

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICĂ

SPECIALIZAREA FIZICĂ MEDICALĂ

LUCRARE DE LICENȚĂ

Coordonator științific

CS I Dr. Monica Focșan

Absolvent

Oana-Alexandra Răducu

2023

UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICĂ

SPECIALIZAREA FIZICĂ MEDICALĂ

**Studiul proprietăților fototermice intrinseci ale
nanotriunghiurilor de aur**

Coordonator științific

CS I Dr. Monica Focșan

Absolvent

Oana-Alexandra Răducu

2023

Cuprins

Introducere	5
Capitolul I: Considerente teoretice.....	7
I.1. Nanoștiință și nanotehnologie	7
I.2. Nanoparticulele de aur	8
I.3. Rezonanța plasmonică de suprafață localizată (LSPR).....	9
I.4. Terapia fototermică	12
I.5. Nanoparticule de aur utilizate în terapia fototermică	15
Capitolul II: Metodă experimentală	18
II.1. Sinteza nanotriunghiurilor de aur.....	18
II.2. Caracterizarea proprietăților optice ale nanotriunghiurilor de aur.....	19
II.2.1. Spectroscopia de absorbție UV-Vis-NIR	19
II.2.2. Microscopia de scanare electronică (SEM).....	21
II.2.3. Împrăștierea dinamică a luminii (DLS).....	22
II.2.4. Potențialul Zeta	23
Capitolul III: Studiul proprietăților fototermice.....	27
Concluzii finale și direcții de viitor.....	34
Bibliografie.....	35

Abstract

Lately, researchers have been focusing on achieving nanoscale materials due to their incredible properties. In this work we synthesized gold nanoparticles in the form of triangles and under various sizes, in order to test the heat generated, so they can be later implemented in photothermal therapy (PTT). The gold nanotriangles (AuNTs) were formed by restricting the growth of HAuCl_4 ions using the biopolymer gelatin. Furthermore we were able to control the position of the localized surface plasmon band by altering the concentration of gelatin used. In the first part of the experiment, the success of the synthesis was confirmed by the SEM measurements and DLS recorded diameters between 100-150 nm, therefore the nanotriangles could go undetected by the immune system. Also, Zeta potential of AuNTs provided information about the positive charges on the surface and a value around 20 mV. For the last part, we have recorded the temperature rising starting at 25°C during laser irradiation under the 785 nm line, when the nanotriangles were in aqueous solution and after they were introduced in phantoms. Every solution achieved a temperature over 42°C after 15 minutes of irradiation, as a result they generate enough heat for PTT. We were interested about the AuNTs 780 nm probe due to the plasmonic band being in resonance with the NIR laser used, thus we tested its thermal stability during 4 cycles of irradiation which resulted in a maximum variation of 1°C. Finally, we concluded that AuNTs are stable under thermal exposure and physiological conditions, in other words they are great candidates for PTT.

Introducere

Cancerul reprezintă una dintre cele mai comune boli, care afectează milioane de persoane anual. În funcție de stadiul în care este depistat cancerul, recuperarea poate să fie dificilă din cauza efectelor negative pe care le au tratamentele tradiționale. Astfel, sunt căutați fotosensibilizatori la scală nanometrică pentru a fi utilizați în terapia fotodinamică și fototermică. În prezent, terapia fotodinamică este utilizată ca tratament pentru cancer în unele țări, iar terapia fototermică este la stadiul de studiu clinic.

În acest context clinic, pentru această lucrarea de licență desfășurată în cadrul Institutului de Cercetări Interdisciplinare în Bio-Nano-Științe, mi-am propus să studiez proprietățile fototermice intrinseci ale nanotriunghiurilor de aur, pentru a fi aplicate pe viitor în terapia fototermică a cancerului. Ca și nanoparticule de aur, am selectat o clasă specială de nanoparticule anizotrope și anume nanotriunghiurile de aur ce prezintă răspuns plasmonic în domeniul spectral NIR, beneficiind astfel de transparența țesuturilor în această regiune.

Lucrarea de licență este structurată în patru capitole. Primul capitol prezintă noțiuni introductive asupra originii nanoparticulelor de aur, importanța acestora pe plan medical, proprietățile unice care le deosebesc de nanoparticulele organice, posibilitatea de a fi sintetizate sub diferite forme și dimensiuni. Pe lângă acestea, este prezentat transferul nanoparticulelor de aur în terapia fototermică, prin absorbția ridicată pe care o prezintă în regiunea spectrală NIR.

În al doilea capitol, am prezentat pașii folosiți pentru biosintetizarea nanotriunghiurilor de aur cu ajutorul polimerului gelatină de diferite concentrații. Au fost alese trei probe care prezintă răspuns plasmonic în regiunea Vis-NIR. Mai apoi, după sintetizarea în soluție apoasă, acestea au fost caracterizate optic prin absorbția în UV-Vis-NIR, împrăștiere a luminii, Zeta potențial și morfologic prin măsurători SEM.

În al treilea capitol, am testat performanța fototermică a nanotriunghiurilor de aur sub iradiere cu laserul NIR 785 nm inițial în soluție apoasă, iar apoi introduse într-un mediu care imită proprietățile pielii. Acestea au fost ținute pentru 15 minute sub iradiere laser, timp în care s-au înregistrat temperaturile din minut în minut. Am verificat de asemenea stabilitatea probele la diferite cicluri de încălzire și dependența proceselor non-radiative în funcție de absorbanta nanotriunghiurilor. S-a dorit încălzirea nanotriunghiurilor cel puțin la temperatura de 42 °C,

pentru care apar efecte de degradare a tumorii canceroase.

Ultimul capitol prezintă concluziile studiului meu asupra nanotriunghiurilor de aur în terapia fototermică și direcțiile de viitor care pot fi explorate mai departe.

Capitolul I: Considerente teoretice

I.1. Nanoștiință și nanotehnologie

Prefixul “nano” provine din limba greacă care înseamnă pitic, iar referitor la sistemul internațional reprezintă a miliardă parte dintr-un metru.[1]

Nanoștiința reprezintă un domeniu interdisciplinar care are ca rol studierea, caracterizarea și manipularea materiei de dimensiuni cuprinse între 1-100 nm pentru cel puțin o direcție spațială. [2] Materialele de ordinul nanometrilor nu sunt limitate numai pentru domeniul fizicii și a științei materialelor, acestea sunt importante în aplicații chimice, biologice și în medicină. [1]

Nanotehnologia operează cu structuri materiale de dimensiune nanometrică, care se obțin fie prin diferite proceduri chimice, fie există în stare naturală (ADN, proteine, etc.). Acest domeniu are ca scop construirea de materiale noi, sistemele și device-uri ale căror interacțiuni de tip atomic și molecular să influențeze semnificativ proprietățile mecanice, chimice, electrice și optice ale materialelor la nivel macroscopic.[3] Pentru dimensiuni la scară nanometrică, materialele au un comportament complet diferit față de materialele macroscopice. Materialele cu dimensiuni în domeniul microscopic și mai mari decât acesta prezintă proprietăți care se supun legilor clasice ale fizicii, iar pentru dimensiuni sub 1 μm până în domeniul nanometric inclusiv, nanomaterialele au un comportament diferit, proprietățile fiind afectate de variații statistice și de legi ale mecanicii cuantice. [4]

Chiar dacă nanotehnologia reprezintă un domeniu de interes actual, aceasta a existat încă din antichitate. De exemplu, nanoparticulele de aur (AuNPs) au fost descoperite pentru obținerea culorii roșii în ceramica din perioada dinastiei Ming, în tablouri de artă din China și în vitraliile bisericilor medievale. În Figura 1.1 este reprezentată împrăștierea Rayleigh a luminii pentru nanocristale de diferite dimensiuni, forme și elemente compoziționale. Pentru nanoparticule cu dimensiuni de 100 nm în cazul celor din argint, respectiv aur, acestea prezintă o culoare roșie, respectiv maronie. În funcție de dimensiunile pe care le prezintă nanoparticulele, acestea își pot modifica culoarea, chiar și pentru aceeași compoziție a materialului. [5]

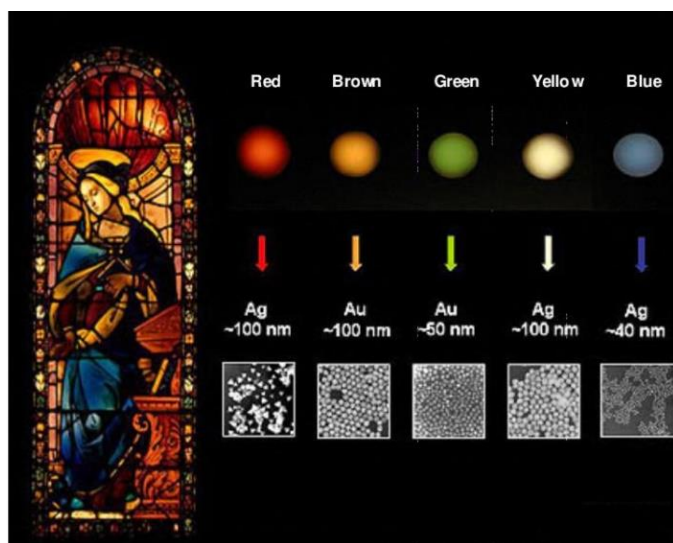


Figura 1.1. Împrăștierea luminii Rayleigh în vitraliul “Fecioara Buna Vestire” de Giovanni di Domenico [5]

I.2. Nanoparticulele de aur

Nanoparticulele de metal au strâns interesul cercetătorilor de mai bine de un secol, iar în prezent sunt transferate cu succes în domeniul biomedical și al ingineriei, specific în diagnosticarea și tratarea cancerului, datorită proprietăților unice generate de dimensiunile lor nanometrice, raportul mare dintre suprafață și volum, reactivitate ridicată în interacțiunea cu organismele vii, stabilitate la temperaturi ridicate și transportul în interiorul celulelor.[6] . În comparație cu nanoparticulele organice, cele anorganice oferă posibilitatea de a ajusta proprietățile optoelectronice prin modificarea formei și mărimii, astfel fiind potrivite pentru diverse aplicații.[7] De asemenea, nanoparticulele de metal nobile pot fi conjugate cu diferite grupări chimice funcționale pentru atașarea anticorpilor și liganzilor pe suprafețele acestora, astfel prezintă un potențial variat în aplicații biotehnologice, livrarea țintită a medicamentelor și detecție.[8] Cele mai studiate nanoparticule de metal nobile sunt aurul, argintul, oxidul de titan și cuprul. [8]

Nanoparticulele de metal sunt folosite în multiple aplicații datorită câmpului electric de la suprafață. Acestea generează un câmp electric intensificat, care afectează la nivel local mediul care le înconjoară. Câmpul electric depinde de geometria nanoparticulei, care este capabil să intensifice fluorescența proprie a metalului, semnalul Raman al unei molecule și împrăștierea luminii. [9]

La jumătatea secolului al 19-lea, Michael Faraday a observat diferențe între proprietățile soluțiilor de aur coloidal și al aurului masiv.[8] Pentru dimensiuni sub 100 nm, acesta a observat culoarea roșie pe care o prezenta soluția coloidală și o culoare muștar pentru particulele mai mari. Aceste proprietăți optice ale nanoparticulelor de aur se datorează interacțiunii cu lumina.[8]

