

## ESTRATÉGIAS NANOTECNOLÓGICAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Alessandro Mariano Costa<sup>1</sup>  
Viviane Viana Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

De acordo com a Sociedade Americana de Câncer, milhões de novos casos são diagnosticados a cada ano no mundo. Como as células tumorais estão presentes em níveis extremamente baixos no sangue periférico, elas só podem ser detectadas em pacientes com tumores avançados. Além disso, as terapias convencionais de câncer muitas vezes podem causar uma variedade de efeitos colaterais tais como lesões nos tecidos saudáveis adjacentes ao tumor. A utilização de nanomateriais como agentes de contraste e terapêuticos tem sido investigada como uma estratégia promissora para solucionar este problema. Nanopartículas podem interagir com biomoléculas tais como enzimas, anticorpos e receptores, tanto na superfície como no interior da célula. A partir de modificação química da superfície, as nanopartículas podem também ser revestidas e biofuncionalizadas com uma variedade de moléculas bioativas para detecção selectiva, bem como para terapia não invasiva do câncer. A combinação de funções terapêuticas e de diagnóstico para uma nanopartícula é um tipo de estratégia nanotecnológica conhecida como Medicina Teranóstica. Neste artigo, são apresentados e discutidos alguns avanços mais recentes no desenvolvimento de nanopartículas para futuras pesquisas e aplicação tecnológicas em medicina.

Palavras-chave: Câncer, Diagnóstico, Nanotecnologia, Medicina teranóstica

## NANOTECHNOLOGY FOR CANCER DIAGNOSTIC AND THERAPY

### ABSTRACT

According to the American Cancer Society, millions of new cancer cases are diagnosed in each year in the World. Since tumor cells are present at extremely low levels in the peripheral bloodstream, they can only be detected in patients with advanced stage tumors. Additionally, conventional cancer therapies often cause a variety of side effects such as adjacent healthy tissue injuries to tumor. The use of nanomaterials as contrast agents and therapeutic actuators has been investigated as one promising method to overcome this problem. Nanoparticles exhibit strong interactions with biomolecules such as enzymes, receptors and antibodies, both on the surface and inside the cell. Using surface chemical modification, nanoparticles can be also coated, functionalized, and integrated with a variety of bioconjugated moieties for selective detection as well as noninvasive therapy of cancer. This concept of combining both therapeutic and diagnostic functions into one nanoparticle is known as Theranostic Medicine. In this article, it is highlighted recent advances in the development of nanoparticles for future research and technological application on medicine fields.

Key-words: Cancer, Diagnostic, Nanotechnology, Theranostic medicine

## ESTRATEGIAS NANOTECNOLÓGICAS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

### RESUMEN

De acuerdo con la Sociedad Americana de Câncer, millones de nuevos casos se diagnostican cada año en el mundo. Como las células tumorales están presentes en niveles extremadamente bajos en la sangre periférica, sólo pueden

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Telecomunicações

<sup>2</sup> Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

detectarse en pacientes con tumores avanzados. Además, las terapias convencionales de cáncer a menudo pueden causar una variedad de efectos secundarios tales como lesiones en los tejidos sanos adyacentes al tumor. La utilización de nanomateriales como agentes de contraste y terapéuticos ha sido investigada como una estrategia prometedora para solucionar este problema. Las nanopartículas pueden interactuar con biomoléculas tales como enzimas, anticuerpos y receptores, tanto en la superficie y dentro de la célula. A partir de la modificación química de la superficie, las nanopartículas también pueden ser revestidas y biofuncionalizadas con una variedad de moléculas bioactivas para la detección selectiva, así como para la terapia no invasiva del cáncer. La combinación de funciones terapéuticas y de diagnóstico para una nanopartícula es un tipo de estrategia nanotecnológica conocida como Medicina Teranóstica. En este artículo, se presentan y discute algunos avances más recientes en el desarrollo de nanopartículas para futuras investigaciones y aplicación tecnológica en medicina.

Palabras-clave: Cáncer, Diagnóstico, Nanotecnología, Medicina teranóstica

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade do mundo. De acordo com a Sociedade Americana do Câncer, trata-se do maior problema de saúde pública dos Estados Unidos com expectativa de superar as doenças cardíacas e de ser a principal causa de morte naquele país<sup>1</sup>. No Brasil, é incontestável o fato de que hoje o câncer é um problema de saúde pública. O Ministério da Saúde prevê cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes relacionadas com a doença em 2030, dado que determinou a elaboração de Programas de Controle e Prevenção do câncer no país<sup>2,3</sup>.

Câncer é um termo geral para um grande número de grupos de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. É caracterizado pela multiplicação rápida de células anormais que crescem além dos seus limites habituais e que podem, através da circulação sanguínea ou linfática, invadir partes adjacentes do corpo e se espalharem para outros órgãos. Este processo é conhecido como metástase. A metástase é, consensualmente, a maior causa de morte de pacientes com câncer<sup>4-7</sup>. O aspecto mais importante em relação às consequências severas do câncer é a dificuldade de diagnóstico precoce, uma vez que as células alteradas só podem ser detectadas na circulação sanguínea quando já estão em altas concentrações<sup>8-10</sup>. Além disso, essas células não podem ser diagnosticadas precocemente através dos métodos de imagem disponíveis atualmente, o que dificulta uma intervenção em tempo hábil para sucesso no resultado. Detecção precoce e tratamento efetivo são fundamentais para salvar vidas. Com base nisso é que a Nanotecnologia vem contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias de detecção de células anormais circulantes em estágio inicial do processo<sup>11-13</sup>, para que a progressão possa ser interrompida.

