

GOLD NANOPARTICLES IN CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENTS**To Kim Phuong***Tra Vinh University*

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 23/8/2022 Revised: 16/9/2022 Published: 16/9/2022	<p>The rapid development of nanotechnology over the past few years has provided a great deal of potential applications in science and technology, particularly in the field of nanomedicine. Among inorganic metal nanomaterials, gold nanoparticles have been reported to be utilized in the treatment of a number of human diseases, ranging from degenerative diseases to infectious diseases, and especially in the treatment of malignant cancers. Over the last few decades, multidisciplinary research has focused on the design and optimization of gold nanoparticles to improve cancer diagnosis, and enhance effectiveness in the treatment of this monstrous disease. Due to its highly radiation absorption, unique physicochemical properties, high selectivity in targeting target tumor cells, low toxicity, and the ability to deliver anti-inflammatory drugs, together with effective tumorigenesis and easy integration with other treatments, gold nanoparticles appear as a promising elements in the development of novel therapies in oncology. Although gold nano particles have not yet approved for universally clinical use, the ongoing research on this material has proved its potential in the fight against cancer. This review analyzes the essential roles of gold nanoparticles as contrast agents in bioimaging diagnostic, drug/genetic material transporters, radiosensitizers in cancer radiotherapy, agents in photothermal therapy, and summarizes the most recent advances as well as updated clinical applications of gold nanoparticles in cancer treatment.</p>
KEYWORDS Gold nanoparticles Cancer Radiation therapy Drug delivery Therapeutic	

ỨNG DỤNG NANO VÀNG TRONG HỖ TRỢ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**Tô Kim Phụng***Trường Đại học Trà Vinh*

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 23/8/2022 Ngày hoàn thiện: 16/9/2022 Ngày đăng: 16/9/2022	<p>Sự phát triển nhanh chóng của công nghệ nano trong những năm qua đã cung cấp nhiều ứng dụng tiềm năng trong khoa học và công nghệ, đáng chú ý là sự phát triển ngày càng mạnh mẽ trong lĩnh vực nano y học. Trong số các vật liệu nano kim loại, hạt nano vàng được ghi nhận sử dụng trong việc điều trị nhiều bệnh ở người, từ bệnh thoái hóa đến bệnh truyền nhiễm, và đặc biệt là trong điều trị ung thư ác tính. Vài thập kỷ trở lại đây, các nghiên cứu đa ngành đã tập trung vào việc thiết kế và tối ưu hóa hạt nano vàng nhằm hỗ trợ các phương pháp chẩn đoán ung thư và tăng cường hiệu quả trong điều trị căn bệnh quái ác này. Dựa vào khả năng hấp thụ tia phóng xạ cao, các đặc tính lý hóa độc đáo, tính chọn lọc cao trong việc nhắm mục tiêu đến các tế bào khối u đích, độc tính thấp, cũng như khả năng vận chuyển các loại thuốc chống ung thư hiệu quả và việc kết hợp dễ dàng với các phương pháp điều trị khác, các hạt nano vàng xuất hiện như yếu tố đầy tiềm năng trong việc phát triển các liệu pháp điều trị mới trong ung thư học. Tuy chưa được chấp nhận sử dụng đại trà trong lâm sàng, những nghiên cứu mở rộng về hạt nano vàng cho thấy tiềm năng của chúng trong cuộc chiến chống lại ung thư. Bài tổng quan này phân tích các vai trò quan trọng của hạt nano vàng như chất tương phản trong hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh, chất vận chuyển thuốc/ vật liệu di truyền, chất tăng cường đáp ứng xạ trị, chất tham gia vào liệu pháp quang nhiệt chống ung thư, và tóm tắt những tiến bộ gần đây nhất trong nghiên cứu thử nghiệm cũng như cập nhật các ứng dụng lâm sàng của hạt nano vàng trong điều trị ung thư.</p>
TỪ KHÓA Hạt nano vàng Ung thư Xạ trị Vận chuyển thuốc Liệu pháp	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6391>Email: tkphuong@tvu.edu.vn<http://jst.tnu.edu.vn>

235

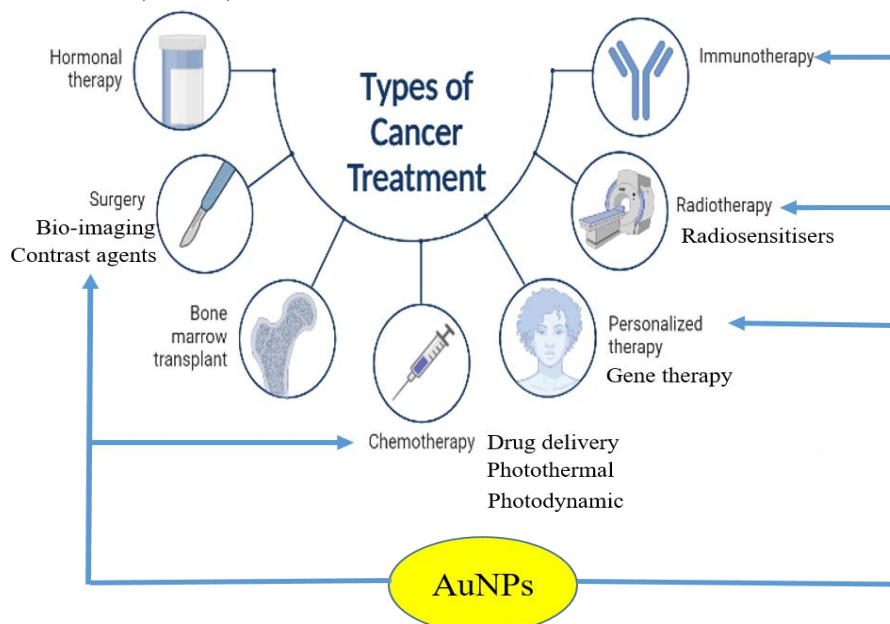
Email: jst@tnu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những căn bệnh dẫn đến tỷ lệ tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo số liệu từ GLOBOCAN 2020, có khoảng 19,3 triệu ca ung thư mới và 10 triệu ca tử vong do ung thư xảy ra trên khắp thế giới [1]. Số ca mắc mới và số ca tử vong do ung thư được dự đoán sẽ tăng lên 22 triệu và 13 triệu mỗi năm tương ứng vào năm 2030 [2]. Các phương pháp phổ biến thông thường được sử dụng để điều trị ung thư còn khá hạn chế, bao gồm phẫu thuật loại bỏ khối u, hóa trị và xạ trị. Tuy đem lại những hiệu quả nhất định, nhưng những liệu pháp này gây ra một số nhược điểm và tác dụng phụ như: làm tổn thương các mô khỏe mạnh lân cận, gây mệt mỏi, thiếu máu, kèm theo nhiễm trùng, rụng tóc, thời gian điều trị kéo dài và tốn kém [3]. Bên cạnh đó, việc thiếu thốn các phương pháp chẩn đoán hiệu quả để phân biệt giữa những tế bào ung thư ác tính và tế bào khỏe mạnh, độc tính cao của thuốc điều trị ung thư, tính chọn lọc thuốc kém, khả năng tái phát ung thư và cảm ứng tế bào ung thư kháng thuốc phát triển, đã dẫn những đến hạn chế chưa khắc phục được của các phương pháp truyền thống này [4]. Vì vậy, các phương pháp giúp chẩn đoán khối u chính xác, cũng như những liệu trình điều trị mới cải tiến, có khả năng phát hiện khối u sớm, độc tính thấp, làm giảm tác dụng phụ, có tác dụng điều trị riêng biệt cho các loại ung thư khác nhau cần được nghiên cứu và phát triển một cách nghiêm túc và cấp thiết.

