلو

۱) نانوذرات غیرفعال

۱-۱) نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر

۱-۱-۱) نانوذرات بر پایهٔ لیپید

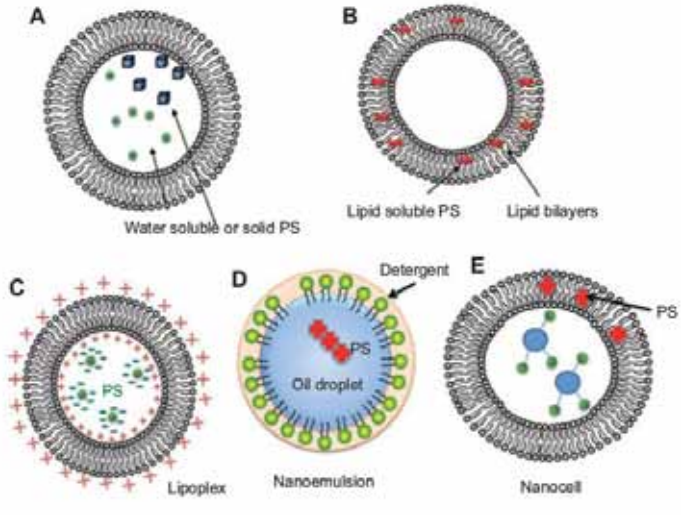
لیپیدها مولکول‌هایی دوگانه‌دوست با یک بخش آبدوست و یک بخش آبگریز می‌باشند. این مولکول‌ها در محیط آبی ساختارهای منظمی را شکل می‌دهند به‌طوری‌که ناحیهٔ آبدوست به‌سمت آب و ناحیهٔ آبگریز دور از آب جهت‌گیری می‌کنند. بسیاری از لیپیدها غشایی دولایه را شکل می‌دهند. نانوذرات برپایهٔ لیپید شامل میسل‌ها، لیپوزوم‌ها، لیپوپلکس‌ها و نانومولسیون‌ها در دهه‌های اخیر به‌عنوان حامل حساسگرهای نوری هیدروفوب مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این بخش درمورد یکی از مهم‌ترین گروه‌های نانوذرات برپایهٔ لیپید یعنی لیپوزوم‌ها بحث می‌شود.

لیپوزوم‌ها

لیپوزوم یک وزیکول کروی در اندازهٔ نانو است که شامل دولایهٔ فسفولیپیدی با یک فضای مائی احاطه‌شده می‌باشد.

در اوایل دههٔ ۱۹۶۰، Alec Bangham و شاگردان متوجه شدند که فسفولیپیدها در آب به‌صورت وزیکول‌های چندجداره درمی‌آیند که هر جداره شامل غشایی دولایه از مولکول‌های فسفولیپید می‌باشد. در سال ۱۹۶۸، نام لیپوزوم برای این ساختار پیشنهاد شد. لیپوزوم‌ها می‌توانند با داروها پر شوند و برای انتقال دارو جهت درمان سرطان و بیماری‌های دیگر استفاده شوند[۶]. لیپوزوم‌ها به‌طور گسترده به‌عنوان حامل‌هایی برای حساسگر های نوری مطالعه شده‌اند. به‌طورکلی ساختار آن‌ها شامل سرهای

آبدوست و دم‌های آبگریز است به‌طوری‌که می‌توانند دو داروی آبدوست و آبگریز را حمل کنند. دو لایهٔ لیپیدی اغلب شامل کلسترول است که برای کنترل فرآیندهای غشایی، ثبات غشاء و تعاملات پروتئین – غشاء به‌کار می‌رود[۷]. حساسگر نوری می‌تواند بسته به دو رفتار متفاوت چربی‌دوستی و یا آبدوستی در درون لیپوزوم قرار بگیرد. حساسگرهای نوری که در آب حل می‌شوند و یا شامل بخش‌هایی هستند که قابل حل در آب است، در درون فضای آبی لیپوزوم قرار می‌گیرند (شکل ۳[۴]) و حساسگرهای نوری هیدروفوب که در آب حل نمی‌شوند در درون زنجیره‌های اسیدهای چرب در داخل لیپوزوم قرار می‌گیرند (شکل ۳[۴]). زمانی‌که یک حساسگر در درون لیپوزوم قرار می‌گیرد از دو مسیر اصلی به سلول انتقال می‌یابد، اول لیپوزوم می‌تواند با غشای سلولی اتصال پیدا کند و محتویات خود را به درون سلول بریزد و دوم لیپوزوم می‌تواند توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شود و پس از هضم توسط اندوزوم‌ها و یا لیزوزوم‌ها داروی فعال را به درون سلول رها کند[۸]. مطالعات بسیار زیادی نشان داده است که لیپوزوم‌ها می‌توانند حساسگر نوری را انتقال بدهند و کارآیی PDT را افزایش دهند. افزایش کارآیی PDT می‌تواند به نقش لیپوزوم در کاهش تجمع حساسگرهای نوری مرتبط باشد. برای مثال زمانی‌که حساسگر نوری هیدروفوب مثل هیپوسرلین (HA) درون لیپوزوم قرار می‌گیرد، به‌صورت مونومر باقی می‌ماند ولی وقتی در DMSO سوسپانسیون می‌شود، تجمعاتی را شکل می‌دهد. همچنین HA لیپوزومی بالاترین سطح را در سلول‌های توموری نسبت به حالت سوسپانسیون در سالین دارد[۹].



شکل۳: نانوذرات لیپیدی. (A لیپوزوم حاوی حساسگر نوری آبدوست در محیط آبی داخل لیپوزوم،(B لیپوزوم حاوی حساسگر نوری چربی‌دوست در بخش هیدروفوب دولایهٔ لیپیدی،(C لیپوپلکس از لیپیدهای با بار مثبت و حاوی حساسگرهای نوری با بار منفی تشکیل شده است، D) نانوامولسیون از قطرات روغن در اندازهٔ نانو تشکیل شده است و حاوی حساسگرهای نوری هیدروفوب پوشیده‌شده با دترجنت‌های طبیعی می‌باشد، E) نانوسل‌ها از حساسگرهای نوری هیدروفوب همراه با مولکول‌های هدف کپسوله‌شده در درون خود مثل آنتی‌بادی‌ها تشکیل شده‌اند.

