Успехи биологической химии, т. 56, 2016, с. 411-450

БИОМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОЛОТЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ

[©]2016 г. Л. А. ДЫКМАН, Н. Г. ХЛЕБЦОВ

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН и Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов

I. Введение. II. Композитные наночастицы. III. Мультифункционализованные наночастицы. IV. Мультифункционализованные композитные наночастицы. V. Заключение.

І. ВВЕДЕНИЕ

Коллоидные растворы золота использовали в лечебных целях с древнейших времен [1]. Однако, лишь в последние десятилетия, благодаря появлению новых данных об уникальных оптических и физико-химических свойствах золотых наночастиц (ЗНЧ), началось их активное применение в различных диагностических и терапевтических целях как в экспериментальной биологии и медицине, так и на практике [2, 3]. Причем, если диагностические методы с использованием ЗНЧ уже весьма широко применяются в практической медицине, то в качестве терапевтических средств прошли все стадии клинических испытаний только три препарата: Aurasol®, AurImmune^{тм} и AuraShell® и еще целый ряд препаратов проходят клинические испытания в настоящее время. В последние 10–15 лет ЗНЧ стали широко применяться в различных биологических и медицинских приложениях, включая химическую и биологическую сенсорику, клиническую аналитику,

Принятые сокращения: БСА – бычий сывороточный альбумин; ЗНЧ – золотые наночастицы; ЗНС – золотые наностержни; ЗНО – золотые нанооболочки; ЗНК – золотые наноклетки, ЗНЗ – золотые нанозвезды; НК – нанокомпозит; ФД – фотодинамический; ФТ – фототермальный; DOX – доксорубицин; SERS – surface-enhanced Raman scattering.

Адрес для корреспонденции: khlebtsov@ibppm.ru

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ №№ 14-13-01167 (НГХ) и 15-14-00002 (ЛАД).

Л.А.Дыкмин, п.г.Алеоцо	Ч.1.Хлеоцов
------------------------	-------------

геномику и иммунологию, оптический биоимиджинг клеток, тканей и органов, фотодинамическую (ФД) и фототермальную (ФТ) терапию бактериальных инфекций, раковых клеток и опухолей, лечение различных воспалений, направленную доставку лекарств, пептидов, ДНК, антигенов и т.д.

Интерес к золотым и другим частицам благородных металлов обусловлен их уникальными оптическими свойствами, связанными с возбуждением локализованных плазмонных резонансов в металлических наночастицах, взаимодействующих со светом [4, 5]. Эти возбуждения приводят к целому классу плазмонно-усиленных линейных свойств, таких как резонансное поглощение, рассеяние, генерация сильных локальных полей, гигантское комбинационное рассеяние (в англоязычной литературе – поверхностно-усиленное рамановское рассеяние – *surface-enhanced Raman scattering*; SERS). Кроме того, плазмонные возбуждения приводят к усилению различных нелинейных эффектов [6].

В нанобиотехнологии используются металлические наночастицы, к поверхности которых с помощью физической адсорбции или ковалентной пришивки прикреплены биомакромолекулы (например, узнающие молекулы-зонды – антитела, апатамеры и т.п.). Такие наноструктуры называют биоконъюгатами или просто конъюгатами [7], а процедуру прикрепления биомакромолекул к поверхности наночастиц часто называют «функционализацией» [8, 9]. Таким образом, молекула-зонд конъюгата используется для уникального связывания с мишенью, а металлическое ядро – для визуализации взаимодействия с помощью различных видов микроскопии [10], как контрастирующий агент в оптической когерентной томографии [11] и фотоакустике [12], для тепловой фотодеструкции раковых клеток и опухолей [13, 14], для адресной доставки молекул, связанных с частицей [15] и т.д.

Наряду с конъюгатами ЗНЧ, в последние годы наблюдается заметный рост публикаций, посвященных синтезу и применению многофункциональных композитных наночастиц, часто называемых просто нанокомпозитами (НК). Сегодня уже можно сказать, что многофункциональные НК, комбинирующие аналитические, диагностические и терапевтические возможности в одной структуре, сформировали новую область нанобиотехнологии, получившую название «тераностики» [16–19]. Тераностика (theranostics) [греч. thera(peia) – забота, уход, лечение и (diag)nostikos – способный распознавать] – новый подход в медицине, заключающийся в комплексном решении терапевтических проблем – одновременному созданию лечебного препарата и средства ранней диагностики соответствующего заболевания. И хотя сам

термин «тераностика» появился сравнительно недавно [20, 21], эта область быстро развивается как самостоятельная ветвь наноплазмоники и наномедицины [22].