Cùng với sự phát triển không ngừng của khoa học công nghệ, chỉ trong thời gian ngắn, lĩnh vực nghiên cứu về vật liệu nano đã phát triển vô cùng nhanh chóng và cho thấy có nhiều hứa hẹn trong lĩnh vực y học, đặc biệt là sự cải thiện và phát triển các tác nhân chẩn đoán và điều trị mới trong ung thư nhằm đạt được hiệu quả tối đa với tác dụng phụ tối thiểu nhất [5]. Với các đặc tính lý hóa dễ dàng điều chỉnh, cộng với việc có kích thước rất nhỏ, các hạt nano có thể tương tác rộng rãi với các phân tử sinh học, cả trên bề mặt và bên trong tế bào ung thư. Từ khi việc sử dụng các vật liệu nano để chẩn đoán và điều trị ung thư được nghiên cứu, các kết quả về điều trị ung thư dựa trên nano vàng (AuNPs) đã được báo cáo có nhiều tiến bộ và thành tựu nổi trội. Bất chấp những kết quả đáng khích lệ thu được với các hạt nano bạc, các hạt nano vàng vẫn đứng đầu trong số các hạt nano kim loại quý dùng trong chữa trị ung thư. Cai và cộng sự đã mô tả tính linh hoạt của AuNPs như là “viên đạn ma thuật vàng”, vì chúng thể hiện tính linh hoạt tuyệt vời về chức năng bề mặt, được sử dụng trong hình ảnh và nhiều liệu pháp trị liệu đa dạng khác nhau [6]. AuNPs được xem như một tác nhân nổi trội trong chẩn đoán và điều trị ung thư vì dễ tổng hợp, chi phí thấp, tỷ lệ diện tích bề mặt lớn, tính tương thích sinh học cao, độc tính thấp, khả năng thâm nhập sâu vào các mô ung thư và quan trọng nhất là bản chất không gây nên các đáp ứng miễn dịch khi chúng được đưa vào cơ thể con người [7], [8]. AuNPs được làm từ tiền chất kim loại nên rất bền nhiệt, do đó rất ổn định và không có khả năng bị phân hủy sinh học [9]. Bên cạnh đó, AuNPs thể hiện các đặc tính vật lý và hóa học độc đáo do hình dạng và kích thước khác nhau [10], nên chúng có thể được tổng hợp thành các dạng đặc trưng như khối đa diện, hình cầu, tứ diện, hình tứ diện nhiều sợi xoắn, bát diện, khối thập diện, hình tam giác nano, tiểu cầu lục giác, thanh nano và nanoprisms, để đáp ứng các nhu cầu cụ thể cho từng thể loại ung thư riêng biệt [11]. Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu ứng dụng hạt nano vàng cũng đã được báo cáo, cụ thể là việc sử dụng 7,55 ppm dung dịch nano vàng phối trộn vào mỹ phẩm cho kết quả không kích ứng da [12]; hoặc việc tổng hợp sản phẩm nano vàng/carboxymethyl chitosan bằng phương pháp chiếu xạ có thể sản xuất ra các sản phẩm được, hóa mỹ phẩm có tính chống oxy hóa cao [13] hay AuNPs được sử dụng như một chất khử và chất ổn định trong nước sinh hoạt [14]. Thùy Dương và cộng sự tại Viện Hàn lâm khoa học công nghệ Việt Nam đã tiến hành khảo sát hiệu ứng quang nhiệt của hạt nano vàng có cấu trúc lõi/vỏ SiO_2/Au và $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{Au}$ khi được chiếu sáng bằng nguồn laser có bước sóng 808 nm và đánh giá tác động của thí nghiệm này trong việc tác động đến mô thịt. Kết quả cho thấy mô thịt có thể bị phá hủy hoàn toàn bởi laser khi kết hợp với sự có mặt của AuNPs [15]. Tuy nhiên, chưa có bất kỳ nghiên cứu tiền lâm sàng hay lâm sàng nào tại Việt Nam sử dụng hạt nano vàng trong chẩn đoán hoặc điều trị ung thư được ghi nhận lại. Do đó, bài tổng quan nhằm cung cấp thông tin tổng hợp về những thành tựu đã được công bố trên thế

giới nhằm tạo tiền đề cho những nghiên cứu trong tương lai ở lĩnh vực nano y học điều trị ung thư tại Việt Nam. Trong bài tổng quan này, ứng dụng của AuNPs sẽ được giới thiệu, bao gồm ứng dụng trong hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh ung thư, hoạt động như chất vận chuyển thuốc và acid nucleic, là chất nhạy cảm hiệu ứng bức xạ trong kết hợp điều trị xạ trị và liệu pháp quang nhiệt phá hủy tế bào khối u (Hình 1).



Hình 1. Ứng dụng của hạt nano vàng trong điều trị ung thư

Chú thích: *Types of cancer treatments* (Các phương pháp điều trị ung thư). Từ trái sang: **Hormonal therapy** (liệu pháp sử dụng hormone); **Surgery** (phẫu thuật); **Bio-imaging Contrast agents** (chất cản quang); **Bone marrow transplant** (ghép tủy); **Chemotherapy** (Hóa trị liệu): drug delivery (chất vận chuyển thuốc), Photothermal (quang nhiệt), Photodynamic (quang động); **Personalize therapy** (liệu pháp y học cá thể): gene therapy (liệu pháp gene); **Radiotherapy** (xạ trị): radiosensitisers (chất nhạy cảm xạ trị); **Immunotherapy** (liệu pháp miễn dịch); **AuNPs: Au nanoparticles** (hạt nano vàng).

2. Nội dung tổng quan

2.1. Lịch sử nghiên cứu hạt nano vàng

Ứng dụng y học của vàng và các phức chất của nó đã được ghi nhận lại rất lâu đời trong lịch sử. Tại Trung Quốc, Ả Rập và Ấn Độ thế kỷ trước V – IV trước Công nguyên đã khuyến nghị sử dụng keo huyền phù của các hạt nano vàng trong chất lỏng để điều trị các bệnh khác nhau, mặc dù cơ chế hoạt động lúc đó vẫn chưa thể được giải thích một cách rõ ràng. Ở Châu Âu thời trung cổ, vàng keo thường được nghiên cứu trong các phòng thí nghiệm giả kim và được sử dụng để điều trị bệnh tâm thần, giang mai, tiêu chảy và thậm chí được khuyến cáo như thần dược của tuổi thọ [16]. Bài báo khoa học đầu tiên về các hạt nano vàng được Faraday trình bày vào năm 1857, cho rằng màu đỏ là do bản chất keo của AuNPs và ông đã mô tả các tính năng tán xạ ánh sáng của chúng. Năm mươi năm sau, các đặc tính hấp thụ nhìn thấy được của AuNPs được giải thích bằng cách sử dụng phương trình điện từ Maxwell [17]. Bản chất là một kim loại quý nên hạt nano vàng có một đặc tính quang học độc đáo không tìm thấy ở các hạt nano kim loại thông thường, đó chính là hiện tượng cộng hưởng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance, SPR), do tính chất này, AuNPs được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau như xúc tác, cảm biến sinh học, được mỹ phẩm [18]-[21]. Ngoài ra, khả năng kháng khuẩn tốt của AuNPs từ các dịch chiết thực vật và vàng nano tổng hợp cũng đã được ghi nhận lại khá nhiều [22]-[25]. Tuy các hạt nano vàng đã được nghiên cứu và ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, chúng vẫn còn ẩn chứa nhiều

hứa hẹn với các khám phá mới từ chúng, đặc biệt là trong lĩnh vực y học hiện đại. Tại Việt Nam hiện nay, nhiều nhà khoa học đang rất quan tâm đến việc nghiên cứu tổng hợp AuNPs và khảo sát các ứng dụng của chúng. Tuy nhiên, chưa có một công trình nào nghiên cứu một cách hệ thống quá trình tổng hợp nano vàng và những ứng dụng của nó trong y học và điều trị ung thư.