O tratamento do câncer também é um desafio. Apesar de recentes avanços e extensivas pesquisas, os tratamentos disponíveis ainda são limitados à cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, sendo relatadas falhas frequentes como resistência a drogas e questões farmacológicas e de toxicidade aliadas a inúmeros efeitos colaterais que muitas vezes, diminuem a qualidade de vida do paciente<sup>14-16</sup>. Para contornar esse problema, estratégias usando princípios da Nanotecnologia tem permitido o direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem que as células saudáveis sejam alvo de sua ação<sup>17-22</sup> propiciando melhora significativa do tratamento e, conseqüente sucesso clínico.

---

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

## NANOTECNOLOGIA

A Nanotecnologia está associada à manipulação da matéria em escala nanométrica<sup>23</sup> (correspondente a um bilionésimo do metro). Nesta escala, os átomos revelam características peculiares podendo apresentar tolerância à temperatura, cor, reatividade química, condutividade elétrica, ou mesmo exibir força de intensidade extraordinária, tornando-se assim vantajosos para a constituição de nanopartículas (também chamados de nanocarreadores ou nanossistemas) usadas em métodos de diagnóstico e tratamento de câncer<sup>24-26</sup>.

Na área biomédica, a Nanotecnologia vem contribuindo com avanços importantes em diagnósticos, terapias e bioengenharia. Para tanto, é possível o recobrimento de nanopartículas magnéticas com materiais biologicamente ativos (íons específicos, nucleotídeos, oligonucleotídeos, peptídeos, vitaminas, antibióticos, substratos análogos ou anticorpos)<sup>27-29</sup> para que questões fisiológicas básicas como atravessar barreiras endoteliais e se acumular especificamente em células-alvo, sem danos às células normais fossem solucionadas. Outra estratégia consiste na utilização de nanopartículas magnéticas encapsuladas em lipossomos<sup>30,31</sup>, condição que permite serem guiadas ou localizadas em um alvo específico por campos magnéticos externos<sup>32</sup>. Esta localização em um sítio preferencial por gradientes de campos magnéticos sugere que lipossomos magnetizados e fluidos magnéticos se tornem efetivos carreadores de agentes ativos com especificidade de sítio para a liberação de agentes quimioterápicos<sup>33,34</sup>, além de poderem ser utilizados como agentes de contraste em imagens de ressonância magnética nuclear em marcadores para células-alvo na terapêutica do câncer<sup>35-36</sup> e na separação magnética de células ou moléculas biológicas variadas<sup>37</sup>.

As características físicas e químicas das nanopartículas incluem tamanho, carga, forma e propriedades de superfície individuais realizando um importante papel *in vivo* na biodistribuição e internalização celular de agentes ativos por elas carreadas<sup>38-40</sup>. O tamanho da nanopartícula é um dos principais fatores na determinação no tempo em que a nanopartícula fica na circulação sanguínea. Depois da administração, nanopartículas maiores acumuladas no baço podem ser removidas pelo retículo endoplasmático de seu parênquima por filtração mecânica. Sistemas carreadores de agentes ativos com tamanho entre 100 e 200 nm são considerados ideais pelo fato de não serem filtrados no baço e no fígado<sup>41</sup>. Por outro lado, partículas com diâmetros inferiores a 5 nm são rapidamente eliminadas da circulação através da filtração renal e extravasamento<sup>42,43</sup>, enquanto partículas de tamanho até 15 µm se acumulam no fígado, baço e medula óssea<sup>41</sup>. Estudos recentes também revelam que o acúmulo de partículas discoidais em tumores de mama é cinco vezes maior que partículas esféricas apesar de terem diâmetros similares<sup>41,44</sup>. Portanto, o tamanho e a geometria da nanopartícula são parâmetros significativos na sua incorporação pela célula e na sua biodistribuição.

Enquanto as propriedades de degradação das nanopartículas e subsequente taxa de liberação são parâmetros dependentes da forma da partícula<sup>38,41,45</sup>, a área superficial e o tamanho são também variáveis críticas para captação da partícula pela célula<sup>46,47</sup>. Partículas hemisféricas são usadas como sistemas de liberação contínua de fármacos, ao passo que partículas esféricas, podem fornecer diferentes perfis de degradação decorrente de sua forma e maior área superficial<sup>48</sup>.

As propriedades de superfície são parâmetros que também influem no período de permanência da nanopartícula na circulação sanguínea. Após a sua administração, as nanopartículas podem se associar a proteínas que são conhecidas como opsoninas (imunoglobulinas e complementos) que contribuem para seu reconhecimento por macrófagos e

---

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v. 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

determinam o tempo de sua permanência na circulação sanguínea. Nanopartículas com superfície aniônica serão rapidamente absorvidas pelo retículo endoplasmático que a remove da circulação sanguínea<sup>49</sup>, enquanto que aquelas com superfície catiônica podem favorecer a permeabilidade de membrana e aumentar a sua captação pela célula. Além disso, partículas preparadas a partir de polímeros policatiônicos são capazes de induzir aberturas na bicamada lipídica da membrana da célula<sup>50</sup>. Em partículas revestidas com cargas neutras, por outro lado é observada uma maior redução de partículas captadas pelo retículo endoplasmático<sup>51</sup>.

