

نانوساختارها به عنوان حامل های گسیلنده های الکترون اوژه برای بهینه سازی

عملکرد آنها در درمان سرطان

لیلا نادری

گروه فیزیک هسته ای، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

چکیده

الکترون های اوژه (AE) از واپاشی های گیراندازی الکترون یا تبدیل داخلی رادیوایزوتوپ هایی مانند ^{195m}Pt ، ^{125}I ، ^{111}In ، ^{99m}Tc حاصل می شوند. این الکترون های کم انرژی خود را در فاصله ی نانومتر تا میکرومتر تخلیه می کنند که منجر به انتقال انرژی خطی بسیار بالا شده و موجب تخریب کامل یاخته های سرطانی می شوند. داروهای حامل گسیلنده های AE پتانسیل بالقوه ای برای درمان سرطان دارند. بیشترین تخلیه ی انرژی الکترون های اوژه در $1-2\text{nm}$ رخ می دهد و قطر رشته های دوتایی DNA در حدود 2nm است و اگر AE ها در مجاورت هسته ی یاخته گسیل شوند، رشته های DNA به طور کامل تخریب می شوند. رادیونوکلید درمانی هدفمند که با انتقال رادیونوکلید توسط نانوساختارها به منظور درمان سرطان انجام می شود، تاثیر مهمی در موفقیت فرایند درمان دارد. از نظر پزشکی انتقال رادیوایزوتوپ های مهم با استفاده از نانوساختارهای غیرارگانیک و ارگانیک در توسعه ی رادیوداروها نقش مهمی دارد. به دلیل بالا بودن نسبت سطح به حجم نانوذرات امکان اتصال تعداد زیادی پلیمر و یا مولکول فعال زیستی حامل داروهای درمانی و یا عناصر تشخیصی و تصویربرداری، به سطح آنها وجود دارد که پیوند قوی با دریافت کننده های حسی یاخته های تومور را فراهم می کند. افزون بر آن، گسیل فوتوالکترون ها و الکترون های اوژه از سطح نانوذرات در سیستم هایی که در آنها نانوذرات با عدد اتمی بالا به عنوان حامل های گسیلنده های AE به کار روند، نیز رخ می دهد، که اثربخشی درمان را به مقدار بسیار قابل توجهی افزایش می دهد و میزان زنده ماندن بیماران در این شیوه افزایش می یابد که به دلیل نفوذ و ماندگاری بیشتر رادیودارو در حضور نانوذرات فلزی است. بنابراین، نوع نانوساختارها و طراحی آنها اهمیت ویژه ای می یابد. در این مقاله، ویژگی های الکترون های اوژه و انتقال گسیلنده های آنها با استفاده از نانوساختارها در درمان سرطان مورد بررسی قرار می گیرد.

واژه های کلیدی: الکترون اوژه، انتقال انرژی خطی، تومور، نانوساختار

ایمیل نویسنده مسئول: I_naderi@semnan.ac.ir

دارد [۲]. اثر مخرب داروها بر یاخته های سالم اطراف تومور تقریباً اجتناب ناپذیر است و بنابراین، همواره جستجو برای دارودرمانی مؤثرتر با اثرات جانبی کمتر ادامه دارد. پرتوهای یون ساز مورد استفاده در RT به دودسته با انتقال انرژی خطی^۴ (LET) بالا ($>10\text{Kev}/m$) یا پایین ($<10\text{Kev}/m$) تقسیم می شوند. به طور کلی، تاثیر بیولوژیکی نسبی^۵ (RBE) در بازه ی LET کمتر از $100\text{Kev}/\mu m$ با LET رابطه ی مستقیم دارد. در همین حال، نسبت از دیاد اکسیژن^۶ (OER) تابش یون ساز به تدریج با افزایش LET کاهش می یابد.

۱- مقدمه

رادیودرمانی^۱ (RT) شامل باریکه خارجی^۲ (EBRT) و رادیونوکلید تراپی^۳ (RNT)، برای درمان حدود ۵۰ درصد بیماران کارایی دارد که شرایط زندگی و طول عمر آنها را بهبود می بخشد [۱]. برای تومورهای تکثیرشونده که در بدن پخش می شوند، شیمی درمانی در حال حاضر بیشترین کاربرد درمانی را دارد و اثربخشی آن به نوع تومور، دز تجویزی و سلامت عمومی بیمار بستگی