Наше обсуждение сфокусировано на применении многофункциональных наночастиц для тераностики, которые можно получить тремя способами. Первый способ состоит в создании композитных (или гибридных) наноконструкций, различные компоненты которых предназначены для реализации как диагностических, так и терапевтических функций [23]. Чаще всего подобные гибридные конструкции состоят из одной или многих плазмонных частиц (которые сами по себе могут быть композитными, например нанооболочки SiO₂/ Аи или Аи-Аg наноклетки), заключенных в диэлектрическую оболочку (биополимерную, мезопористую силикатную и т.д.), которая допирована различными репортерными молекулами и молекулами доставляемых веществ. Другим важным классом являются композиты золотых и магнитных наночастиц, которые объединяют плазмонные и магнитные свойства, дополненные другими модальностями с помощью методов создания гибридов первого типа. Наконец, перспективным видом НК являются гибриды золотых и углеродных (фуллерены, нанотрубки, графен) наноструктур.

Во-вторых, с помощью новых методов биоконъюгации, ЗНЧ могут быть функционализованы набором различных молекул, позволяющим сочетать диагностические и терапевтические функций в одной лечебной процедуре [24]. В настоящее время *мультифункционализованные* наночастицы находят перспективные применения в тераностике [25], поэтому мы также обсуждаем современные достижения в этой области.

Наконец, третий способ получения многофункциональных наночастиц состоит в объединении первых двух подходов, в котором гибридная (композитная) наночастица дополнительно функционализуется молекулами с различными свойствами – мультифункционализованные композитные наноструктуры [26]. На рис. 1 представлена схема использования многофункциональных наноструктур в тераностике.

Число публикаций по многофункциональным и гибридным наноматериалам быстро возрастает в последние годы. Поэтому, несмотря на публикацию ряда обзоров, посвященных отдельным проблемам использования многофункциональных наноматериалов [27–40], имеется настоятельная необходимость в систематизации постоянно обновляющихся данных в этой области, чтобы помочь исследователям в оценке имеющихся результатов и планировании



Рис. 1. Схема использования плазмонных наноструктур, конъюгированных с различными терапевтическими и диагностическими средствами [26] (с любезного разрешения издательства Royal Society of Chemistry).

новых исследований. В отличие от опубликованных ранее обзоров, мы фокусируем обсуждение только на многофункциональных нанокомпозитах указанных выше трех типов, основываясь на данных, опубликованных, в основном, за период 2010–2016 гг. (173 ссылк и из общего числа 225).

II. КОМПОЗИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

Чаще всего в состав композитных ЗНЧ, используемых в биомедицине, входят полимерные наночастицы, наночастицы других металлов и полупроводников [41–44]. Одним из первых примеров описанных композитных наночастиц может служить композит ЗНЧ с полиамидоаминным дендримером (РАМАМ) [45]. Благодаря

лучшему проникновении в клетки, такие композитные ЗНЧ повышают эффективность оптического имиджинга и рентгеновской компьютерной томографии [46]. Введение изотопа ¹⁹⁸Au в композиты РАМАМ с ЗНЧ повысило эффективность радиотерапии опухолей [47]. Применение полимерных компонентов позволяет реализовать новые аналитические и терапевтические функции. В частности, композиты ЗНЧ с полидиметилсилоксаном были использованы авторами работы [48] для создания эффективного субстрата для SERS анализа. Композиты ЗНЧ с термочувствительными полимерами активно используют при ФТ терапии опухолей [49–51]. Конъюгат композита ЗНЧ+РАМАМ с противоопухолевым препаратом доксорубицином (DOX) использовали для комбинированной ФТ и химиотерапии [52].