برای افزایش پایداری و باقی‌ماندن لیپوزوم در درون سلول، مدیفیکاسیون‌های مختلفی می‌تواند برروی لیپوزوم‌ها صورت بگیرد[۱۰]. با مدیفای‌کردن، لیپوزوم‌ها به‌نوعی هدفدار می‌شوند. این هدفدار شدن به دو صورت فعال و غیرفعال انجام می‌پذیرد. هدفدار کردن غیرفعال بر این اصل استوار است که لیپوزوم‌ها اجازه دارند برای زمان طولانی در گردش باشند و به‌صورت طبیعی به‌سمت سلول‌های توموری می‌روند. این فرآیند به‌خاطر سرعت بالای فرآیند آنژیوژنز در بافت‌های توموری است که باعث افزایش نفوذ رگی و کاهش عملکرد سیستم لنفاوی، درنهایت مانع از بازگشت ماکرومولکول‌ها به سیستم گردش خون مرکزی می‌شود[۱۱]. برای افزایش نیمه‌عمر لیپوزوم‌ها بایستی آن‌ها را به نوعی از دید لیپوپروتئین‌ها و فاگوسیت‌ها پنهان کرد. با همراه کردن لیپوزوم‌ها با یک گروه پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) طول عمر لیپوزوم‌ها افزایش می‌یابد و بدین‌ترتیب لیپوزوم‌ها تثبیت می‌شوند. گروه PEG به‌طور معمول برای پایدار کردن لیپوزوم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. این گروه به‌مقدار زیاد و در خلوص بالا قابل تولید می‌باشد. همچنین سمیت کمی دارد و آنتی‌ژنیک و غیر ایمونوژنیک است[۱۲]. برای یکسری از لیپوزوم‌ها مکانیسم‌های رهایش کنترل‌شدهٔ دارو طراحی شده است. در این مورد فاکتورهایی مثل گرما، نور و pH مورد استفاده قرار می‌گیرند. لیپوزوم‌های حساس به گرما با استفاده از لیپیدهای حساس به گرما و یا با پوشیده شدن با پلیمرهای حساس به گرما درست می‌شوند. زمانی‌که دما به بالاتر از ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد افزایش می‌یابد، ساختار لیپوزوم‌ها از هم پاشیده می‌شوند[۱۳]. لیپوزوم‌های حساس به pH با اضافه نمودن مولکول‌های حساس به اسید به غشای لیپوزوم‌ها درست می‌شوند و طوری طراحی شده‌اند که محتویات خود را در pH بین ۵ تا ۶/۳ رها می‌سازند. مکانیسم به‌کاررفته در هر دو مورد بر این اصل استوار است که لیپوزوم‌ها به نوعی دارای یک "سوئیچ" می‌باشند که نفوذ آن‌ها را افزایش می‌دهد و به رهایش محتویات درون آن‌ها کمک می‌کند[۱۴]. در هدفدار کردن فعال، یک یا چند مولکول که تمایل بالایی برای مارکرهای غشایی ویژه بر سطح سلول‌های توموری دارند، به سطح لیپوزوم‌ها اتصال می‌یابند و بدین‌ترتیب میان‌کنش لیپوزوم‌ها با سلول‌های تومور افزایش پیدا می‌کند. مولکول‌ها می‌توانند به‌صورت کوالان از طریق یک لینکر و یا به‌صورت مستقیم به لنگرهای هیدروفوب در سطح دولایه‌های فسفولیپیدی متصل شوند. مولکول‌های بسیار زیادی برای این منظوراستفاده می‌شوند که برای مثال می‌توان به گلیکوپروتئین‌ها، گلیکولیپیدها، پپتیدها، فاکتورهای رشد و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اشاره نمود[۱۵].

۲-۱-۱) نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری از ترکیبات زیست‌تخریب‌پذیر درست شده‌اند که می‌توانند بر پایهٔ پلیمرهای طبیعی مثل کیتوسان یا آلژینات یا پلیمرهای سنتتیک مثل پلی‌لاکتید(PLA)، پلی‌گلی‌کولید(PGA) یا کوپلیمری از هردوی آن‌ها یعنی پلی (دی،ال-لاکتید-کو-گلی‌کولید) (PLGA)

باشند[۱۶].

پلی (دی،ال-لاکتید-کو-گلی‌کولید) یا Poly (D,L-lactide-co-glycolide) PLGA

PLGA پلیمری متشکل از مخلوط مونومرهای لاکتیک‌اسید وگلیکولیک‌اسید می‌باشدکه به‌خاطر فرمولاسیون آسان و زیست‌تخریب‌پذیر بودن به‌طور وسیعی به‌عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد[۱۷] (شکل ۴ [۴]). حساسگرهای نوری مثل پورفیرین، کلورین، هایپریسین و فتالوسیانین(شکل ۲[۴]) به درون نانوذرات PLGA لودشده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات نشان داده است که هایپریسین واردشده به نانوذرات PLGA فعالیت نوری بالاتری نسبت به داروی تنها در سلول‌های سرطانی تخمدان NuTu-19 نشان می‌دهد[۱۸]. اثر مشابه در مطالعهٔ دیگری مشاهده شد و کارآیی PDT در meso -THPP (شکل ۲[۴]) وارد شده به نانوذرات نسبت به داروی تنها در سلول‌های توموری EMT-6 افزایش پیدا کرده بود[۱۹]. همچنین زینک‌فتالوسیانین به‌درون نانوذرات PLGA وارد شده و در PDT مورد استفاده قرار گرفته است[۲۰].