A liberação de agentes ativos por nanocarreadores favorece a eficiência do tratamento em sítios alvos. Fármacos convencionais usados em tratamentos clínicos têm uma janela terapêutica estreita devido à rápida elevação no plasma e, conseqüente queda nas taxas de liberação resultando em doses mínimas e presença de efeitos colaterais<sup>52</sup>. Entretanto, quando o agente ativo encontra-se combinado a nanopartículas biodegradáveis, o processo de liberação se dá de forma controlada e o período de liberação do agente pode se estender por dias ou meses à taxa terapêutica<sup>53</sup>.

As características únicas de nanopartículas de metais nobres, como o ouro, que apresentam alta relação superfície-volume, propriedades ópticas diversas, fácil síntese e superfície química adequada, faz com que este grupo específico de nanoestrutura possa ser biofuncionalizado para aplicações no campo clínico em terapias de câncer<sup>54</sup>.

As propriedades ópticas das nanopartículas de ouro (AuNP) são importantes no que concerne à sua capacidade de absorver e emitir luz em comprimentos de onda do espectro visível, além de variarem em função do seu tamanho e forma<sup>55</sup> bem como de sua composição, distância inter-partícula e comportamento dielétrico<sup>56</sup>. O processo de emissão de luz na faixa do ultravermelho (UV) visível ocorre quando uma onda eletromagnética atravessa uma partícula de metal excitando um estado eletrônico ou vibracional. Este fenômeno induz o aparecimento de um dipolo-induzido que oscila em respectiva frequência da onda incidente que, por sua vez, dispersa sob a forma de uma onda secundária em todas as direções. Esta oscilação coletiva de condução de elétrons livres é chamada de Ressonância Plasmônica de Superfície Localizada ou LSPR (*Localized Surface Plasmon Resonance*). As superfícies plasmônicas são oscilações coletivas carregadas que ocorrem na interface entre condutores e dielétricos. A frequência de oscilação está frequentemente na região visível gerando uma forte absorção de ressonância plasmônica na superfície desses materiais<sup>57</sup>. Eles podem adquirir várias formas, variando em função da frequência de onda propagada ao longo da superfície da nanopartícula<sup>58</sup>.

AuNP são geralmente nanoestruturas bioinertes, embora seu tamanho similar ao das moléculas biológicas possa favorecer a sua entrada indesejada na célula prejudicando o funcionamento celular<sup>59</sup>. A variação da citotoxicidade em função do tamanho de AuNP para diferentes tipos de células demonstrou que nanopartículas com tamanhos entre 1 e 2 nm apresentaram alto índice de meia dose letal (IC50) resultando em uma drástica diminuição na população de macrófagos e regulação à expressão de genes inflamatórios. Por outro lado, nanopartículas com tamanhos da ordem de 15 nm apresentaram valores de IC50 até sessenta vezes menores. A toxicidade também apresentou grande relação com a forma. Formas cúbicas são mais tóxicas que as formas esféricas. Adicionalmente, a toxicidade de AuNP pode ser também atribuída à presença do tensoativo catiônico geralmente usado durante o processo de sua síntese<sup>47,60</sup>.

---

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Trêz Lagoas, v. 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

## DIAGNÓSTICO

Estudos recentes vêm contribuindo com avanços importantes em diagnóstico de células neoplásicas<sup>61, 62</sup>. Nanopartículas de óxidos metálicos<sup>61</sup>, que produzem um sinal de alto contraste em imagens de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC), podem ser revestidas com anticorpos específicos para receptores de membrana encontrados em células cancerosas. Uma vez dentro do corpo, esse sistema se liga seletivamente às células cancerosas iluminando-as para o scanner. Da mesma forma, partículas de ouro podem ser usadas para melhorar a dispersão de luz para técnicas endoscópicas, como a colonoscopia. Deste modo, estratégias nanotecnológicas podem tornar possível a visualização de marcadores moleculares que identificam estágios e tipos de câncer, permitindo que os médicos vejam moléculas e células não detectadas por técnicas de imagem convencionais.

Algumas células cancerosas são continuamente liberadas por tumores primários na circulação sistêmica a partir de vasos adjacentes a ele. Essas células tumorais na circulação sanguínea são denominadas de CTC (*circulating tumor cells*). Essa disseminação do tumor na corrente sanguínea explica o crescimento e a extensão de metástases responsáveis pela maioria das mortes relacionadas ao câncer<sup>63,64</sup>. Devido à fácil obtenção de amostras de sangue, a detecção de concentrações extremamente baixas de CTC permite o diagnóstico precoce, efetivo e minimamente invasivo definindo prognósticos terapêuticos para o paciente com metástases<sup>65-67</sup>. Apesar da sua importância clínica, as CTC sempre foram um desafio para a medicina por serem de difícil isolamento e permanecerem no sangue circulante em concentrações extremamente baixas<sup>13, 68, 69</sup>. Para driblar essa dificuldade, foram desenvolvidas nanopartículas magnéticas plasmônicas multifuncionais para diagnosticar e isolar células cancerosas, possibilitando a visualização das células em ressonância magnética e seu tratamento através da condução de fármacos<sup>13,70, 71</sup>. Nanofios também podem ser utilizados na confecção de um sistema que detecta alguns compostos produzidos especificamente por células tumorais. Amostras biológicas retiradas do paciente em quantidades ínfimas fluem por um canal acoplado a este sistema elétrico. Este sistema permite o monitoramento de substâncias e marcadores da célula tumoral através de alterações elétricas resultantes da interação seletiva entre as substâncias e um eletrodo<sup>72,73</sup>.

## TERAPIA

Nano-sistemas com aplicação em tratamentos do câncer visam transpor as principais barreiras do organismo, reconhecer e se acumular em alguns tipos de tumores e principalmente, transportar fármacos citotóxicos diretamente para as células cancerosas<sup>74-76</sup>.

