

فوتوترمال‌تراپی با استفاده از نانوذرات سیلیکا با پوشش گرافینی برای درمان سرطان

یعقوبی جویباری^۱، مرثا^۱؛ اسماعیل‌زاده، مهدی^۱؛ فرخ‌نژاد، محسن^۱

^۱ دانشکده فیزیک دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

چکیده

در این مقاله، تأثیر انرژی فرمی و شعاع نانوذره بر روی سطح مقطع خاموشی و ضریب جذب نانوذرات سیلیکا با پوشش گرافینی در بافت تومور بررسی شده است. به منظور بکاربردن این نانوذرات در فوتوترمال‌تراپی، توزیع دمایی در تومور و محیط اطرافش در حضور این نانوذرات با حل معادله زیست‌گرما محاسبه شده است. محاسبات ما تنظیم پذیری ضریب جذب نانوذره با تغییر انرژی فرمی را نشان می‌دهد. بنابراین با توجه به نتایج، نانوذره سیلیکا با پوشش گرافینی می‌تواند برای افزایش بازده فوتوترمال‌تراپی برای درمان سرطان استفاده شود.

Photothermal therapy using graphene-coating silica nanoparticles for cancer treatment

Yaghoubi Joybari, Martha¹; Esmailzadeh, Mahdi¹; Farokhnezhad, Mohsen¹

¹ Department of Physics, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

Abstract

In this paper, the effect of Fermi energy and radius of nanoparticle on extinction cross section and absorption coefficient of graphene-coating silica nanoparticles in the tumor tissue have been investigated. In order to use these nanoparticles in photothermal therapy, the temperature distribution in tumor and its surrounding environment in the presence of nanoparticles is calculated by solving bioheat equations. Our calculation shows tunability of nanoparticle's absorption coefficient by changing the Fermi energy. Thus, according to results, graphene-coating silica nanoparticles can be used to increase the efficiency of photothermal therapy for cancer treatment.

PACS No: 87.50.ct, 87.19.xj

مقدمه

دما به ۴۲ تا ۴۶ درجه سانتی‌گراد، غشاء سلولی و پروتئین‌ها تخریب می‌شوند که این منجر به مرگ سلول سرطانی می‌شود [۳،۲].

بسیاری از نانوذرات پس از ورود به بدن به علت آب‌گریز بودن به عنوان عامل خارجی شناخته می‌شوند و با تجمع در یک نقطه از بدن موجب مسمومیت می‌شوند لذا سطح نانوذرات را با لیگاندهایی برای افزایش زیست‌سازگاری و کاهش مسمومیت می‌پوشانند [۴].

نانوذراتی که در درمان سرطان به روش فوتوترمال‌تراپی استفاده می‌شوند شامل نانوذرات طلا، نانولوله‌های کربنی و گرافین می-

از اصلی‌ترین روش‌های درمان سرطان، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی می‌باشند که دارای عوارض جانبی قابل توجه هستند. اخیراً، فوتوترمال‌تراپی به علت بازده بالای نابودی تومور سرطانی و همچنین آسیب اندک به بافت‌های سالم مجاور مورد توجه قرار گرفته است [۱].

در روش فوتوترمال‌تراپی، از تابش موج الکترومغناطیسی (با طول موج‌هایی در ناحیه فروسرخ (پنجره بافت)) و نانوذراتی جاذب در این طول موج‌ها، که دارای بازده بالای تبدیل نور به گرما هستند استفاده می‌شود. بنابراین، با تبدیل انرژی نوری به گرما و افزایش

باشند که در این میان، بازده تولید نور به گرما در گرافین و همچنین میزان زیست سازگاری آن نسبت به نانوذرات طلا و نانولوله‌های کربنی بیشتر است. از طرفی به علت توانایی بالای گرافین به منظور قرار دادن داروهای ضد سرطان برای درمان همزمان فوتوترمال تراپی و دارورسانی، استفاده از این نانو ذره بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۵]. با قرار دادن گرافین بر روی سطح منحنی شده نانوذره، میزان برهمکنش نور با گرافین افزایش می‌یابد و این منجر به افزایش بازده فوتوترمال می‌شود. همچنین،

$$Q_{mt(s)} = Q_{m_0t(s)} [1 + 0.1(\theta - \theta_a)] \quad (۳)$$

$$Q_{bt(s)} = w_{b(t)} c_b (\theta_a - \theta) \quad (۴)$$

در اینجا $Q_{m_0t(s)}$ آهنگ سوخت و ساز پایه تومور (محیط اطراف آن) می‌باشد، $w_{b(t)}$ آهنگ جاری شدن خون در تومور (محیط اطراف آن)، c_b ظرفیت گرمایی خون و $\theta_a = 37^\circ\text{C}$ می‌باشد.

