



Calentamiento de nanopartículas de oro inducido por excitación fotónica y multifotónica

Gutierrez-Cruz, Flonth Viena; Ancira-Cortez, Alejandra; Camacho-López, Miguel Ángel; Isaac-Olivé, Keila; Jiménez-Mancilla, Nallely

Calentamiento de nanopartículas de oro inducido por excitación fotónica y multifotónica

CIENCIA *ergo-sum*, vol. 30, núm. 2, julio-octubre 2023 | e199

Ciencias de la Salud Humana

Universidad Autónoma del Estado de México, México

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.



Gutierrez-Cruz, F. V., Ancira-Cortez, A., Camacho-López, M. Á., Isaac-Olivé, K. y Jiménez-Mancilla, N. (2023). Calentamiento de nanopartículas de oro inducido por excitación fotónica y multifotónica. *CIENCIA ergo-sum*, 30(2). <http://doi.org/10.30878/ces.v30n2a6>

Calentamiento de nanopartículas de oro inducido por excitación fotónica y multifotónica

Heating of gold nanoparticles induced by photon and multiphoton excitation

Flonthe Viena Gutierrez-Cruz

Universidad Autónoma del Estado de México, México

vienagc@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0003-4515-6458>

Alejandra Ancira-Cortez

Universidad Autónoma del Estado de México, México

aancira2@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-8772-1078>

Miguel Ángel Camacho-López

Universidad Autónoma del Estado de México, México

macamachol@uaemex.mx

 <http://orcid.org/0000-0002-3093-3560>

Keila Isaac-Olivé

Universidad Autónoma del Estado de México, México

kisaaco@uaemex.mx

 <http://orcid.org/0000-0003-4388-3811>

Nallely Jiménez-Mancilla*

Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México

nallely_jimenez@yahoo.com.mx

 <http://orcid.org/0000-0001-9480-4621>

Recepción: 26 de enero de 2021

Aprobación: 17 de noviembre de 2021

RESUMEN

Se evalúa la temperatura generada por nanopartículas de oro (AuNPs) al ser irradiadas con luz láser para su utilidad en terapia fototérmica plasmónica fotónica o multifotónica. Las AuNPs fueron sintetizadas por el método de Turkevitch y caracterizadas por técnicas espectroscópicas. La irradiación se realiza con un láser Nd:YAG, a longitudes de onda de 532 y 1 064 nm, frecuencias de repetición 5, 10 y 15 Hz durante 210 s. La temperatura fue medida con un termopar tipo K acoplado a una tarjeta Arduino UNO®. Las AuNPs muestran tamaños de 20.7 + 0.2 nm, forma esférica y un máximo de absorción UV-Vis en 520.16 + 0.93 nm. La irradiación a 1 064 nm exhibe mayor incremento de temperatura en 3.4, 1.9, y 1.2 veces más que a 532 nm a las respectivas frecuencias.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de oro, excitación fotónica, excitación multifotónica.

ABSTRACT

Temperature generated by AuNPs when irradiated with laser, was evaluated to determine their usefulness in photonic plasmonic photo-thermal therapy or multiphotonic plasmonic photothermal therapy respectively. AuNPs were synthesized by the Turkevitch method and characterized by spectroscopic techniques. The AuNPs were irradiated by a Nd:YAG laser for 210 s, with 532 and 1 064 nm wavelength at 5, 10 and 15 Hz pulse repetition rate frequency. Temperature recording was carried out every second by a type-K thermocouple bounded to an Arduino UNO® card. AuNPs showed spherical shape, size of 20.7 + 0.2 nm and a maximum absorption peak of 520.16 + 0.93 nm. Irradiation at 1 064 nm exhibits higher temperature increase by 3.4, 1.9, and 1.2 times more than at 532 nm at the respective frequencies.

KEYWORDS: gold nanoparticles, photonic excitation, multiphotonic excitation.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

nallely_jimenez@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

El calentamiento de nanopartículas de oro (AuNPs), inducido por excitación fotónica, es la base de la terapia fototérmica plasmónica, la cual utiliza el calor generado por las AuNPs cuando son irradiadas por luz láser para producir ablación térmica a nivel celular (Liu *et al.*, 2018; Ma *et al.*, 2019; Sivasubramanian *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019).

Cuando las AuNPs son expuestas a la luz láser experimentan un fenómeno conocido como *resonancia del plasmón de superficie* (RPS), donde los electrones libres de los átomos de oro se excitan a un estado de oscilación colectivo. Se produce entonces una separación de las cargas de los átomos superficiales que forma un dipolo eléctrico. Cuando los electrones en resonancia colectiva regresan a su estado base, lo hacen mediante la liberación de energía al medio en forma de una red caliente de electrones que, a su vez, transfieren su energía a una onda expansiva de calor conocida como fonón. La RPS le permite a las AuNPs absorber o dispersar parte de la luz incidente (Aioub *et al.*, 2018; Ali *et al.*, 2019; Panikkanvalappil *et al.*, 2017). Al respecto, la absorción se utiliza para conseguir imágenes ópticas de contraste de fase, fototérmica, fotoacústica y microscopía de campo oscuro, mientras que la dispersión induce la generación de calor. Estudios previos han reportado que la temperatura originada a escala nanométrica (en las inmediaciones de la nanopartícula) es cercana a los 800 °C, mientras que a escala microscópica el aumento de la temperatura es en el orden de unas pocas decenas de grados (Huang y El-Sayed, 2010).