مطالعات بسیار زیادی برای مشخص کردن ارتباط بین کارآیی PDT به خصوصیات PLGA مثل اندازه و نسبت مولی کوپلیمرها صورت گرفته است. مطالعات گزارش داده‌اند که کارآیی PDT با کاهش اندازهٔ نانوذره افزایش می‌یابد[۲۱]. در مطالعه‌ای meso -THPP در درون سه اندازهٔ متفاوت (۱۱۷، ۲۸۵و۵۹۳ نانومتر) از PLGA قرار گرفت. مشخص شد که ذرات ۱۱۷ نانومتر بالاترین سرعت رهایش دارو و بالاترین مقدارتولید ROS را نشان می‌دهند. افزایش کارآیی PDT درحالتی‌که اندازهٔ نانوذره کوچک‌تر است می‌تواند به جذب بیشتر توسط سلول و مقدار بیشتر از ذراتی که در محیط قرار می‌گیرد و درنهایت سرعت رهایش دارو را افزایش می‌دهد، مرتبط باشد. مشخص شده است که نسبت مولی پلی‌لاکتید (PLA) به پلی‌گلی‌کولید(PGA)، سرعت تخریب‌پذیری و فعالیت نوری حساسگر نوری درون آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد[۱۹]. درمطالعهٔ انجام‌شده برروی سمیت نوری به‌ترتیب PLA < PLGA ۷۵:۲۵ < PLGA ۵۰:۵۰ افزایش می‌یابد. PGA از PLA آبدوست‌تر است و بنابراین سمیت نوری حساسگر نوری به چربی‌دوست‌بودن نانوذره وابسته است [۲۲].

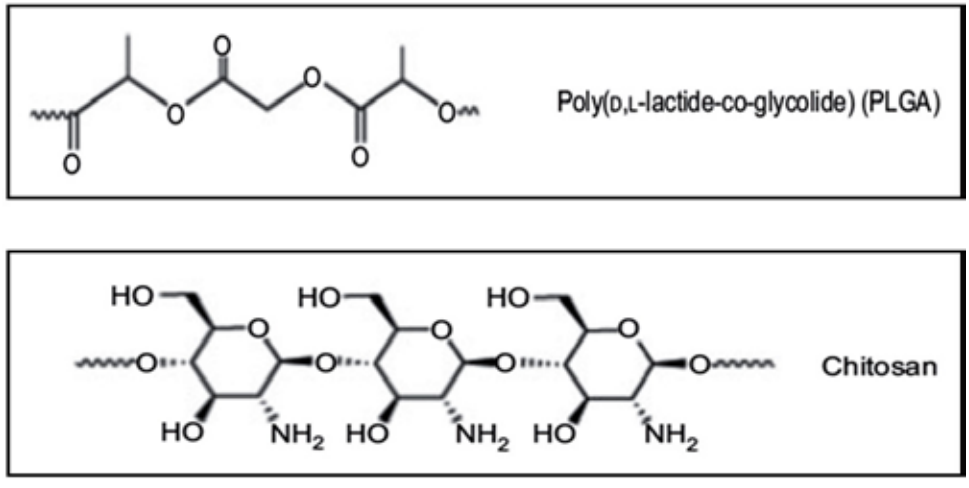
۲-۱) نانوذرات غیرزیست‌تخریب‌پذیر

نانوذرات غیر زیست‌تخریب‌پذیر نقش متفاوتی نسبت به نانوذرات زیست‌تخریب‌پذیر در PDT دارند. به‌دلیل اینکه آن‌ها تخریب نمی‌شوند و همچنین قادر نیستند دارو را به‌صورت کنترل‌شده به محیط آزاد کنند، در انتقال دارو مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. درواقع، نانوذرات غیر زیست‌تخریب‌پذیر برای حل این مشکل که حساسگر نوری بتواند برای چندبار فعال شود و تولید گونهٔ سمی اکسیژن کند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای مؤثر بودن، نانوذرات باید اندازهٔ بسیار کوچکی داشته باشند تا توزیع آن‌ها افزایش پیدا کند. بنابراین اندازهٔ آن‌ها بایستی زیر ۱۰۰ نانومتر و ترجیحاً زیر ۵۰ نانومتر باشد.

۱-۲-۱) نانوذرات بر پایهٔ سرامیک

نانوذرات سرامیکی که حساسگرهای نوری را به‌صورت غیرکووالان نگه می‌دارند دارای چندین مزیت نسبت به ذرات پلیمری ارگانیک هستند ازجمله این ذرات در مقابل تغییراتPH ، دما، حملات میکروبی و آنزیمی مقاوم می‌باشند. اندازهٔ ذره، شکل و شاخص توزیع اندازهٔ ذره‌ای آن‌ها به‌راحتی در زمان ساخت قابل کنترل است. این ذرات در شرایط دمایی محیط تولید می‌شوند. سطح آن‌ها برای هدف‌گیری انتخابی به‌سادگی قابل تغییراست ضمناً این ذرات حساسگرهای نوری را از محیط اطراف به‌خوبی محافظت می‌کنند[۲۳].

اولین مقاله‌ای که برای نانوذرات سرامیکی جهت کپسوله‌کردن حساسگرهای نوری در PDT منتشر شد مربوط به استفادهٔ نانوذرات سیلیکا



شکل۴: ساختار شیمیایی پلیمرهای طبیعی (کیتوسان) و سنتتیک(PLGA) به‌کاررفته برای ساخت نانوذرات پلیمری

حـاوی داروی (HPPH)یـا 2-devinyl-2-(1-hexyloxyethyl) pyropheophorbide اسـت.HPPH قرارگرفتـه در درون نانوذرات به‌طـور فعال توسـط سـلول‌های تومـوری HeLa و UCl-107 جذب می‌شـود. در این مطالعـه تابش با لیزر در طول مـوج ۶۵۰ نانومتر منجر بـه مرگ قابل توجهی در سـلول‌های توموری می‌شـود به‌طوری‌که فقط ۱۰درصـد از سـلول‌های HeLa زنده می‌مانند. ایـن مطالعه بیان‌کنندهٔ پتانسیل بالای نانوذرات سرامیکی در PDT است[۲۴].