2.2. AuNPs trong chẩn đoán hình ảnh khối u

Cách hiệu quả nhất để cải thiện tiên lượng cho các khối u là việc phát hiện sớm sự xuất hiện của các tế bào này. Hiện nay, chẩn đoán hình ảnh là một kỹ thuật tiên tiến giúp phát hiện các khối u giai đoạn đầu và giúp các bác sĩ phẫu thuật đưa ra được hướng điều trị chính xác. Tuy nhiên, một trong những thách thức lớn nhất chúng ta phải đối mặt là việc phải có được một hình ảnh rõ ràng về vị trí chính xác nơi khối u kết thúc và mô khỏe mạnh bắt đầu, nhằm tránh để lại một số tế bào khối u hay việc phải loại bỏ đi quá nhiều các mô khỏe mạnh. Khả năng tương thích sinh học tốt, tính ổn định cao, số nguyên tử cao, hiệu ứng cộng hưởng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance - SPR) và có khả năng hấp thụ cao tia X cho phép AuNPs tương tác với bức xạ điện từ ở nhiều bước sóng khác nhau và tạo ra những hình ảnh tương phản rõ nét. Điều này khiến AuNPs có thể được sử dụng để xác định vị trí khối u ở giai đoạn từ rất sớm [26]. Đặc tính SPR độc đáo giúp AuNPs trở thành một yếu tố tiềm năng được sử dụng trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp cộng hưởng từ (MRI), hình ảnh quang âm (PAI), chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) và tia X tán xạ (CT tia X).

Các hạt AuNPs siêu nhỏ đã được báo cáo không sở hữu độc tính cao trong các thí nghiệm in vivo tiền lâm sàng. Lee và cộng sự đã tổng hợp các hạt AuNPs siêu nhỏ có kích thước 1,4 nm sử dụng protein lõi của virus HBV làm khung và sử dụng chúng như một chất cản quang hỗ trợ kỹ thuật MRI. Kết quả cho thấy hình ảnh được cải thiện một cách đáng kể do khả năng xuyên thấu qua cả khối u mô dưới da và mô sâu ở chuột sống trong thí nghiệm này [27]. Quan trọng là việc sử dụng AuNPs siêu nhỏ không gây tổn thương mô do sự lưu giữ không lâu dài các hạt nano này trong thận so với các hạt siêu thuận từ vô cơ khác. Trong chẩn đoán PAI, các mô được chiếu xạ với xung laser không bị ion hóa kết hợp với các phân tử nội sinh (hemoglobin hoặc melanin) hoặc các chất cản quang ngoại sinh, là các yếu tố giúp hấp thụ năng lượng. Khi so sánh với các hóa chất này, AuNPs cho thấy có tiết diện hấp thụ cao hàng nghìn lần so với thuốc nhuộm hữu cơ thông thường như rhodamine-6G hoặc indocyanin xanh lục [28]. Vì thế, AuNPs được sử dụng như phân tử cản quang trong kỹ thuật PAI trên mô hình động vật nhưng AuNPs có đường kính lớn không được bài tiết hiệu quả qua thận, do đó chúng đã bị hạn chế sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng [29], [30]. Trong một thí nghiệm khác, Sokolov và cộng sự đã bắt cặp kháng thể đơn dòng của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) với AuNPs có kích thước 5 nm và 40 nm để dán nhãn tế bào ung thư. Kết quả cho thấy AuNPs 5 nm và 40 nm đều hấp thụ tia hồng ngoại mạnh mẽ và duy trì tín hiệu quang âm một cách đáng kể, có thể đi xuyên qua mô một cách vượt trội và được đào thải dễ dàng ở thận do kích thước siêu nhỏ của chúng [31].

Đối với phương pháp chụp cắt lớp phát xạ (PET), đây được xem là một kỹ thuật chẩn đoán khối u phổ biến. Mặc dù nghiên cứu sử dụng các hạt nano vàng trong kỹ thuật PET để phát hiện và chẩn đoán ung thư trên mô hình động vật đã được báo cáo, nhưng sự tích tụ của chúng trong các mô đã làm giới hạn khả năng được sử dụng của các hạt này trong lâm sàng [32], [33]. Do đó, những nghiên cứu mở rộng để đánh giá khả năng tích tụ của AuNPs đã được tiến hành và báo cáo, cụ thể, Cai và cộng sự đã tổng hợp AuNPs siêu nhỏ được dán nhãn đồng (Cu64 -2,5 nm) làm chất cản quang trong kỹ thuật PET trong chẩn đoán tiềm ẩn bệnh thận ở chuột [34]. Kết quả chỉ ra rằng, các hạt AuNPs được đào thải nhanh chóng bởi thận, kết quả chẩn đoán chính xác, và sự an toàn không xâm lấn đến các cơ quan khác đã được ghi nhận. Cùng với các kỹ thuật chẩn đoán kể trên, hình ảnh tán xạ sử dụng tia X đã trở thành một công nghệ hình ảnh tương đối phổ biến và tiên bộ hơn so với kỹ thuật sử dụng tia X cổ điển. AuNPs đã được biết đến với chỉ số nguyên tử và hệ số hấp thụ tia X cao hơn so với các hạt nano dựa trên iod. Những đặc tính này, cùng với độc tính thấp, làm cho AuNPs trở thành ứng viên lý tưởng để sử dụng làm chất cản quang trong

chẩn đoán hình ảnh tán xạ sử dụng tia X [35], [36]. Với mục đích nhằm phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan HCC, Rose-Petruck và cộng sự đã tổng hợp AuNPs với một lớp phủ polyelectrolyte để làm chất tương phản trong hình ảnh tán xạ tia X [37]. Kết quả cho thấy việc sử dụng AuNPs siêu nhỏ như chất tương phản có độ nhạy cao hơn và cho chất lượng hình ảnh tốt hơn trong việc phát hiện các cụm nhỏ của tế bào HCC. Trong một nghiên cứu khác của Smilowitz và cộng sự, họ đã sử dụng AuNPs siêu nhỏ để cải thiện hình ảnh chẩn đoán và xạ trị trên chuột. Kết quả cho thấy do tính thấm thành mạch trong khối u cao hơn, các hạt AuNPs siêu nhỏ có khả năng tích tụ lại nhiều hơn tại vị trí khối u và cho độ tương phản hình ảnh cao hơn bình thường [38].

Các đặc tính của AuNPs, bao gồm kích thước nhỏ, khả năng tương thích sinh học tốt, số nguyên tử cao và khả năng liên kết các tác nhân nhắm mục tiêu, khiến chúng trở thành chất tương phản vô cùng tiềm năng trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. AuNPs có số nguyên tử cao, dẫn đến khả năng hấp thụ tia X bằng kilovoltage lớn hơn và cung cấp độ tương phản lớn hơn các chất tương phản tiêu chuẩn thông thường. Các vật liệu tương phản này giúp cải thiện việc xác định vị trí của các khối u ác tính bằng cách tăng khả năng hấp thụ photon quang điện, tăng độ chính xác của chẩn đoán và giúp phân chia giai đoạn khối u rõ ràng, do đó hỗ trợ trong việc xác định liều lượng và trong lập kế hoạch điều trị bằng phóng xạ. Tuy nhiên, tùy thuộc vào kích thước của các hạt AuNPs, chúng có thể tích tụ trong thận và bàng quang trong quá trình bài tiết qua thận. Các hạt có kích thước lớn có thể bị giữ lại, trong khi các hạt có kích thước nhỏ sẽ được đào thải dễ dàng qua thận. Vì lý do đó, các hạt này cần được thiết kế có kích thước siêu nhỏ và tối ưu hóa chức năng để có thể dễ dàng được đào thải nhưng vẫn thực hiện tốt chức năng cản quang của mình.