A quimioterapia convencional emprega fármacos que são conhecidos por matar células cancerosas de forma eficaz<sup>14</sup>. Mas esses fármacos citotóxicos matam também células saudáveis além de células tumorais, levando a efeitos colaterais adversos como náuseas, neuropatias, queda de cabelo, fadiga e comprometimento das funções imunológicas<sup>77</sup>. Nanopartículas podem ser usadas como transportadoras de fármacos para quimioterápicos entregando a medicação diretamente às células tumorais e poupando o tecido saudável<sup>75</sup>. Esses nano-sistemas impedem que os fármacos sejam degradados no corpo antes que atinjam seu alvo, além de melhorar a absorção dos medicamentos pelos tumores e monitorar a distribuição do fármaco nos tecidos<sup>12,78</sup>.

As nanopartículas podem se acumular em tumores sólidos através de mecanismos de vetorização passiva e ativa<sup>79</sup>. A vetorização passiva é caracterizada pela fisiologia anormal dos neovasos presentes nos tumores sólidos. No tecido normal, o endotélio vascular é composto por

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

fenestrações entre 5 e 10 nm, mas nos tumores sólidos estas aberturas na parede dos vasos possuem entre 100 e 780 nm. Dessa forma, nanopartículas com tamanho médio de 200 nm entram com mais facilidade nas fenestrações dos neovasos dos tumores sólidos, acarretando um maior acúmulo no local de interesse, e pouca ou nenhuma concentração nos tecidos normais. Este mecanismo é conhecido como permeabilidade e retenção aumentada ou EPR (*enhanced permeability and retention*)<sup>80</sup>. Em alguns casos, esse fenômeno pode aumentar a concentração do fármaco encapsulado nos tumores sólidos em 70 vezes<sup>81</sup>. A vetorização ativa, por sua vez, é caracterizada pelo uso de ligantes incorporados na superfície das nanopartículas que irão interagir especificamente com as células tumorais. Existe na literatura relato de qual mecanismo é mais indicado para tratamento de diferentes tipos e localização da neoplasia<sup>80</sup>.

Atualmente, existem vários medicamentos já aprovados em uso clínico que utilizam a vetorização ativa de nanocarreadores para tratamento de tumores sólidos conhecidos como sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*)<sup>70,71,80</sup>. Lipossomos e nanopartículas lipídicas se diferenciam basicamente pela sua estrutura e conseqüentemente, pela localização do fármaco na partícula<sup>80</sup>. O lipossomo apresenta o fármaco incorporado em seu interior enquanto que na nanopartícula lipídica o fármaco está adsorvido em sua superfície, tornando-o menos fluido que os lipossomos. Os lipossomos são sistemas que possibilitam a encapsulação de fármacos antineoplásicos lipofílicos e hidrofílicos. São vesículas de fosfolipídios, biocompatíveis e biodegradáveis que se organizam em estruturas semelhantes às bicamadas das membranas celulares. Dentro das vesículas existe um núcleo aquoso que encapsula antineoplásicos hidrofílicos e, na porção lipídica dos fosfolipídios, podem ser acomodados fármacos lipofílicos. São sistemas de liberação compostos por uma matriz lipídica sólida com tamanho médio entre 40 e 1000 nm<sup>80</sup>.

Anticorpos monoclonais ou seus fragmentos também podem ser adsorvidos na superfície dos nanocarreadores que são então, reconhecidos por células cancerosas alvos destes anticorpos que expressam em sua membrana proteínas específicas diferentes das que aparecem em células normais<sup>79</sup>. Além de direcionar o sistema à massa tumoral, esses anticorpos interagem com receptores na superfície das células interferindo na transdução de sinais, regulando a expressão de proto-oncogenes e alterando os mecanismos de proliferação celular. Outros ligantes não imunogênicos são também capazes de ser adsorvidos na superfície das nanopartículas. Ácido fólico ou ferro podem ser ligados à superfície das nanopartículas para interagir com os receptores de transferrina e folato, que são superexpressos nos tumores sólidos devido à alta demanda metabólica das células tumorais<sup>79</sup> impedindo o crescimento do tumor.

O uso de nanopartículas em fototerapias incluindo terapia fotodinâmica (PDT) e terapia fototérmica (PTT) está sendo investigado como uma alternativa não convencional para tratamentos de câncer<sup>82</sup>. Esses dois tipos de fototerapias são minimamente invasivos, tem alta seletividade (irradiação de laser localizado) e performace relativamente simples que leva a um melhor tempo de recuperação e redução de riscos de complicações. PDT e PTT consistem na administração de moléculas que absorvem luz, seguido de ativação de laser de comprimento de onda específico embora se diferenciem na intensidade do laser para diferentes mecanismos de transferência de energia. A PDT é altamente dependente de moléculas de oxigênio disponíveis para produção de uma molécula mais reativa deste gás, enquanto a PTT se baseia em processos físicos de aquecimento, sendo uma fototerapia alternativa que permanece efetiva em condições de hipóxia, tornando esta alternativa vantajosa no tratamento de tumores avasculares<sup>83, 84</sup>.