Nanoparticulele de aur sunt stabile, inerte chimic și prezintă citotoxicitate relativ scăzută, astfel fiind folosite în domeniul biomedical pentru transportul de medicamente și al materialului genetic.[6] Proprietățile optice ale nanoparticulelor de aur în domeniul vizibil și infraroșu apropiat sunt guvernate de răspunsul colectiv al electronilor de conducție.[10] Se formează un gaz de electroni care oscilează în jurul poziției de echilibru, când este supus unei perturbații al unui câmp electromagnetic extern.[10] Acesta prezintă un fenomen unic numit rezonanță plasmonică de suprafață, care este responsabil pentru absorbția mărită și împrăștierea luminii de până la 4 la 5 ori ordine de mărime față de coloranții obișnuiți.[11]

I.3.Rezonanța plasmonică de suprafață localizată (LSPR)

Plasmonii reprezintă oscilația electronilor liberi din metal, care se produc pentru valori bine definite. Plasmonii pot fi definiți de asemenea, ca deplasarea de la poziția de echilibru a norului de electroni încărcat negativ față de o rețea cristalină cu ioni pozitivi, având comportamentul asemănător cu al plasmei. Datorită separării sarcinilor pozitive (nucleul) de sarcinile negative (electronii) la interacțiunea cu undele electromagnetice, se formează un câmp electric intern, iar apariția forței de atracție dintre sarcinile de semn contrar are rolul de a aduce norul electronic la poziția inițială, formând astfel un dipol electric indus.[12]

În cazul nanoparticulelor cu dimensiuni mult mai mici decât lungimea de undă a luminii incidente, oscilațiile plasmonice sunt distribuite în tot volumul particulei, astfel fiind denumiți plasmoni localizați la suprafață (LSP).[12] În plus, dacă frecvența radiației electromagnetice incidente coincide cu frecvența de rezonanță a nanoparticulelor, norul electronic oscilează cu o amplitudine maximă, iar oscilația plasmonilor poartă denumirea de rezonanță plasmonică de suprafață localizată (LSPR), fenomenul fiind ilustrat în Figura 1.2.

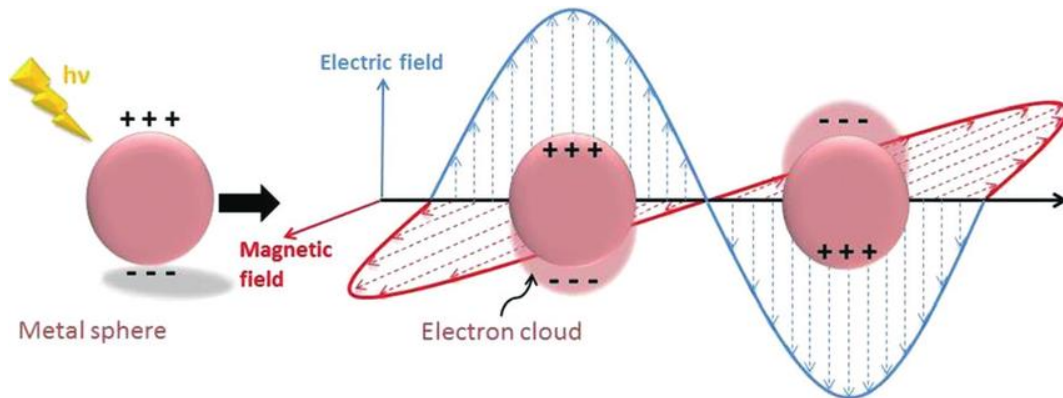


Figura 1.2. Reprezentarea ilustrativă a fenomenului de rezonanță plasmonică de suprafață localizată a nanoparticulelor de formă sferică[13]

Poziția, forma și intensitatea benzii LSPR depinde de mai mulți factori ca de exemplu dimensiunile, forma nanoparticulelor, constanta dielectrică și indicele de refracție al mediului înconjurător.[14],[15]

Pentru aflarea condiției de rezonanță plasmonică, Gustav Mie a considerat interacțiunea lumină-particulă ca o problemă de împrăștiere a radiației și a rezolvat ecuațiile lui Maxwell pentru nanoparticule cu formă sferică și diametrul particulei mai mic decât al lungimii de undă incidente. Este necesar de asemenea să se cunoască dependența constantei dielectrice a nanoparticulei de frecvența unghiulară proprie fie fenomenologic sau prin rezolvare de ecuații ale electrostaticii.[14]

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon_1(\omega) + i\varepsilon_2(\omega) \quad (1)$$

$$C_{\text{ext}} = \frac{24\pi^2 R^3 \varepsilon_m^{\frac{2}{3}} \varepsilon_2}{\lambda (\varepsilon_1 + 2\varepsilon_m)^2 + \varepsilon_2^2} \quad (2)$$

În ecuația (1) constanta dielectrică are două componente: ε_1 componentă reală și ε_2 componenta imaginară. Ecuația (2) prezintă secțiunea de extincție a luminii calculată de Mie. Se observă că împrăștierea luminii depinde de lungimea undei incidente, volumul particulei și mediul în care se află nanoparticulele. Ecuația prezintă un maxim dacă $\varepsilon_1 = -2\varepsilon_m$. Constanta dielectrică a mediului dictează poziția și intensitatea peak-ului plasmonic, iar prin schimbarea solventului va produce un comportament diferit al nanoparticulei.[14]

Nanoparticulele anizotrope se găsesc sub forme variate: triunghiuri, stele, bastonașe, bipiramide, etc.[16] Prezența vârfurilor ascuțite ale acestor nanostructuri formează mai multe benzi LSPR, care pot fi ajustate în urma procesului controlat de sinteză în regiunea dorită, în funcție de aplicație.[17]

Nanostructurile simple de tip sferă prezintă doar o singură bandă LSPR, care poate fi deplasată prin modificarea dimensiunii în regiunea 500-600 nm. Un caz asemănător îl prezintă nanocuburile având o singură bandă LSPR, însă răspunsul plasmonic este mai apropiat de regiunea de interes pentru terapia fototermică decât cel al nanosferelor. Prin modificarea numărului de vârfuri și a raportului dintre lungimile nanoparticulei anizotrope se oferă posibilitatea calibrării răspunsului plasmonic pe o plajă spectrală mai largă. Spre exemplu, nanobipiramidele înregistrează o bandă LSPR transversală în aceeași regiune a spectrului vizibil pentru nanosfere, iar cea de-a doua este banda LSPR longitudinală care se găsește în NIR.[17] După cum se observă în Figura 1.3, pozițiile benzilor se modifică în funcție de raportul dintre lungimile nanobipiramidelor, pentru creșterea raportului banda LSPR longitudinală se deplasează spre lungimi de undă mai mari din NIR, fapt confirmat în plus de imaginile TEM.[17]

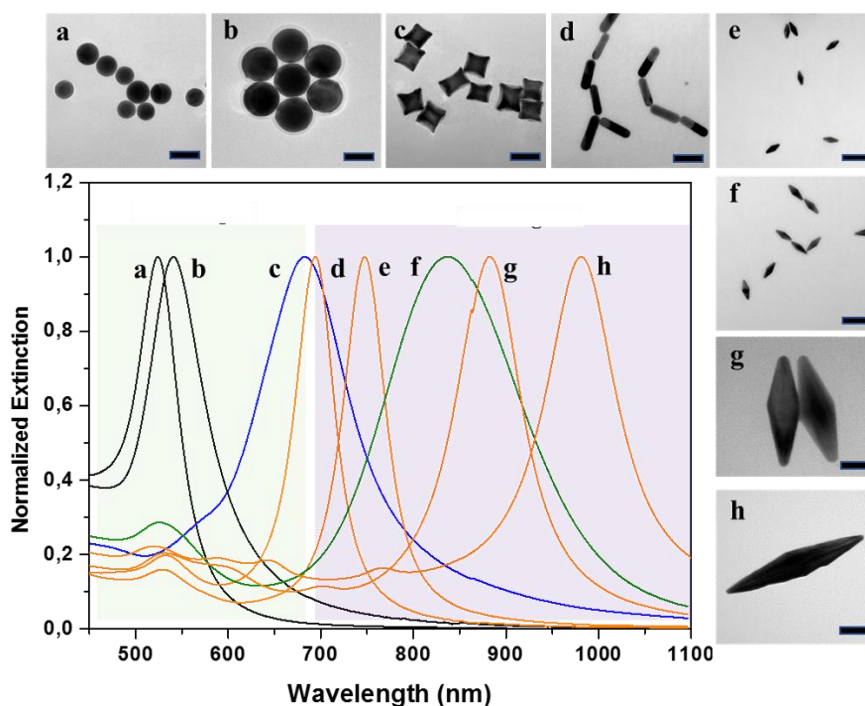


Figura 1.3. Pozițiile LSPR în funcție de forma și dimensiunile nanoparticulelor de aur și imaginile TEM[16]

Există două modalități prin care are loc dezexcitarea plasmonilor: radiativ și non-radiativ. În cazul dezexcitării radiative sunt emiși fotoni care au energia egală cu cea a radiației incidente și sunt cunoscuți după denumirea de împrăștierea Rayleigh, Mie sau împrăștiere rezonanței plasmonice de suprafață. Procesul non-radiativ se realizează prin recombinarea electronilor cu golurile la nivelul benzii de conducție (intraband) sau de pe nivelul benzii d în banda de conducție, proces care are loc între benzi (interband). Dezexcitarea electronilor într-un timp foarte rapid de ordinul picosecundelor, produce un schimb de energie cu rețeaua nanoparticulelor prin interacțiuni electron-fonon. Ca urmare vor avea loc interacțiuni fonon-fonon, iar rețeaua se va răci cedând căldură mediului înconjurător.[18] Cele două procese sunt ilustrate în Figura 1.4.

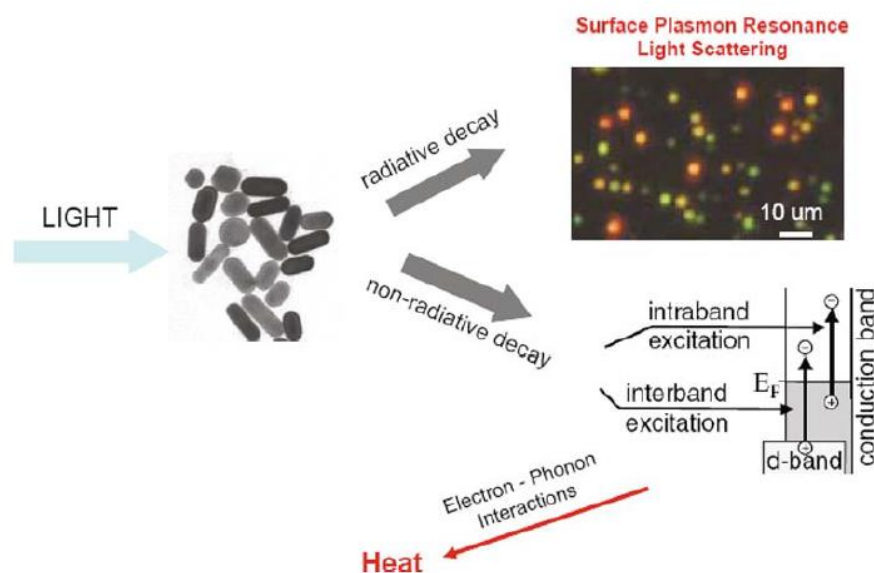


Figura 1.4. Modurile de dezexcitare ale nanoparticulelor de aur[18]

I.4.Terapia fototermică

Terapia fototermică constă într-o metodă minim invazivă de tratare a cancerului prin utilizarea de fotosensibilizatori și a unui laser care emite lumină în NIR. Fotosensibilizatorul este un compus chimic care prin absorbția luminii produce modificări la nivel structural și chimic pentru alți compuși.[19] În Figura 1.5 este reprezentat procesul de eliminare a tumorii în care s-a acumulat fotosensibilizatorul, iar prin creșterea temperaturii sub iradierea laser se produce apoptoza.