El éxito para obtener imágenes o generación de calor con AuNPs depende sobre todo de su forma y tamaño, características que tienen una relación directa con el método de síntesis. En tal sentido, cabe mencionar que *nanopartícula* es aquella estructura con un tamaño entre 1-100 nm en alguna de sus dimensiones. Entre los métodos para la síntesis de AuNPs se encuentra la síntesis por reducción de Au (III) con surfactantes, la síntesis asistida por microondas, la síntesis sonoquímica y la síntesis por ablación láser. Al respecto, el método más usado es la reducción con citrato de sodio al permitir que se obtengan nanopartículas de 20 nm. En la actualidad es posible sintetizar AuNPs con diferentes geometrías y tamaños (cilindros, cubos, cajas, esferas, hilos, etc.), características que repercuten en sus propiedades ópticas. Por ejemplo, las nanopartículas esféricas presentan sólo una banda de RPS, en tanto que aquellas con morfología cilíndrica presentan dos bandas (una asociada a la resonancia longitudinal y la otra a la resonancia transversal). El tamaño y forma de las nanopartículas determinan la longitud de onda donde se experimenta la RPS (Riley y Day, 2017). Las bandas de RPS pueden ser monitoreadas por espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), mientras que la microscopía electrónica de transmisión (TEM) permite determinar su forma y tamaño.

Algunos autores han sugerido que nanopartículas de tamaño >40 nm dispersan mayor cantidad de luz; en cambio, los tamaños menores experimentan mayor absorción (Liu *et al.*, 2019). Ante esto, la gran limitante para la obtención de imágenes ópticas y/o inducción de generación de calor con AuNPs radica en el tamaño, porque determina la longitud de onda a la cual la nanopartícula experimente RPS. En lo que toca a las imágenes ópticas, se requiere que la longitud de onda de la radiación dispersa (λ) esté dentro del rango espectral del infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés), $\lambda = 700\text{-}1\ 000$ nm, ya que el tejido biológico es transparente para estas longitudes de onda debido a su baja absorción y dispersión, así como a su mínima autofluorescencia (Huh *et al.*, 2018). En el caso de la generación de calor se requieren longitudes de onda de absorción (λ) cercanas a 532 nm, longitud de onda que está dentro del rango espectral donde el tejido biológico es muy absorbente y dispersante, por lo cual se requiere otra estrategia para irradiar las nanopartículas de forma eficiente.

Una alternativa a la terapia fototérmica plasmónica (usando AuNPs) es la terapia fototérmica plasmónica multifotónica, en donde la RPS se induce por medio de la absorción simultánea de dos fotones infrarrojos de 1 064 nm, en lugar de uno a 532 nm, como lo es para la primera. De esta forma, se cumple con la energía (y longitud de onda) necesaria para inducir la RPS de las AuNPs embebidas en tejido biológico, pues la energía de un fotón de 532 nm es igual a la suma de las energías de dos fotones de 1 064 nm. La figura 1 muestra en un esquema el fenómeno de absorción multifotónica (Szepes y Tarczay, 1999; Paschotta, 2019).

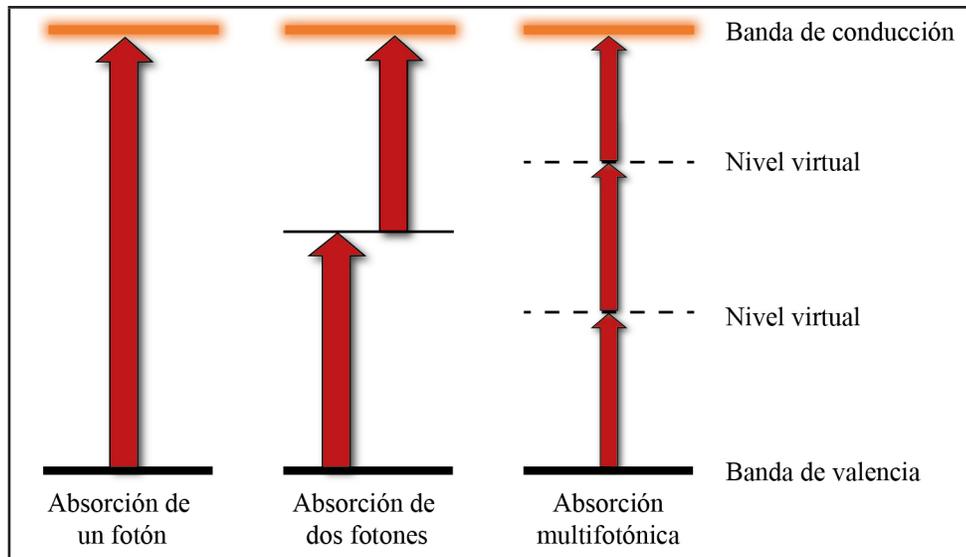


FIGURA 1
Esquema de absorción multifotónica

Fuente: elaboración propia.