۲-۲-۱) نانوذرات طلا

نانوذرات طـلا به دو صورت در فتودینامیک‌درمانی مورد اسـتفاده قرار می‌گیرند:

۱) انتقال دارو به‌همان صورتی‌که برای نانوذرات دیگر وجود دارد (شکل ۵A[۴])

۲) به‌صورت سطحی دارای عوامل تقویت‌کنندهٔ پلاسمون برای قرارگیری میدان‌های نوری غیر خطی در نزدیک نانوذرات فلزی (شکل۵B [۴]).

نانوذرات طلا استاندارد

همـراه کردن حساسـگر نوری با نانـوذرات طلا و دیگـر ذرات معدنی نشـان‌دهندهٔ ایجاد راهـی جدید در درمان هدفمند و کارآمدتر سـرطان است. نانوذرات طلا به‌وسیلهٔ اتصالات کوالان یا غیر کوالان به حساسگرهای نوری متصل می‌شوند. اندازهٔ کوچک نانوذرات طلا به‌عنوان یک قابلیت به آن‌هـا اجازهٔ نفوذ کافی به بافت تومور را می‌دهد. علاوه‌براین نانوذرات طلا از لحاظ شـیمیایی خنثی هستند و همچنین سمیت بسیار پایینی دارند. نانوذرات طلا سـازگاری زیستی خوب، سطح چندمنظوره، اندازه‌های قابل تغییر و خواص نوری منحصر به فردی دارند[۲۵].

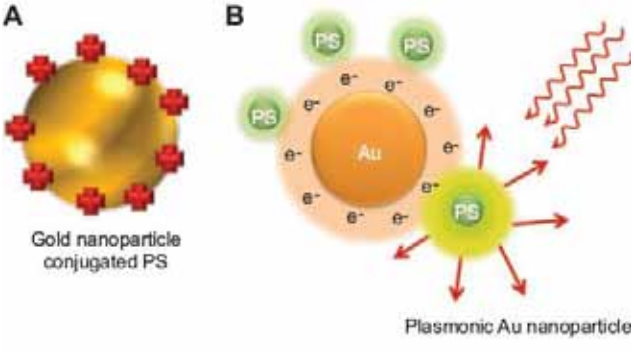
نانوذرات طلا می‌توانند مدیفای شوند. برای مثال آن‌ها قابلیت پگیله‌شدن دارند. گروه PEG باعث حلالیت در آب و کاهش جذب توسط پروتئین‌ها می‌شـود و علاوه بر آن سـطح نانوذرات طلا یک محیط دوگانه‌دوسـت را بـرای داروهای PDT چربی‌دوسـت فراهم می‌کند[۲۶]. سیسـتم حمل دارو نانـوذرهٔ طلا-PEG بـرای PDT در سـلول‌های HeLa به‌کاربرده شـده است و مشـخص شده است که رهاسـازی دارو با استفاده از اتصال غیرکوالان حساسگر نوری به نانوذرات طلا افزایش می‌یابد[۲۷].

در مطالعه‌ای که توسـط cheng و همکاران با به‌کاربردن فتالوسیانین همراه با نانوذرات طلا پگیله شـده انجام شد، مشخص شد که رهاسازی و نفـوذ دارو به درون بافت تومـور در محیط In-Vivo به‌صورت کارآمدی افزایـش یافـت. در مطالعه‌ای دیگر، نانـوذرات طلا پگیله شـده و دارای فتالوسـیانین به‌کار برده شد که نشان داده شـد انتقال دارو افزایش پیدا کرد. علاوه برآن فتالوسـیانین همراه‌با نانوذرهٔ طلا در محیط آبی به‌خوبی حل شد[۲۷].

نانوذرات طلا تقویت‌شده با پلاسمون

به‌طورکلـی الکترون‌های آزاد در فلز به‌وسـیلهٔ نور تحریک می‌شـوند و همگی به نوسـان درمی‌آیند (فرآیند تشـدید پلاسـمون سطحی SPR). این نوسـان دسـته‌جمعی می‌تواند در پراکندگی و جذب نور در شـرایط تشـدید و رنگ‌های درخشان فلز (مخصوصاً طلا و نقره) مؤثر باشد. وقتی تحریک به‌وسـیلهٔ نور در سـطح فلز انجام شـود، نوسـان الکترون باعث پلاریزاسـیون بارهای سطح می‌شود. برخلاف تودهٔ فلزی، بارهای نانوذرات تحریک‌شـده نمی‌توانند پخش شوند (طول موج کوتاه) و روی سطح ذره محدود می‌شـوند که در این صورت تشـدید پلاسـمای سطحی موضعی (Localized Surface Plasmon Resonance-LSPR) نامیـده می‌شود[۲۸].

ایـن رزونانس به پارامترهایی مثل نوع فلز و ترکیب آن، شـکل، اندازه و محیط آن بسـتگی دارد. در گزارشـی از Fales و همکاران پوشش‌های سـیلیکا برای پوشاندن حساسگر نوری متیلن‌بلو در پوستهٔ اطراف نانوذرهٔ طلا به‌کار برده شـد. با برانگیخته‌کردن در طول موج ۷۸۵ نانومتر، تشدید اسپکتروسـکوپی رامان سطحی از رنگ رامان مشـاهده شد درحالی‌که با برانگیختگی در طول موج ۶۳۳ نانومتر، فلورسانس میتلن‌بلو مشاهده شد. متلین‌بلو همراه با نانوذره درمقایسـهٔ با نانوذرات بدون متیلن‌بلو محصول بیشـتری از اکسـیژن تک‌گانه تولید کرد. این افزایش در محصول برروی سـلول‌های سرطانی سـینه BT549 با تابش نور لیزر اثر سمی را نشان می‌دهد[۲۹].