شرایط مرزی بصورت زیر است:

$$T_1(r_i, T) = T_2(r_i, T) \quad (۵)$$

$$k_t \frac{\partial T_1(r_i, T)}{\partial r} = k_s \frac{\partial T_1(r_i, T)}{\partial r} \quad (۶)$$

$$T_1(0, t) = \text{finite} \quad (۷)$$

$$T_1(r, 0) = T_2(r, 0) = T_0 \quad (۸)$$

چگالی توان لیزر با استفاده از قانون لامبر به صورت زیر بیان می‌شود که در آن I_0 شدت لیزر بر حسب $(\frac{W}{m^2})$ و k_a ضریب جذب تومور (m^{-1}) می‌باشد:

$$I = I_0 e^{-k_a r} \quad (۹)$$

در اینجا k_a بصورت زیر محاسبه می‌شود.

$$k_a = k_{abs} + k_t \quad (۱۰)$$

$$Q = -\frac{dI}{dr} = k_a I_0 e^{-k_a r} \quad (۱۱)$$

از طرفی رابطه بین ضریب جذب k_{abs} و ضریب پراکندگی k_{sca} برحسب سطح مقطع جذب C_{abs} و پراکندگی C_{sca} به صورت زیر می‌باشد.

$$k_{abs} = c_{abs} \times N_t \quad (۱۲)$$

$$k_{sca} = c_{sca} \times N_t \quad (۱۳)$$

که در آن N_t غلظت نانوذرات در تومور می‌باشد. در نهایت ضریب خاموشی نانوذره به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$k_{ext} = k_{abs} + k_{sca} \quad (۱۴)$$

در این شبیه‌سازی، سطح مقطع پراکندگی و جذب با استفاده از تقریب دوقطبی از روابط زیر بدست می‌آید. که در آن r_{np} شعاع نانوذره و ϵ_c و ϵ_{np} گذردهی نانوذره و محیط می‌باشند.

این کار موجب افزایش تشدید پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) در گرافین می‌شود. با توجه به اینکه از نظر تجربی اکسید گرافین می‌تواند برای پوشش نانوذرات استفاده شود. ما در این مقاله از اکسید گرافین برای پوشش نانوذرات استفاده کردیم. اخیراً، خواص اپتیکی نانوذره سیلیکا با پوشش گرافینی با بکاربردن نظریه "می" بررسی شده است اما کاربرد این نانوذرات در درمان فوتوترمال تاکنون بررسی نشده است. در این مقاله، ما ضمن تأثیر شعاع نانوذره و انرژی فرمی بر روی سطح مقطع پراکندگی نانوذره سیلیکا با پوشش گرافینی، قصد داریم با محاسبه توزیع دمایی در بافت تومور کاربرد این نانوذرات را در فوتوترمال تراپی بررسی کنیم [۶].

تئوری و روش محاسبه

در اینجا در پایدارترین حالت تومور را کروی فرض می‌کنیم و دو کره هم‌مرکز به شعاع‌های r_t و R در نظر می‌گیریم، که در آن r_t شعاع تومور و R شعاع محیط اطراف تومور می‌باشد. برای محاسبه توزیع دمایی از حل معادلات زیست گرما بصورت زیر استفاده می‌کنیم.

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_t}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial T}{\partial r}) + Q_{mt} + Q_{bt} + Q \quad 0 < r < r_t \quad (۱)$$

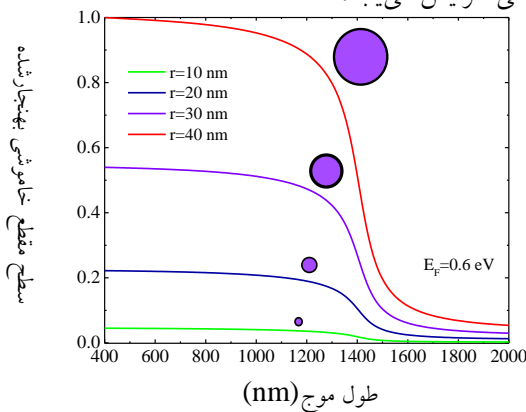
$$\rho_s c_s \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{k_s}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial T}{\partial r}) + Q_{ms} + Q_{bs} \quad r_t < r < R \quad (۲)$$