Другим примером распространенных НК являются композиты ЗНЧ с наночастицами катионного биодеградируемого полиаминосахарида хитозана. В статье [53] показан высокий антиокислительный потенциал подобных НК, превышающий антиокислительные свойства каждого из компонентов. В работе [54] этот НК был использован для электрохимического исследования раковых клеток, в работе [55] – для электрохимического выявления миоглобина. Золотые наностержни (3HC), покрытые хитозаном с допированным противоопухолевым препаратом цисплатином, усиливали противоопухолевый эффект цисплатина при наличии дополнительной опции – ФТ терапии опухоли [56]. Хитозан-покрытые ЗНС с инкапсулированным ФД красителем индоцианиновым зеленым были использованы для комбинированной ФТ и ФД терапии [57]. ЗНЧ, покрытые хитозаном и полиакриловой кислотой и допированные цисплатином, использовали как средство эффективной доставки лекарства внутрь клетки и клеточного ядра, а также в качестве контрастирующего агента для имиджинга опухолевых клеток [58].

Наряду с хитозаном испытываются и другие биодеградируемые полимеры. Например, ЗНЧ, инкапсулированнные в хондроитинсульфат с инсулином, использовали для перорального лечения диабета у лабораторных животных [59]. НК, состоящий из покрытых коллагеном ЗНЧ, стимулировал дифференцировку эндотелиальных клеток и способствовал регенерации сосудов [60]. В работе [61] был предложен плазмонно-флуоресцентный НК, состоящий из золотого ядра, покрытого полиакриламидом с включенным флуоресцеином. Достоинством данного композита является возможность одновременного использования его плазмонных и флуоресцентных свойств.

Для фотоакустической детекции опухолевых клеток был предложен «наномаяк» (nanobeacon) – композит, состоящий из мелких (2–3

нм) ЗНЧ, заключенных в липидную или полимерную матрицу [62]. Интересные результаты по ИК-имиджингу опухолевых клеток были получены с помощью НК, состоящего из 5-нм ЗНЧ, заключенных в биодеградируемую капсулу полиэтиленгликоль(ПЭГ)/полилактон [63]. Сходные НК с использованием ЗНС применяли для SERS-детекции и ФТ терапии раковых клеток [64] или адресной доставки DOX [65]. Для комбинирования ультразвукового имиджинга и ФТ терапии разработаны НК, представляющие собой золотые нанооболочки (ЗНО), инкапсулированные в полилактидные [66] или ПЭГ/ поликапролактоновые [67] капсулы. Похожие наноструктуры, содержащие фотосенсибилизатор Себ, были использованы для флуоресцентной детекции и комбинированной ФТ и ФД терапии опухолей [68]. Полимерные биосовместимые мицеллы, допированные DOX и покрытые ЗНЧ, применяли для комбинированной ФТ и химиотерапии, а также в качестве эффективного контрастного агента для компьютерной и фотоакустической томографии in vivo [69]. С той же целью было предложено заключать золотые наноклетки (ЗНК) в липидные капсулы [70], ЗНС в полимеросомы [71] или ЗНО в липосомы [72]. И наоборот, липосомы содержащие лекарственное вещество, заключенные в золотую оболочку, использовали для доставки лекарств без нежелательной утечки действующего вещества вне биомишени. Такие структуры получили название наноконтейнеры [73].

Многофункциональные биодеградируемые полилактидгликолидные наночастицы с инкапсулированным родамином (модель лекарства) и покрытые последовательно магнитной и золотой оболочками [74] позволяют осуществлять ФТ контролируемую адресную доставку лекарств и усиливать контраст магниторезонансной томографии. Адресная доставка лекарства в комбинации с ФТ терапией была реализована с помощью полилактидгликолидных наночастиц с инкапсулированным DOX и покрытых золотой полуоболочкой [75]. Биосовместимые ЗНЧ, покрытые альбуминовой (бычий сывороточный альбумин; БСА) капсулой, с инкорпорированными через систему авидин-биотин антителами к эндотелиальному фактору роста сосудов, использовали для повышения эффективности ФТ терапии [76]. В работе [77] в альбуминовую капсулу были заключены три типа ЗНЧ: наносферы, наностержни и нанооболочки. Полученный НК обладал выраженными ФТ свойствами. Все приведенные примеры наглядно иллюстрируют увеличение функциональности и, в ряде случаев, определенный синергизм НК за счет рационального подбора полимерных компонентов.