La ventaja que ofrece la terapia fototérmica plasmónica multifotónica es que, al utilizar fotones de mayor longitud de onda, hay menor absorción por los componentes de los tejidos biológicos. El rango espectral donde la luz tiene máxima penetración en tejido se denomina *ventana óptica*. En esta ventana el tejido llega a ser parcialmente transparente a la luz visible e infrarroja, por lo que la misma presenta su máxima penetración. El tejido presenta dos ventanas ópticas, la primera es la NIR I que va de 650 a 850 nm (rango espectral definido entre la banda de absorción visible de la hemoglobina) y la segunda es la NIR II que va de 950 a 1 350 nm (que corresponde a las bandas de absorción de agua) (Golovynskiy *et al.*, 2018). Ambas ventanas pueden ser aprovechadas en terapia fototérmica plasmónica multifotónica para lograr una mayor penetración biológica.

Con base en este contexto, el objetivo de este artículo es evaluar el incremento de temperatura generado por nanopartículas de oro al ser irradiadas con luz láser de una longitud de onda de 532 nm, como método de terapia fototérmica plasmónica, y con una longitud de onda de 1 064 nm, como método de terapia fototérmica plasmónica multifotónica.

1. METODOLOGÍA

1. 1. Síntesis y caracterización de las nanopartículas de oro

Las AuNPs se sintetizaron por el método que reportó Turkevitch en 1951, mediante la reducción de ácido cloráurico (HAuCl_4) con citrato de sodio [$\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3$]. Todos los materiales utilizados se lavaron tres veces con agua regia ($3\text{HCl}:1\text{HNO}_3$), agua desionizada y agua grado inyectable. Después, se esterilizaron por calor seco con la finalidad de eliminar toda impureza de los materiales.

El primer paso consistió en calentar a ebullición 100 mL de una solución de citrato de sodio trihidratado 1.7 mM con agitación constante. En seguida, se adicionaron 0.87 mL de HAuCl_4 al 1% a la solución anterior; al momento de la adición del HAuCl_4 , se percibió un cambio de color de amarillo claro a rojo fuerte, lo que indicó la formación de las nanopartículas de oro; posterior a esto, la mezcla se retiró del calor. Por último, las nanopartículas se purificaron por diálisis, para lo cual se emplearon membranas de celulosa Spectra/Por Float-A-Lyzer G2 (100 kD) durante 24 horas en 0.5 L de agua grado inyectable, con dos cambios agua.

La solución de AuNPs resultante se caracterizó por espectroscopia UV-Vis para monitorear la banda de RPS asociada a la forma y tamaño que tienen y por TEM para evaluar su tamaño y morfología. Los espectros de absorción se

adquirieron en un espectrofotómetro UV-Vis marca PerkinElmer modelo Lambda Bio, donde se colocaron 1 000 μL de la solución en una celda de cuarzo de 1 cm con barridos en un rango de 400 a 700 nm. Los análisis se hicieron al instante de la síntesis y también a las 36 h posteriores con la finalidad de observar la estabilidad de las AuNPs sintetizadas.

Las micrografías se obtuvieron con un microscopio electrónico de transmisión marca JEOL JEM 2010 HT operado a 200 kV. Las muestras se prepararon colocando una gota de la solución de AuNPs en rejillas de cobre recubiertas con carbón. Los tamaños de partícula se cuantificaron gracias al programa ImageJ; en cuanto a esto, se contaron al menos 600 nanopartículas para determinar el diámetro promedio y la distribución de la muestra.

1. 2. Irradiación y monitoreo de la temperatura generada por las nanopartículas de oro

La irradiación de las muestras de AuNPs se realizó con un láser Nd:YAG de la marca Quantel®, modelo Q-smart 100, el cual cuenta con dos longitudes de onda disponibles: la fundamental de 1 064 nm y la del segundo armónico (532 nm). Provee una energía máxima de 108 mJ a 1 064 nm y de 49 mJ a 532 nm y una frecuencia de repetición variable de 1 a 20 Hz. Todas las muestras se irradiaron durante un tiempo de 210 s con ambas longitudes de onda a frecuencias de repetición de 5, 10 y 15 Hz. Este tiempo de irradiación (210 s) es el considerado en la terapia fototérmica plasmónica para entregar una densidad de energía acumulada de 233 J/cm². La densidad de energía total entregada (D_E) en cada una de las irradiaciones se calculó con la siguiente ecuación:

$$D_E = D_P * t \quad (1)$$

Donde: D_P es la densidad de potencia [mW/cm²] y t es el tiempo de irradiación [s].

La densidad de potencia [D_P], por su parte, se calculó mediante esta ecuación:

$$D_P = P_m/A \quad (2)$$

Donde: P_m es la potencia media del láser a la longitud de onda utilizada en el nivel máximo de energía, que se obtiene en mJ/s, y A es el área de irradiación en cm².

Para las irradiaciones se utilizó un mililitro de la muestra de AuNPs y un grupo control (*buffer* de fosfato, PBS por sus siglas en inglés) que se colocaron en un vial de vidrio con la finalidad de evitar la posible absorción de la energía del láser por el contenedor de la muestra. Cada irradiación, con sus respectivas variaciones de frecuencia de repetición del láser, se realizó por triplicado. El esquema estructural de la irradiación de las muestras se encuentra en la figura 2.