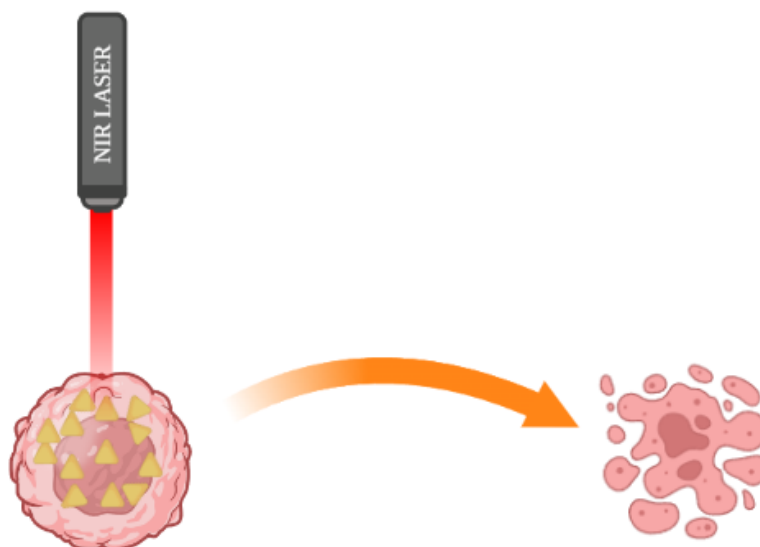


Figura 1.5. Reprezentare celulă canceroasă înainte și după terapia fototermică

Utilizarea căldurii pentru tratarea cancerului nu este o metodă recent descoperită. În hipertermia tradițională, tumoarea este încălzită la temperaturi peste cea fiziologică în jur de 40-45 °C, cu diverse aparate care produc radiație electromagnetică în domeniul microundelor, radio, ultrasunetelor.[17]

În comparație cu tratamentul hipertermic tradițional, terapia fototermică utilizează fotosensibilizatori la nivel local care sunt supuși unei radiații laser în domeniul NIR într-un timp scurt. Astfel tumoarea malignă este țintită cu precizie, iar țesutul sănătos are o expunere limitată la încălzire, prin urmare efectele negative din urma tratamentului sunt reduse.[17]

Nanoparticulele de aur sunt utilizate în terapia fototermică datorită absorbției ridicate pe care o prezintă în regiunea vizibilă și infraroșu apropiat în comparație cu cromoforii organici. Banda LSPR poate fi modificată, astfel încât să se găsească în fereastra biologică, regiune pentru care absorbția apei este scăzută, rezultând într-o absorbție minimă a țesutului biologic în intervalul lungimilor de undă 700-950 nm și 1000-1350 nm.[12]

Nanosferele de aur prezintă un dezavantaj pentru terapia fototermică, deoarece banda LSPR se află la 520 nm, în afara ferestrei biologice. Astfel, nanoparticulele anizotrope au devenit esențiale în PTT, datorită benzii LSPR care poate fi ajustată în regiunea NIR.

Pentru sintetizarea AuNPs cu răspuns plasmonic corespunzător care să combată eficient tumorile maligne în funcție de adâncimea la care se află în organism, este necesar să se cunoască dependența drumului parcurs de laser în funcție de lungimea de undă emisă. Laserii care emit în prima fereastră NIR pot penetra doar 2-3 cm din țesut, iar a doua fereastră oferă oportunitatea de a iradia tumorile în adâncime, laserul parcurgând până la 10 cm.[20] Acest lucru este explicat în Figura 1.6, sângele oxigenat și deoxigenat au o absorbție mai scăzută a luminii în NIR II.

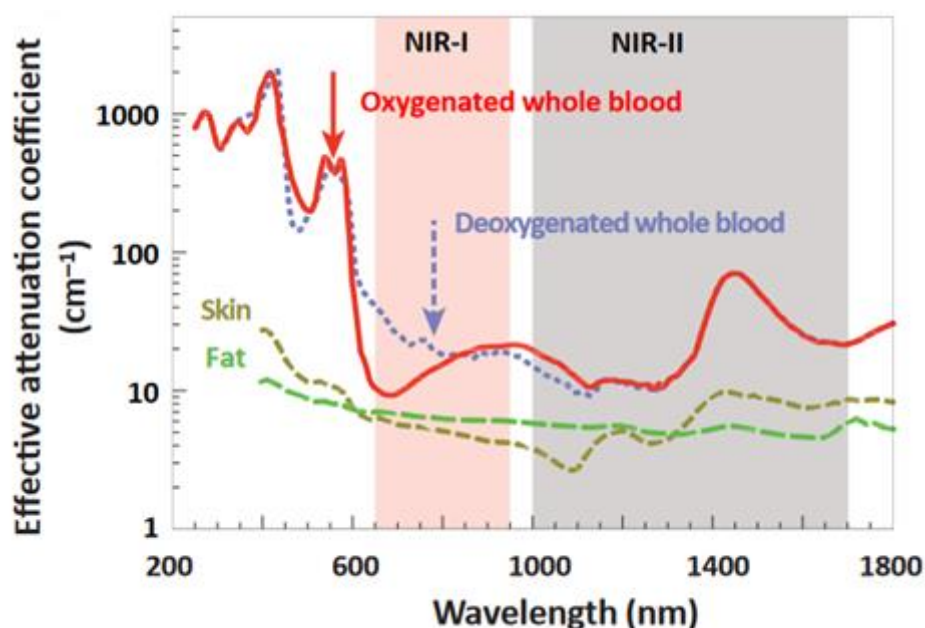


Figura 1.6. Spectrul de extincție pentru componentele principale din țesut [21]

În plus, AuNPs sintetizate pentru PTT trebuie să prezinte biocompatibilitate, posibilitatea de a fi conjugate cu alte molecule, toxicitate scăzută și dimensiuni optime pentru a nu fi depistate de sistemul imunitar. Pentru dimensiuni mici între 1,4-5 nm s-a determinat o creștere a acumulării AuNPs cu scăderea diametrului în rinichi, inimă și creier, totuși distribuția la nivelul sângelui fiind scăzută. În comparație, AuNPs cu diametrul peste 18 nm sunt menținute pentru o perioadă mai îndelungată în sânge, iar acumularea în ficat crește direct proporțional cu dimensiunile nanoparticulelor. AuNPs cu dimensiuni între 10-50 nm sunt răspândite în tot organismul, având posibilitatea de a traversa în sistemul circulator al encefalului.[22] Pentru a fi

menținute suficient timp pentru a ținti tumoarea, AuNPs pot fi conjugate cu anticorpi specifici tipului de cancer sau cu agenți care să diminueze interacțiunile cu sistemul imunitar.

În terapia fototermică, este necesar ca temperatura și puterea laserului să fie bine controlate pentru a nu produce necroza celulară, deoarece apar efecte nedorite de tip inflamator, care pot duce la creșterea unor noi tumori.[20] Din acest motiv, este favorizată inducerea apoptozei pentru a declanșa răspunsul sistemului imunitar, care va elimina tumoarea prin fagocitoză.[20]

Un dezavantaj pe care îl prezintă PTT este imposibilitatea tratării metastazelor. Pentru ca tratamentul să fie efectuat cu succes, este nevoie de o combinație de terapii împreună cu PTT, ca de exemplu radioterapia, chimioterapia și modificarea expresiei genelor.[20]

I.5.Nanoparticule de aur utilizate în terapia fototermică

Un factor important în terapia fototermică este dimensiunea nanoparticulelor, deoarece intervin efectele biologice ca de exemplu filtrarea, penetrabilitatea în tumori, iar pe plan optic sunt implicate fenomenele de absorbție și împrăștiere a luminii. Pentru dimensiuni mari, comparabile ale AuNPs cu lungimea de undă a luminii are loc împrăștierea, astfel fiind utile în imagistica PTT. Pe de altă parte, AuNPs de dimensiuni mici au o absorbție mai bună, ca urmare au o eficiență termică ridicată și pot fi folosite în PTT.[23]

Datorită proprietăților de generare a căldurii, au avut loc mai multe studii pe AuNPs de diferite forme, pentru a determina care structură are performanțele PTT cele mai ridicate.

Nanoshell au dimensiuni în jurul valorii de 100 nm, sunt formate dintr-un miez de siliciu și un înveliș de aur cu pereți de grosime între 5 și 20 nm (Figura 1.7). Răspunsul plasmonic este dependent de electronii care se găsesc pe învelișul exterior și cel interior. Cu cât distanța dintre învelișuri este mai mică, plasmonii prezintă un cuplaj mai puternic formând astfel noi benzi plasmonice. Pe lângă utilizarea în PTT, aceste nanoparticule sunt capabile să livreze medicamente țintit.[23] Banda LSPR poate să varieze și în funcție de modul în care au fost sintetizate nanoshell-urile.

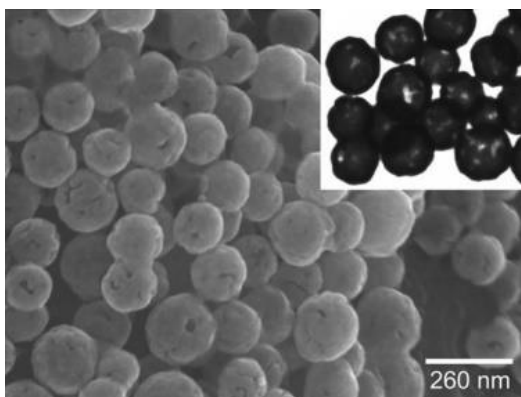


Figura 1.7. Imagine STEM a nanoshell de aur[24]

Nanocage sunt formate prin reacție de înlocuire galvanică a argintului cu săruri de aur, acestea devenind goale în interior (Figura 1.8). Banda plasmonică se modifică prin ajustarea grosimii pereților sau în funcție de cantitatea de HAuCl_4 , spectrul de extincție variind de la 400 nm la 900 nm prin creșterea concentrației sărurilor.[25] Sunt de asemenea utilizate în livrarea medicamentelor, deoarece nu prezintă nicio reacție cu produsul livrat. Dimensiunile pot varia de la 40 la 60 nm.[23]