Отдельное направление представляет конструирование НК с использованием плазмонного ядра, покрытого мезопористой силикатной оболочкой. Интересные данные представлены в работе [78]. Авторы синтезировали НК, состоящий из кремниевых нанопроволок (nanowires), покрытых золотыми нанокластерами, и эффективно использовали его для фототермолиза циркулирующих опухолевых клеток. В работе [79] был предложен НК, представляющий собой золотое ядро, покрытое силикатной оболочкой с допированным противоопухолевым препаратом кампотехином. Данный композит был использован для комбинированной фото- и химиотерапии опухолей. Сходный подход был продемонстрирован в работах [39, 80, 81], в которых использовали ЗНС и DOX (рис. 2).

Конструкции, состоящие из ЗНЧ, покрытых мезопористой силикатной оболочкой, допированной ФД красителями, пригодны для применения в ФД терапии, флуоресцентной микроскопии и SERS [82–86]. Так в работах [87, 88] ЗНС и ЗНК, покрытые мезопористой силикатной оболочкой, допированной ФД красителем гематопорфирином, с успехом использовали для комбинированной ФД и ФТ инактивации устойчивых к антибиотикам штаммов *Staphylococcus aureus*, а в статьях [89, 90] – для терапии крупных опухолей у крыс. ЗНС, заключенные в силикатную оболочку, допированную фолатом, применяли как для компьютерной томографии, так и для фототермолиза *in vivo* [91].

В работе [92] предложен новый композит, названный авторами золотой «наноматрешкой» (nanomatryoshka). Он представлял собой ЗНЧ, покрытые силикатной оболочкой, которая в свою очередь покрыта золотой оболочкой. Такие нанокомпозиты показывали более выраженный фототермальный эффект, по сравнению с обычными ЗНО.

Наряду с «полимерными» и «силикатными» НК, наибольшее распространение получили композиты, состоящие из ЗНЧ и магнитных наночастиц оксида железа [93]. Такие НК сочетают магнитные свойства ферромагнетика и оптические свойства плазмонно-резонансных частиц, что делает эффективным их применение в разнообразных биомедицинских исследованиях [94]. Причем встречаются как ЗНЧ, покрытые магнитной оболочкой, так и наночастицы с магнитным ядром, покрытые золотой оболочкой. Одними из первых были использованы гибридные магнитно-золотые нанооболочки. Ядра из SiO₂ сначала покрывали наночастицами магнетита (Fe₃O₄), а затем синтезировали на них золотую оболочку [95]. Полученный НК с успехом применяли как для магниторезонансной томографии, так

Л.А.Дыкман, Н.Г.Хлебцов



Рис. 2. (А) Схема использования в тераностике ЗНС, покрытых мезопористой силикатной оболочкой и функционализированных DOX. (Б) Электронно-микроскопические изображения ЗНС и (В) ЗНС, покрытых SiO₂ [39, 81] (с любезного разрешения издательств Royal Society of Chemistry и Elsevier).

и для фототермолиза опухолевых клеток. Для тех же целей были синтезированы сферические магнитные НЧ из Fe_2O_3 или Fe_3O_4 , покрытые золотой оболочкой [96, 97], или сначала силикатной, а затем золотой оболочками [98]. Аналогичные НК, покрытые ПЭГ [99] (рис. 3) или амфифильными полимерами [100], использовали в качестве контрастных агентов в магниторезонансной и компьютерной томографии, а также для магнитоакустического имиджинга опухолевых клеток [101]. Для усиления эффекта фототермолиза было пред-

Биомедицинское применение нанокомпозитов



Рис. 3. (А) Схема получения Fe_3O_4 наночастиц, покрытых золотой оболочкой и ПЭГ. Электронно-микроскопическое изображение Fe_3O_4 наночастиц (Б) и полученного НК (В). Масштаб = 20 нм [99] (с любезного разрешения издательства Korean Chemical Society).

ложено использовать золото-магнитные НК на основе ЗНС [102] или ЗНО [103].

В работе [104] для одновременного использования в магниторезонансной и компьютерной томографии и фототермолиза опухолевых клеток разработан НК, состоящий из ЗНС (ядро), покрытых полипирролом и оболочкой Fe_3O_4 -наночастиц. Для тех же целей авторы [105] предложили композитные нанозвезды, состоящие из магнитного ядра, помещенного в золотую нанооболочку, функционализованную гиалуроновой кислотой, которая взаимодействует с CD44 рецепторами, гиперэкспрессированными на поверхности раковых клеток.