شـکل۵: نانـوذرات طـلا. نانوپوسـتهٔ طـلا دربرگیرنـدهٔ حساسـگر نـوری (A) . نانـوذرهٔ پلاسـمونیک(B) میدان الکتریکی سـطحی ایجادشـده توسـط الکترون‌هـا، میدان نوری نزدیک به سـطح را تقویت می‌کند و فعالیت نوری و فلورسـانس حساسـگر نوری متصل به آن را افزایش می‌دهد.

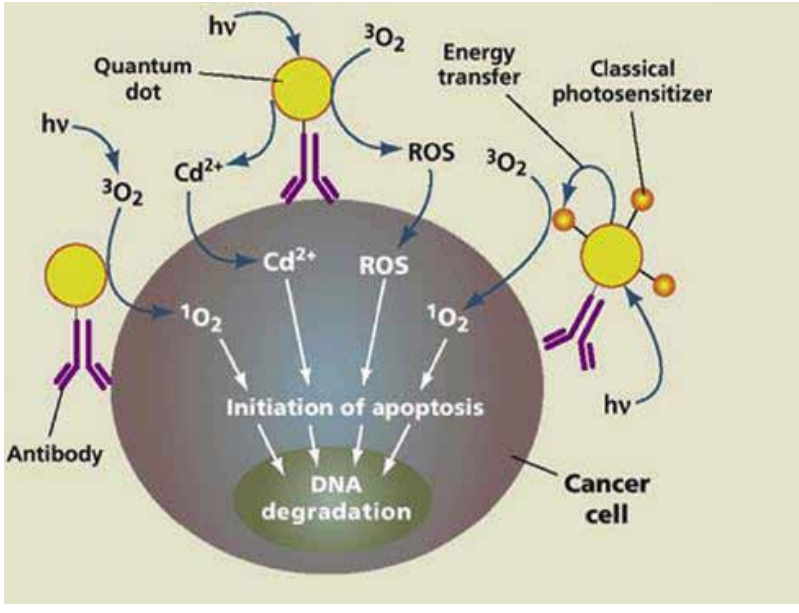
۲) نانوذرات فعال

۲-۱) نانوذرات حساسگر نوری

نقـاط کوانتومی به‌عنوان یک پروب نوری نانـوذره‌ای با بازده کوانتومی بـالا، پایـداری نوری بـالا و خواص فلورسـانس، مدت‌ها اسـت که مورد

توجه قرار گرفته‌اند. این نانوذرات را می‌توان در آب قابل حل کرد و یا برای نواحی و بدخیمی‌های خاص به‌طور اختصاصی استفاده کرد. نقاط کوانتومی نیز می‌توانند انرژی را به اکسیژن مولکولی محیطی منتقل کنند و منجر به مرگ سلولی شوند و اخیراً هم مقالاتی در مورد پتانسیل حساسگر نوری بودن آن‌ها چاپ شده است[۳۰].

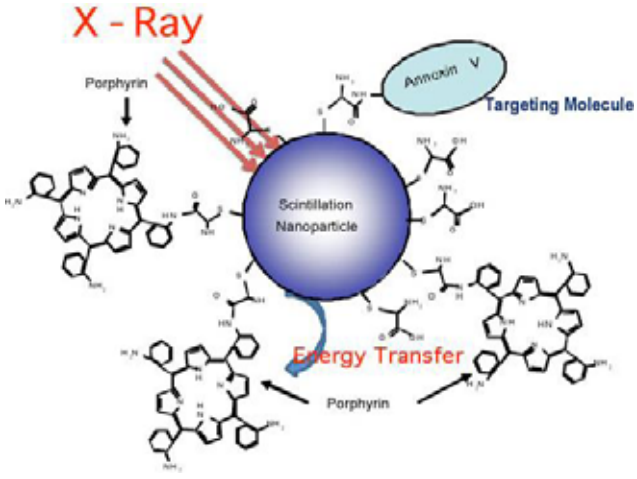
در یک بررسی انتقال انرژی دومرحله‌ای نقاط کوانتومی از جنس CdSe به حساسگر نوری متصل شده به این ذرات بیان شده است. محققان بیان نموده‌اند که نقاط کوانتومی نیمه‌هادی می‌توانند $^1O_2$ را بدون وجود حساسگر نوری به‌دلیل خواص ویژهٔ نقاط کوانتومی تولید کنند (شکل۶ [۳۷]). آن‌ها فرض کرده‌اند که حالت سه‌گانه (triplet) پایین‌ترین سطح انرژی نقاط کوانتومی CdSe است و انتقال انرژی به تریپلت (Triplet Energey Transfer [TET]) مسئول تولید $^1O_2$ از $^3O_2$ است ولی به‌هرصورت کارآیی تولید $^1O_2$ در حدود ۵ درصد (با ۶۵ درصد بازده کوانتومی نشر فلورسانس) درمقایسه با حساسگر نوری تنها ۴۳ درصد باعث محدود کردن استفادهٔ آن‌ها شده است. تلاش‌های بسیاری جهت بهبود کارآیی تولید $^1O_2$ توسط نقاط کوانتومی صورت گرفته است. ازآن‌جمله می‌توان به اتصال کووالان حساسگرهای نوری به نقاط کوانتومی CdSe و ZnS ازطریق یک پل ارگانیک اشاره کرد. دراین تلاش‌ها مشکلاتی ازجمله حلالیت کم سیستم طراحی‌شده در آب وجود داشته است[۳۱].