⁴ linear energy transfer

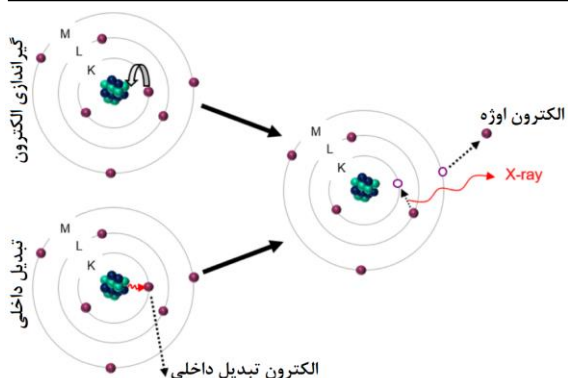
⁵ relative biological effectiveness

⁶ oxygen excess ratio

¹ radiotherapy

² external beam radiotherapy

³ radionuclide therapy



شکل ۱. فرایند گسیل الکترون اوزه بر اثر گیراندازی الکترون (EC) و تبدیل داخلی (IC) [۴]

AE ها به دلیل کوتاه‌برد بودن ویژگی‌هایی مشابه ذرات با LET بالا دارند و به همین دلیل می‌توانند در مسیر کوتاه چندین رشته‌ی دوتایی DNA را تخریب کنند. تعداد متوسط الکترون‌های اوزه‌ی گسیل شده به ازای هر واپاشی برای رادیوایزوتوپ‌های مختلف متفاوت است و این تعداد ممکن است بین ۵ تا ۳۵ تغییر کند و یا حتی مقادیر بیشتر نیز قابل حصول است. توزیع انرژی این الکترون‌ها بین 1eV و 1Kev و LET آنها در محدوده‌ی 4-26 Kev/ μ m است [۵]. از آنجا که AE ها برد کوتاهی دارند، تخریب کمینه برای سلول‌های اطراف مشاهده می‌شود. علاوه بر آن، به دلیل این که یون‌های با چندین بار مثبت به وجود می‌آیند، هسته‌های رادیوایزوتوپ‌ها پس از گسیل AE ها در حالت کاملاً واکنش‌دهنده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، ^{195m}Pt پس از واپاشی طی فرایند IC به ^{195}Pt با ۳۵ بار مثبت می‌تواند تبدیل شود. خنثی‌سازی یون‌های مثبت از طریق آب موجود در سیتوسول اتفاق می‌افتد که این فرایند نیز رادیکال‌های ثانویه تولید می‌کند و در نتیجه اثرات درمانی افزایش می‌یابد [۵]. افزون بر آن، برخی از رادیونوکلیدهای AE گسیل در تصویربرداری نیز کاربرد دارند که به این ترتیب می‌توان آنها را برای تصویربرداری و درمان هم‌زمان به کار برد. به عنوان مثال، رادیونوکلید ^{99m}Tc با نیم‌عمر 6h به طور گسترده در تصویربرداری پزشکی SPECT^۴ مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶، ۷]. این رادیونوکلید علاوه بر گسیل γ به طور متوسط به ازای هر واپاشی تعداد ۴ الکترون اوزه و تقریباً ۰/۱۱ الکترون تبدیل

بنابراین، باریکه‌ی تابش‌هایی با LET بالا مانند باریکه‌ی پروتون‌های سنگین در درمان تومورها و مخصوصاً تومورهای کم اکسیژن اُبرت‌تری‌های آشکاری نشان داده‌اند. به طور کلی، تابش‌هایی با LET بالا، مانند پرتوهای α ، AE ها و الکترون‌های تبدیل داخلی (IC) را می‌توان در RNT برای درمان سرطان به کار برد [۳]. به این دلیل که برد α در بافت حدود چندین یاخته در قطر (40-100 μ m) است و این پرتو دارای LET بالا (100 Kev/ μ m $\approx$) و در نتیجه RBE بالایی است، بنابراین تخریب تومورهای کوچک و توده‌های کم-یاخته با α مناسب‌تر است. یون‌های α می‌توانند هر دو رشته‌ی DNA را تخریب کنند و همچنین برای یاخته‌های کم‌اکسیژن نیز کارآمد می‌باشند [۲]. با وجود این که کاربرد تابش α در درمان برخی سرطان‌ها موفق بوده است ولی به دلیل عدم دسترسی به گسیلنده‌های مناسب α عملاً کاربرد آن همیشه با چالش روبرو است و به‌کارگیری آن همیشه امکان‌پذیر نیست. الکترون‌های اوزه با LET بالا دارای ویژگی‌های درمانی مشابه α ها هستند و حتی قدرت تخریب بیشتری دارند و در دسترس‌تر نیز می‌باشند. بنابراین با کاربرد الکترون اوزه گسیل‌ها بر بسیاری از مشکلات متداول کاربرد α گسیل‌ها می‌توان غلبه کرد. چشمه‌های الکترون اوزه هسته‌هایی هستند که در آنها پدیده‌های گیراندازی الکترون (EC) و یا تبدیل داخلی (IC) روی می‌دهد. این فرایندها منجر به ایجاد حفره (جای خالی الکترون) در اتم شده که به سرعت توسط الکترون‌های لایه‌های خارجی اشغال می‌شوند که به گسیل فوتون‌ها می‌انجامد و این فوتون‌ها نیز در برخورد با الکترون‌های لایه‌های بالاتر، باعث پرتاب شدن آنها به خارج از اتم می‌شوند. سازو کار این فرایندها در شکل ۱ آمده است [۴].