که در اینجا $\rho_t(s)$ ، $k_t(s)$ و $C_t(s)$ به ترتیب چگالی، ظرفیت گرمایی و رسانش گرمایی تومور (محیط اطراف) می‌باشد. همچنین

که در آن e بارالکترون، k_B ثابت بولتزمن، \hbar ثابت پلانک، T دما می‌باشد که در این محاسبات 310 کلون برابردمای بدن در نظر گرفته شده است، τ_G زمان واهلش الکترون در اکسیدگرافین که در اینجا، 140 فمتوثانیه در نظر گرفته شده است و E_F انرژی فرمی می‌باشد [۸-۱۰].

بحث و بررسی نتایج

در این شبیه‌سازی در تمام محاسبات غلظت نانوذرات ثابت و برابر 10^{14} بر سانتی‌متر مکعب، طول موج 808 نانومتر و انرژی فرمی ثابت $E_F = 0.7 eV$ فرض شده است (به جز شکل ۲). با توجه به شکل ۱ با افزایش شعاع نانوذره (با توجه به روابط ۱۵-۱۰) سطح مقطع خاموشی افزایش می‌یابد.



شکل ۱: منحنی سطح مقطع خاموشی بهنجار شده نانوذره بر حسب طول موج

فرودی برای شعاع‌های مختلف نانوذره در انرژی فرمی $E_F = 0.7 eV$ در فوتوترمال‌تراپی هرچه طول موج لیزر مورد استفاده بزرگتر باشد عمق نفوذ آن بیشتر است. بنابراین، اگر نانوذرات مورد استفاده، در طول موج‌های بلندتری بکار روند، میزان جذب آن‌ها افزایش می‌یابد که آنها برای درمان مناسب‌ترند. مطابق با شکل ۲ با تغییر انرژی فرمی اکسیدگرافین می‌توانیم میزان جذب تابش نور لیزر را در محدوده طیفی مورد استفاده در درمان فوتوترمال‌تراپی، تنظیم کنیم که این کار با تغییر میزان گروه‌های عاملی اکسیژنی از جمله اپوکسی، هیدروکسیل، کربوکسیل انجام می‌پذیرد [۱۱].

شکل ۳ دما برحسب فاصله از مرکز تومور، و مدت تابش لیزر رسم شده است. با توجه به شکل، با افزایش مدت تابش لیزر، دما نیز افزایش می‌یابد و هرچه فاصله از مرکز تومور زیاد می‌شود میزان افزایش دما کاهش می‌یابد تا جایی که تغییر دما در بافت

$$c_{sca} = \frac{8\pi}{3} k^4 r_{np}^4 \left[\frac{\epsilon_c - \epsilon_{np}}{\epsilon_c + 2\epsilon_{np}} \right]^2 \quad (15)$$

$$c_{abs} = 4\pi k r_{np}^3 \text{Im} \left[\frac{\epsilon_c - \epsilon_{np}}{\epsilon_c + 2\epsilon_{np}} \right] \quad (16)$$

از طرفی سطح مقطع خاموشی C_{ext} حاصل جمع سطح مقطع جذب و سطح مقطع پراکندگی می‌باشد.

$$C_{ext} = C_{abs} + C_{sca} \quad (17)$$

از آنجایی که فرض شده است که نانوذره در بافت سرطانی قرار دارد بنابراین $\epsilon_c = 11$ [۷]. ثابت دی‌الکتریک نانوذره سیلیکا پوشش داده شده با اکسیدگرافین از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$\epsilon_{np} = f \times \epsilon_{eq-G} + (1-f) \times \epsilon_{SiO_2} \quad (18)$$

که در آن f کسر حجمی اکسیدگرافین و ϵ_{eq-G} و $\epsilon_{SiO_2} = 1/54$ گذردهی دی‌الکتریک اکسیدگرافین و سیلیکا می‌باشد. از طرفی گذردهی دی‌الکتریک اکسیدگرافین را می‌توان به صورت زیر که به علت پراکندگی نور در داخل صفحه و خارج از صفحه می‌باشد در نظر گرفت. در این رابطه ϵ_p ثابت دی‌الکتریک گرافین در داخل صفحه است و ϵ_{\perp} ثابت دی‌الکتریک گرافین در خارج از صفحه می‌باشد.