2.3. AuNPs trong điều trị ung thư

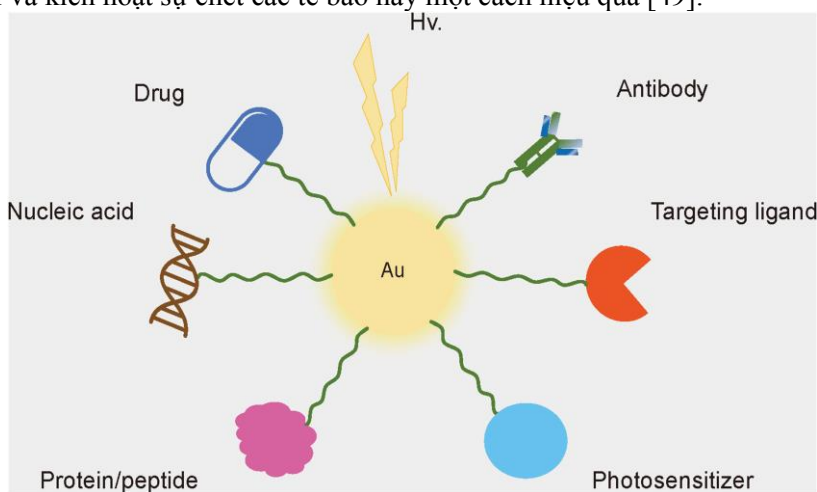
2.3.1. AuNPs trong phân phối thuốc kháng ung thư và vận chuyển acid nucleic trong liệu pháp gene chữa trị ung thư

Ứng dụng của công nghệ nano dựa trên việc phát hiện và chẩn đoán sớm các khối u bằng các cấu trúc nano có thể nhắm đúng các loại thuốc hóa trị liệu mục tiêu và đưa chúng đến các vị trí khối u cụ thể. Với diện tích bề mặt lớn và khả năng hoạt động bề mặt cao, AuNPs có thể kết hợp trực tiếp hoặc gián tiếp và tương tác với các phân tử khác nhau, hoặc có thể mang nhiều phân tử cùng lúc, bao gồm thuốc, kháng thể, protein hoặc peptide, acid nucleic (DNA hoặc RNA), phối tử nhắm mục tiêu và một số các phân tử khác [39] (Hình 2). AuNPs với đường kính 32 nm kết hợp với yếu tố hoại tử khối u (TNF) đã được sử dụng để nhắm đến mục tiêu là tế bào ung thư trực tràng ác tính MC38, phức hợp này cho thấy có khả năng tác động trực tiếp vào tế bào khối u đích, ít tích tụ trong gan và các cơ quan khác ở thí nghiệm mô hình ung thư trên chuột. Hiệu quả này cũng được báo cáo là cao hơn khi so sánh với điều trị TNF đơn thuần khi không kết hợp với các hạt nano vàng [40]. Một nghiên cứu về sự liên hợp của kaempferol - một flavonoid gây phá vỡ DNA trong các tế bào ung thư ác tính, cùng với các cụm nano vàng có kích thước 2 nm giúp tăng cường độc tính lên tế bào ung thư, giảm sự tăng sinh cũng như làm hạn chế di căn của tế bào ung thư phổi A549, trong khi độc tính của thuốc đối với các tế bào khỏe mạnh lại được giảm bớt đáng kể [41]. Một ví dụ khác cho thấy sự kết hợp giữa vỏ nano vàng được phủ wedelolactone liposome, cùng với sự tăng thân nhiệt do tác dụng của tia hồng ngoại đã làm giải phóng 97,34% wedelolactone trong 8 giờ và ức chế sự phát triển của các tế bào u xương 143B đến 95,73%, và ức chế cả sự phát triển mô hình khối u này trên mẫu chuột thí nghiệm [42].

Sự ức chế hình thành mạch là một trong những ứng dụng triển vọng của các hạt nano vàng trong liệu pháp hóa trị điều trị ung thư. Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu tăng trưởng khối u (VEGF), được biết đến như chất kích hoạt tạo mạch, được biểu hiện quá mức trong quá trình phát triển và di căn của các khối u. Nghiên cứu trên các hạt AuNPs hình cầu trần đã được báo cáo có khả năng tương tác với các yếu tố tăng trưởng liên kết với heparin như VEGF165 và FGF, và ức

chế hoạt động của các yếu tố này. Hơn nữa, AuNPs ức chế tính thấm thấu và hình thành mạch in vivo do VEGF gây ra trong mô hình tai chuột và khối u buồng trứng chuột [43]. Trong một nghiên cứu khác, AuNPs hình cầu đã được chứng minh là chất mang hiệu quả cho endostatin, một tác nhân kháng sự hình thành mạch máu thường được sử dụng rộng rãi trong điều trị lâm sàng. Sự kết hợp giữa hai yếu tố này làm giảm sự di căn của tế bào ung thư và sự hình thành ống mạch trong thí nghiệm nuôi cấy tế bào HUVEC được nuôi cấy, đồng thời ức chế biểu hiện của thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu 2 (VEGFR2) và yếu tố AGR2 trong bệnh ung thư đại trực tràng di căn [44].

Liệu pháp gene là một phương pháp lý tưởng để ngăn ngừa và điều trị ung thư bằng cách sử dụng DNA và RNA ngoại lai, tải nạp các vật liệu này vào bên trong tế bào ung thư nhằm ngăn chặn sự phân chia và phát triển của các tế bào ác tính này thông qua ức chế hoạt động của các yếu tố phiên mã (transcription factors). So với các loại thuốc phân tử nhỏ, các loại thuốc acid nucleic phần lớn không bền do các yếu tố tác động như sự dễ bị phân hủy bởi các enzyme, sự thoái hóa hóa học và vật lý trong quá trình thao tác gene và chuyển gene [45]. Do đó, cần phải có phương tiện phân phối lý tưởng để vận chuyển các phân tử này, nhằm ngăn chặn sự thoái hóa acid nucleic và giúp sự chuyển nạp chúng hiệu quả vào các tế bào khối u. AuNPs có thể bảo vệ acid nucleic khỏi enzyme phân hủy DNA I [46], có diện tích bề mặt lớn và dễ dàng thao tác nên được sử dụng như một chất chuyển nạp lượng lớn acid nucleic nhằm cải thiện hiệu quả chuyển nạp và làm giảm đi độc tính với tế bào được chuyển nạp [47]. Mitra và đồng nghiệp đã sử dụng kháng thể đơn dòng kết hợp phân tử tế bào biểu mô (EpCAM) làm phối tử nhằm liên kết nó với hạt PEI-AuNP. Các hạt này đã tải nạp các RNA im lặng (silence RNA – siRNA) thành công và xâm nhập vào các tế bào u nguyên bào võng mạc RB và giết chết đáng kể một lượng tế bào này [48]. Ryou và cộng sự cũng đã chỉ ra rằng AuNPs có thể tải nạp aptamers vào tế bào ung thư phổi A549 ở người và kích hoạt sự chết các tế bào này một cách hiệu quả [49].



Hình 2. Sự kết hợp đa dạng với các phân tử sinh học của AuNPs

Ghi chú: AuNPs có thể kết hợp trực tiếp hoặc gián tiếp với các phân tử khác nhau như: **Hv** (chiếu xạ với ánh sáng); **Drug** (thuốc); **Acid nucleic** (DNA hoặc RNA); **Protein hoặc peptide**; **Photosensitizer** (chất cảm quang); **Targeting ligand** (phối tử nhắm mục tiêu); **Antibody** (kháng thể) [28].