В исследованиях [106, 107] ЗНЧ с оболочкой из Fe₃O₄ использовали для определения точечных мутаций в молекуле ДНК по методу пьезоэлектрического микровзвешивания и для определения С-реактивного белка методом твердофазного иммуноанализа. ЗНС, покрытые магнитной оболочкой, применяли при создании иммунобиосенсора для определения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови [108].

Возможности описанных выше НК могут быть дополнены функционализацией узнающими молекулами. Например, ЗНС покрывали слоем SiO₂ с магнитными наночастицами и конъюгировали с фолиевой кислотой. Как известно, фолатные рецепторы гиперэкспрессированы на поверхности большинства раковых клеток, поэтому описанные выше НК использовали для создания «магнитной ловушки» и оптоакустического имиджинга циркулирующих опухолевых клеток [109]. Совместное влияние на опухоль химиотерапии и магнитных полей исследовали авторы работ [110, 111] с использованием Fe₃O₄/Au нанокомпозита, покрытого DOX.

Были разработаны и более сложные НК. В частности, предложен композит, состоящий из магнитного ядра, покрытого силикатной оболочкой, допированной ЗНС [112]. Полученный НК был использован для комбинации ФТ и химиотерапии опухолей в сочетании с магниторезонансной томографией и ИК-термальным имиджингом. Другой, не менее сложный композит состоял из магнитного ядра (MnFe₂O₄), покрытого последовательно силикатной и золотой оболочками [113]. Показано повышение эффективности и информативности магниторезонансных исследований и синхротронной терапии с использованием полученных НК.

Если же суперпарамагнитное ядро покрыть последовательно силикатной и золотой оболочками, то такая частица пригодна как для ФТ терапии, так и для магниторезонансного имиджинга опухолей [114]. НК, состоящий из мелких наночастиц оксида железа и нанокристаллов лантаноидов, покрытых золотой нанооболочкой, оказался эффективен для флуоресцентного имиджинга и магнитотаргетной ФТ терапии опухолей [115].

Для эффективной ФТ терапии опухолевых клеток желательно иметь магниторезонансный контроль на всех стадиях лечения. Примерами такого подхода являются синтезированные НК, состоящие из ЗНЧ и наночастиц магнетита, покрытых силикатной оболочкой [116], а также железо-золотые наночастицы, заключенные в полимерную капсулу [117, 118]. Для тех же целей был предложен НК, состоящий из ЗНС и Fe₃O₄ наночастиц, заключенных в фософолипидные мицеллы [119]. Наномицеллы, включенных в фософолипидные мицеллы [119]. Наномицеллы, включающие в свой состав ЗНО, Fe₃O₄ наночастицы и DOX, использовали для комбинации магниторезонансного имиджинга, магнито-таргетной доставки лекарств и ФТ терапии [120]. ЗНЧ и суперпарамагнитные наночастицы железа, покрытые поликапролактоновой капсулой, применяли для компьютерной и магниторезонансной томографии в сочетании с радиотерапией *in vivo* у мышей с множественной глиобластомой [121].

Магнитные гликонаночастицы, покрытые золотом, с успехом применяли в качестве контрастирующего агента одновременно в методах магниторезонансной томографии, рентгеновской компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии и ультразвукового имиджинга [122].

Интересные данные представлены в работе [123]. Авторы разработали НК, состоящий из магнитного ядра и золотой оболочки, покрытой антибиотиком ванкомицином. Разработанный композит был использован для магнитного сепарирования патогенных бактерий, связавшихся с ванкомицином, с последующим ФТ повреждением патогенов. Сходный НК, конъюгированный с S6 аптамером, меченным флуоресцентным красителем Су3, использовали для таргетной диагностики, изоляции и ФТ терапии опухолей [124].

Магнитные наночастицы, инкапсулированные в силикатную оболочку, покрытую пэгелированными ЗНЧ, функционализировали противоопухолевым препаратом куркумином и использовали как для адресной доставки лекарства, так и для магниторезонансного имиджинга опухолевых клеток [125].

Очень сложный НК был предложен авторами [126]. Он состоял из покрытой противораковым препаратом паклитакселом полимерной капсулы, содержащий одновременно ЗНС, квантовые точки и магнитные наночастицы. Благодаря такой конструкции, стало возможным проводить комбинированную химио- и ФТ терапию под контролем флуоресцентной микроскопии и магниторезонансной томографии.