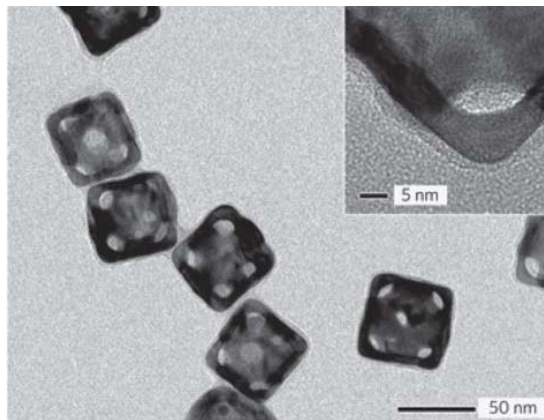


Figura 1.8. Imagine TEM a nanocage de aur[26]

Nanostelele prezintă o structură complexă, datorită numărului de vârfuri care se formează pe mai multe direcții (Figura 1.9). Una dintre sinteze a fost creată de Pandian et al., în care seed-urile de aur sunt acoperite de polivinilpirolidonă, fiind mai apoi amestecate în etanol, astfel formând structura de stea. Prin mărirea dimensiunilor seed-urilor, banda LSPR are o deplasare de la 600 nm spre 900 nm. Dimensiunile nanoparticulei variază de la 40 spre 200 nm, iar multitudinea de vârfuri conferă o platformă extinsă pentru bioconjugare. Cu privire la

citotoxicitate, experimentele *in vivo* au arătat chiar și pentru doze mari, aceste nanoparticule nu sunt toxice.[23]

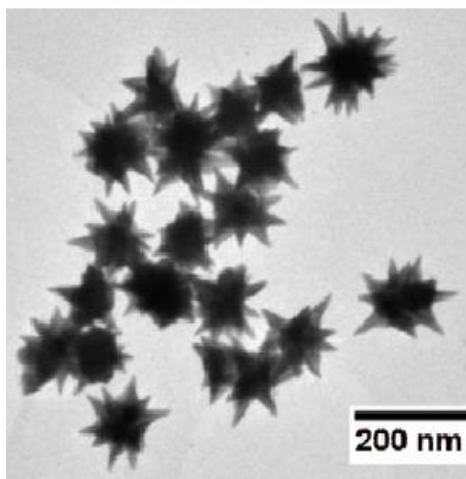


Figura 1.9. Imagine TEM pentru nanostele de aur[27]

Nanotriunghiurile de aur se pot sintetiza în mod asemănător prin metoda studiată de Turkevich, reducând ionii de acid tetracloroauric prin adăugarea citratului de sodiu în timpul fierberii (Figura 1.10).[28] Benzile plasmonice longitudinale variază de la 600-900 nm în funcție de temperatura la care au fost sintetizate. O altă metodă se bazează pe biosinteza folosind gelatină îndeplinind funcția de agent reducător și stabilizator, metodă pe care o voi detalia în cadrul prezentei licențe.

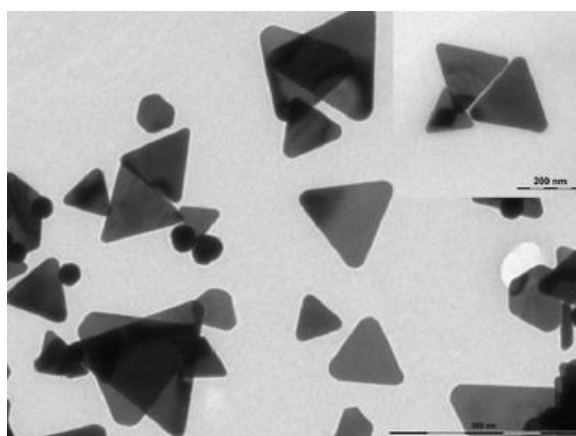


Figura 1.10. Imagine TEM reprezentativă pentru nanotriunghiurile de aur[29]

Capitolul II: Metodă experimentală

II.1. Sinteza nanotriunghiurilor de aur

Nanotriunghiurile de aur (AuNTs) au fost sintetizate cu ajutorul biopolimerului gelatină de concentrație stoc 10%, având rolul de a fi atât agent reducător, cât și stabilizator pentru ionii de aur.[30] Studiile anterioare, efectuate în laboratorul în care mi-am desfășurat activitatea de cercetare în vederea realizării acestei lucrări de licență, au demonstrat că gelatina de concentrație peste 2% formează nanosfere cu o singură bandă de extincție în jurul valorii de 540 nm.[30] În acest context am fost interesată să variez concentrația de gelatină, pentru a monitoriza efectul acesteia în modularea formei nanoparticulelor de aur și implicit asupra răspunsului plasmonic generat de acestea. Ca urmare, cele trei probe investigate au fost sintetizate în gelatină de concentrație 0,95% AuNTs 690 nm, 0,85% AuNTs 780 nm și 0,75% AuNTs 890 nm.[31]

Având acest deziderat, primul pas a fost solubilizarea pudrei de gelatină în apă ultrapură, fiind agitată timp de 10 minute. Peste gelatina de diferite concentrații s-a adăugat acidul tetracloroauric HAuCl_4 de concentrație 3mM în raport de 1:1, soluția fiind încălzită la temperatura de 80° timp de 6 ore (Figura 2.1).[30]

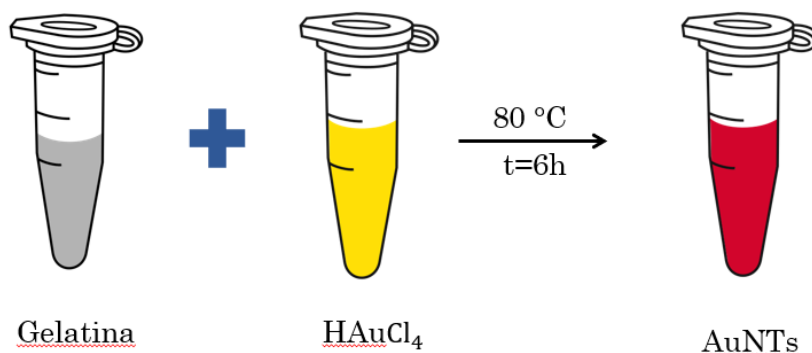


Figura 2.1 Ilustrare schematică a procesului de sinteză de nanotriunghiurilor de aur

Nanotriunghiurile de aur au fost centrifugate la 6000 de rotații pe minut, timp de 5 minute pentru a elimina gelatina nelegată de pe suprafața nanoparticulelor, fiind mai apoi resuspendate în apă, în vederea evaluării proprietăților termoplasmonice intrinseci generate de acestea.

II.2. Caracterizarea proprietăților optice ale nanotriunghiurilor de aur

Pentru a determina proprietățile nanotriunghiurilor de aur, acestea au fost investigate prin diferite tehnici spectroscopice: spectroscopia de absorbție UV-Vis-NIR, microscopia de scanare electronică SEM, împrăștierea dinamică a luminii DLS și potențial Zeta.

II.2.1. Spectroscopia de absorbție UV-Vis-NIR

Pentru început nanotriunghiurile de aur au fost caracterizate cu ajutorul spectroscopiei de absorbție UV-Vis-NIR. Spectroscopia de absorbție este o metodă de investigație a proprietăților optice ale moleculelor, datorită tranzițiilor electronice care au loc de pe un nivel de energie inferior pe unul superior, după excitarea electronică cu lumină din domeniile ultraviolet, vizibil și infraroșu apropiat. Această spectroscopie oferă informații legate de spectrul de extincție, care prezintă fenomenele de absorbție și împrăștiere a luminii, analizând intensitatea radiației incidente în comparație cu cea absorbită pentru diferite lungimi de undă.

Proprietățile optice ale nanotriunghiurilor de aur au fost investigate cu spectrometrul JASCO V-670 UV-Vis-NIR ilustrat în Figura 2.2, ce are o bandă de lățime 2 nm și o rezoluție spectrală de 1 nm. Măsurătorile au fost efectuate într-o cuvă de cuarț de 2 mm, iar solventul utilizat drept referință a fost apa ultrapură.



Figura 2.2 Spectrometru JASCO V-670 UV-Vis-NIR

Nanotriunghiurile au fost sintetizate pe o plajă spectrală vastă în domeniul vizibil și NIR. În această lucrare, am sintetizat nanotriunghiuri de aur cu răspuns plasmonic la 690 nm, 780 nm și 890 nm. În plus, toate cele 3 soluții coloidale conținând nanoparticulele de aur biosintetizate au fost diluate, astfel încât banda plasmonică din regiunea spectrală NIR să fie la aceeași valoare a densității optice pentru stabilirea unei evaluări riguroase ulterioare a proprietăților termoplasmonice intrinseci.

Figura 2.3 prezintă spectrele de extincție înregistrate pentru nanotriunghiurile de aur în comparație cu spectrul nanosferelor de aur (spectrul portocaliu). Așa cum este clar evidențiat în spectrul portocaliu, nanosferele de aur (AuNSs 534 nm) generează o singură bandă plasmonică în jurul valorii de 534 nm. În mod contrar, nanotriunghiurile de aur prezintă două benzi plasmonice: o bandă în domeniul vizibil în jurul valorii de 540 nm reprezentând oscilația transversală a electronilor liberi pentru AuNTs, care se suprapune de asemenea peste banda caracteristică a AuNSs și cea de-a doua bandă în domeniul infraroșu apropiat fiind asociată oscilației longitudinale, care se modifică prin variația concentrației de gelatină.[30] Denumirea probelor provine de la răspunsul plasmonic pe care îl generează în domeniul NIR: AuNTs 890 nm (spectrul verde), AuNTs 780 nm (spectrul mov) și AuNTs 690 nm (spectrul albastru).

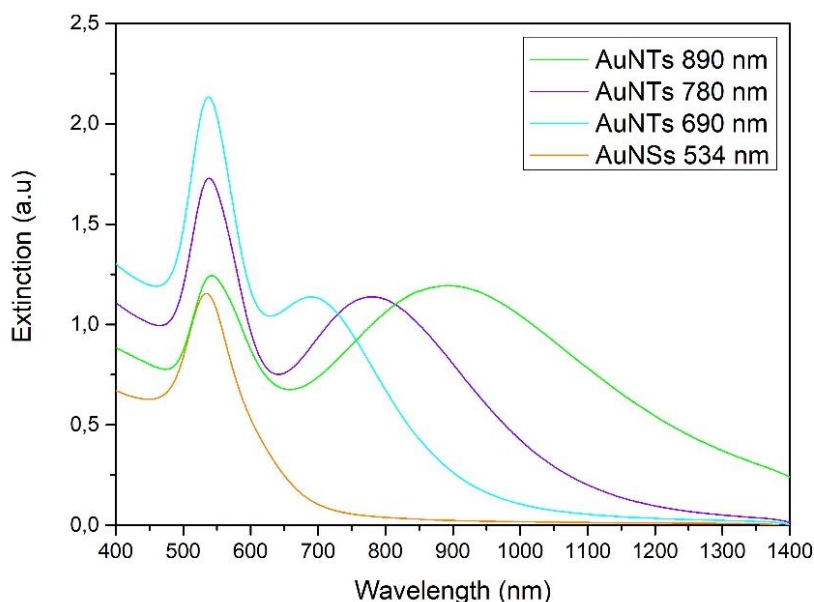


Figura 2.3. Spectrul de extincție UV-Vis-NIR al nanotriunghiurilor de aur în soluție apoasă sintetizate folosind diferite concentrații de gelatină

Se constată că dimensiunile nanotriunghiurilor sunt influențate de concentrația de gelatină. Pentru concentrații mici de gelatină, nanotriunghiurile prezintă dimensiuni relativ mari și răspunsul plasmonic este localizat în domeniul NIR, iar pentru concentrații mari de gelatină, nanotriunghiurile au dimensiuni mici și răspunsul plasmonic este deplasat spre domeniul ultraviolet.[30]

II.2.2. Microscopia de scanare electronică (SEM)

Nanotriunghiurile de aur au fost caracterizate morfologic prin microscopia de scanare electronică. SEM utilizează un fascicul de electroni cu energie între 1-30 keV, care scanează proba pe toate direcțiile, iar detectorul colectează electronii veniți de la obiectul studiat.