Các hạt nano vàng có đặc tính riêng biệt không giống với các nano kim loại thông thường, đó là hiệu ứng cộng hưởng plasmon bề mặt cục bộ, chỉ hiện diện ở các kim loại quý, điều này cho phép việc thay đổi cấu trúc bề mặt hay điều chỉnh tiết diện dễ dàng, khiến cho AuNPs có khả năng liên kết linh hoạt với nhiều nhóm chức hóa học, protein và thuốc và có thể chủ động nhắm đúng mục tiêu đến các tế bào ung thư có biểu hiện quá mức các thụ thể trên bề mặt tế bào. Mặc dù AuNPs có khả năng phân phối thụ động đến các vị trí khối u ở một mức độ nào đó, nhưng vẫn

có những hạn chế do tính không đồng nhất của hệ mạch trong các dạng ung thư khác nhau. Do đó, cần phải có các phương pháp cụ thể hơn để phân phối AuNPs chính xác đến các vị trí phát triển khối u đích cần tác động.

2.3.2. AuNPs trong xạ trị (radiotherapy RT) và liệu pháp quang nhiệt (photothermal therapy PTT)

Xạ trị (RT) là một phương pháp thường được sử dụng để loại bỏ khối u rắn ở giai đoạn đầu và giai đoạn cuối, cũng như các khối u di căn thông qua bức xạ ion hóa năng lượng cao dẫn đến tổn thương mô khối u [50], loại bỏ sự phát triển của khối u cục bộ bằng cách phá hủy DNA của tế bào ung thư. Tuy nhiên, xạ trị có thể gây ra tình trạng kháng lại của khối u và đòi hỏi liều bức xạ cao hơn để điều trị ở lần kế tiếp. Nhưng với liều điều trị cao này có thể gây ra tổn thương không muốn có cho các tế bào bình thường xung quanh mô khối u [51]. Do đó, để cải thiện độ hấp thụ bức xạ, các chất làm nhạy cảm bức xạ được đề xuất sử dụng nhằm làm tăng tổn thương cho các mô khối u trong khi giảm tổn thương cho các mô bình thường trong sử dụng liệu pháp RT. Khi so sánh với những chất làm nhạy cảm phóng xạ được sử dụng rộng rãi như Gadolinium, bạch kim và iod, AuNPs sở hữu nhiều ưu điểm vượt trội, chẳng hạn như số nguyên tử cao, cho phép điều chỉnh kích thước để tích tụ thụ động tại vị trí khối u, điều chỉnh hình dạng và khả năng gắn phân tử nhắm mục tiêu chủ động. Do đó, AuNPs được đánh giá như một chất nhạy cảm phóng xạ tiềm năng với tính tương hợp sinh học cao và độc tính thấp đối với tế bào bình thường [52]. Một nghiên cứu của Hainfeld và cộng sự đã chỉ ra rằng khối u tuyến vú EMT-6 ở chuột được loại bỏ hoàn toàn trong 30 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch các AuNPs kích thước 1,9 nm kết hợp với điều trị tia X ở mức 250 kVp, hiệu ứng nhạy cảm bức xạ cao của AuNPs cũng được ghi nhận lại [38]. AuNPs cũng được áp dụng trong các nghiên cứu điều trị các khối u khác nhau như: ung thư não [53], ung thư vú [54], ung thư da ác tính [55], [56], ung thư trực tràng [57], [58], ung thư biểu mô cổ tử cung [59] và ung thư hạch bạch huyết [60], do tính nhạy cảm với phóng xạ và được sử dụng như một chất kết hợp xạ trị nhằm tăng cường hiệu quả của liệu pháp này trên các tế bào ung thư, thông tin chi tiết được trình bày tại Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả kết hợp giữa chiếu xạ (trị) và hạt nano vàng trên các loại ung thư

Liều chiếu xạ	Liều lượng, kích thước AuNPs	Tế bào ung thư thử nghiệm	Kết quả	TLTK
250 kVp X-ray	2,7 g/kg 1,9 nm	Ung thư biểu mô tuyến vú EMT-6	Tỷ lệ sống sót sau một năm là 86% ở nhóm chuột điều trị kết hợp; 20% khi chỉ chiếu xạ tia X và 0% chỉ với nano vàng.	[21]
4 Gy RT	PEGylated-AuNPs	U nguyên bào thần kinh đệm U251 người	Tăng đáng kể tổn thương DNA trong các tế bào u nguyên bào.	[36]
50 kVp X-ray	7 mg/g và 43 mg/g 2 và 10 nm	Ung thư vú (tại chỗ - in situ)	Tăng nhận diện và tiêu diệt các tế bào ung thư được đánh dấu bởi AuNPs.	[37]
20 - 25 Gy RT	5mg/ml 13 - 50 nm	Tế bào ung thư da B16F10	Làm chậm sự phát triển khối u; kéo dài thời gian sống sót; gia tăng các tín hiệu chết tế bào lập trình bên trong khối u; làm giảm kích thước khối u.	[38], [39]
1-2 Gy RT	10-25 µg/ml 10 nm	Tế bào ung thư trực tràng người LoVo; HT29 cancerous stem-like cells	Tăng tỷ lệ đứt gãy sợi kép DNA; ảnh hưởng 10% sự sống sót của tế bào.	[40], [41]
Bức xạ truyền năng lượng tuyến tính cao (LET)	15 nm citrate-capped AuNPs	Ung thư biểu mô cổ tử cung ở người HeLa	Tăng hiệu ứng bức xạ, tăng sản xuất gốc hydroxyl; tiêu diệt tế bào ung thư cả với bức xạ LET thấp và cao.	[42]
Chiếu xạ gamma	<100 µg/ml; 50nm	U hắc tổ màng mạch và u lympho Burkitt	Tăng sự chết và giảm khả năng phân chia của các tế bào ung thư.	[43]

Liệu pháp quang nhiệt là phương pháp sử dụng chất cảm quang hữu cơ (xanh indocyanine, phthalocyanine, heptamethine cyanine) được chiếu xạ bởi nguồn ánh sáng bên ngoài để tạo ra năng lượng nhiệt làm tăng nhiệt độ lên 40–45°C (tăng thân nhiệt) trong các tế bào đích, gây ra các hiện tượng như ly giải tế bào, biến tính vật liệu di truyền và protein, dẫn đến tiêu diệt các tế bào có chức năng không bình thường [61]. Tăng thân nhiệt được biết đến là nguyên nhân gây chết tế bào ở nhiều mô, tăng khả năng kiểm soát cục bộ, tăng tỷ lệ sống sót khi được kết hợp với xạ trị và hóa trị trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên [62]. Ở khối u bình thường, mạch máu có xu hướng giãn ra để giúp tản nhiệt, trong khi ở mạch máu khối u ác tính có xu hướng co lại. Tuy nhiên, do sự nhận diện thiếu đặc hiệu đối với các khối u, khó làm nóng khối u sâu đến nhiệt độ điều trị và khả năng kháng nhiệt sau điều trị ban đầu đã hạn chế việc sử dụng phương pháp tăng thân nhiệt trong điều trị ung thư [63]. Tùy thuộc vào hình dạng mà AuNPs có thể hấp thụ ánh sáng hồng ngoại NIR (có thể nhìn thấy được, hỗ trợ liệu pháp tăng thân nhiệt tác động đến tận các mô sâu. Một nghiên cứu đã chứng minh vỏ nano vàng (AuNPs nanoshells) có kích thước 100 nm được tích tụ tối đa trong khối u mô hình ung thư vú người SK-BR-3 trên chuột sau 24 giờ tiêm vào tĩnh mạch. Khi kết hợp sử dụng tia laser để điều chỉnh cộng hưởng từ của vỏ nano, nhiệt độ trung bình ở khối u tăng 9°C ở nhóm chuột đối chứng và 37°C ở chuột được điều trị, với tổn thương mô không thể phục hồi ở nhóm được điều trị này. Đáng chú ý là nhóm chuột được điều trị bởi AuNPs nanoshells đều sống sót sau 90 ngày mà không hề có sự tái phát lại của khối u, trong khi tất cả những con chuột trong nhóm đối chứng đều chết trong 20 ngày do sự phát triển không kiểm soát của khối u [64]. Một cách tiếp cận tương tự sử dụng vỏ nano vàng PEGyl hóa 110 nm và liệu pháp laser để điều trị mô hình ung thư tuyến tiền liệt người trên mẫu tế bào PC3. Các AuNPs nanoshells được tiêm vào tĩnh mạch chuột, và tia laser được chiếu 18 giờ sau khi tiếp xúc với hạt nano. Sự phân giải hoàn toàn của khối u được ghi nhận ở 93% số chuột được sử dụng laser kết hợp với vỏ nano vàng, trong khi các khối u được điều trị bằng laser đơn thuần không xuất hiện sự phân giải [65].