Гораздо реже в составе НК, содержащих ЗНЧ, используют другие металлы или их оксиды – палладий, кобальт, гадолиний, марганец, платина, гафний, титан. До настоящего времени, они применяются преимущественно в различных диагностических методах, таких как SERS, магниторезонансная томография, оптоакустический имиджинг, позитронно-эмиссионная томография. Однако, по нашему мнению, они вполне могут найти свое место и в тераностике. Для создания эффективной SERS платформы были предложены ЗНЧ, покрытые оболочкой палладия разной толщины [127]. Подобные же частицы применяли при создании этанол-специфичного амперометрического сенсора [128]. Для увеличения чувствительности магниторезонансной томографии и фотоакустического имиджинга были разработаны ферромагнитные наночастицы кобальта, покрытые золотой оболочкой [129]. С этой же целью были использованы ЗНО и полимерпокрытые золотые наносферы, допированные гадолинием [130, 131] или оксидом марганца [132]. В методах фотоакустического имиджинга и

позитронно-эмиссионной томографии было предложено использовать композитные золото-платиновые наночастицы [133].

Сложный НК состава NaY/GdF₄:Yb, Er, Tm@SiO₂–Au@PEG₅₀₀₀ был разработан для одновременного использования в качестве контрастирующего агента в методах магниторезонансной и компьютерной томографии и флуоресцентного имиджинга [134]. Весьма интересный НК описан в статье [135]. Он представляет собой покрытые ПЭГ квантовые точки, заключенные совместно с ЗНЧ и противоопухолевым препаратом темозоломидом в термочувствительные полиметилметакрилатные капсулы. Полученный нанокомплекс был эффективно использован как в конфокальной микроскопии опухолевых клеток, так и для комбинированной химио- и ФТ терапии. Полые ЗНЧ, окруженные квантовыми точками, инкапсулированными в силикатную оболочку, были разработаны в [136]. Полученный НК предложено использовать для люминесцентной детекции и ФТ терапии опухолей.

Кроме того, НК могут представлять собой ЗНЧ различных размеров и форм, заключенные в полимерные пленки, губки или гели [137–139]. Такие нанокомпозиты используют в качестве подложек для SERS, в составе аналитических сенсоров [140, 141] и для ФТ терапии [142, 143].

В последние годы очень активно стали разрабатывать НК золотых и углеродных наночастиц (графена, фуллеренов, нанотрубок) [144-149]. Помимо катализа и микроэлектроники, такие НК применяют и в биомедицине. Так было предложено использовать гибридные наноструктуры на основе углеродных нанотрубок [150] или графена [151] и ЗНЧ для эффективной доставки DOX и имиджинга опухолевых клеток (рис. 4). Композит, состоящий из ЗНЧ и углеродных нанотрубок, покрытый ПЭГ и фолиевой кислотой, был использован для визуализации и ФТ терапии раковых клеток *in vitro* [152]. В работе [153] использовали более сложный НК, состоящий из ЗНЧ, магнитных наночастиц и графена, покрытый ПЭГ, для магниторезонансной томографии и ФТ терапии опухоли *in vivo*. В статье [154] предложен композит, состоящий из золотого ядра и графеновой оболочки, покрытый ФД красителем. Полученный НК применяли одновременно для SERS, ФТ и ФД терапии. НК на основе оксида графена, покрытого мезопористой силикатной оболочкой, допированной ЗНЧ и фолиевой кислотой, использовали для детектирования и селективного киллинга опухолевых клеток [155].



Рис. 4. Схема получения покрытых ЗНЧ углеродных нанотрубок [149] (с любезного разрешения издательства American Chemical Society).

III. МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛИЗОВАННЫЕ ЗНЧ

Впервые мультифункционализованные ЗНЧ начали применять для повышения эффективности адресной доставки лекарственных веществ к опухолевым клеткам и тканям. Для создания таких ЗНЧ чаще всего использовали двойную функционализацию наночастиц лекарственным средством и узнающими молекулами. Примером является двойное конъюгирование ЗНЧ с противоопухолевым препаратом гемцитабином и антителами к эндотелиальному фактору роста сосудов, рецепторы к которому гиперэкспрессированы на поверхности раковых клеток [156]. Также была показана возможность функционализовать ЗНЧ одновременно противораковым препаратом паклитакселом и фактором некроза опухолей [157]. Полученный двойной конъюгат продемонстрировал высокую эффективность как *in vitro*, так и *in vivo*. Хорошую эффективность показала также одновременная конъюгация ЗНЧ с паклитакселом и биотином [158]. Наряду с этим были предложены конъюгат ЗНЧ одновременно с про-