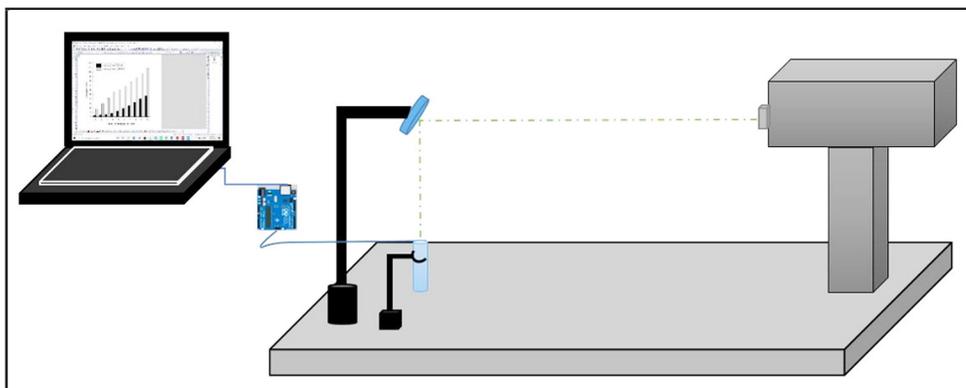


FIGURA 2

Arreglo experimental. Láser de Nd:YAG, cubeta de cuarzo con la muestra y el sistema de monitoreo de la temperatura

Fuente: elaboración propia.

En un inicio las muestras se encontraban a temperatura ambiente. Durante cada una de las irradiaciones, la temperatura se monitoreó con un termopar tipo K acoplado a una tarjeta Arduino UNO® (figura 2), codificada en Matlab para la medición de temperatura por segundo. El termopar fue sumergido en cada una de las muestras durante las irradiaciones.

Se realizaron las curvas de temperatura vs. tiempo para cada una de las variaciones de parámetros de irradiación con la finalidad de determinar las condiciones óptimas para llevar a cabo la terapia fototérmica plasmónica multifotónica.

2. RESULTADOS

2. 1. Síntesis y caracterización de las nanopartículas de oro

Con el método de Turkevich se realizó la síntesis de las AuNPs, donde el citrato, además de ser el agente reductor, también fungió como el agente estabilizante de la suspensión coloidal. La formación de las AuNPs se pudo observar tras el cambio de color de amarillo claro a rojo fuerte después de añadir la solución de HAuCl_4 a la de citrato, lo cual es indicativo de la correcta formación de las nanoestructuras.

La figura 3 ilustra los espectros de absorción UV-Vis de las AuNP inmediatamente después de ser sintetizadas, así como también los que se obtienen pasadas 36 h. Las bandas de absorción, correspondientes a la RSP se encuentran centradas a alrededor de los 520 nm, tanto para los espectros adquiridos inmediatamente después de la síntesis como para los espectros correspondientes a las 36 h.

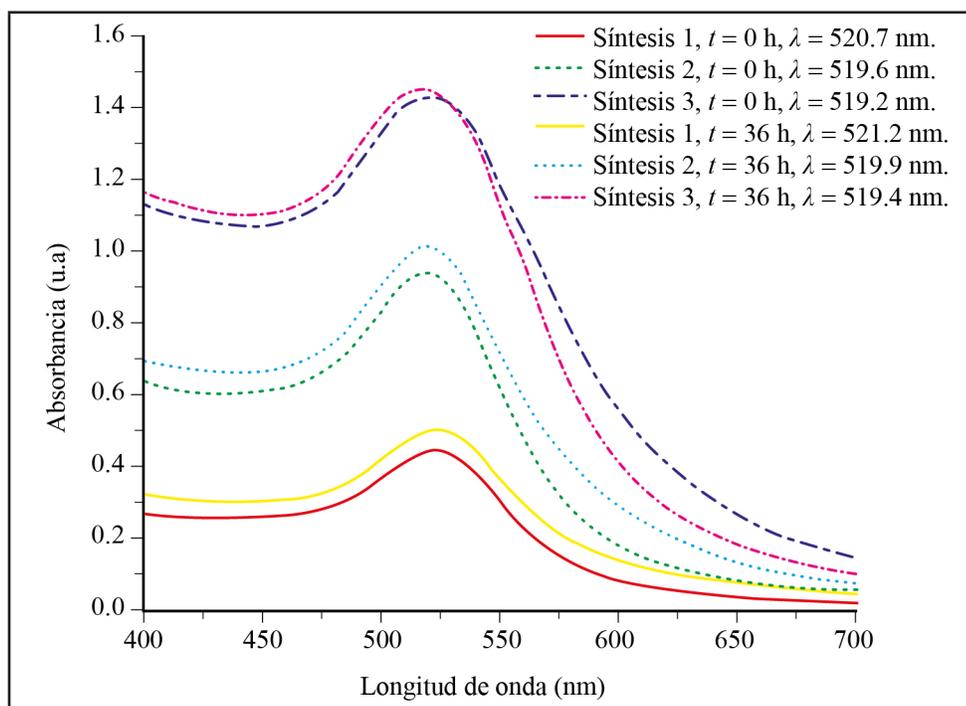


FIGURA 3

Espectros de absorción UV-Vis de nanopartículas de oro después de ser sintetizadas y después de 36 h

Fuente: elaboración propia.