Bảng 2. Thử nghiệm lâm sàng ứng dụng hạt nano vàng (website clinicaltrials.gov)

Loại AuNPs được sử dụng	Ứng dụng	Mã tham khảo
Dấu ấn vàng visicoil 0,7 x 20 mm	Cây dấu ấn vàng bằng CT vào khối u phổi giai đoạn đầu.	NCT00910546
Gold sodium thiomalate	Thử nghiệm giai đoạn I trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển.	NCT00575393
Điểm đánh dấu fiducial vàng được đặt tại vị trí phẫu thuật cắt bỏ khối u	Xác định phân phối chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài (APBI) dựa trên các dấu ấn vàng so sánh với việc phân phối xạ trị dựa trên giải phẫu xương ở người bệnh giai đoạn sớm, âm tính.	NCT00749437
Yếu tố hoại tử khối u liên kết vàng dạng keo	Thử nghiệm giai đoạn I, nghiên cứu các tác dụng phụ và liều lượng tốt nhất của vàng keo TNF trong điều trị bệnh nhân có khối u rắn tiến triển.	NCT00356980
Các hạt AuroShell	Giai đoạn sớm pha I, nghiên cứu yếu tố hoại tử khối u ở bệnh nhân phẫu thuật ung thư nguyên phát hoặc ung thư di căn.	NCT00436410
Các hạt AuroShell	Ung thư đầu và cổ (các hạt AuroShell được chiếu sáng bằng tia laser để cắt bỏ các tổn thương đích bằng quang nhiệt).	NCT00848042
AuroShell particle infusion	Truyền các hạt AuroShell để chiếu xạ bằng tia laser AuroLase để loại bỏ khối u của tuyến tiền liệt.	NCT02680535

Mặc dù các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh khả năng ứng dụng tuyệt vời của các hạt nano vàng, việc sử dụng trong điều trị thực tiễn lâm sàng vẫn chưa được phê duyệt bởi tổ chức thuốc và thực phẩm thế giới (FDA). Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* mặc dù cho các kết quả khả quan, nhưng điều này chưa đủ bảo đảm cho tính chính xác trên các thí nghiệm *ex vivo*. Số

lượng các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng chưa đủ lớn để có thể tiến hành bước thử nghiệm lâm sàng trên người. Cho đến nay, chỉ một số ứng dụng lâm sàng của AuNPs trong điều trị ung thư đã được tiến hành và ghi nhận như: sử dụng yếu tố hoại tử khối u tái tổ hợp pegylated (rhTNF) phủ AuNPs (CYT-6091) [66] điều trị các khối u rắn nguyên phát, tiến triển và di căn; các hạt nano vô Au với lõi pegylated silica được sử dụng điều trị nhiệt quang trên ung thư đầu, cổ và ung thư phổi; thử nghiệm ở giai đoạn 1 sử dụng Bcl2-L12 nhắm mục tiêu AuNPs NU-0129 trong điều trị bệnh nhân tái phát u nguyên bào thần kinh đệm; thuốc Nano-Ayurvedic dựa trên hạt nano vàng NSB, được chính phủ Ấn Độ phê duyệt sử dụng cho bệnh nhân nữ bị ung thư vú di căn giai đoạn IIIA hoặc IIIB [67]. Ngoài những ứng dụng kể trên, một số ứng dụng lâm sàng của AuNPs được liệt kê trong Bảng 2 (thông tin được cập nhật trên trang web clinicaltrials.gov).

3. Kết luận

Mặc dù được nghiên cứu rộng rãi trong lĩnh vực y học, cung cấp một nền tảng hấp dẫn cho các liệu pháp mới để hình ảnh hóa và điều trị ung thư, mối quan tâm thường được đặt ra khi sử dụng các hạt nano kim loại là độc tính có thể có của chúng. Một số độc tính gây ra bởi các hạt nano vàng cũng đã được ghi nhận lại, AuNPs không thể phân hủy sinh học và phân phối không đúng mục tiêu có thể dẫn đến các tác động mãn tính và gây chết người, đặc biệt là việc tổn động ở gan và lá lách trong thời gian dài. Việc sử dụng các hạt nano để điều trị ung thư rất phức tạp và cần phải tính đến các tương tác sinh học và hóa học, cũng như cần đánh giá hiệu quả và khả năng tương thích sinh học của các hạt nano vàng khi đưa chúng điều trị trên cơ thể người. Do đó, các hướng dẫn an toàn thích hợp phải được soạn thảo và cung cấp chi tiết dựa trên độc tính của hạt nano để đảm bảo sử dụng chúng một cách an toàn.

Như đã đề cập ở trên, các ứng dụng y sinh học đa dạng của AuNPs trong chẩn đoán và điều trị được thảo luận ở bài viết này đã chỉ ra tiềm năng phong phú của chúng trong hỗ trợ chẩn đoán và điều trị các khối u ác tính. AuNPs có thể được sử dụng như chất phân phối thuốc, chất tăng cường xạ trị, chất cảm quang trong liệu pháp quang nhiệt, và đóng vai trò cảm quang hiệu quả trong chẩn đoán hình ảnh phân tử khối u. Nhiều nghiên cứu đã được mở rộng nhờ vào sự hiểu biết về chức năng lý hóa và các thuộc tính sinh học của các hạt nano vàng. Việc sử dụng các hạt nano vàng để phân phối thuốc và liệu pháp nhiệt đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I và giai đoạn II, tuy chưa được cho phép rộng rãi, nhưng cũng là một bước tiến mới trong lĩnh vực y học nano hiện nay. Số lượng các công bố liên quan đến AuNPs và điều trị ung thư không ngừng tăng lên theo thời gian, chứng minh kết quả đầy hứa hẹn trong tương lai gần, bệnh nhân ung thư sẽ có thể hưởng lợi từ các liệu pháp mới để thay thế hoặc bổ sung cho các phương pháp điều trị hiện tại. Theo thời gian, với những nghiên cứu không ngừng được mở rộng về AuNPs, nhiều liệu pháp dựa trên vật liệu này có nhiều kì vọng sẽ được chấp thuận sử dụng trong lâm sàng trong một tương lai rất gần để điều trị đa dạng các loại ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 71, no. 3 pp. 209-249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] M. M. Fidler *et al.*, "The global cancer burden and human development: A review," *Scandinavian Journal of public health*, vol. 46, no. 1, pp. 27-36, 2018, doi: 10.1177/1403494817715400.
- [3] P. Singh and I. Mijakovic, "Advances in gold nanoparticle technology as a tool for diagnostics and treatment of cancer," *Expert review of molecular diagnostics*, vol. 21, no. 7, pp. 627-630, 2021, doi: 10.1080/14737159.2021.1933447.
- [4] B. J. Vines *et al.*, "Gold Nanoparticles for Photothermal Cancer Therapy," *Frontiers in chemistry*, vol. 7, 2019, Art. no. 167, doi:10.3389/fchem.2019.00167.
- [5] S. K. Sahoo *et al.*, "The present and future of nanotechnology in human health care," *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, vol. 3, no. 1, pp. 20-31, 2007, doi: 10.1016/j.nano.2006.11.008.