тивоопухолевым препаратом цетуксимабом и антителами к фолатным рецепторам опухолевых клеток [159] и конъюгат ЗНЧ с фолатом и цисплатином [160]. Весьма перспективным представляется двойная функционализация ЗНЧ противоопухолевыми и пенетрирующими пептидами, обеспечивающими более эффективную доставку целевого вещества к мишени [161–163].

Поскольку на поверхности опухолевых клеток гиперэкспрессируются рецепторы тирозинкиназы, были синтезированы полые ЗНЧ, конъюгированные одновременно с тирозинкиназой и DOX [164]. Полученный конъюгат показал высокую действенность при проведении ФТ и химиотерапии, в частности за счет того, что полые ЗНЧ поглощают излучение в ближнем ИК диапазоне в 50 раз более эффективно, чем сплошные. Конъюгаты ЗНЧ с DOX и фолатом были предложены для терапии опухолей под контролем мультифотонной спектроскопии [165]. Также были синтезированы конъюгаты ДНК-покрытых [166] и БСА-покрытых ЗНС [167] с DOX, которые были применены для комбинированной химио- и ФТ терапии. Для повышения эффективности внутриклеточного проникновения был использован тройной конъюгат ЗНЧ с ДНК, фолиевой кислотой и DOX [168].

Был предложен конъюгат ЗНЧ с аптамерами к простат-специфическому антигену и DOX для одновременной компьютерно-томографической диагностики и терапии рака простаты [169]. Конъюгат ЗНО с DOX и пенетрирующим пептидом А54 был разработан для комбинированной химио- и ФТ терапии [170]. Для использования ЗНЧ одновременно в терапии и позитронно-эмиссионной томографии, были синтезированы конъюгаты ЗНС с DOX [171] или трастузумабом [172] совместно с пенетрирующим пептидом cRGD. Кроме того, в работе [172] рассмотрены вопросы блокировки НК для защиты от неспецифической адсорбции сывороточных белков на поверхности частиц (белковой короны). Образование белковой короны может влиять на функциональные свойства НК. Для предотвращения неспецифической адсорбции было предложено защищать НК такими веществами как декстран, полиоксазолин, полиглицерин и (наиболее популярный) ПЭГ. В частности, с применением метода рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии было показано существенное снижение образования белковой короны при покрытии поверхности наночастиц ПЭГ.

Для одновременного использования в ФТ и ФД терапии и мониторинга опухолевых клеток методом ИК-имиджинга был синтезирован конъюгат ЗНС с индоцианиновым зеленым и антителами к рецептору

эпидермального фактора роста [173]. Описан конъюгат ЗНЧ с опухолеспецифичными антителами и ФД красителем фталоцианином, использованный для эффективной ФД терапии [174].

ЗНЧ, покрытые одновременно пенетрирующим пептидом RGD и гепарином, меченным флуорохромом, эффективно проникали в метастазирующие клетки, позволяли их визуализировать с помощью флуоресцентной микроскопии и вызывали гибель клеток, вследствие апоптотического действия гепарина [175]. Золото-серебряные наностержни, конъюгированные одновременно с родамином 6G и гибридным белком фага, специфичного к клеткам колоректального рака, использовали для флуоресцентного имиджинга и ФТ терапии опухолевых клеток [176].

Был разработан многофункциональный конъюгат на основе ЗНЗ для применения в комбинированной ФТ, ФД и химиотерапии опухолей и ИК-имиджинга [177]. ЗНЗ были функционализованы тремя лигандами: пенетрирующим пептидом, DOX и индоцианиновым зеленым. Исследована эффективность использования ЗНС, также меченых тремя типами зондовых молекул, включая (1) scFv фрагмент антител к рецепторам эпидермального фактора роста; (2) амино-терминальный фрагмент пептида, узнающего рецептор урокиназного активатора плазминогена; (3) циклический RGD-пептид, распознающий $\alpha v\beta$ 3 рецептор интегрина [178]. Один из важных результатов этого исследования состоит в том, что общая эффективность доставки частиц в клетки слабо зависела от наличия зондовых молекул, однако сильно влияла на распределение частиц в межклеточном пространстве.