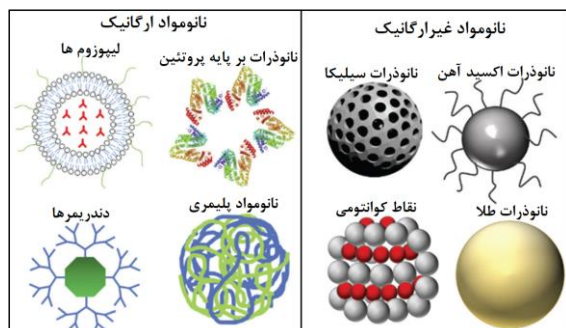
^۱ hypoxic

^۲ electron capture

^۳ internal conversion

^۴ Single photon emission computed tomography

نانومواد ارگانیک و غیرارگانیک مورد استفاده در دارورسانی آمده است [۱۳].



شکل ۲. نمونه‌هایی از نانومواد ارگانیک و غیرارگانیک [۱۳]

سطح نانوذرات را می‌توان با اتصال حامل‌های مناسب مانند آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و یا مولکول‌های کوچکی که از نظر بیولوژیکی بسیار فعالند، بهبود داد تا بتوانند پیوند قوی با دریافت‌کننده‌های حسی یاخته‌های تومور ایجاد کنند [۱۴]. بازدهی انتقال هدفمند رادیوداروها در این شیوه‌ی انتقال دارو که مبتنی بر نانوذرات با نسبت سطح به حجم بالا است، بسیار بالا است و با افزودن پلیمرها و تغییر خواص سطح نانوذرات تلاش می‌شود تا پایداری حامل‌ها و سرعت دارورسانی را افزایش داد. این ویژگی فرصت مناسبی را فراهم می‌کند تا هم‌زمان شیوه‌های تصویربرداری، رادیودرمانی و شیمی-درمانی را با هم و به صورت ترکیبی به کار برد. ویژگی‌های منحصر به فرد شیمیایی و فیزیکی برخی از نانوذرات، مانند مغناطش و فوتوسنتزگری، توانایی انتقال رادیوایزوتوپ‌ها را در حضور میدان مغناطیسی خارجی افزایش می‌دهد. افزایش تأثیرات درمانی از طریق استفاده از تابش فروسرخ نزدیک (نانوذرات طلا) و یا با افزایش دمای القاشده^۲ از طریق تغییر میدان مغناطیسی نیز میسر است. بنابراین، روش‌های چندگانه شامل اصلاح سطح نانوذره و تحریک‌های محیطی داخلی و خارجی موجب افزایش بازدهی تحویل دارو می‌شود [۱۵]. تحریکات خارجی مانند نور، صوت و میدان مغناطیسی هستند که موجب بهبود تحویل دارو توسط نانوذرات می‌شوند [۱۶]. توانایی تجمع نانوذرات در تومور به دلیل اثر

داخلی گسیل می‌کند. احتمال تخریب هم‌زمان رشته‌های دوتایی توسط الکترون‌های اوژه‌ی گسیل‌شده توسط این رادیونوکلید بالا است. جدول ۱ ویژگی‌های محتمل‌ترین الکترون‌های اوژه گسیل‌شده با رادیونوکلید ^{99m}Tc برای تخریب یاخته‌های سرطانی را نشان می‌دهد [۸].

جدول ۱: ویژگی‌های محتمل‌ترین الکترون‌های اوژه گسیل‌شده از رادیونوکلید ^{99m}Tc [۸].

average energy [eV]	yield per decay	tissue penetration range [nm]
116	0.75	6
226	1.1	10.5
33	1.98	2

مطالعات اخیر بر یافتن راه‌های نوینی برای درمان یاخته‌های سرطانی به صورت انتخابی تأکید دارد، به این معنی که حتی‌الامکان بافت‌های سالم دچار آسیب نشوند و در عین حال یاخته‌های تومور به طور کامل تخریب شوند. بنابراین، تلاش می‌شود تا AE ها گسیل‌شده از رادیونوکلیدها از طریق حامل‌ها به مجاورت هسته‌ی یاخته‌ی تومور حمل شده تا بتوانند رشته‌های دوتایی DNA را به طور کامل تخریب نمایند. این روش درمانی رادیونوکلیددرمانی هدفمند^۱ (TRT) نامیده می‌شود. هدف مورد نظر، DNA درون هسته‌ی یاخته است. قطر رشته‌های دوتایی DNA حدود 2nm است و بیشترین تخلیه انرژی AE ها در $1-2\text{nm}$ اتفاق می‌افتد، بنابراین، تخلیه‌ی انرژی موضعی حساب شده با دقت کافی، منجر به تخریب هر دو رشته‌ی DNA می‌شود و اطلاعات ژنتیکی DNA کاملاً از بین می‌رود [۹-۱۲]. ایجاد سیستم انتقال مبتنی بر نانو ساختارها یکی از راه‌های افزایش تأثیرگذاری RNT به صورت TRT است که در ادامه به آن پرداخته می‌شود.