A PDT usa nanopartículas funcionalizadas com fármacos (fotossensibilizadores) que são ativados pela luz. O fotossensibilizador é administrado diretamente ao tumor ou através da

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v. 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

circulação sanguínea. Após atingir uma biodistribuição adequada (que varia de minutos a dias), o local em tratamento é irradiado com luz no espectro de frequência do visível ou próximo do infravermelho. O efeito terapêutico desejado é então, produzido pela absorção desta luz pelo fotossensibilizador que desencadeia uma reação fotoquímica capaz de destruir a célula tumoral<sup>83</sup>. Por sua vez, a PTT está associada ao efeito que o aumento da temperatura tem em células vivas que se tornam fortemente inviáveis a temperaturas acima de 42° C, causando desnaturação moderada do sangue e das proteínas celulares e, conseqüentemente induzindo á apoptose. Em temperaturas superiores a 50° C, a PTT pode levar à morte celular e ablação do tecido<sup>85</sup>. Nanopartículas magnéticas que possuam afinidade por tecidos tumorais podem ser administradas ao paciente e concentradas na região tumoral alvo, a partir da aplicação de um campo magnético externo que gera aquecimento e alinhamento contínuo desses nano-sistemas. As células cancerosas são mais sensíveis ao aumento de temperatura que as células normais devido à sua alta vascularização. O aumento da temperatura leva então à destruição seletiva das células cancerosas<sup>86,87</sup>.

## MEDICINA TERANÓSTICA

A Medicina Teranóstica é uma estratégia nanotecnológica que permite a combinação de diagnóstico e tratamento em um mesmo procedimento<sup>12,88</sup>. Ela consiste em uma plataforma de tratamento integrado na qual são desenvolvidos sistemas nanoterapêuticos para diagnóstico, tratamento com fármacos carregados por nanopartículas para células-alvo e monitoramento da resposta da terapia<sup>89-92</sup>.

A integração da capacidade de diagnóstico por imagem com intervenções terapêuticas encontradas na Medicina Teranóstica é crítica para os desafios acerca da heterogeneidade e adaptação do câncer. Diagnósticos moleculares por imagem são usados primeiramente para caracterizar o fenótipo celular presente em cada tumor a fim de guiar a vetorização do fármaco ou agente ativo. A heterogeneidade intra e extra-tumoral faz disso um componente essencial da terapia que irá transpor da medicina padronizada para a terapêutica realmente personalizada. Após o diagnóstico molecular, é feita a marcação do alvo para erradicar todos os diversos fenótipos de câncer. Como plataforma tecnológica, a Medicina Teranóstica tem a vantagem de possibilitar a marcação de múltiplos tumores e vetorizar múltiplos agentes simultaneamente para uma sinergia em torno do desafio da heterogeneidade do câncer e sua resistência adaptativa. O sistema permite também que a análise molecular possa ser repetida rapidamente, e os resultados usados de maneira a modificar o tratamento e as estratégias de marcação das células-alvo. Em tempo real, a adaptação à marcação é um componente essencial da Medicina Teranóstica para orientação na resistência adaptativa de células cancerosas<sup>88</sup>.

Um sistema de nanopartículas funcionalizadas com perfluorcarbono<sup>93</sup> vem sendo investigado para aplicações em Medicina Teranóstica. Estas nanopartículas possuem diâmetro de aproximadamente 200 nm e vêm sido estudadas como um sistema marcador de tumores vasculares, podendo simultaneamente entregar fármacos bem como agentes de contraste para ultrassom e ressonância magnética. Misturas de nanopartículas com diferentes cores de perfluorcarbono também fornecem um sinal multiespectral que pode ser usado para distinguir as concentrações relativas do antígeno expresso pelas células tumorais dentro da região de interesse.

Outro estudo recente tem demonstrado a facilidade em se desenvolver micelas poliméricas multifuncionais (com menos de 100 nm de diâmetro) como marcadores específicos ultrasensíveis à detecção por RM e capazes de liberar fármacos sensíveis ao pH para terapia do

---

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Trêz Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

câncer<sup>88</sup>. O agrupamento de nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas hidrofóbicas no núcleo das micelas hidrofóbicas também resulta em aumento drástico da sua evidência em RM, o que conseqüentemente diminui muito a quantidade necessária para detecção em imagem, que passa a ser da ordem de grandeza nanométrica para a concentração de partículas. Isso permite que 50.000 células endoteliais tumorais marcadas possam ser detectadas, recurso até então inviável em outras técnicas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Nanotecnologia é um campo emergente da ciência que envolve pesquisas de diferentes áreas do conhecimento. Diferentes tipos de sistemas nanoestruturados vêm sendo desenvolvidos para diagnóstico e tratamento de câncer, uma doença que ainda é um desafio para a medicina. Muitos trabalhos de pesquisa estão sendo desenvolvidos atualmente, utilizando nanopartículas no diagnóstico e tratamento do câncer. A Medicina Teranóstica, por sua vez, vem sendo uma estratégia nanotecnológica promissora por possibilitar detecção precoce da doença, tratando e monitorando simultaneamente, com mínima toxicidade.

Sob essa perspectiva, o desenvolvimento e a aplicação de nanopartículas funcionalizadas com biomarcadores e moléculas de reconhecimento celular não só vem permitindo o diagnóstico precoce e a localização de células tumorais, como também vem contribuindo para otimizar o direcionamento do agente ativo no tumor, potencializando a eficácia do tratamento proposto em razão de características farmacocinéticas peculiares como aumento do tempo do agente na circulação sanguínea, absorção, volume de distribuição e meia-vida. A esperança de sobrevida para pacientes com câncer certamente virá da combinação do desenvolvimento de biomateriais e de avanços da nanotecnologia.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *A cancer journal for clinicians*. 2015; 65(1): 5-29.
2. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
3. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física. 2. Rio de Janeiro: INCA; 2012. (Sumário Executivo).
4. Gupta GP, Massagué M. Cancer metastasis: building a framework. *Cell Press*. 2006; 127(4): 679-695.
5. Ladeira KM, Martins SFF. Impacto prognóstico do número de linfonodos ressectados na sobrevida de pacientes com câncer colo-retal. *Journal of Coloproctology (Rio j)*. 2016; 36(3): 130-138.
6. Leite AKN, Cavalheiro BG, Kulcsar MA, Hoff, Ao, Brandão LG, Cernea CR et al. Deaths related to differentiated thyroid cancer: a rare but real event. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000261>
7. Santos ASE, Martins AAF, Lima JS, Meye A. Mortalidade por câncer entre pintores brasileiros das regiões Sul e Sudeste do Brasil. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 2016; 24(4): 413-419.