Măsurătorile SEM au fost realizate de către Dr. Adriana Vulpoi, cu scopul de a confirma succesul sintezei și determinarea formei și dimensiunilor nanotriunghiurilor de aur. În Figura 2.4 se confirmă dependența dintre mărimea AuNTs și poziția benzii LSPR, imaginile fiind achiziționate la scala de 500 nm. Deplasarea benzii de oscilație longitudinală este corelată cu scăderea dimensiunilor colțurilor nanotriunghiurilor de la 155 nm pentru AuNTs 890 nm la 95 nm pentru AuNTs 690 nm.[31] De asemenea, proba AuNTs 690 nm raportează un număr mai mare de nanosfere de aur față de restul probelor, datorită concentrației relativ mari de gelatină care constrânge extinderea în dimensiune a nanotriunghiurilor de aur.

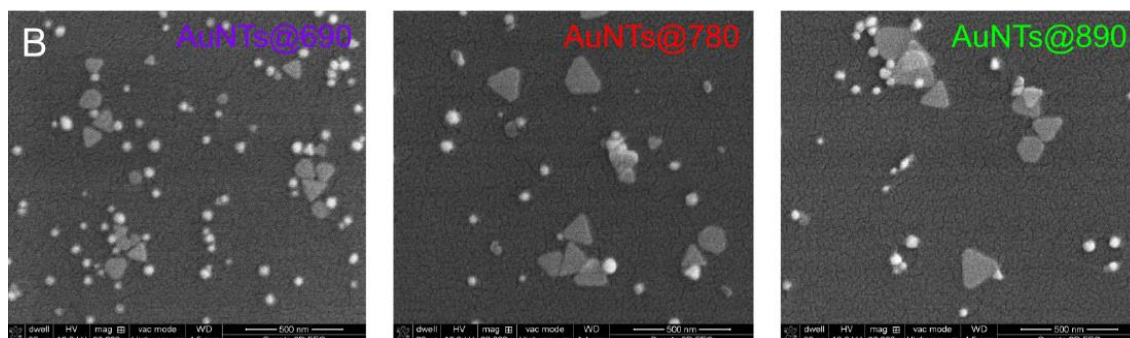


Figura 2.4. Imaginile SEM achiziționate pentru AuNTs 690 nm, AuNTs 780 nm și AuNTs 890 nm [31]

II.2.3. Împrăștierea dinamică a luminii (DLS)

Împrăștierea dinamică a luminii (eng. Dynamic light scattering-DLS), numită de asemenea spectroscopia de corelare a fotonilor, reprezintă un tip de spectroscopie care oferă informații legate de dimensiunile particulelor. DLS analizează distribuția dimensiunilor particulelor în funcție de fluctuația intensității luminii împrăștiate. Dimensiunile particulelor se aproximează cu volumul unei sfere, iar în mod indirect din ecuația Einstein-Stokes se determină raza sferei prin măsurarea coeficientului de difuzie.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

Pentru particule cu dimensiuni mai mari, difuzia și variația intensității de împrăștiere a luminii sunt lente, iar particulele mici se deplasează cu o viteză mare în mediul care le înconjoară și de asemenea fluctuația intensității este mare.

Dimensiunile nanotriunghiurilor de aur a fost măsurate cu aparatul Zetasizer Nano ZS 90 Malvern ilustrat în Figura 2.5.



Figura 2.5. Instrumentul Zetasizer Nano ZS 90 Malvern

Din spectrul ilustrat în Figura 2.6 se găsesc următoarele dimensiuni pentru nanotriunghiurile de aur: 102 nm pentru AuNTs 690 nm, 120 nm pentru AuNTs 780 nm și 150 nm pentru AuNTs 890 nm. Astfel, se confirmă succesul sintetizării nanotriunghiurilor de aur prin corespondența dintre creșterea dimensiunilor particulelor și răspunsul plasmonic pentru lungimi de undă mai mari conform literaturii.

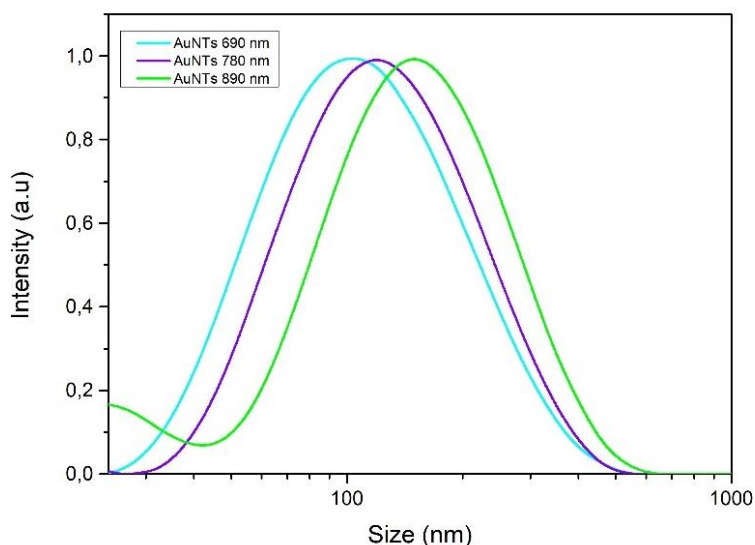


Figura 2.6. Spectrul DLS pentru nanotriunghiurile de aur

LSPR	690 nm	780 nm	890 nm
DLS	102 nm	120 nm	150 nm
PDI	0.609	0.603	0.493

Tabelul 2.1. Pozițiile LSPR, dimensiunile obținute prin DLS și indicele de polidispersitate pentru nanotriunghiurile de aur

II.2.4. Potențialul Zeta

Măsurarea potențialului Zeta ne indică stabilitatea nanotriunghiurilor sintetizate în timp, iar în acest sens am utilizat aparatul Zetasizer Nano ZS 90 Malvern.

Potențialul Zeta reprezintă o metodă de analizare a stabilității particulelor în timp prin determinarea potențialului electric dintre suprafața Stern și planul de alunecare/forfecare. Particulele prezintă un strat dublu, primul fiind stratul Stern unde există legătura cea mai puternică dintre coloid și ionii de pe suprafața acestuia, iar cel de-al doilea strat este numit stratul de alunecare care reprezintă ionii cu o legătură mai slabă cu particula, acestea fiind prezentate în Figura 2.7.

Pentru un potențial Zeta cu o valoare de 30 mV fie negativ sau pozitiv, particulele se resping rezultând în stabilitate soluției, iar pentru o valoare mică forțele electrostatice sunt de tip atractiv, astfel particulele vor forma agregate.

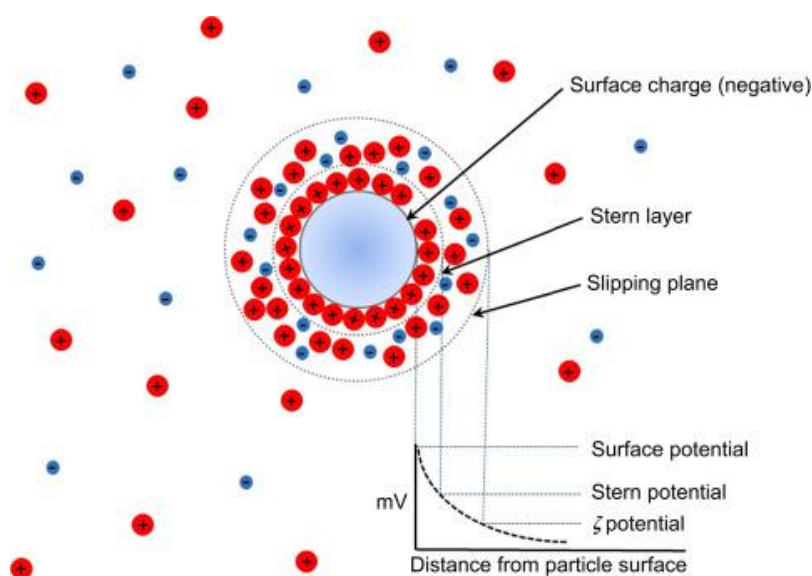


Figura 2.7. Ilustrarea potențial Zeta[32]

Potențialul Zeta (ζ) depinde de mobilitatea particulelor (μ) în solvent, vâscozitate (η), permitivitatea (ϵ_r) și pH-ul solventului.[33] Se aplică un câmp electric constant E , astfel particulele se vor mișca spre electrodul de semn contrar, iar pentru a determina viteza (v) se va folosi un laser pentru a calcula variația frecvenței undei după interacțiunea dintre particulă și lumină. Variația frecvenței de undă ($\Delta\nu$) este explicată de efectul Doppler, iar aceasta depinde de viteza coloidului, indicele de refracție al mediului, lungimea de undă a laserului și unghiul dintre

unda de lumină incidentă și cea împrăștiată.

$$\Delta v = \frac{v \sin(2\theta)}{\lambda}$$

$$\mu = \frac{v}{E}$$

$$\zeta = \frac{\mu \eta}{\epsilon_0 \epsilon_r}$$

Măsurătorile de Zeta potențial au fost efectuate asemanător măsurătorilor DLS pe aparatul ilustrat în Figura 2.4. Fiecare probă a fost măsurată de trei ori, astfel media potențialului Zeta este $20,23 \pm 0,31$ mV AuNTs 690 nm (Figura 2.8), $20,93 \pm 0,24$ mV AuNTs 780 nm (Figura 2.9) și $19,76 \pm 0,62$ mV AuNTs 890 nm (Figura 2.10), iar suprafața nanotriunghiurilor de aur este încărcată pozitiv.