۲- ویژگی‌های مورد نظر نانو ساختارها

نانوپزشکی حوزه‌ی علمی به سرعت در حال رشد و توسعه در زمینه‌ی طراحی و تولید روش‌های تشخیصی و درمانی مبتنی بر نانو ساختارها است. سیستم‌های انتقال داروی ضد سرطان در واقع وسیع‌ترین زمینه تحقیق کاربرد نانو ساختارها در پزشکی است [۲]. در شکل ۲، نمونه‌هایی از

² hyperthermia

¹ targeted radionuclide therapy

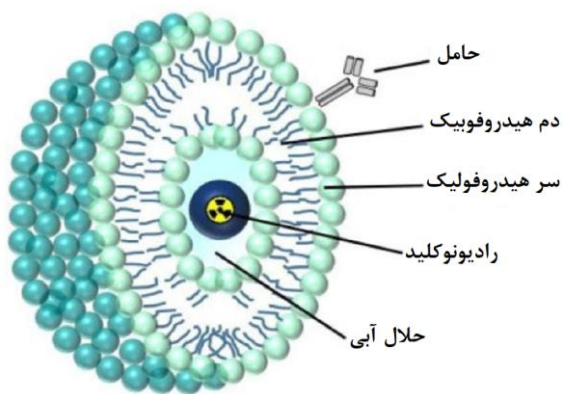
به عنوان مثال به روش نانوبراکی‌تراپی مشاهده می‌شود [۲۰-۱۸]. در روش براکی‌تراپی رادیونوکلیدها در مجاورت یاخته‌های تومور قرار می‌گیرند و با تابش مستقیم به یاخته‌ها موجب نابودی آنها می‌شوند، در روش نانوبراکی‌تراپی با به-کاربردن نانوساختارها، تأثیرات تابش از رادیونوکلیدها شدت می‌یابد.

۳- کاربرد نانوساختارها در TRT

۳-۱- نانوذرات ارگانیک

لیپوزوم‌ها در شکل ۴، نانوذرات لیپیدی هستند که در تصویربرداری و درمان تومورهای سرطانی بسیار کارآمد می‌باشند و کاربرد آنها بسیار موفقیت-آمیز بوده است [۲۱]. لیپوزوم‌ها به آسانی قابل تولید می‌باشند و به دلیل داشتن لایه‌های لیپیدی می‌توانند تعداد زیادی عامل تشخیصی و دارویی را دربرگیرند، بنابراین می‌توان ویژگی‌های لازم را در این نانوذرات ارگانیک برای کاربرد موردنظر ایجاد کرد [۲۲].

در مرجع [۲۳]، استفاده از لیپوزوم‌های سرشار از ^{125}I برای انتقال این رادیونوکلید گسیلنده‌ی الکترون‌های اوژه، به مجاورت DNA مورد بررسی قرار گرفته است. کاربرد لیپوزوم‌ها برای انتقال رادیونوکلید ^{111}In ، با کاربرد فراصوت به عنوان القاکننده‌ی تحریک خارجی، در مرجع [۲۴] مورد مطالعه قرار گرفته است.

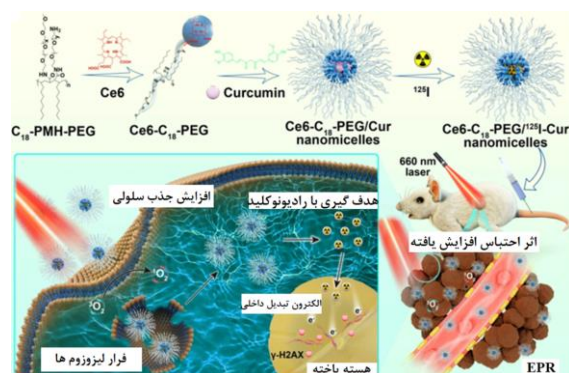


شکل ۴. ساختار لیپوزوم [۲۱]

۳-۲- نانوذرات غیرارگانیک

نانوذرات غیرارگانیک به دلیل اندازه و خواص شیمیایی و فیزیکی در درمان سرطان کاربرد فراوانی دارند. این نانوذرات می‌توانند به عنوان حامل عوامل تشخیصی و درمانی‌ای به کار بروند