شکل۶: مکانیسم‌های احتمالی ایجاد سمیت نوری در فرآیند فتودینامیک درمانی به‌وسیلهٔ نقاط کوانتومی

۲-۲) نانوذرات خودتابشی

در مقالات اخیر، روشی جدید برای درمان سرطان از طریق ترکیب دو روش رادیوتراپی و فتودینامیک‌درمانی پیشنهاد داده شده است که آن را Self-Lighting Photodynamic Therapy (SLPDT) نام‌گذاری کرده‌اند. در این روش از نانوذرات لومینسانس براق همراه با حساسگر نوری مثل پورفیرین‌ها در محیط درون‌تنی برای فتودینامیک‌درمانی استفاده می‌شود. با تابش پرتوی یونیزان مثل اشعهٔ x تابش لومینسانس از نانوذره ساطع می‌شود وحساسگر نوری متصل‌شده به سطح ذره را فعال می‌کند درنتیجه تولید اکسیژن سمی تشدید می‌شود (به‌علت ترکیب فتودینامیک‌درمانی با رادیوتراپی) (شکل۷ [۳۲]). در این روش با به‌کار بردن دوزهای پایین تابش می‌توان آسیب به بافت‌های سالم اطراف بافت سرطانی را کاهش داد. وقتی که نانوذراتی مثل $BaFBr:Eu^+, Mn^+$ لومینسانس براق دارند، با تابش اشعهٔ x کوتاه، حساسگر نوری به‌مدت طولانی‌تری برانگیخته می‌شود[۳۲]. این روش هنوز درمحیط‌های بیولوژیک به‌کار نرفته است.



شکل۷: تصویر شماتیک مکانیسم عملکرد نانوذرات خودتابشی

۲-۳) نانوذرات Upconversion

به‌طورکلی مواد لومینسانس با حالت تحریکی سه‌گانه (که تحت عنوان فسفر نامیده می‌شوند) نور با انرژی بیشتر نسبت به نور تحریکی را با مکانیسم‌های متفاوت ازجمله Upconversion و جذب دوفوتونی خودبه‌خودی (Spontaneous two photonabsorbion) از خود نشر می‌کنند. درجذب دوفوتونی انتقال از حالت پایه به حالت تحریک‌شده با جذب خودبه‌خود دو فوتون صورت می‌گیرد. از لحاظ مکانیک کوانتوم این امر نیازمند ایجاد یک تراز میانی فرضی یا (Virtiual intermediate estate) برای جذب فوتون اول است.

فرآیند Upconversion متکی بر جذب گسستهٔ پی‌درپی و لومینسانس پله‌ای است درحالی‌که حداقل دو جزء ناپایدار (معمولاً یون) در فرآیند درگیر باشند اولین جزء به‌عنوان گیرندهٔ برانگیختگی و جزء دوم به‌عنوان حالت تابش به‌کار می‌رود(شکل ۸[۳۵]).

هر دوی این مکانیسم‌ها با انرژی نوری کم(طول موج بالا) ایجاد می‌شوند درنتیجه پتانسیل دسترسی به تومورها و بافت‌های عمقی‌تر

را فراهم می‌آورند و نانوذرات برانگیخته‌شده با هر دو روش می‌توانند به حساسگرهای نوری فعال تبدیل شوند[۳۳]. یکی از مهم‌ترین مزایای این روش دسترسی فتودینامیک‌درمانی به بافت تومور تا چندین سانتی‌متر زیر سطح پوست / موکوس می باشد[۳۴].

نانوذرات Upconverting ترکیبی در اندازه‌های نانو است که با استفاده از جذب تابش‌های NIR یا IR به‌وسیلهٔ یون فلزات واسطهٔ لانتانیدها (Lanthanides) و اکتینیدها (actinides) که در داخل یک میزبان مناسب قرار داده شده‌اند، تولید فوتون‌هایی با انرژی‌های بالاتر می‌کند. این ذرات برخی اوقات تحت عنوان Up converting phosphor (UCP) نامیده می‌شوند و به‌عنوان ذرات سرامیکی با اندازهٔ زیر میکرون حاوی لانتانیدها که جذب درناحیهٔ IR جذب و در ناحیهٔ مرئی تابش دارند، شناخته می‌شوند[۳۵].

مواد مختلفی به‌عنوان پوشاننده و یا دوپانت (dopant) درنانوذرات Upconverting شناخته شده‌اند که بعضی از آن‌ها کاربردهای بالقوه در بیولوژی دارند. مواد یونی معمولاً کریستال‌های نادر خاکی مثل لانتانیدها و اکتینیدها هستند که در یک ماتریکس کریستالی مناسب دوپ شده‌اند. یکی از هسته‌های معمول برای کاربردهای بیولوژیکی، NaYF4 است که اخیراً با Er^{3+}/Yb^{3}+ و یا TM3+/Yb3 دوپ شده است و ذراتی در اندازهٔ میکرومتر را تشکیل داده‌اند[۳۵]. در مطالعه‌ای برای استفاده در فتودینامیک‌درمانی ترکیب حساس به نور زینک فتالوسیانین (ZnPc) بر سطح این نانوذرات قرار داده شد (شکل۸[۳۵]) این سیستم نانوذره‌ای دارای سه عملکرد بسیار جالب توجه بود، حل کردن ZnPc غیر قطبی، کمک به تبدیل تابش‌های کم‌انرژی به انرژی‌های بالاتر مورد نیاز برای تحریک ZnPc و کمک به هدفمندکردن ZnPc به سلول‌های سرطانی هدف[۳۶].