- [6] W. Cai *et al.*, "Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology," *Nanotechnology, science and applications*, vol. 1, pp. 17-32, 2008, doi: 10.2147/nsa.s3788.
- [7] I. Fratoddi *et al.*, "How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art," *Nano Research*, vol. 8, pp. 1771-1799, 2015.
- [8] A. Kumar *et al.*, "Gold nanoparticles: emerging paradigm for targeted drug delivery system," *Biotechnology advances*, vol. 31, no. 5, pp. 593-606, 2013, doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.002.
- [9] V. Fernández-Moreira, H. P. Raquel, and G. M. Concepción, "Anticancer properties of gold complexes with biologically relevant ligands," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 91, no. 2, pp. 247-269, 2019, doi: 10.1515/pac-2018-0901.
- [10] X. Ma *et al.*, " π - π nanoassembly of water-soluble metalloporphyrin of ZnTCPP on RGO/AuNPs/CS nanocomposites for photoelectrochemical sensing of hydroquinone," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 820, pp. 123-131, 2018.
- [11] S. Nafisi and H. I. Maibach, *Chapter 22 – Nanotechnology in Cosmetics, Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*, Elsevier Inc, 2017.
- [12] N. K. A. Nguyen, T. D. H. Nguyen, and T. T. N. Nguyen, "Preparation of gold nanoparticles using reducing agent in tea leaves to cosmetic application," *Cantho University Journal of Science*, vol. 54(7A), pp. 77-84, 2018.
- [13] Q. L. Le, T. L. Nguyen, H. N. Nguyen, and T. P. L. Do, "Preparation of gold/carboxymethyl chitosan nanoparticles by radiation technique for application as an antioxidant," *Vietnam Journal of Science and Technology*, vol. 3, no. 11, pp. 52-57, 2015.
- [14] T. L. Le, T. T. H. Nguyen, and T. H. Tran, "Synthesis of gold nanoparticles using water soluble chitosan as reducer and stabilizer agent," *Hue University Journal of Science*, vol. 74A, no. 5, pp. 65-75, 2012.
- [15] T. T. D. Vu *et al.*, "Photothermal effect of gold nanoshells in tissue," *Journal of Science and Technology*, vol. 54, no. 1, pp. 74-81, 2016.
- [16] L. A. Dykman and N. G. Khlebtsov, "Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects," *Acta naturae*, vol. 3, no. 2, pp. 34-55, 2011.
- [17] G. Mie, "Contributions to the Optics of Turbid Media, Particularly of Colloidal Metal solutions," *Annalen der Physik*, vol. 25, pp. 377-445, 1908, doi: 10.1002/andp.19083300302.
- [18] C. T. Campbell, J. C. Sharp, T. Charles, Y. X. Yao, E. M. Karpb, and T. L. Silbaughb, "Insights into catalysis by gold nanoparticles and their support effects through surface science studies of model catalysts," *Faraday Discussions*, vol. 152, pp. 227-239, 2011.
- [19] R. Seoudi and D. A. Said, "Studies on the Effect of the Capping Materials on the Spherical Gold Nanoparticles Catalytic Activity," *World Journal of Nano Science and Engineering*, vol. 1, pp. 51-61, 2011.
- [20] X. Huang, S. Neretia, and M. A. El-Sayed, "Gold nanorods: From synthesis and properties to biological and biomedical applications," *Advanced Materials*, vol. 21, pp. 4880-4910, 2009.
- [21] L. Vigderman, P. K. Bishnu, and R. Z. Euger, "Functional Gold Nanorods: Synthesis, Self-assembly and Sensing Applications," *Advanced Materials*, vol. 24, pp. 4811-4841, 2012.
- [22] A. Azam, F. Ahmed, N. Arshi, M. Chaman, and A. H. Naqvi, "One step synthesis and characterization of gold nanoparticles and their antibacterial activities against *E. coli* (ATCC 25922 strain)," *International Journal of Theoretical and Applied Sciences*, vol. 1, no. 2, pp. 1-4, 2009.
- [23] Y. Cui, Y. Zhao, Y. Tian, W. Zhang, X. Lü, and X. Jiang, "The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli*," *Biomaterials*, vol. 33, pp. 2327-2333, 2012.
- [24] P. Liny, T. K. Divya, M. Barasa, B. Nagaraj, N. B. Krihnamurthy, and R. Dinesh, "Preparation of gold nanoparticles from helianthus annuus (Sun flower) flowers and evaluation of their antimicrobial activities," *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, vol. 3, pp. 439-446, 2012.
- [25] S. Lokina and V. Narayanan, "Antimicrobial and Anticancer Activity of Gold Nanoparticles Synthesized from Grapes Fruit Extract," *Chemical Science Transactions*, vol. 2(S1), pp. S105-S110, 2013.
- [26] N. H. McQuaid *et al.*, "Imaging and radiation effects of gold nanoparticles in tumour cells," *Scientific reports*, vol. 6, 2016, Art. no. 19442, doi: 10.1038/srep19442.
- [27] K. C. Kwon *et al.*, "Superparamagnetic Gold Nanoparticles Synthesized on Protein Particle Scaffolds for Cancer Theragnosis," *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, vol. 29, 2017, doi: 10.1002/adma.201701146. doi:10.1002/adma.201701146.
- [28] P. K. Jain *et al.*, "Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine," *The Journal of physical chemistry*, vol. 110, no. 14, pp. 7238-7248, 2016, doi: 10.1021/jp057170o.