نفوذپذیری و احتباس افزایش‌یافته^۱ (EPR) در یاخته‌های سرطانی از جمله برتری‌های استفاده از نانوساختارها در AE درمانی است [۱۷]. اثر EPR در یاخته‌های سرطانی به دلیل رشد سریع و ناقص سلول‌ها بالا است و بنابراین نفوذ نانوذرات از طریق دیواره‌های رگ‌ها به دلیل کامل نبودن آنها فراهم می‌شود و پس از نفوذ نیز عملاً امکان دفع به دلیل رشد سریع و ناقص، کاهش می‌یابد. این اثر موجب جذب و تجمع نانوذرات حاوی رادیوداروها و سایر عوامل در یاخته‌ها به ویژه در صورت وجود تحریکات خارجی می‌شود. تحریک توسط نور که فوتودینامیک درمانی^۲ (PDT) نامیده می‌شود، تأثیرات بسزایی در اثربخشی درمان دارد (شکل ۳) [۱].



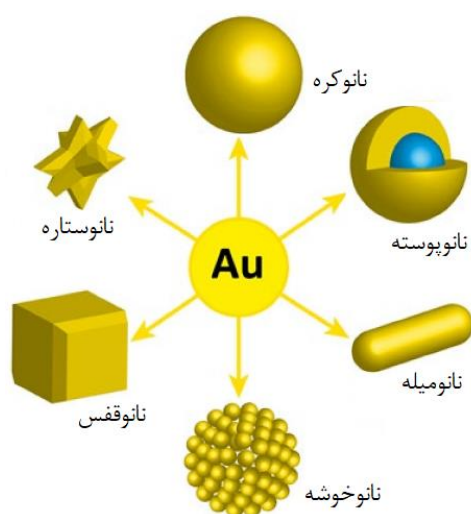
شکل ۳. فرایند بهینه‌سازی تحویل ^{125}I به یاخته‌های سرطانی با تابش لیزر [۱]

اندازه‌ی کوچک نانوذرات موجب جاری بودن آنها در رگ‌ها می‌شود. ویژگی نانوذراتی مانند ^{125}I نانوذرات طلا که قادرند رادیونوکلیدهایی مانند ^{125}I را طولانی‌مدت با خود حمل کنند، از اهمیت زیادی برخوردار است. علاوه بر آن، گسیل فوتوالکترون‌ها و همچنین الکترون‌های اوژه القا شده توسط فوتون‌ها، که بر اثر برخورد فوتون‌ها با الکترون‌های لایه‌های اتمی و ایجاد حفره (جای خالی الکترون) تولید می‌شوند، از سطح نانوذرات با حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا (مانند Au، Hf، Pt و Bi) به همراه گسیلنده‌های الکترون‌های اوژه در مجاورت یاخته‌های تومور نیز رخ می‌دهد که موجب افزایش بسیار چشمگیر تعداد الکترون‌ها و در نتیجه اثرات مطلوب درمانی می‌شود. این پدیده

^۱ enhanced permeability and retention

^۲ photodynamic therapy

روی خود می‌شود. نهایتاً، فراوانی بسیار چشمگیر رادیکال‌های آزاد $\bullet OH$ با گسیل فوتون‌های گاما از ^{125}I فراهم می‌شود و از آنجا که رادیکال‌های آزاد به دلیل داشتن الکترون جفت نشده تمایل شدیدی به واکنش دارند با اتصال به یاخته‌ها موجب تخریب یاخته‌ها می‌شوند و به این ترتیب، اثرات درمانی الکترون‌های اوژه حاصل از ^{125}I با اثرات رادیکال آزاد $\bullet OH$ که بر سطح نانوذرات TiO_2 ایجاد شده است، ترکیب شده و فرایند تخریب تومور سرطانی افزایش یافته و درمان سریعتر فراهم می‌شود.



شکل ۵. انواع مختلف نانوذرات طلا [۲]

در آزمایش‌های انجام شده بر روی موش‌ها با کاربرد ^{125}I آزاد و $^{125}I - TiO_2$ ، مشاهده می‌شود که نرخ بقا گروهی که $^{125}I - TiO_2$ دریافت کرده بودند، ۶۰ روز افزایش می‌یابد. در حالی‌که طی این مدت تمامی موش‌هایی که ^{125}I آزاد دریافت کرده بودند، دچار مرگ شده‌اند. این نکته می‌تواند به این دلیل نیز باشد که نفوذ و ماندگاری ^{125}I آزاد در مقایسه با $^{125}I - TiO_2$ در تومورها ضعیف‌تر است [۲۸].