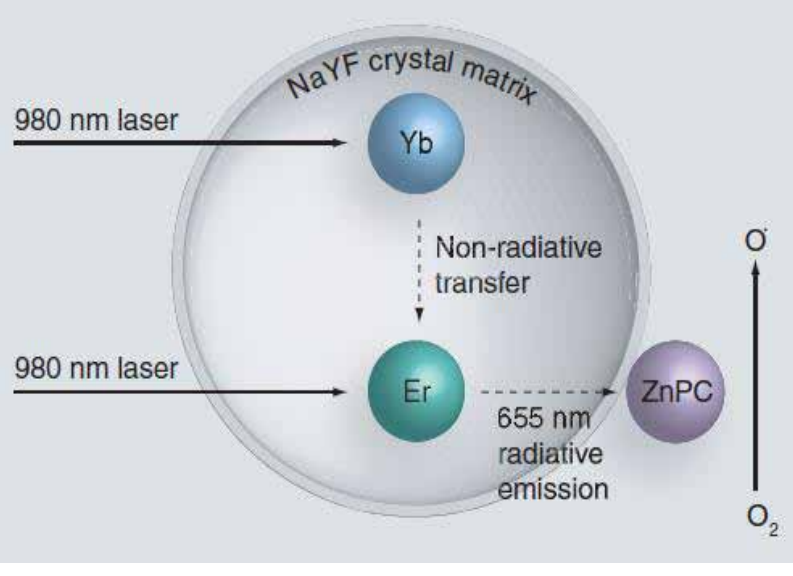
بحث و نتیجه‌گیری

فتودینامیک‌درمانی باوجود سابقهٔ نسبتاً طولانی درمقایسه با سایر روش‌ها در فاز کلینیکی به‌خوبی به‌کار گرفته نشده است ولی ظهور نانومواد و نانوساختارها امیدهای فراوانی را در جهت افزایش کارآیی این روش درمانی ترسیم می‌کند. فتودینامیک‌درمانی هم‌اکنون با مشکلاتی از جمله عدم تأیید حساسگرهای نوری از طرف سازمان‌های مربوطه، آبگریز بودن حساسگر نوری و عدم تجمع انتخابی مقدار کافی از حساسگر نوری در بافت‌های آسیب‌دیده روبه‌رو است. نانوذرات به‌خوبی می‌توانند داروهای آبگریز را درخود جای دهند و با استفاده از اثر Enhanced Permeability and Retention (EPR) و یا اتصال آنتی‌بادی منوکلونال باعث افزایش تجمع حساسگر نوری در بافت هدف شوند. نانوذرات همچنین به‌عنوان یک جایگاه مناسب برای ترکیب روش PDT با سایر روش‌های درمانی و یا تشخیصی مانند MRI به‌کار گرفته می‌شوند[۳۷].

نانوذرات تخریب‌پذیر باعث رهایش مناسب حساسگر نوری در بافت‌های هدف می‌شوند درحالی‌که نانوذرات غیر تخریب‌پذیر عمدتاً از طریق رهایش گونه‌های اکسیژن فعال به سلول‌های هدف عمل می‌کنند و خود حساسگر نوری به‌صورت کاتالیست تازمانی‌که از سلول‌ها خارج نشود، قابل استفاده است.

ظهور نانوذرات فعال در PDT می‌تواند باعث افزایش دسترسی به بافت‌های عمقی‌تر در این روش شود. این نانوذرات یا به‌صورت حساسگر نوری هستند یا اینکه تابش اشعهٔ X و مادون قرمز نزدیک (Near Infra-Red) را تبدیل به طول موج مناسب برای حساسگر نوری متصل‌شده به نانوذرات می‌کنند[۳۸]. البته، مطالعات کلینیکی کمی با این نانوذرات صورت گرفته و هنوز هم سؤالاتی در مورد دوز مناسب دارو و اشعه، عوارض جانبی و مزایای کلینیکی این نانوذرات مطرح است.

در بسیاری از مقالات اشاره شده دراین مقالهٔ مروری، محققان انتقال حساسگر نوری مورد نظرشان را همراه با نانوذره در حالت منفرد حساسگر نوری مقایسه کرده‌اند و در اغلب آن‌ها بهبود قابل توجهی در جذب سلولی، انتقال به بافت تومور و افزایش پاسخ PDT برای حساسگر نوری همراه با نانوذره مشاهده شده است. در برخی موارد هم تفاوت زیادی بین حالت همراه با نانوذره و حالت بدون نانوذره مشاهده نمی‌شود. در برخی از موارد نیز حساسگر نوری در حالت تنها کارآیی بالاتری نسبت به حالت همراه با نانوذره دارد. البته باید درنظرداشت بهبود فارماکوکینتیک، هدف‌گیری بهتر تومور و کاهش سمیت برای بافت نرمال موارد قابل توجهی در کنار کاهش فعالیت PDT هستند که در کاهش ضرر برای بافت نرمال قابل توجه هستند. امید می‌رود در آینده حامل‌های دارویی نانو، فارماکوکینتیک، پایداری درون سرم، توزیع زیستی، هدفمند شدن به‌سمت تومور و فیزیک نوری بسیاری از حساسگرهای نوری را بهبود ببخشند.



شکل ۸: طرح ساختار و مکانیسم نانوذرات Upconverting این نانوذرات، نور با طول موج بالاراجذب می‌کنند و با تبدیل به نور با طول موج کوتاه ومناسب آن را به حساسگر نوری موجود درسطح نانوذره انتقال می‌دهند.

References

1. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. Lasers in Medical Science 2009; 24: 259–68.

2. Palumbo G. Photodynamic therapy and cancer: a brief sightseeing tour. Expert Opinion on Drug Delivery 2007; 4: 131–48.

3. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu X-H, Childs CJ, Sibata CH. Photosensitizers in clinical PDT. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2004; 1: 27–42.

4. Huang Y-Y, Sharma SK, Dai T, Chung H, Yaroslavsky A, Garcia-Diaz M. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? Nanotechnology Reviews 2012; 1:111-46.

5. Wang S, Gao R, Zhou F, Selke M. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy. Journal of Materials Chemistry 2004; 14: 487-93.

6. BANGHAM AD. A Correlation between Surface Charge and Coagulant Action of Phospholipids. Nature 1961; 192: 1197–8.

7. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y. Liposome: classification, preparation, and applications. Nanoscale Research Letters 2013; 8: 102-11.