La figura 4 presenta una micrografía TEM de las AuNPs sintetizadas, donde se observa que las nanopartículas obtenidas fueron de morfología esférica, así como también el histograma de frecuencias ($n = 600$) de las tres síntesis realizadas con el porcentaje de frecuencias correspondiente al diámetro de las nanopartículas. El diámetro promedio de las AuNPs sintetizadas fue de 20.7 ± 0.2 nm, obtenido a partir del ajuste de la función gaussiana del histograma.

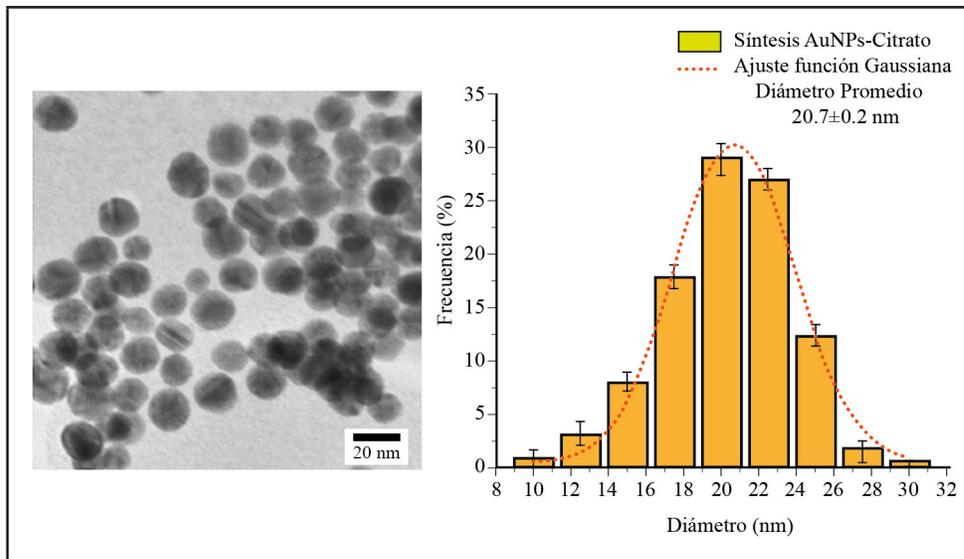


FIGURA 4

Micrografía obtenida de las AuNPs sintetizadas por microscopía electrónica de barrido e histograma de frecuencias por conteo de micrografías

Fuente: elaboración propia.

2. 2. Irradiación y monitoreo de la temperatura generada por las nanopartículas de oro

El cuadro 1 exhibe los parámetros de irradiación utilizados, así como también los cálculos empleados para obtener la energía total entregada (DE_m) en cada una de las irradiaciones. Como se puede observar la DE_m en la irradiación a 1 064 nm es el doble de la entregada a 532 nm, lo cual se debe a que en la emisión fundamental se tiene mayor número de fotones de longitud de onda de 1 064 nm en comparación con los fotones que se tienen a 532 nm; cabe recordar que la energía de un fotón es inversamente proporcional a su longitud de onda. Así, se podría pensar que la irradiación de 1 064 nm produciría el doble de la cantidad de calor; sin embargo, el calor depende de que en las AuNps se genere la RPS, lo cual sólo será posible si la frecuencia de irradiación es suficiente para producir absorción multifotónica.

Los resultados del incremento de temperatura alcanzados para la irradiación a 532 nm y 1 064 nm con sus correspondientes variaciones en la frecuencia de repetición de láser se muestran en las figuras 5 y 6.

Como se aprecia, la velocidad del incremento de temperatura es mayor en la irradiación de las AuNPs a 1 064 nm para cada una de sus frecuencias, aunque también lo es para las muestras control, lo que implicaría un incremento en los tejidos que no poseen AuNPs y causar su destrucción térmica. Para poder afirmar o refutar lo anterior, sería necesario realizar pruebas *in vivo* con la finalidad de observar los cambios histopatológicos del tejido a profundidad. En la figura 7 se encuentra la comparación del incremento total de temperatura para cada una de las irradiaciones con sus respectivas variaciones de frecuencia.

El incremento total de temperatura en la irradiación de AuNPs a 1 064 nm, con las frecuencias de repetición del láser de 5, 10 y 15 Hz, fue 3.4, 1.9 y 1.2 veces mayor, respectivamente, en comparación con el obtenido a 532 nm. Los resultados arrojan que la irradiación con dicha longitud de onda produce RPS, ya que la temperatura en las muestras con AuNPs es mayor a las de control, además de que la irradiación a 1 064 nm penetra más en el tejido siendo más adecuada en aplicaciones *in vivo*, ya que se encuentra dentro de la ventana óptica del tejido.

CUADRO 1

Parámetros de irradiación utilizados para la obtención de energía total entregada

Longitud (nm)	532	1 064
Energía (mJ)	49	108
Potencia media ($P_m = P_1 * \text{Frecuencia}$)		
Frecuencia (Hz)	Pm (mJ/s)	
5	245	540
10	490	1080
15	735	1620
Área a irradiar 0.5026 cm ²		
Densidad de potencia ($DP_m = P_m/\text{Área}$)		
Frecuencia (Hz)	DP _m (W/cm ²)	
5	0.487	1.074
10	0.974	2.148
15	1.462	3.223
Densidad de energía ($DE_m = DP_m * \text{tiempo}$) Tiempo de irradiación = 210 s		
Frecuencia (Hz)	(DE _m (J/cm ²))	
5	102.27	225.54
10	204.54	451.08
15	307.02	676.83

Fuente: elaboración propia.