تحقیقات انجام‌شده برای از بین بردن تومورهای سرطانی با استفاده از رادیونوکلیدهای الکترون اوژه گسیل به همراه نانوذرات یا نانوساختارها در جدول ۲ آمده است.

که به سطح نانوذرات متصل شده‌اند یا می‌توانند عوامل درمانی و تشخیصی را در داخل خود داشته و حمل نمایند تا به موضع مورد نظر انتقال دهند. در میان نانوذرات غیرارگانیک، نانوذرات طلا^۱ (AuNP) به عنوان حامل‌های رادیونوکلیدهای گسیلندهی الکترون‌های اوژه، جایگاه ویژه‌ای دارند [۲۵]. این نانوذرات به عنوان عامل تشخیصی برای کاربرد در تصویربرداری نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند [۲۶]. در شکل ۵، انواع مختلف نانوذرات طلا ارائه می‌شود [۲]. AE گسیل‌هایی مانند ^{125}I و ^{111}In مستقیماً به سطح AuNP ها به عنوان حامل متصل می‌شوند. لایه‌ی نازکی از ایزوتوپ‌های ^{125}I با ضخامت یک اتم بر نانوذرات طلا موجب افزایش بسیار چشمگیری در تعداد الکترون‌های کم‌انرژی می‌شود. با واپاشی هسته‌های ^{125}I به هسته‌های پایدار ^{125}Te مشاهده می‌شود که تعداد الکترون‌های کم‌انرژی در مقایسه با واپاشی بدون نانوذرات طلا در حدود ۶۰۰ درصد افزایش می‌یابد [۲۷]. این الکترون‌های کم‌انرژی، یعنی فوتوالکترون‌ها و یا AE الکترون‌های (الفا شده با فوتون‌ها) گسیل شده از سطح نانوذرات طلا که از نظر بیولوژیکی فعالند، اثرات درمانی را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد. افزون بر نانوذرات طلا، نانوذرات TiO_2 نیز به عنوان حامل‌های ایزوتوپ AE گسیل ^{125}I به کار می‌روند. نانوذرات TiO_2 به دلیل بالا بودن فعالیت سطحی و عدم مخرب بودن به طور وسیع در پزشکی به ویژه در درمان سرطان کاربرد دارند. به نظر می‌رسد که الکترون‌های اضافی (به عنوان مثال الکترون‌های حاصل از برخورد فوتون‌ها) بر سطح نانوذرات TiO_2 نقش مهمی در فعالیت شیمیایی سطحی نانوکاتالیست‌های TiO_2 ایفا می‌کنند [۲۸]. تولید الکترون‌های اضافی در درون بدن به دلیل عمق نفوذ کم نور در بافت عملاً مشکل یا ناممکن است. بنابراین، این روش فقط برای تومورهای سطحی به کار می‌رود. با به کار بردن ایزوتوپ‌های ^{125}I برای تزریق الکترون اوژه به TiO_2 می‌توان این نانوذرات را فعال کرد. با برهم‌کنش یون‌های Ti^{4+} و AE های حاصل از ^{125}I در ترکیب $^{125}I - TiO_2$ می‌تواند Ti^{3+} ایجاد شود. در نتیجه، Ti^{3+} موجب پهن شدن پیوند $O - H$ و سهولت تجزیه‌ی مولکول‌های آب جذب شده بر

^۱ Au nanoparticles

دهند و همچنین جذب تابش با یاخته‌ها را افزایش دهند، حوزه روز تحقیقات جهان و بسیار مورد توجه و اهمیت است.