8. Puri A. Phototriggerable liposomes: current research and future perspectives. Pharmaceutics 2013; 6: 1–25.

9. Wang Z-J, He Y-Y, Huang C-G, Huang J-S, Huang Y-C, An J-Y. Pharmacokinetics, Tissue Distribution and Photodynamic Therapy Efficacy of Liposomal-Delivered Hypocrellin A, a Potential Photosensitizer for Tumor Therapy. Photochemistry and Photobiology 1999; 70: 773–80.

10. Lestini BJ, Sagnella SM, Xu Z, Shive MS, Richter NJ, Jayaseharan J. Surface modification of liposomes for selective cell targeting in cardiovascular drug delivery. Journal of Controlled Release 2002; 78: 235–47.

11. Hirsjarvi S, Passirani C, Benoit J-P. Passive and Active Tumour Targeting with Nanocarriers. Current Drug Discovery Technologies 2011; 8: 188–96.

12. Milla P, Dosio F, Cattel L. PEGylation of Proteins and Liposomes: a Powerful and Flexible Strategy to Improve the Drug Delivery. Current Drug Metabolism 2012; 13: 105–19.

13. Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. Journal of Controlled Release 2013; 169: 112–25.

14. Ferreira DDS, Lopes SC de A, Franco MS, Oliveira MC. pH-sensitive liposomes for drug delivery in cancer treatment. Therapeutic Delivery 2013; 4: 1099–123.

15. Sugiyama T, Asai T, Nedachi YM, Katanasaka Y, Shimizu K, Maeda N. Enhanced active targeting via cooperative binding of ligands on liposomes to target receptors. PloS One 2013; 8: e67550.

16. Chan JM, Valencia PM, Zhang L, Langer R, Farokhzad OC. Polymeric nanoparticles for

drug delivery. Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ) 2010; 624: 163–75.

17. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids and Surfaces B, Biointerfaces 2010; 75: 1–18.

18. Zeisser-Labouèbe M, Lange N, Gurny R, Delie F. Hypericin-loaded nanoparticles for the photodynamic treatment of ovarian cancer. International Journal of Pharmaceutics 2006; 326: 174–81.

19. Konan Y. Preparation and characterization of sterile sub-200 nm meso-tetra(4-hydroxylphenyl)porphyrin-loaded nanoparticles for photodynamic therapy. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2003; 55: 115–24.

20. Fadel M, Kassab K, Fadeel DA. Zinc phthalocyanine-loaded PLGA biodegradable nanoparticles for photodynamic therapy in tumor-bearing mice. Lasers in Medical Science 2010; 25: 283–292.

21. Vargas A, Eid M, Fanchaouy M, Gurny R, Delie F. In vivo photodynamic activity of photosensitizer-loaded nanoparticles: formulation properties, administration parameters and biological issues involved in PDT outcome. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008; 69: 43–53.

22. Lee Y-EK, Kopelman R. Polymeric nanoparticles for photodynamic therapy. Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ) 2011; 726: 151–78.

23. Couleaud P, Morosini V, Frochot C, Richeter S, Raehm L, Durand J-O. Silica-based nanoparticles for photodynamic therapy applications. Nanoscale 2010; 2: 1083–95.

24. Roy I, Ohulchanskyy TY, Pudavar HE, Bergey EJ, Oseroff AR, Morgan J. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. Journal of the American Chemical Society 2003; 125: 7860–5.

25. Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. Chemical Society Reviews 2009; 38: 1759–82.

26. Liu Y, Shipton MK, Ryan J, Kaufman ED, Franzen S, Feldheim DL. Synthesis, stability, and cellular internalization of gold nanoparticles containing mixed peptide-poly(ethylene glycol) monolayers. Analytical Chemistry 2007; 79: 2221–9.

27. Cheng Y, Samia AC, Li J, Kenney ME, Resnick A, Burda C. Delivery and efficacy of a cancer drug as a function of the bond to the gold nanoparticle surface. Langmuir 2010; 26: 2248–55.

28. Csaki A, Schneider T, Wirth J, Jahr N, Steinbrück A, Stranik O. Molecular plasmonics: light meets molecules at the nanoscale. Philosophical Transactions Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences 2011; 369: 3483–96.

29. Fales AM, Yuan H, Vo-Dinh T. Silica-coated gold nanostars for combined surface-enhanced Raman scattering (SERS) detection and singlet-oxygen generation: a potential

nanoplatform for theranostics. Langmuir 2011; 27: 12186–90.

30. Yaghini E, Seifalian AM, MacRobert AJ. Quantum dots and their potential biomedical applications in photosensitization for photodynamic therapy. Nanomedicine (London, England) 2009; 4: 353–63.

31. Samia ACS, Chen X, Burda C. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy. Journal of the American Chemical Society 2003; 125: 15736–7.

32. Chen W. Nanoparticle Self-Lighting Photodynamic Therapy for Cancer Treatment. Journal of Biomedical Nanotechnology 2008; 4: 369–76.

33. Chen G, Qiu H, Prasad PN, Chen X. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics. Chemical Reviews 2014; 114: 5161–214.

34. Chatterjee DK, Yong Z. Upconverting nanoparticles as nanotransducers for photodynamic therapy in cancer cells. Nanomedicine (London, England) 2008; 3: 73–82.

35. Pires AM, Heer S, Güdel HU, Serra OA. Er, Yb doped yttrium based nanosized phosphors: particle size, "host lattice" and doping ion concentration effects on upconversion efficiency. Journal of Fluorescence 2006; 16: 461–8.

36. Zhang P, Steelant W, Kumar M, Scholfield M. Versatile photosensitizers for photodynamic therapy at infrared excitation. Journal of the American Chemical Society 2007; 129: 4526–7.

37. Chatterjee DK, Fong LS, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy: an emerging paradigm. Advanced Drug Delivery Reviews 2008; 60: 1627–37.

38. Allison RR, Mota HC, Bagnato VS, Sibata CH. Bio-nanotechnology and photodynamic therapy--state of the art review. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2008; 5: 19–28.