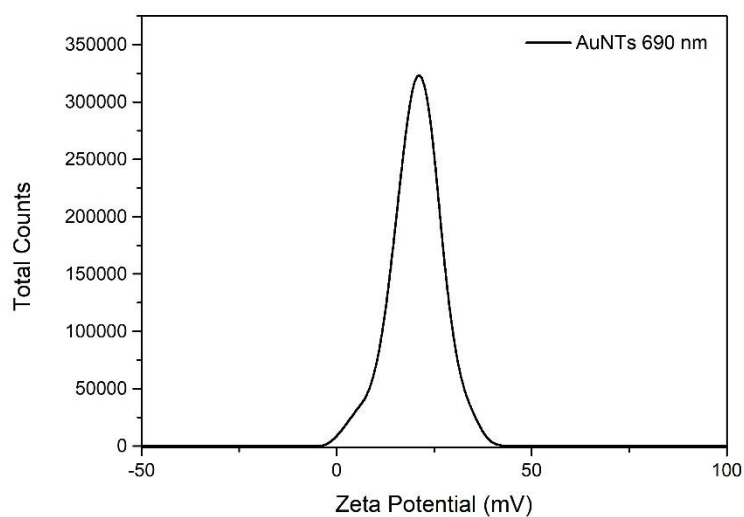


Figura 2.8. Potențialul Zeta pentru AuNTs 690 nm

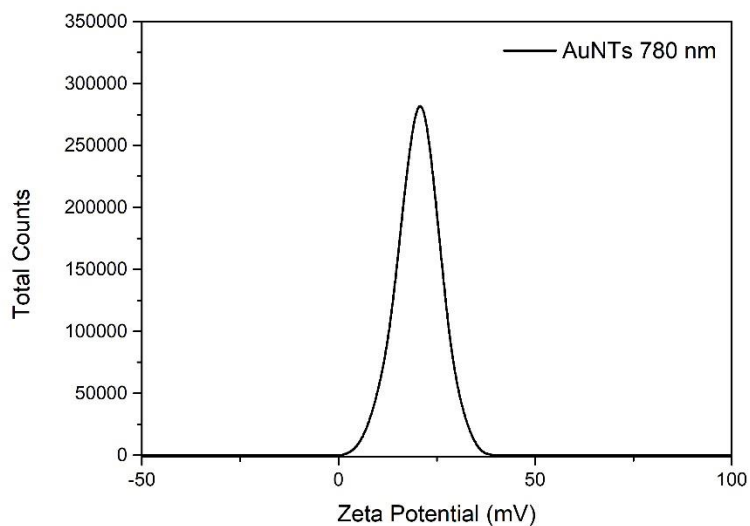


Figura 2.9. Potențialul Zeta pentru AuNTs 780 nm

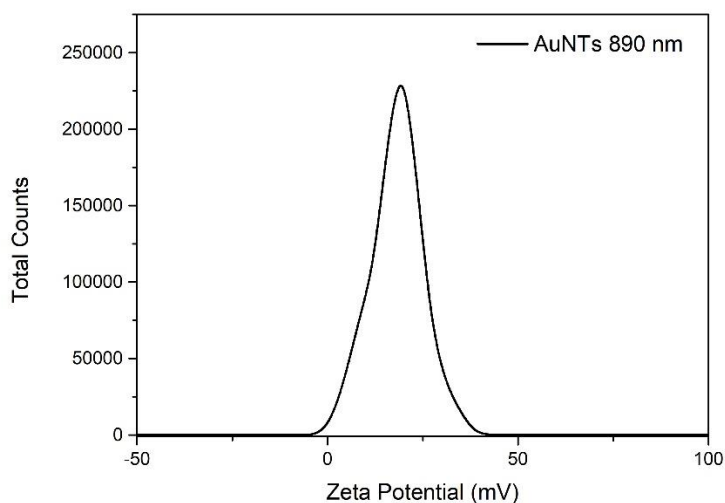


Figura 2.10. Potențialul Zeta pentru AuNTs 890 nm

LSPR	690 nm	780 nm	890 nm
Zeta Potential	20,23±0,31 mV	20,93±0,24 mV	19,76±0,62 mV

Tabelul 2.2. Corespondența dintre pozițiile benzilor plasmonice și valoarea potențialului Zeta

Capitolul III: Studiul proprietăților fototermice

În acest capitol, am fost interesată să evaluez capacitatea de generare a căldurii a nanotriunghiurilor de aur, în speță proprietățile termoplasmonice în soluție apoasă într-o primă etapă (Figura 3.1), iar ulterior integrate într-un mediu care imită proprietățile pielii numit fantomă (eng. phantom).

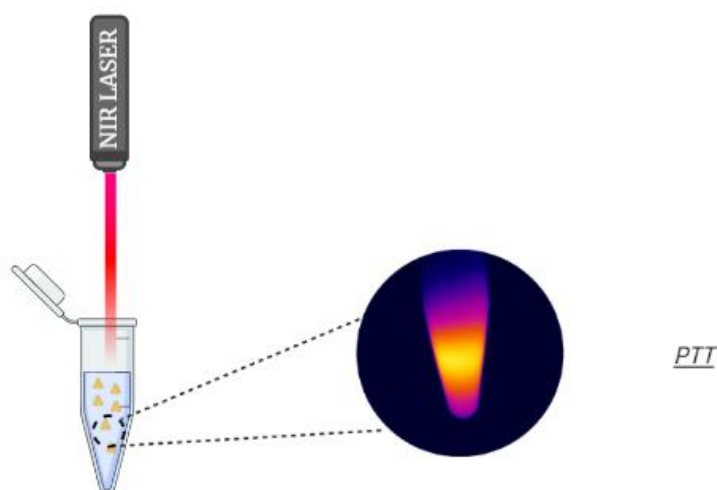


Figura 3.1. Ilustrare schematică a procesului fototermic al nanotriunghiurilor de aur

Cu acest scop, probele AuNTs 690 nm, AuNTs 780 nm și AuNTs 890 nm cu volumul de $V=250 \mu\text{l}$ au fost iradiate cu linia laser 785 nm timp de 15 minute direct într-un tub eppendorf (Figura 3.2), pentru a găsi candidatul ideal spre a fi transferat ulterior în terapia fototermică. Imaginile au fost colectate cu aparatul Optris PI 450 infrared camera și înregistrate cu programul Optris PI Connect. Temperatura inițială este temperatura camerei, iar ΔT reprezintă diferența de temperatură la un moment de timp t și temperatura ambianțială. S-a înregistrat distribuția de căldură a nanotriunghiurilor de aur și a nanosferelor (Figura 3.3), din care au fost extrase temperaturile la fiecare minut. Se observă în Figura 3.4, că proba de control (apa) nu generează căldură, iar încălzirea nanosferele de aur este de $3.87 \text{ }^\circ\text{C}$, fiind neglijabilă în comparație cu nanotriunghiurile de aur.

Încălzirea în timpul cel mai scurt o prezintă AuNTs 780 nm care are banda de extincție longitudinală în rezonanță cu laserul utilizat, ajungând la diferența de temperatura de $21,62 \text{ }^\circ\text{C}$.

În 15 minute, temperatura pentru AuNTs 690 nm crește la 18,57 °C, iar pentru AuNTs 890 nm la 17,21 °C. Probele AuNTs 690 nm și AuNTs 890 nm prezintă o performanță de încălzire apropiată, acestea aflându-se de asemenea în afara rezonanței laser.

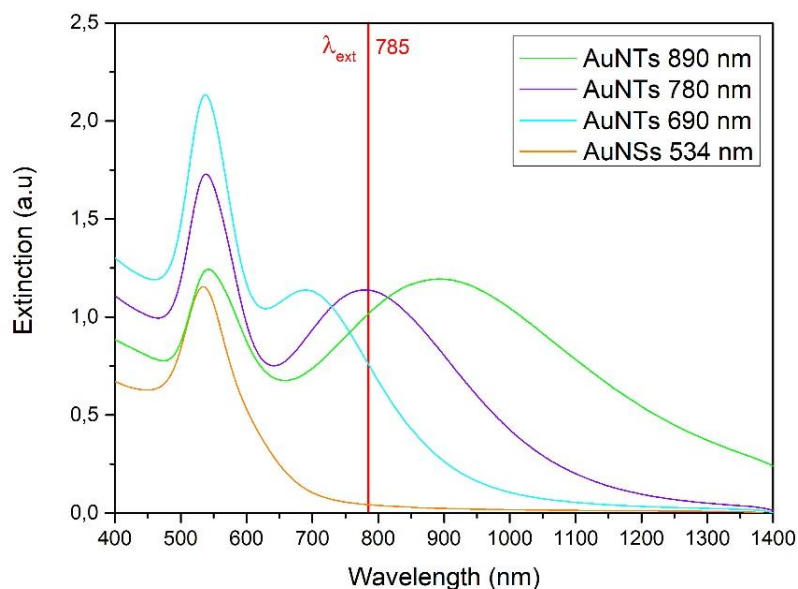


Figura 3.2. Spectrele de extincție ale nanotriunghiurilor de aur și linia laser 785 nm

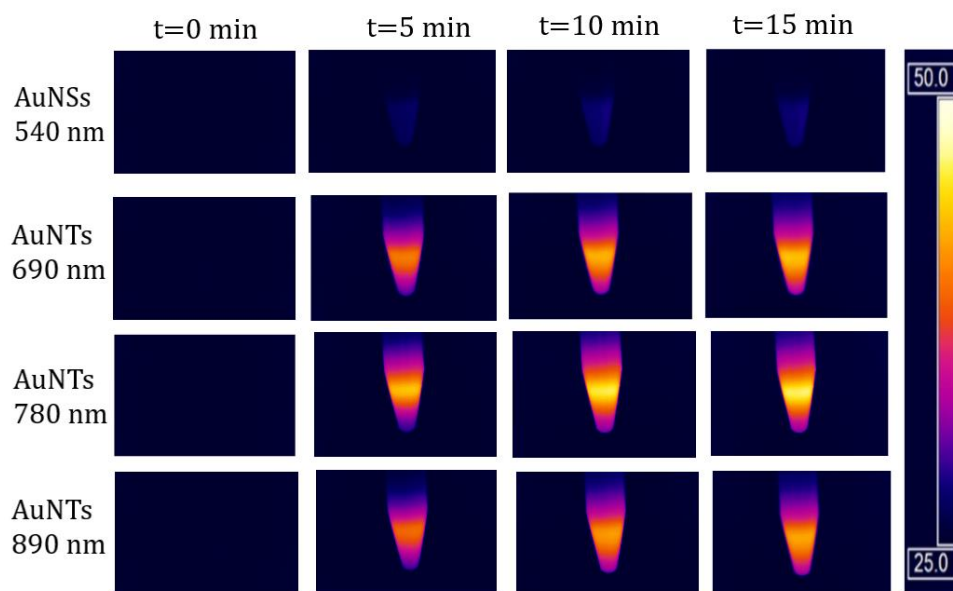


Figura 3.3. Harta termică reprezentând încălzirea timp de 15 minute a celor trei tipuri de nanotriunghiurilor de aur selectate (AuNTs 690 nm, AuNTs 780 nm, AuNTs 890 nm)

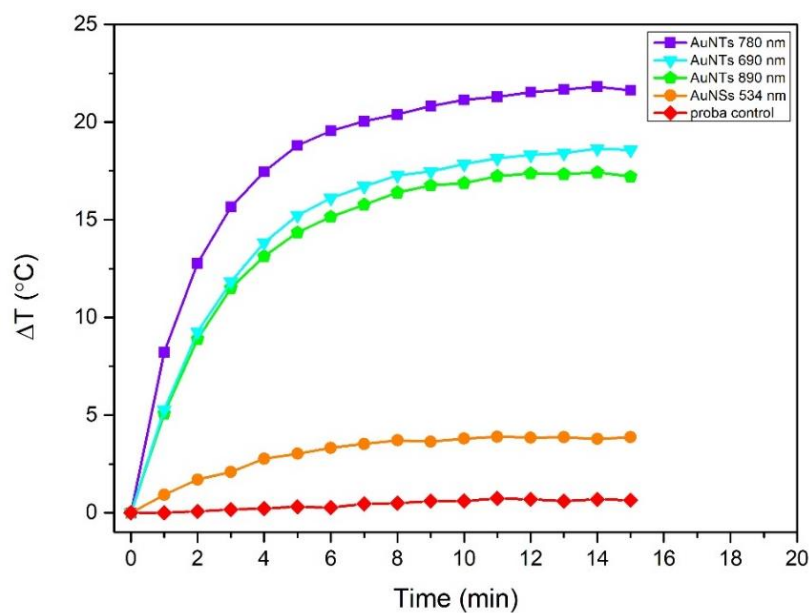


Figura 3.4. Evoluția în timp a temperaturii nanotriunghiurilor de aur sub iradiere cu laserul 785 nm

Mai departe, performanțele termice ale probei de AuNTs 780 nm au fost testate pentru diferite densități optice timp de 15 minute (Figura 3.5). Proba a fost diluată cu apă ultrapură în raport de 1:1 pentru a obține AuNTs 780 nm cu densitatea optică de 0,56, respectiv 1:3 pentru densitatea optică de 0,28. Variația de temperatură la care ajunge fiecare probă după 15 minute este: 21,62 °C AuNTs 780 nm OD=1,13; 21,12 °C AuNTs 780 nm OD=0,56 și 18,31 °C AuNTs 780 nm OD=0,28. Astfel se observă cum diferența de absorbanță nu prezintă o modificare pentru temperatura finală atinsă de probă, mai degrabă aceasta contribuie la viteza de variației a temperaturii, pentru un timp mai îndelungat AuNTs 780 nm OD=0,28 ar ajunge la aceeași valoare a temperaturii finale.