۵. منابع

- [1] Y. Qin, M. Shen, X. Liu, J. Gu, M. Zhu, X. Yi, ACS Applied Materials & Interfaces, 13, 49671-49681,(2021).
- [2] N.A. Gharibkandi, J. Gierałowska, K. Wawrowicz, A. Bilewicz, Materials, 15, 1143,(2022).
- [3] A. Ku, V.J. Facca, Z. Cai, R.M. Reilly, EJNMMI radiopharmacy and chemistry, 4, 1-36,(2019).
- [4] A.I. Kassis, International journal of radiation biology, 80, 789-803,(2004).
- [5] S. Aghevlian, A.J. Boyle, R.M. Reilly, Advanced drug delivery reviews, 109, 102-118,(2017).
- [6] A.A.S. Tavares, J.M.R. Tavares, International journal of radiation biology, 86, 261-270,(2010).
- [7] Y. Chao, C. Liang, Y. Yang, G. Wang, D. Maiti, L. Tian, F. Wang, W. Pan, S. Wu, K. Yang, ACS nano, 12, 7519-7528,(2018).
- [8] S. Imstepf, V. Pierroz, P. Raposinho, M. Bauwens, M. Felber, T. Fox, A.B. Shapiro, R. Freudenberg, C. Fernandes, S. Gama, Bioconjugate chemistry, 26, 2397-2407,(2015).
- [9] F. Buchegger, F. Perillo-Adamer, Y.M. Dupertuis, A. Bischof Delaloye, European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 33, 1352-1363,(2006).
- [10] M.B. Idrissou, A. Pichard, B. Tee, T. Kibedi, S. Poty, J.-P. Pouget, Pharmaceuticals, 13, 980,(2021).
- [11] R. Onoue, H. Watanabe, M. Ono, Chemical Communications,(2023).
- [12] B. Cornelissen, K. A. Vallis, Current drug discovery technologies, 7, 263-279,(2010).
- [13] J. Pellico, P.J. Gawne, R.T. de Rosales, Chemical Society Reviews, 50, 3355-3423,(2021).
- [14] K. Wawrowicz, A. Majkowska-Pilip, D. Gaweł, E. Chajduk, T. Pieńkowski, A. Bilewicz, Molecules, 26, 2051,(2021).
- [15] Z. Zhang, J. Wang, C. Chen, Advanced Materials, 25, 3869-3880,(2013).
- [16] C. Liang, Y. Chao, X. Yi, J. Xu, L. Feng, Q. Zhao, K. Yang, Z. Liu, Biomaterials, 197, 368-379,(2019).
- [17] C.G. England, A.M. Gobin, H.B. Frieboes, The European Physical Journal Plus, 130, 1-16,(2015).
- [18] A. Yokoya, T. Ito, International journal of radiation biology, 93, 743-756,(2017).
- [19] M. Laprise-Pelletier, T. Simão, M.A. Fortin, Advanced healthcare materials, 7, 1701460,(2018).
- [20] Z. Kuncic, S. Lacombe, Physics in Medicine & Biology, 63, 02TR01,(2018).

جدول ۲: پژوهش‌های انجام‌شده با کاربرد رادیونوکلیدهای الکترون اوزنه گسیل به همراه نانوذرات یا نانوساختارهای حامل برای تخریب تومورهای سرطانی.

نوع تومور	برون-تتی، درون-تتی	رادیونوکلید	نانوذره یا نانوساختار (حامل)	مرجع
سرطان پروستات	برون-تتی و درون-تتی (موش)	^{169}Yb	غیرارگانیک	[۷]
سرطان پستان	برون-تتی و درون-تتی (موش)	^{111}In	غیرارگانیک	[۲۹]
سرطان پستان	برون-تتی	^{111}In	غیرارگانیک	[۳۱]
سرطان پستان	برون-تتی	^{111}In	ارگانیک	[۳۶]
سرطان کبد	برون-تتی	^{169}Yb	ارگانیک	[۳۷]
سرطان پروستات	برون-تتی	$^{123,125}\text{I}$	ارگانیک	[۳۸]

۴. نتیجه‌گیری

استفاده از نانوساختارها به عنوان حامل رادیونوکلیدها و دیگر عوامل دارویی، کمک شایانی به بهینه‌سازی درمان سرطان می‌کند. کاربرد ایزوتوپ‌های گسیلندهی الکترون‌های اوزنه و الکترون‌های تبدیل داخلی به همراه نانوذرات اثر بخشی درمانی آنها را چندین برابر می‌کند و موجب تخریب کامل رشته‌های دوتایی DNA در موضع مورد نظر می‌شود. تعداد الکترون‌های کم‌انرژی با استفاده از نانوذرات با عدد اتمی بالا به شدت افزایش یافته و بنابراین تخریب یاخته‌های سرطانی به مقدار قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، رادیودرمانی و تصویربرداری هم‌زمان با انتقال هدفمند رادیوایزوتوپ‌هایی مانند ^{125}I و $^{99\text{m}}\text{Tc}$ به موضع مورد نظر امکان‌پذیر می‌شود. همچنین، کاربرد روش نانوبراکی‌تراپی که در آن نانوذرات برچسب‌دار شده با گسیلنده‌های الکترون اوزنه را مستقیماً در موضع یاخته‌های تومور قرار می‌دهد، موجب بازدهی بالای تخریب این یاخته‌ها می‌شود. جستجو برای یافتن روش‌های بهینه‌تری که مستقیم هسته‌های یاخته‌های تومور را در معرض تابش رادیونوکلیدهای گسیلندهی الکترون‌های اوزنه قرار