1 Instituto Nacional de Telecomunicações

2 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Trêz Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822



8. Danila DC, Fleisher M, Scher H. Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011; 17(12): 3903-3912.
9. Ghossein RA, Bhattacharya S, Rosai J. Molecular detection of micrometastases and circulating tumor cells in solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 1999; 5(1):1950-1960.
10. Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Au nanoparticles target cancer. *Nanotoday*. 2007; 2(1): 18-28.
11. Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell Press*. 2009; 138 (4): 645-659.
12. Fan Z, Fu PP, Yu H, Ray PC. Theranostic nanomedicine for cancer detection and treatment. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2014; 22 (1): 3-17.
13. Park JH, Maltzahn GV, Ong LL, Centrone A, Hatton TA, Ruoslahti E et al. Cooperative nanoparticles for tumor detection and photothermally triggered drug delivery. *Advanced Materials*. 2010; 22(8): 880-885.
14. Leger P, Limper A H, Maldonado F. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy. *Clinics in Chest Medicine*. 2017; 38(2); 209-222.
15. Vier FV, Cherubini K, Figueiredo MAS, Yurgel LS. Manejo da osteorradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Odonto Ciência*. 2005; 20(47): 23-28.
16. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013; 59(5): 476-474.
17. Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Accounts of Chemical Research*. 2008; 41(12): 1842-1851
18. Yang W, Ahmed M, Elian M, Hady EA, Levchenko TS, Sawant RR et al. Do liposomal apoptotic enhancers increase tumor coagulation and end-point survival in percutaneous radiofrequency ablation of tumors in a rat tumor model? *Radiology*. 2010; 257(3): 685-696.
19. Poon Z, Chen S, Engler AC, Lee H, Atas E, Maltzahn GV et al. Ligand-clustered “patchy” nanoparticles for modulated cellular uptake and in vivo tumor targeting. *Angewandte Chemie International Edition*. 2010; 49(40): 7266-7270.
20. El-Hussein A, Mfouo-Tynga I, Abdel-Harith M, Abrahamse H. Comparative study between the photodynamic ability of gold and silver nanoparticles in mediating cell death in breast and lung cancer cell lines. *Journal of Photochemical Photobiology B*. 2015; 153(1): 67-75.
21. Lim E, Jang E, Lee K, Haam S, Huh Y. Delivery of cancer therapeutics using nanotechnology. *Pharmaceutics*. 2013; 5(2): 294-317.
22. Pavon LF, Okamoto OK. Aplicações de recursos nanobiotecnológicos em câncer. *Einstein: Revendo Ciências Básicas*. 2007; 5(1): 74-77.
23. Vélez BEC, Salas GLZ. Bioética y nanotecnología. *Revista Lasallista de Investigación*. 2014; 11(1): 63-69.
24. Chan WCW, Khademhosseini A, Mothwald H, Parak WJ, Miller JF, Ozcan A et al. Accelerating advances in science, engineering, and medicine through nanoscience and nanotechnology. *ACS Nano*. 2017; 11(4): 3423-3424.
25. Tanga L, Yangb X, Yina Q, Caia K, Wanga H, Chaudhurya I et al. Investigating the optimal size of anticancer nanomedicine. *PNAS*. 2014; 111(43): 15344-15349.
26. Aslan B, Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer therapy. *Journal Drug Target*. 2013; 21(10): 904-913.

27. Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Elst LV et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chemical Reviews*. 2008; 108(6): 2064-2111.
28. Pérez-Ruiz E, Lammertyn J, Spasic D. Evaluation of different strategies for magnetic particle functionalization with DNA aptamers. *New Biotechnology*. 2016; 33(6): 755-762.
29. Long NV, Yang Y, Teranishi T, Thi CM, Cao Y, Nogami M. Biomedical applications of advanced multifunctional magnetic nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2015; 15(12): 10091-10107.
30. Bixner O, Reimhult E. Controlled magnetosomes: embedding of magnetic nanoparticles into membranes of monodisperse lipid vesicles. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2016; 466(1): 62-71.
31. Ferreira RV, Martins TMD, Goes AM, Fabris JD, Cavalcante LCD, Outon LEF et al. Thermosensitive gemcitabine-magnetoliposomes for combined hyperthermia and chemotherapy. *Nanotechnology*. 2016; 27(8):1-9.
32. Preiss MR, Bothun GD. Stimuli-responsive liposome-nanoparticle assemblies. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2011; 8(8): 1025-1040.
33. Nguyena VD, Zhenga S, Hana J, Lea VH, Parka JO, Park S. Nanohybrid magnetic liposome functionalized with hyaluronic acid for enhanced cellular uptake and near-infrared-triggered drug release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017; 154 (1): 104–114.
34. Hardiansyah A, Yan M-C, Liu T-Y, Kuo, C-Y, Huang L-Y, Chan T-Y. Hydrophobic drug-loaded PEGylated magnetic liposomes for drug-controlled release. *Nanoscale Research Letters*. 2017; 12(1): 355-366.
35. Giustetto P, Castelli DD, Boffa C, Rizzitelli S, Durando D, Cutrin JC et al. Release of a paramagnetic magnetic resonance imaging Agent from liposomes triggered by low intensity non-focused ultrasound. *Journal of Medical Imaging Health Informatics*. 2013; 3(3): 356-366.
36. Bardhan R, Lal S, Joshi A, Halas HJ. Theranostic nanoshells: from probe design to imaging and treatment of cancer. *Accounts of Chemical Research*. 2011; 44(10): 936-946.
37. Ito A, Jitsunobu H, Kawabe Y, Ijima H, Kamihira M. Magnetic separation of cells in coculture systems using magnetite cationic liposomes. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2009; 15(3): 413-423.
38. Decuzzi P, Godin B, Tanaka T, Lee SY, Chiappini C, Liu X et al. Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles. *Journal of Controlled Release*. 2010; 141(3): 320-327.
39. Sperling RA, Parak WJ. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal Inorganic nanoparticles. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*. 2010; 368(1915):1333–1383.
40. Guduru R, Khizroev S. Magnetic field-controlled release of paclitaxel drug from unfunctionalized magnetoelectric nanoparticles. *Particle and Particles Systems Characterization*. 2014; 31(5): 605-611.
41. Petros RA, De Simone JM. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9(1): 615-627.
42. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Molecular Pharmaceutics*. 2008; 5(4): 505-515.
43. Choi HS, Liu W, Misra P, Tanaka E, Zimmer JP, Ipe BI et al. Renal clearance of quantum dots. *Nature Biotechnology*. 2007; 25(10): 1165-1170.

44. Godin B, Chiappini C, Srinivasan S, Alexander JF, Yokoi K, Ferrari M, et al. Drug delivery: discoidal porous silicon particles: fabrication and biodistribution in breast cancer bearing mice. *Advanced Functional Materials*. 2012; 22(1): 4225–4235.
45. Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*. 2013; 3 (11):1941-1949.
46. Dunne M, Corrigan OI, Ramtoola Z. Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles. *Biomaterials*. 2000; 21(3): 1659-1668.
47. Decuzzi P, Pasqualini R, Arap W, Ferrari M. Intravascular delivery of particulate systems: does geometry really matter? *Pharmaceutical Research*. 2008; 26(1); 235-243.
48. Champion JA, Katare YK, Mitragotri S. Particle shape: a new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers. *Journal Control Release*. 2007; 121(1): 3-9.
49. Zahr AS, Davis CA, Pishko MV. Macrophage uptake of core-shell nanoparticles surface modified with poly(ethylene glycol). *Langmuir*. 2006; 22(19): 8178-8185.
50. Chen J, Hessler JA, Putchakayala K, Panama BK, Khan DP, Hong S et al. Cationic nanoparticles induce nanoscale disruption in living cell plasma membranes. *The Journal of Physical Chemistry*. 2013. 113(32): 11179-11185.
51. Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003; 55(2): 403–419.
52. Sakamoto JH, Van de Ven AL, Godin B, Blanco E, Serda RE, Grattoni A et al. Enabling individualized therapy through nanotechnology. *Pharmacology Research*. 2010; 62(2): 57-89.
53. Musumeci T, Ventura CA, Giannone I, Ruozi B, Montenegro L, Pignatello R et al. PLA/PLGA nanoparticles for sustained release of docetaxel. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006; 325(1): 172-179.
54. Paramasivam G, Kayambu N, Rabel AM, Sundramoorthy AK, Sundaramurthy A. Anisotropic noble metal nanoparticles: Synthesis, surface functionalization and applications in biosensing, bioimaging, drug delivery and theranostics. *Acta Biomaterialia*. 2017; 49(1): 45-65.
55. Saldas C, Bonard S, Quezada, C, Radic D, Leiva A. The role of polymers in the synthesis of noble metal nanoparticles: a review. 2017; *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 17(1): 87-114.
56. Vinhas R, Correia C, Ribeiro P, Lourenço A, Sousa AB, Fernandes AR et al. Colorimetric assessment of BCR-ABL1 transcripts in clinical samples via gold nanoprobe. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016; 408 (19): 5277-5284.
57. Santos JFL, Santos MJS, Thesing A, Tavares F, Griep J, Rodrigues MRF. Ressonância de plasmon de superfície localizado e aplicação em biosensores e células solares. *Química Nova*. 2016; 39(9): 1098-1111.
58. Carvalho RM, Rath S, Lauro T, Kubota LT. SPR: new tool for biosensors. *Química Nova*. 2003; 26(1): 97-104.
59. Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*. 2007; 3 (11): 1941-1949.
60. Qiu Y, Liu Y, Wang L, Xu L, Bai R, Ji Y et al. Surface chemistry and aspect ratio mediated cellular uptake of Au nanorods. *Biomaterials*. 2010; 31(30): 7606-7619.