- [29] M. Longmire *et al.*, "Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats," *Nanomedicine (London, England)*, vol. 3, no. 5, pp. 703-717, 2008, doi: 10.2217/17435889.3.5.703.
- [30] G. P. Luke *et al.*, "Sentinel lymph node biopsy revisited: ultrasound-guided photoacoustic detection of micrometastases using molecularly targeted plasmonic nanosensors," *Cancer research*, vol. 74, no. 19, pp. 5397-5408, 2014, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0796.
- [31] S. Han *et al.*, "Molecular photoacoustic imaging with ultra-small gold nanoparticles," *Biomedical optics express*, vol. 10, no. 7, pp. 3472-3483, 2019, doi: 10.1364/BOE.10.003472.
- [32] J. Song *et al.*, "Ultrasmall Gold Nanorod Vesicles with Enhanced Tumor Accumulation and Fast Excretion from the Body for Cancer Therapy," *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, vol. 27, no. 33, pp. 4910-4917, 2015, doi: 10.1002/adma.201502486.
- [33] W. Fan *et al.*, "Intelligent MnO₂ Nanosheets Anchored with Upconversion Nanoprobes for Concurrent pH-/H₂O₂-Responsive UCL Imaging and Oxygen-Elevated Synergetic Therapy," *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, vol. 27, no. 28, pp. 4155-4161, 2015, doi: 10.1002/adma.201405141.
- [34] F. Chen *et al.*, "Dynamic Positron Emission Tomography Imaging of Renal Clearable Gold Nanoparticles," *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, vol. 12, no. 20, pp. 2775-2782, 2016, doi: 10.1002/smll.201600194.
- [35] C. Kojima *et al.*, "X-ray computed tomography contrast agents prepared by seeded growth of gold nanoparticles in PEGylated dendrimer," *Nanotechnology*, vol. 21, no. 24, 2010, Art. no. 245104, doi: 10.1088/0957-4484/21/24/245104.
- [36] C. Xu *et al.*, "Size and Concentration Effect of Gold Nanoparticles on X-ray Attenuation As Measured on Computed Tomography," *Chemistry of materials : a publication of the American Chemical Society*, vol. 20, no. 13, pp. 4167-4169, 2008, doi:10.1021/cm8008418.
- [37] D. Rand *et al.*, "Nanomaterials for X-ray imaging: gold nanoparticle enhancement of X-ray scatter imaging of hepatocellular carcinoma," *Nano letters*, vol. 11, no. 7, pp. 2678-2683, 2011, doi: 10.1021/nl200858y.
- [38] J. F. Hainfeld *et al.*, "The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice," *Physics in medicine and biology*, vol. 49, no. 18, pp. N309-N315, 2004, doi: 10.1088/0031-9155/49/18/n03.
- [39] V. Ramalingam, "Multifunctionality of gold nanoparticles: Plausible and convincing properties," *Advances in colloid and interface science*, vol. 271, 2019, Art. no. 101989, doi: 10.1016/j.cis.2019.101989.
- [40] G. F. Paciotti *et al.*, "Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery," *Drug delivery*, vol. 11, no. 3, pp. 169-183, 2004, doi: 10.1080/10717540490433895.
- [41] S. Govindaraju *et al.*, "Kaempferol conjugated gold nanoclusters enabled efficient for anticancer therapeutics to A549 lung cancer cells," *International journal of nanomedicine*, vol. 14, pp. 5147-5157, 2019, doi: 10.2147/IJN.S209773.
- [42] X. Zhang *et al.*, "A chemo-photothermal synergetic antitumor drug delivery system: Gold nanoshell coated wedelolactone liposome," *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, vol. 101, pp. 505-512, 2019, doi:10.1016/j.msec.2019.04.006.
- [43] K. Sztandera, M. Gorzkiewicz, and B. Klajnert-Maculewicz, "Gold Nanoparticles in Cancer Treatment," *Mol. Pharmaceutics*, vol. 16, pp. 1-23, 2019, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00810.
- [44] F. Pan *et al.*, "Conjugation of gold nanoparticles and recombinant human endostatin modulates vascular normalization via interruption of anterior gradient 2-mediated angiogenesis," *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, vol. 39, no. 7 2017, Art. no. 1010428317708547, doi: 10.1177/1010428317708547.
- [45] Y. Yang *et al.*, "Multifunctional Gold Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment," *International journal of nanomedicine*, vol. 17, pp. 2041-2067, 2022, doi: 10.2147/IJN.S355142.
- [46] M. M. Joseph *et al.*, "Exploring the margins of SERS in practical domain: An emerging diagnostic modality for modern biomedical applications," *Biomaterials*, vol. 181, pp. 140-181, 2018, doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.045.
- [47] J. Peng and X. Liang, "Progress in research on gold nanoparticles in cancer management," *Medicine*, vol. 98, no. 18, 2019, Art. no. e15311, doi: 10.1097/MD.00000000000015311.
- [48] M. Mitra *et al.*, "Novel epithelial cell adhesion molecule antibody conjugated polyethyleneimine-capped gold nanoparticles for enhanced and targeted small interfering RNA delivery to retinoblastoma cells," *Molecular vision*, vol. 19, pp. 1029-1038, 2013.

- [49] S.-M. Ryou *et al.*, "Gold nanoparticle-assisted delivery of small, highly structured RNA into the nuclei of human cells," *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 416, no. 1-2, pp. 178-183, 2011, doi:10.1016/j.bbrc.2011.11.020.
- [50] Y. Chen *et al.*, "Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy," *International Journal of nanomedicine*, vol. 15, pp. 9407-9430, 2020, doi: 10.2147/IJN.S272902.
- [51] M. Alle *et al.*, "Next-generation engineered nanogold for multimodal cancer therapy and imaging: a clinical perspectives," *Journal of nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, 2022, doi:10.1186/s12951-022-01402-z.
- [52] X. Zhang, X. Chen, Y.-W. Jiang, N. Ma, L.-Y. Xia, and X. Cheng, "Glutathione-depleting gold nanoclusters for enhanced cancer radiotherapy through synergistic external and internal regulations," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 10, pp. 10601-10606, 2018, doi: 10.1021/acsami.8b00207.
- [53] D. Y. Joh *et al.*, "Selective targeting of brain tumors with gold nanoparticle-induced radiosensitization," *PloS one*, vol. 8, no. 4, 2013, Art. no. e62425, doi: 10.1371/journal.pone.0062425.
- [54] G. Cifter *et al.*, "Targeted radiotherapy enhancement during electronic brachytherapy of accelerated partial breast irradiation (APBI) using controlled release of gold nanoparticles," *Physica medica: PM: an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology: official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)* vol. 31, no. 8, pp. 1070-1074, 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.07.138.
- [55] M.-Y. Chang *et al.*, "Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice," *Cancer science*, vol. 99, no. 7, pp. 1479-1484, 2008, doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00827.x.
- [56] M. Anijdan, S. Hossein *et al.*, "Megavoltage X-ray Dose Enhancement with Gold Nanoparticles in Tumor Bearing Mice," *International Journal of molecular and cellular medicine*, vol. 2, no. 3, pp. 118-123, 2013.
- [57] H. Hau *et al.*, "Dose enhancement and cytotoxicity of gold nanoparticles in colon cancer cells when irradiated with kilo- and mega-voltage radiation," *Bioengineering & translational medicine*, vol. 1, no. 1, pp. 94-102, 2016, doi: 10.1002/btm2.10007.
- [58] M. Abbasian *et al.*, "Combination of gold nanoparticles with low-LET irradiation: an approach to enhance DNA DSB induction in HT29 colorectal cancer stem-like cells," *Journal of cancer research and clinical oncology*, vol. 145, no. 1, pp. 97-107, 2019, doi:10.1007/s00432-018-2769-3.
- [59] Y. Liu *et al.*, "The dependence of radiation enhancement effect on the concentration of gold nanoparticles exposed to low- and high-LET radiations," *Physica medica: PM: an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology: official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, vol. 31, no. 3, pp. 210-218, 2015, doi: 10.1016/j.ejmp.2015.01.006.
- [60] M. R. Kanavi *et al.*, "Gamma irradiation of ocular melanoma and lymphoma cells in the presence of gold nanoparticles: in vitro study," *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 19, no. 3, pp. 268-275, 2018, doi:10.1002/acm2.12336.
- [61] J. B. Vines *et al.*, "Gold Nanoparticles for Photothermal Cancer Therapy," *Frontiers in chemistry*, vol. 7, 2019, Art. no. 167, doi:10.3389/fchem.2019.00167.
- [62] S. Jain *et al.*, "Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy," *The British journal of radiology*, vol. 85, pp. 101-113, 2012, doi: 10.1259/bjr/59448833.
- [63] P. Wust *et al.*, "Hyperthermia in combined treatment of cancer," *The Lancet. Oncology*, vol. 3, no. 8 pp. 487-497, 2002, doi: 10.1016/s1470-2045(02)00818-5.
- [64] L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. A. Bankson, S. R. Sershen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas, and J. L. West. "Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, pp. 13549-13554, 2003.
- [65] J. M. Stern *et al.*, "Efficacy of laser-activated gold nanoshells in ablating prostate cancer cells in vitro," *Journal of endourology*, vol. 21, no. 8, pp. 939-943, 2007, doi: 10.1089/end.2007.0437.
- [66] N. A. Koonce *et al.*, "Combination of Gold Nanoparticle-Conjugated Tumor Necrosis Factor- α and Radiation Therapy Results in a Synergistic Antitumor Response in Murine Carcinoma Models," *International Journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 93, no. 3, pp. 588-596, 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2275.
- [67] M. Khoobchandani *et al.*, "New Approaches in Breast Cancer Therapy Through Green Nanotechnology and Nano-Ayurvedic Medicine - Pre-Clinical and Pilot Human Clinical Investigations," *International Journal of nanomedicine*, vol. 15, pp. 181-197, 2020, doi: 10.2147/IJN.S219042.