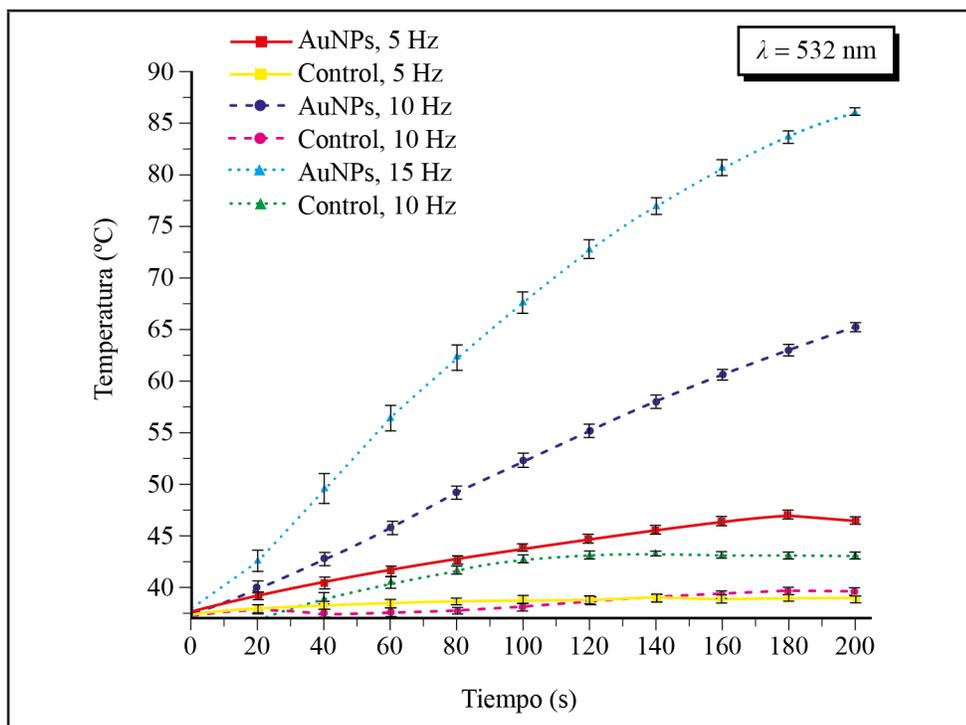


FIGURA 5

Incremento de la temperatura en la irradiación a 532 nm con frecuencias de repetición de 5, 10 y 15 Hz

Fuente: elaboración propia.

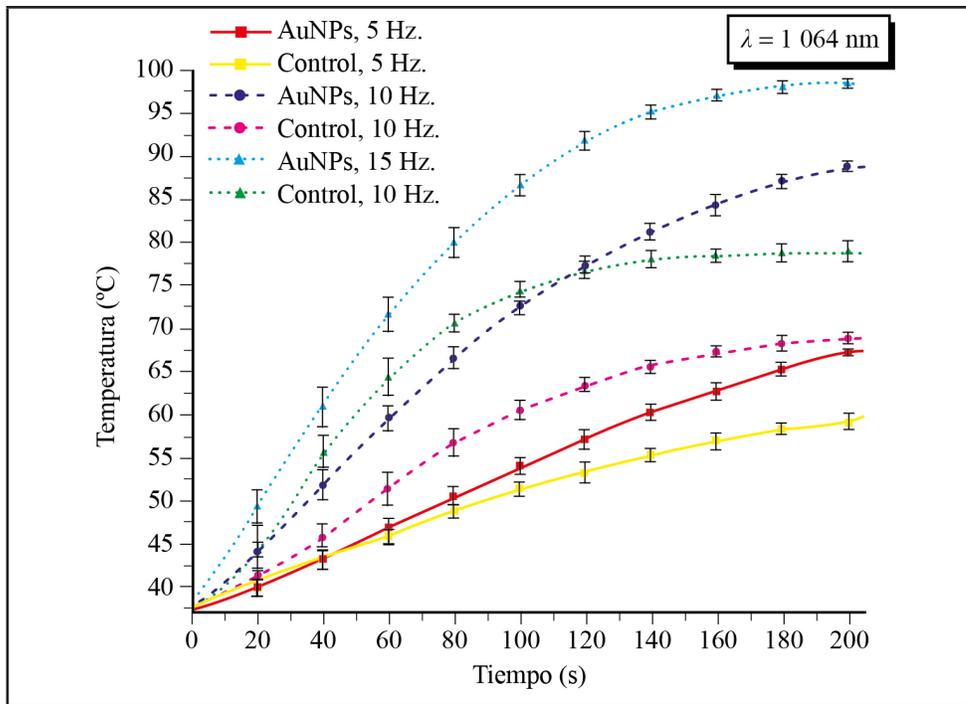


FIGURA 6

Incremento de la temperatura en la irradiación a 1064 nm con frecuencias de repetición de 5, 10 y 15 Hz
Fuente: elaboración propia.