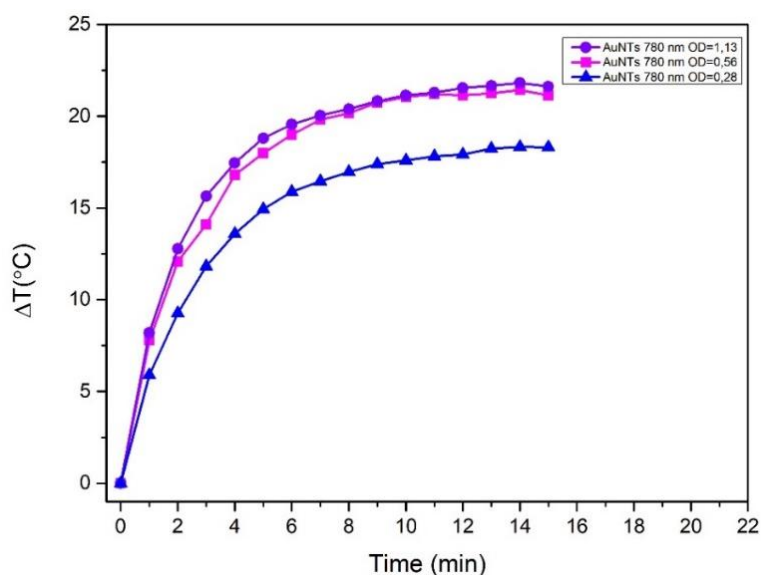


Figura 3.5. Evoluția în timp a temperaturii pentru AuNTs 780 nm pentru diferite absorbbanțe

Pentru a testa stabilitatea termică a AuNTs 780 nm, nanotriunghiurile de aur au fost supuse la 4 cicluri de iradiere de 15 minute și 15 minute de răcire pentru a ajunge la temperatura inițială. În Figura 3.6 sunt prezentate cele 4 cicluri cu următoarele creșteri de temperatură după 15 minute de iradiere pentru fiecare ciclu: 21,06°C, 21,41°C, 22,42°C și 23,36°C. Nanotriunghiurile de aur au o variație de maxim 1°C între fiecare ciclu, ca urmare acestea pot fi considerate stabile termic.

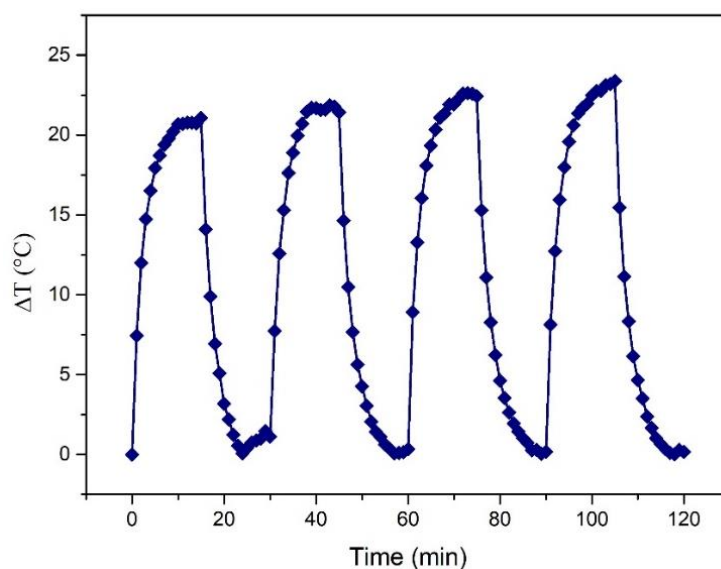


Figura 3.6. Stabilitatea termică a AuNTs 780 nm pentru 4 cicluri de iradiere laser 785 nm

Înainte de a fi integrate în fantome, nanotriunghiurile de aur au fost testate în condiții fiziologice simulate. Mai departe, am selectat proba AuNTs 780 nm pentru evaluarea stabilității în soluție salinică NaCl de concentrație 0.9% și la temperatura de 37°C, care mimează parametrii fiziologici. În Figura 3.7 este prezentat spectrul de extincție al AuNTs 780 nm înainte și după introducerea în soluție salinică. Astfel, din spectrul de extincție se constată că răspunsul plasmonic pentru AuNTs 780 nm sub aceste condiții nu se modifică de la poziția inițială, prin urmare am concluzionat că nanotriunghiurile de aur sunt stabile în mediul cu condiții fiziologice asemănătoare corpului uman.

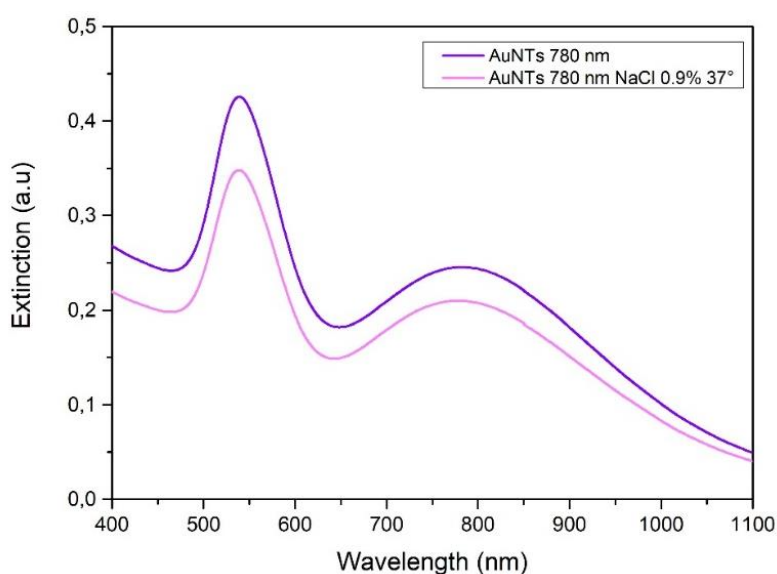


Figura 3.7. Spectrul de extincție AuNTs 780 nm înainte (spectrul mov) și după introducerea în soluție salinică (spectrul roz)

În etapa următoare, probele cu nanotriunghiuri de aur și nanosfere de aur au fost introduse în fantome pentru a simula încălzirea într-un mediu asemănător pielii.

Pentru a obține fantomele s-a utilizat 400 mg de agaroză solubilizată în 10 ml de apă ultrapură peste care a fost adăugat 1 ml de intralipid, soluția fiind amestecată până la solidificare.[31] Volumul de 125 μ l de nanotriunghiurile a fost adăugat în fantome într-un raport de 1:1. (Figura 3.9)

În Figura 3.8 este ilustrată temperatura la care ajung AuNTs introduse în fantome timp de 15 minute. Se constată că proba de control, în acest caz fantomele, nu prezintă încălzire sub

iradierea cu laserul 785 nm, iar AuNSs se încălzesc cu 4°C. Cea mai mare încălzire o prezintă după cum era de așteptat, nanotriunghiurile care sunt în rezonanță cu laserul, AuNTs 780 nm având o creștere a temperaturii de 27°C, cu aproximativ 5°C în plus față de cazul în care se află în soluția aposă. Temperatura pentru AuNTs 690 nm crește cu 22,33°C, iar pentru AuNTs 890 nm cu 20,18°C. Toate AuNTs în fantome prezintă o creștere a temperaturii față de cazul precedent, iar acest fapt este datorat izolării termice pe care o prezintă fantoma.

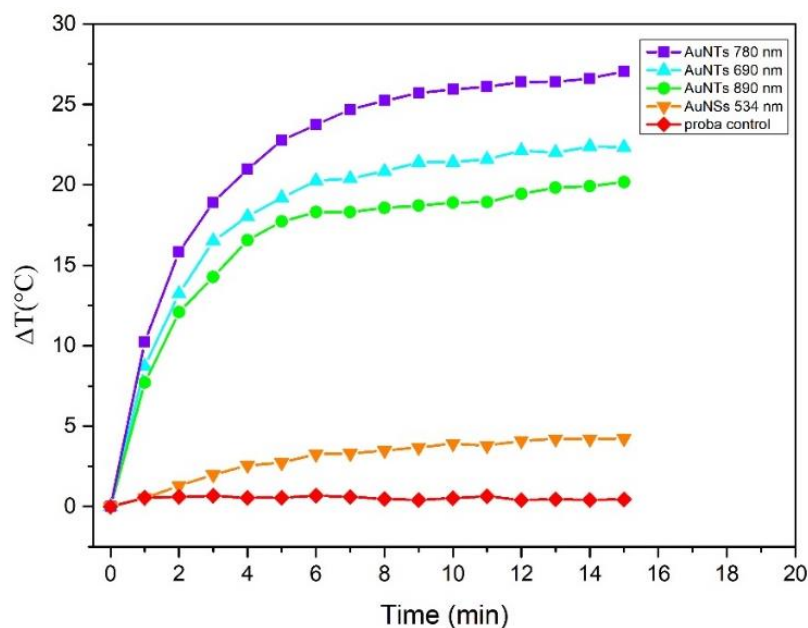


Figura 3.8. Evoluția în timp a temperaturii nanotriunghiurilor de aur introduse în fantome sub iradiere cu laserul 785 nm

În Figura 3.9 au fost înregistrate imaginile termice pentru AuNTs 780 nm în fantomă pentru a simula distribuția de încălzire în cazul tratării melanomului la suprafața pielii. Proba a fost iradiată timp de 10 minute, ajungând la o temperatură de 49°C peste care nu se mai dorește încălzirea, datorită efectelor de necroză care apar la 50°C și care produc pagube celulelor sănătoase.[31] De asemenea, au fost necesare 3 minute de iradiere, pentru ca nanotriunghiurile de aur să atingă 42°C pentru a determina apoptoză celulară pornind de la temperatura camerei. Astfel, iradierea nanotriunghiurilor de aur în corpul uman are loc pentru un timp scurt, având în vedere că temperatura de la care se pornește este de 37° în condiții normale.