$$\epsilon_{eq-G} = \frac{1}{3} \epsilon_{\perp} + \frac{2}{3} \epsilon_p \quad (19)$$

ثابت دی‌الکتریک ϵ_p اکسیدگرافین را می‌توان از رابطه آن با هدایت نوری $\sigma_G(\omega)$ به صورت زیر محاسبه کرد:

$$\epsilon_p(\omega) = \epsilon_{\perp} + i \frac{\sigma_G(\omega)}{\omega \epsilon_0 t_G} \quad (20)$$

که در آن $t_G = 1 \text{ nm}$ ضخامت لایه اکسیدگرافین می‌باشد و ϵ_0 ثابت دی‌الکتریک خلا و ω فرکانس نور فرودی می‌باشد.

هدایت نوری اکسیدگرافین با استفاده از رابطه کوبو به صورت زیر نوشته می‌شود که شامل سهم هدایتی σ_{intra} و σ_{inter} می‌باشد.

$$\sigma_{intra}(\omega) = \frac{2\pi e^2 k_B T}{\pi \hbar^2 (\omega + i\tau_G^{-1})} \ln \left[2 \cosh \left(\frac{E_F}{2k_B T} \right) \right] \quad (21)$$

$$\sigma_{inter}(\omega) = \frac{e^2}{4\hbar} \left[\frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan \left(\frac{\hbar\omega - 2E_F}{2k_B T} \right) \right] \quad (22)$$

$$- \frac{i}{2\pi} \ln \left[\frac{(\hbar\omega + 2E_F)^2}{(\hbar\omega - 2E_F)^2 + (2k_B T)^2} \right] \quad (23)$$

$$\sigma_G(\omega) = \sigma_{intra}(\omega) + \sigma_{inter}(\omega) \quad (24)$$

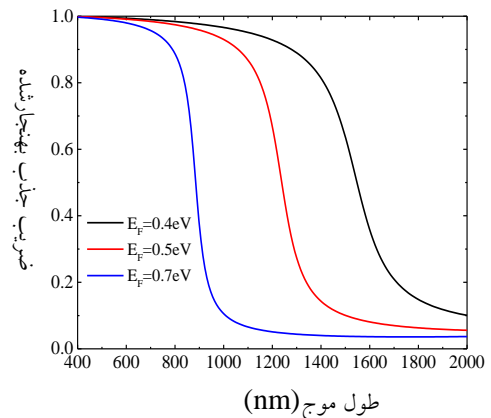
نتیجه گیری

در این مقاله نشان دادیم که با افزایش شعاع نانوذره سیلیکا با پوشش گرافینی، سطح مقطع خاموشی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، با تغییر انرژی فرمی اکسیدگرافین، می‌توان ضریب جذب بهنجار شده را در محدوده‌ی طیفی مناسب برای فوتوترمال‌تراپی تنظیم کرد. با توجه به نمودار توزیع دمایی، ما نشان دادیم که دما بطور موضعی در نواحی مرکز تومور با افزایش مدت تابش لیزر افزایش می‌یابد به طوری که به بافت سالم مجاور آسیب نمی‌رسد، این میزان افزایش دما به شدت لیزر وابسته است.

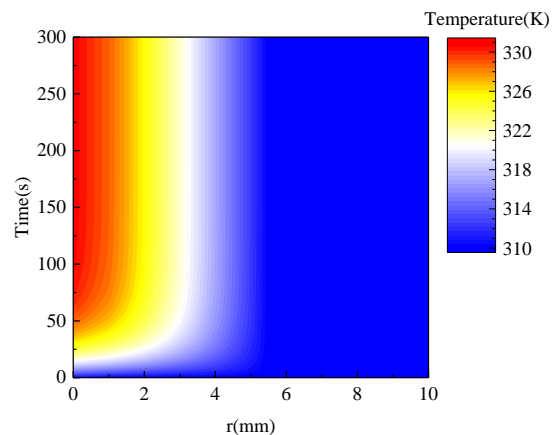
مراجع:

- [1] X. Huang and M. A. El-Sayed, "Plasmonic photo-thermal therapy (PPTT)," *Alexandria Journal of Medicine*, vol. 47, pp. 1-9, 2011.
- [2] X. Tu, L. Wang, Y. Cao, Y. Ma, H. Shen, M. Zhang, *et al.*, "Efficient cancer ablation by combined photothermal and enhanced chemo-therapy based on carbon nanoparticles/doxorubicin@ SiO₂ nanocomposites," *Carbon*, vol. 97, pp. 35-44, 2016.
- [3] K. Yang, L. Feng, X. Shi, and Z. Liu, "Nano-graphene in biomedicine: theranostic applications," *Chemical Society Reviews*, vol. 42, pp. 530-547, 2013.
- [4] G. Gonçalves, M. Vila, M. T. Portolés, M. Vallet-Regi, J. Gracio, and P. A. A. Marques, "Nano-Graphene Oxide: A Potential Multifunctional Platform for Cancer Therapy," *Advanced healthcare materials*, vol. 2, pp. 1072-1090, 2013.
- [5] J.-L. Li, B. Tang, B. Yuan, L. Sun, and X.-G. Wang, "A review of optical imaging and therapy using nanosized graphene and graphene oxide," *Biomaterials*, vol. 34, pp. 9519-9534, 2013.
- [6] Z. Shi, Y. Yang, L. Gan, and Z.-Y. Li, "Broadband tunability of surface plasmon resonance in graphene-coating silica nanoparticles Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11204365 and 11434017) and the National Basic Research Program of China (Grant No. 2013CB632704)," *Chinese Physics B*, vol. 25, p. 057803, 2016.
- [7] S. Gabriel, R. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz," *Physics in medicine and biology*, vol. 41, p. 2251, 1996.
- [8] M. Ebrahimi, "On the temperature control in self-controlling hyperthermia therapy," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 416, pp. 134-140, 2016.
- [9] E. Sassaroli, K. Li, and B. O'Neill, "Numerical investigation of heating of a gold nanoparticle and the surrounding microenvironment by nanosecond laser pulses for nanomedicine applications," *Physics in medicine and biology*, vol. 54, p. 5541, 2009.
- [10] E. Malic and A. Knorr, *Graphene and Carbon Nanotubes: Ultrafast Optics and Relaxation Dynamics*: John Wiley & Sons, 2013.
- [11] Y. Shen, S. Yang, P. Zhou, Q. Sun, P. Wang, L. Wan, *et al.*, "Evolution of the band-gap and optical properties of graphene oxide with controllable reduction level," *Carbon*, vol. 62, pp. 157-164, 2013.

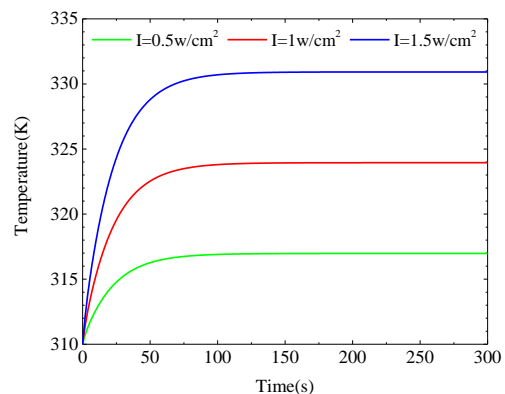
سالم ناچیز می‌باشد. این تغییر دمای اندک، آسیبی به بافت‌های سالم اطراف تومور نمی‌رساند.



شکل ۲: منحنی ضریب جذب بهنجار شده بر حسب طول موج لیزر برای انرژی فرمی‌های مختلف



شکل ۳: منحنی تغییر دما بر حسب مدت تابش لیزر و فاصله از مرکز تومور برای شدت ۱/۵ وات بر سانتی متر مربع در شکل ۴ رابطه بین تغییر دما و شدت لیزر مورد استفاده بررسی شده است. همان‌گونه که در شکل مشاهده می‌شود میزان تغییر دما با افزایش شدت لیزر افزایش می‌یابد و از طرفی پس از گذشت حدود ۱۰۰ ثانیه از تابش لیزر، دما به مقدار ثابتی می‌رسد.



شکل ۴: منحنی تغییر دما بر حسب زمان برای شدت‌های مختلف لیزر