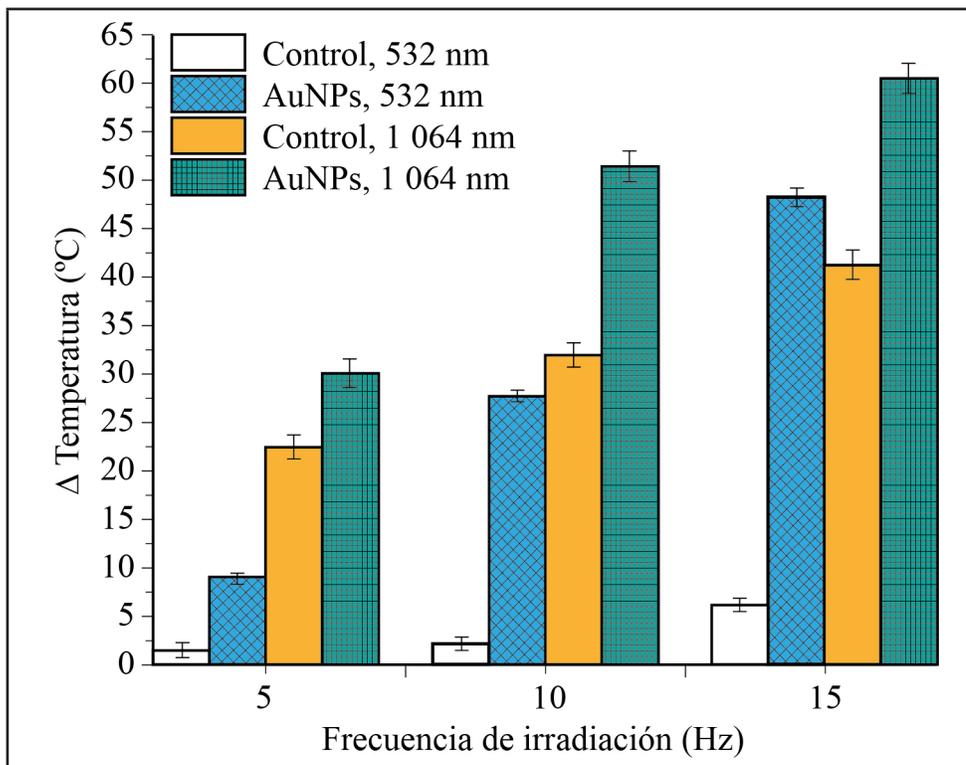


FIGURA 7

Incremento total de temperatura obtenido con irradiación a 532 nm y 1064 nm con frecuencias de repetición de 5, 10 y 15 Hz
Fuente: elaboración propia.

PROSPECTIVA

Los resultados muestran un mayor incremento de temperatura con la irradiación a 1 064 nm en comparación a la obtenida con 532 nm. A su vez, indican que a 1 064 nm hubo absorción multifotónica en los electrones superficiales de las AuNPs que generó la RPS y, como consecuencia, la producción de calor. El incremento de temperatura es el primer indicador considerado para la posible aplicación en terapia fototérmica plasmónica multifotónica. Otro indicador es el alcance que posee la longitud de onda de 1 064 nm, ya que ésta se encuentra dentro de la ventana óptica del tejido, por lo que los componentes del tejido presentan menor absorción de esta longitud y dan la posibilidad de realizar la terapia en tejidos más profundos.

Aunado a lo anterior, en el área de la medicina hoy en día las AuNPs han mostrado una gran aplicación, debido a la facilidad de conjugar a su superficie diferentes moléculas biológicamente activas (péptidos, proteínas, fluoróforos, entre otros) (Kasten *et al.*, 2013; Luna-Gutiérrez *et al.*, 2012). Esta característica abre la posibilidad de aplicar terapias combinadas e incluso terapia y diagnóstico (teranóstica), como ya algunos autores lo han sugerido en otros campos como la medicina nuclear. La implementación de la terapia fototérmica plasmónica multifotónica y las técnicas de imágenes sugeridas (imagen óptica) producirían un menor daño biológico que otras terapias o técnicas de imagen de uso clínico en la actualidad.

Los resultados conseguidos permiten continuar el estudio en tejido biológico para conocer parámetros de aplicación clínica, como la eficiencia de producción de calor a profundidad en tejidos homogéneos y no homogéneos y, en un futuro, implementar métodos alternativos de tratamiento de diferentes enfermedades, como el cáncer, basados en la terapia fototérmica plasmónica multifotónica.

CONCLUSIONES O RESULTADOS

Las nanopartículas de oro se sintetizaron con un tamaño de 20.7 ± 0.2 nm y morfología esférica. La espectroscopía UV-Vis mostró una banda de absorción centrada a 520 nm tanto para las AuNPs analizadas después de la síntesis como para las analizadas luego de 36 horas. Los resultados indican que dichas nanopartículas se mantienen fisicoquímicamente estables.