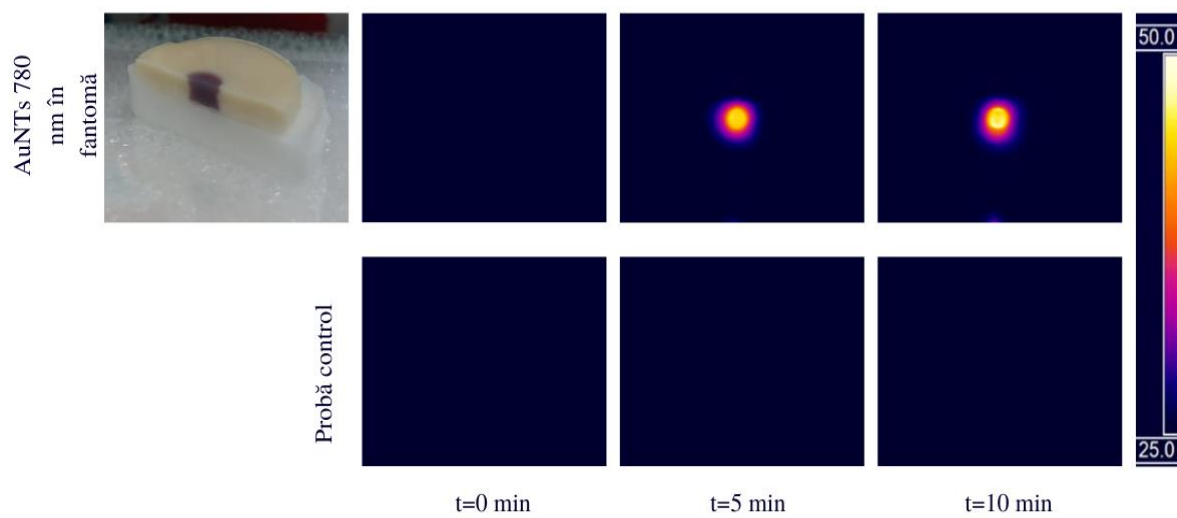


Figura 3.9. Harta termică pentru AuNTs 780 nm în fantomă timp de 10 minute

Concluzii finale și direcții de viitor

În această lucrare de licență, am sintetizat 3 probe diferite de nanotriunghiuri de aur cu răspuns plasmonic pe o plajă spectrală relativ largă, acelea fiind AuNTs 690 nm, AuNTs 780 nm și AuNTs 890 nm. Am studiat proprietățile optice ale acestora prin spectroscopie de absorbție, DLS și Zeta și structura morfologică prin SEM. Pentru a evalua proprietățile fototermice ale AuNTs în soluție apoasă, aceste au fost iradiate cu un laserul 785 nm cu scopul de a determina temperatura maximă la încălzire. De asemenea, a fost testată eficiența termică pentru diferite absorbante a unei probe, s-au efectuat iradieri repetate cu scopul de a determina stabilitatea termică și testarea în condiții fiziologice asemănătoare corpului uman, AuNTs trecând cu succes aceste evaluări. Mai apoi, AuNTs au fost introduse în fantome pentru a imita condițiile în interiorul țesutului, observând o încălzire a AuNTs 780 nm, care este în rezonanță cu laserul, de până la 27°C. În final, s-a simulat distribuția de căldură a AuNTs 780 nm în cazul înglobării în melanom, în 10 minute ajungând la 49°C, însă fiind necesare numai 3 minute de iradiere pentru a induce apoptoza.

Pentru viitor, mi-am propus să determin randamentul de conversie a luminii în căldură al nanotriunghiurilor de aur. În plus, doresc să le introduc în celule pentru a testa toxicitatea și să studiez eficiența PTT în celulele tumorale.

Bibliografie

- [1] H.-E. Schaefer, *Nanoscience: The Science of the Small in Physics, Engineering, Chemistry, Biology and Medicine*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [2] N. Kumar and S. Kumbhat, *Essentials in Nanoscience and Nanotechnology*. John Wiley & Sons, 2016.
- [3] K. P. Chong, “Nanoscience and engineering in mechanics and materials,” *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, vol. 65, no. 8, pp. 1501–1506, 2004
- [4] F. C. Adams and C. Barbante, “Nanoscience, nanotechnology and spectrometry,” *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, vol. 86, pp. 3–13, 2013
- [5] V. K. Varadan, A. S. Pillai, D. Mukherji, M. Dwivedi, and L. Chen, *Nanoscience And Nanotechnology In Engineering*. World Scientific Publishing Company, 2010.
- [6] P. Tiwari, K. Vig, V. Dennis, and S. Singh, “Functionalized Gold Nanoparticles and Their Biomedical Applications,” *Nanomaterials*, vol. 1, no. 1, pp. 31–63, 2011
- [7] M. S. Khan, G. D. Vishakante, and Siddaramaiah H, “Gold nanoparticles: A paradigm shift in biomedical applications,” *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 199–200, pp. 44–58, 2013
- [8] V. V. Mody, R. Siwale, A. Singh, and H. R. Mody, “Introduction to metallic nanoparticles,” *J Pharm Bioallied Sci*, vol. 2, no. 4, pp. 282–289, 2010
- [9] S. Eustis and M. A. El-Sayed, “Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 35, no. 3, pp. 209–217, 2006
- [10] V. Myroshnychenko *et al.*, “Modelling the optical response of gold nanoparticles,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, no. 9, p. 1792, 2008
- [11] S. H. Radwan and H. M. Azzazy, “Gold nanoparticles for molecular diagnostics,” *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 9, no. 5, pp. 511–524, 2009
- [12] V. Amendola, R. Pilot, M. Frascioni, O. M. Maragò, and M. A. Iatì, “Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review,” *J. Phys.: Condens. Matter*, vol. 29, no. 20, p. 203002, 2017
- [13] S. Peiris, J. McMurtrie, and H.-Y. Zhu, “Metal nanoparticle photocatalysts: emerging processes for green organic synthesis,” *Catal. Sci. Technol.*, vol. 6, no. 2, pp. 320–338, 2016

- [14] A. Moores and F. Goettmann, "The plasmon band in noble metal nanoparticles: an introduction to theory and applications," *New J. Chem.*, vol. 30, no. 8, pp. 1121–1132, Jul. 2006
- [15] J. Zhang, G. Kolhatkar, and A. Ruediger, "Localized surface plasmon resonance shift and its application in scanning near-field optical microscopy," *J. Mater. Chem. C*, vol. 9, no. 22, pp. 6960–6969, 2021
- [16] L. De Sio *et al.*, "Personalized Reusable Face Masks with Smart Nano-Assisted Destruction of Pathogens for COVID-19: A Visionary Road," *Chem. Eur. J.*, vol. 27, no. 20, pp. 6112–6130, 2021
- [17] N. S. Abadeer and C. J. Murphy, "Recent Progress in Cancer Thermal Therapy Using Gold Nanoparticles," *J. Phys. Chem. C*, vol. 120, no. 9, pp. 4691–4716, 2016
- [18] X. Huang, I. H. El-Sayed, and M. A. El-Sayed, "Applications of Gold Nanorods for Cancer Imaging and Photothermal Therapy," in *Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols*, S. R. Grobmyer and B. M. Moudgil, Eds., in *Methods in Molecular Biology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2010, pp. 343–357.
- [19] K. Berg *et al.*, "Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications," *J Microsc*, vol. 218, no. 2, pp. 133–147, 2005
- [20] R. S. Riley and E. S. Day, "Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment," *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, vol. 9, no. 4, 2017
- [21] J.-B. Li, H.-W. Liu, T. Fu, R. Wang, X.-B. Zhang, and W. Tan, "Recent Progress in Small-Molecule Near-IR Probes for Bioimaging," *Trends in Chemistry*, vol. 1, no. 2, pp. 224–234, 2019
- [22] J. P. M. Almeida, A. L. Chen, A. Foster, and R. Drezek, "In vivo biodistribution of nanoparticles," *Nanomedicine*, vol. 6, no. 5, pp. 815–835, 2011
- [23] W. Yang, H. Liang, S. Ma, D. Wang, and J. Huang, "Gold nanoparticle based photothermal therapy: Development and application for effective cancer treatment," *Sustainable Materials and Technologies*, vol. 22, p. e00109, 2019
- [24] M. J. García-Soto and O. González-Ortega, "Synthesis of silica-core gold nanoshells and some modifications/variations," *Gold Bull*, vol. 49, no. 3–4, pp. 111–131, 2016
- [25] J. Y. Chen *et al.*, "Gold nanocages: Engineering their structure for biomedical applications," *Adv. Mater.*, vol. 17, no. 18, pp. 2255–2261, 2005

- [26] Y. Huang, S. He, W. Cao, K. Cai, and X.-J. Liang, "Biomedical nanomaterials for imaging-guided cancer therapy," *Nanoscale*, vol. 4, no. 20, p. 6135, 2012
- [27] J. R. G. Navarro *et al.*, "Synthesis of PEGylated gold nanostars and bipyramids for intracellular uptake," *Nanotechnology*, vol. 23, no. 46, p. 465602, 2012
- [28] S. S. Shankar, S. Bhargava, and M. Sastry, "Synthesis of Gold Nanospheres and Nanotriangles by the Turkevich Approach," *J. Nanosci. Nanotech.*, vol. 5, no. 10, pp. 1721–1727, 2005
- [29] A. Rai, A. Singh, A. Ahmad, and M. Sastry, "Role of Halide Ions and Temperature on the Morphology of Biologically Synthesized Gold Nanotriangles," *Langmuir*, vol. 22, no. 2, pp. 736–741, 2006
- [30] S. Suarasan, M. Focsan, O. Soritau, D. Maniu, and S. Astilean, "One-pot, green synthesis of gold nanoparticles by gelatin and investigation of their biological effects on Osteoblast cells," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 132, pp. 122–131, 2015
- [31] S. Suarasan, A. Campu, A. Vulpoi, M. Banciu, and S. Astilean, "Assessing the Efficiency of Triangular Gold Nanoparticles as NIR Photothermal Agents In Vitro and Melanoma Tumor Model," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 22, Art. no. 22, 2022
- [32] K. Pate and P. Safier, "12 - Chemical metrology methods for CMP quality," in *Advances in Chemical Mechanical Planarization (CMP)*, S. Babu, Ed., Woodhead Publishing, 2016, pp. 299–325.
- [33] S. Sudo, T. Ohtomo, and K. Otsuka, "Easy measurement and analysis method of zeta potential and electrophoretic mobility of water-dispersed colloidal particles by using a self-mixing solid-state laser," *Journal of Applied Physics*, vol. 114, no. 6, p. 063106, 2013

Declarație pe proprie răspundere

Subsemnata, Oana Alexandra Răducu, declar că Lucrarea de licență pe care o voi prezenta în cadrul examenului de finalizare a studiilor la Facultatea de Fizică, din cadrul Universității Babeș-Bolyai, în sesiunea de vară 2023, sub îndrumarea CS I Dr. Monica Focșan, reprezintă o operă personală. Menționez că nu am plagiat o altă lucrare publicată, prezentată și nu am ascuns nici o altă sursă bibliografică sau fișier electronic pe care să le fi folosit la redactarea lucrării.

Data

20.6.2023

Nume

Oana Alexandra Răducu

Semnătură