- [30] L. Song, N. Falzone, K.A. Vallis, *International Journal of Radiation and Biology*, 92, 716–723,(2016).
- [31] Z. Cai, N. Chattopadhyay, K. Yang, Y.L. Kwon, S. Yook, J.P. Pignol, R.M. Reilly, *Nuclear Medicine and Biology*, 43(12), 818–26,(2016).
- [32] Y. Lu, G.N.N. Mbong, P. Liu, C. Chan, Z. Cai, D. Weinrich, A.J. Boyle, R.M. Reilly, M.A. Winnik, *Biomacromolecules*, 15, 2027–2037,(2014).
- [33] G.N.N. Mbong, Y. Lu, C. Chan, Z. Cai, P. Liu, A.J. Boyle, M.A. Winnik, R.M. Reilly, *Molecular Pharmaceutics*, 12, 1951–1960,(2015).
- [34] C. Chan, Z. Cai, R.M. Reilly, *Pharmaceutical Research*, 30, 1999–2009,(2013).
- [35] H. Fonge, H. Lee, R.M. Reilly, C. Allen, *Molecular Pharmaceutics*, 7(1):177–86,(2009).
- [36] B. Hoang, R.M. Reilly, C. Allen, *Biomacromolecules*, 13(2), 455–65,(2012).
- [37] M.X. Cheng, Y.X. Huang, H.J. Zhou, Z. Liu, J.F. Li, *Journal of Nuclear Medicine*, 51 (Suppl. 2), 1004,(2010).
- [38] D. Emfietzoglou, K. Kostarelos, A. Papakostas, W.H. Yang, A. Ballangrud, H. Song, *Journal of Nuclear Medicine*, 46, 89–97,(2005).
- [21] A. Majkowska-Pilip, W. Gawęda, K. Żelechowska-Matysiak, K. Wawrowicz, A. Bilewicz, *Nanomaterials*, 10, 1366,(2020).
- [22] L. Aranda-Lara, E. Morales-Avila, M.A. Luna-Gutiérrez, E. Olivé-Alvarez, K. Isaac-Olivé, *Chemistry and Physics of Lipids*, 230, 104934,(2020).
- [23] L.M. Ickenstein, K. Edwards, S. Sjöberg, J. Carlsson, L. Gedda, *Nuclear medicine and biology*, 33, 773-783,(2006).
- [24] J. Owen, E. Thomas, J. Menon, M. Gray, I. Skaripa-Koukelli, M.R. Gill, S. Wallington, R.L. Miller, K.A. Vallis, R. Carlisle, *Journal of Controlled Release*, 319, 222-233,(2020).
- [25] R. Clanton, A. Gonzalez, S. Shankar, G. Akabani, *Applied Radiation and Isotopes*, 131, 49-57,(2018).
- [26] M.M. Mahan, A.L. Doiron, *Journal of nanomaterials*, 2018,(2018).
- [27] A. Pronschinske, P. Pedevilla, C.J. Murphy, E.A. Lewis, F.R. Lucci, G. Brown, G. Pappas, A. Michaelides, E.C.H. Sykes, *Nature materials*, 14, 904-907,(2015).
- [28] W. Su, H. Wang, T. Wang, X. Li, Z. Tang, S. Zhao, M. Zhang, D. Li, X. Jiang, T. Gong, *Advanced Science*, 7, 1903585,(2020).
- [29] G. Valabrega, F. Montemurro, M. Aglietta, *Annals of Oncology*, 18, 977–984,(2007).

Nanostructures as carriers of Auger electron emitters for optimizing function of them in cancer therapy

Leyla Naderi

Faculty member, Faculty of Physics, Semnan University, Semnan, Iran

Abstract:

Auger electrons (AEs) are emitted by radionuclides such as ^{111}In , ^{125}I , $^{195\text{m}}\text{Pt}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ that decay by electron capture or internal conversion. These low energy electrons deposit their energy over nanometer-micrometer distance which results in high linear energy transfer that leads to lethal damage in cancer cells. Therefore, radiotherapeutics including the AE-emitting radionuclides have great potential for cancer treatment. The highest energy deposition occurs in $1-2\text{nm}$, and the diameter of double-strand DNA is about 2nm , hence, when AEs are released in the vicinity of the cell nucleus, they can cause lethal double DNA strand breaks. Targeted radionuclide therapy in which radionuclides are carried by nanostructures can be very successful in cancer treatment. Transportation of important radionuclides using organic and inorganic nanostructures has an important role in development of radiotherapeutics and radionuclide therapy. The high surface area to volume ratio of nanoparticles makes them suitable for adding polymers or biologically active molecules including therapeutic or diagnostic elements which have high affinity to the receptors on tumor cells. Therefore, simultaneous imaging and radiotherapeutic is possible. In addition, using high-Z nanoparticles increases the emission of photoelectrons and Auger electrons resulting the more effectiveness of the treatment. Therefore, nanostructure materials and design are very important. In this paper, we discuss the properties of Auger electron and the the transportation of Auger electron emitters by nanostructures in cancer therapy.

Keywords: Auger electron, linear energy transfer, tumor, nanostructure