Posterior a la irradiación con la longitud del láser de Nd:YAG de 532 nm (con variaciones de frecuencia de repetición del láser de 5, 10 y 15 Hz), se produjo calor y por ende el incremento de temperatura (hasta ~ 90 °C, 15 Hz). Sin embargo, la irradiación a la longitud de onda de 1 064 nm mostró un incremento de temperatura de 3.4, 1.9 y 1.2 veces más respecto a la lograda a 532 nm respectivamente. Con base en estos resultados, se puede afirmar que se experimentó absorción multifotónica en los electrones superficiales de las AuNPs, generada por la RPS y la subsecuente producción de calor. Lo anterior, abre la posibilidad de la aplicación futura de la terapia fototérmica plasmónica multifotónica.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto se desarrolló como parte de las actividades del Laboratorio Nacional de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos (LANIDER-CONACyT) del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares y la Red de Investigación-UAEMéx: Investigación en Farmacia y Teranóstica. Su financiamiento se llevó a cabo con los proyectos 337 Cátedras CONACyT, el de ciencia básica CB-2016-286753 y el 5020/2020CIB de la Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México. Agradecemos la beca otorgada a la estudiante de la Maestría en Física Médica (UAEMéx) Flonth Viena Gutiérrez Cruz a través del Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC, CONACyT). Asimismo, extendemos los agradecimientos a los árbitros que con sus comentarios al artículo aportaron una mejora a su contenido y estructura.

REFERENCIAS

- Aioub, M., Austin, L. A., & El-Sayed, M. A. (2018). Gold nanoparticles for cancer diagnostics, spectroscopic imaging, drug delivery, and plasmonic photothermal therapy. In *Inorganic Frameworks as Smart Nanomedicines*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813661-4.00002-X>
- Ali, M. R. K., Wu, Y., & El-Sayed, M. A. (2019). Gold-Nanoparticle-Assisted Plasmonic Photothermal Therapy Advances Toward Clinical Application [Review-article]. *Journal of Physical Chemistry C*, *123*(25), 15375-15393. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01961>
- Golovynskiy, S., Golovynska, I., Stepanova, L. I., Datsenko, O. I., Liu, L., Qu, J., & Ohulchanskyy, T. Y. (2018). Optical windows for head tissues in near-infrared and short-wave infrared regions: Approaching transcranial light applications. *Journal of Biophotonics*, *11*(12), e201800141. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800141>
- Huang, X., & El-Sayed, M. A. (2010). Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. In *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.02.002>
- Huh, J. H., Lee, J., & Lee, S. (2018). Comparative study of plasmonic resonances between the roundest and randomly faceted Au nanoparticles-on-mirror cavities. *ACS Photonics*, *5*(2), 413-421. <https://doi.org/10.1021/acsp Photonics.7b00856>
- Kasten, B. B., Liu, T., Nedrow-Byers, J. R., Benny, P. D., & Berkman, C. E. (2013). Targeting prostate cancer cells with PSMA inhibitor-guided gold nanoparticles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *23*(2), 565-568. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.015>
- Liu, Y., Crawford, B. M., & Vo-Dinh, T. (2018). Gold nanoparticles-mediated photothermal therapy and immunotherapy. *Immunotherapy*, *10*(13), 1175-1188. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0029>
- Liu, Y., Bhattarai, P., Dai, Z., & Chen, X. (2019). Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chemical Society Reviews*, *48*(7), 2053-2108. <https://doi.org/10.1039/C8CS00618K>
- Luna-Gutiérrez, M., Ferro-Flores, G., Ocampo-García, B., Jiménez-Mancilla, N., Morales-Avila, E., De León-Rodríguez, L., & Isaac-Olivé, K. (2012). 177Lu-labeled monomeric, dimeric and multimeric RGD peptides for the therapy of tumors expressing $\alpha(v)\beta(3)$ integrins. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, *55*(4), 140-148. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2910>
- Ma, Y. C., Zhu, Y. H., Tang, X. F., Hang, L. F., Jiang, W., Li, M., Khan, M. I., You, Y. Z., & Wang, Y. C. (2019). Au nanoparticles with enzyme-mimicking activity-ornamented ZIF-8 for highly efficient photodynamic therapy. *Biomaterials Science*, *7*(7), 2740-2748. <https://doi.org/10.1039/c9bm00333a>
- Panikkanvalappil, S. R., Hooshmand, N., & El-Sayed, M. A. (2017). Intracellular assembly of nuclear-targeted gold nanosphere enables selective plasmonic photothermal therapy of cancer by shifting their absorption wavelength toward near-infrared region. *Bioconjugate Chemistry*, *28*(9), 2452-2460. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00427>
- Paschotta, R. (2019). Multiphoton absorption. *RP Photonics Encyclopedia*. Retrieved from https://www.rp-photonics.com/multiphoton_absorption.html
- Riley, R. S., & Day, E. S. (2017). Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: Applications and opportunities for multimodal cancer treatment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, *9*(4), e1449. <https://doi.org/10.1002/wnan.1449>

- Sivasubramanian, M., Chuang, Y. C., & Lo, L. W. (2019). Evolution of nanoparticle-mediated photodynamic therapy: From superficial to deep-seated cancers. *Molecules*, *24*(3). <https://doi.org/10.3390/molecules24030520>
- Szepes, L., & Tarczay, G. (1999). Photoelectron Spectrometers. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 1822-1830. <https://doi.org/10.1006/RWSP.2000.0235>
- Zhang, D., Wu, T., Qin, X., Qiao, Q., Shang, L., Song, Q., Yang, C., & Zhang, Z. (2019). Intracellularly generated immunological gold nanoparticles for combinatorial photothermal therapy and immunotherapy against tumor. *Nano Letters*, *19*(9), 6635-6646. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b02903>

CC BY-NC-ND