61. Tassa C, Shaw SY, Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics and therapy. *Accounts of Chemical Research*. 2011; 44(10): 842-852
62. Famulok M, Hartig JS, Mayer G. Functional aptamers and aptazymes in biotechnology, diagnostics, and therapy. *Chemical Reviews*. 2007; 107(9): 3715-3743.
63. Danila DC, Fleisher M, Scher H. Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011; 17(1): 3903-3912.
64. Talasaza AH, Powell AA, Huberb DE, Berbeeb JG, Rohd K, Yud W et al. Isolating highly enriched populations of circulating epithelial cells and other rare cells from blood using a magnetic sweeper device. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 106 (10): 3970-3975.
65. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell Press*. 2006; 127(2): 679-695.
66. Adams AA, Okagbare PI, Feng J, Hupert ML, Patterson D, Göttert J et al. Highly efficient circulating tumor cell isolation from whole blood and label-free enumeration using polymer-based microfluidics with an integrated conductivity sensor. *Journal of the American Chemical Society*. 2008; 130(27): 8633-8641.
67. Fan Z, Senapati D, Singh AK, Ray PC. Theranostic magnetic core-plasmonic shell star shape nanoparticle for the isolation of targeted rare tumor cells from whole blood, fluorescence imaging and photothermal destruction of cancer. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(3): 857-866.
68. Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Accounts of Chemical Research*. 2008; 41(12): 1842-1851.
69. Plaks V, Koopman CD, Werb Z. Circulating tumor cells. *Science*. 2013; 341(6151): doi:10.1126/science.1235226.
70. Chen F, Hong H, Zhang Y, Valdovinos HF, Shi S, Kwon GS et al. *In vivo* tumor targeting and image-guided drug delivery with antibody-conjugated, radiolabeled mesoporous silica nanoparticles. *ACS Nano*. 2013; 7(10): doi:10.1021/nn403617j.
71. Pitsillides CM, Joe EK, Wei X, Anderson RR, Lin CP. Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles. *Biophysical Journal*. 2003; 84(10): 4023-4032.
72. Carmonaa LG, Guzmána MM, Martína A, Martínezb SB, Martínezc ABF, Gonzáleza MC et al. Aligned copper nanowires as a cut-and-paste exclusive electrochemical transducer for free-enzyme highly selective quantification of intracellular hydrogen peroxide in cisplatin-treated cells. *Biosensors and Bioelectronics*. 2017; 96(1): 146-151.
73. Lin YH, Lin WS, Wong JC, HsuWC, Peng YS, Chen CL. Bottom-up assembly of silicon nanowire conductometric sensors for the detection of apolipoprotein A1, a biomarker for bladder cancer. *Microchimica Acta*. 2017; 184 (7):2419-2428.
74. Lim E, Jang E, Lee K, Haam S, Huh Y. Delivery of cancer therapeutics using nanotechnology. *Pharmaceutics*. 2013; 5(2): 294-317.
75. Berry CC, Curtis ASG. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of physics D: Applied Physics*. 2003; 36(1): 198-206.
76. Dreaden EC, Mostafa AES. Detecting and destroying cancer cells in more than one way with noble metals and different confinement properties on the nanoscale. *Accounts Chemical Research*. 2012; 45(11): 1854-1865.
77. Pennock GK, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these

- from conventional treatment responses? *American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials*. 2012; 35(6): 606-611.
78. Anderson CF, Cui, H. Protease-sensitive nanomaterials for cancer therapeutics and imaging. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2017; 56(20): 5761-5777.
  79. Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2010; 148(1):135-46.
  80. Oliveira LC, Taveira EJJ, Souza LG, Marreto RN, Lima EM, Taveira SF. Aplicações das nanopartículas lipídicas no tratamento de tumores sólidos: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012; 58(4): 695-701.
  81. Liechty WB, Peppas NA. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012; 80(2): 241-246.
  82. Raof M, Curley SA. Non-invasive radiofrequency-induced targeted hyperthermia for the treatment of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hepatology*. 2011; 2011: doi:10.4061/2011/676957.
  83. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Physics in Medicine and Biology*. 2008; 53(1): 61-109.
  84. O'Neal DP, Hirsch LR, Halas NJ, Payne JD, West JL. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer Letters*. 2004; 209(1): 171-176.
  85. Roemer RB. Engineering aspects of hyperthermia therapy. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 1999; 1(1): 347-376.
  86. Jin CS, Lovell JF, Chen J, Zheng G. Ablation of hypoxic tumors with dose-equivalent photothermal, but not photodynamic, therapy using a nanostructured porphyrin assembly. *ACS Nano*. 2013; 7(3): 2541-2550.
  87. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE, Hazle JD, Halas NJ, West JL. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(23): 13549-13554.
  88. Summer B, Gao J. Theranostic nanomedicine for Cancer. *Nanomedicine*. 2008; 3(2):137-140.
  89. Lin J, Wang S, Huang P, Wang Z, Chen S, Niu G et al. Photosensitizer-loaded gold vesicles with strong plasmonic coupling effect for imaging-guided photothermal/photodynamic therapy. *ACS Nano*. 2013; 7(6): 5320-5329.
  90. Jin Y, Jia C, Huang S, O'Donnell M, Gao X. Multifunctional nanoparticles as coupled contrast agents. *Nature communications*. 2010; 1 (41): DOI: 10.1038/ncomms1042.
  91. Yuan H, Fales AM, Vo-Dinh T. TAT peptide-functionalized gold nanostars: enhanced intracellular delivery and efficient NIR photothermal therapy using ultra-low irradiance. *Journal of the American Chemical Society*: 2012; 134(18): 11358-11361.
  92. Hu X, Wei C, Xia J, Pelivanov I, O'Donnell M, Gao X. Trapping and photoacoustic detection of CTCs at the single cell per milliliter level with magneto-optical coupled nanoparticles. *Small*. 2013; 9(12): 2046-2052.
  93. Tran TD, Caruthers SD, Hughes M, Marsh JN, Cyrus T, Winter PM et al. Clinical applications of perfluorocarbon nanoparticles for molecular imaging and targeted therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*. 2007; 2(4): 515-526.