Для повышения эффективности ФТ терапии опухолей и увеличения внутриклеточного проникновения лекарственного вещества был синтезирован НК, состоящий из ЗНЧ, покрытых конъюгатом БСА с рифампицином и пенетрирующим пептидом cRGD [179]. Мультифункционализованные ЗНЧ, конъюгированные последовательно с узнающими антителами, пенетрирующими пептидами и покрытые ПЭГ, демонстрировали повышенное время циркуляции наночастиц в кровяном русле [180], что приводило к увеличению накопления композитов в клетках.

Весьма сложную мультифункционализованную конструкцию разработали авторы [181]. ЗНЧ были последовательно функционализованы олигонуклеотидами, хелатированным ⁶⁴Си и флуорофором Су5. Это позволило использовать полученные наноконъюгаты для позитронно-эмиссионной томографии и флуоресцентного имиджинга опухолевых клеток.

Для одновременного использования в нейтрон-захватной терапии на основе бора и флуоресцентной биодетекции опухолей были разработаны мультифункционализованные ЗНЧ, конъюгированные с флуоресцеинизотиоцианатом, борфенилаланином и фолиевой кислотой [182]. Полученные мультиконъюгаты показали высокий терапевтический потенциал в отношении раковых клеток нескольких линий. С целью использования в комбинированной иммуно-, химио- и ФТ терапии были синтезированы конъюгаты ЗНЧ с DOX и иммуномодулятором CpG [183]. Полученные конъюгаты обнаружили высокую эффективность в экспериментах *in vitro* (более высокий уровень ингибирования роста опухолевых клеток по сравнению с использованием неконъюгированного DOX) и *in vivo* (тройное сочетание химиотерапии, термотерапии и иммунотерапии позволило достичь нормализации объема экспериментальной опухоли у мышей за один день).

Кроме адресной доставки лекарственных веществ, многофункциональные ЗНЧ часто применяют для транспортировки генетического материала в ядра клеток. Для эффективной внутриклеточной доставки миРНК использовали двойной конъюгат ЗНЧ с миРНК и фолиевой кислотой в качестве таргетной молекулы [184]. Также для этой цели применяют пенетрирующие пептиды [185]. Для защиты миРНК от внутриклеточных эндонуклеаз и улучшения проникновения в клетку, предложено конъюгат ЗНО+миРНК дополнительно покрыть ТАТ-липидом [186]. Для магниторезонансного контроля внутриклеточного и внутритканевого проникновения ЗНЧ, конъюгировали наночастицы с миРНК, меченными Gd⁺ [187]. В работе [188] предложено использовать одновременную доставку к опухоли миРНК и DOX, конъюгированных с ЗНС, покрытыми фолатом, для фотоакустического имиджинга опухолевых клеток и повышения эффективности химиотерапии. Во всех приведенных выше примерах основным терапевтическим агентом служили целевые вещества (лекарства, миРНК), вспомогательные вещества (антитела, аптамеры, пенетрирующие пептиды) помогали осуществить направленный транспорт НК, сами ЗНЧ и красители служили для диагностических целей, а также ФТ и ФД терапии.

Помимо адресной доставки лекарств и генетического материала мультифункционализованные ЗНЧ используют для создания вакцин. Например, были синтезированы золотые гликонаночастицы, которые одновременно содержали в углеводной оболочке два опухолевых антигена и пептид, активирующий работу Т-хелперов [189]. Полученный гликоконъюгат предложено использовать для создания





Рис. 5. Схема SERS-наноантенны: 90 нм ЗНЧ покрыты последовательно SERS-репортером, ПЭГ и цетуксимабом [197] (с любезного разрешения издательства Elsevier).

противораковой вакцины. Аналогично были получены корпускулярные иммуногены против других типов опухолей [190] и против *Streptococcus pneumoniae* [191], а также прототип лекарства против ВИЧ-инфекции [192]. Помимо этого, золотые гликонаночастицы могут включать в свой состав лекарства, миРНК, флуорофоры и другие лиганды для различных биомедицинских приложений [193, 194].

Кроме того, были разработаны мультифункционализованные ЗНЧ, специально синтезированные для использования в методах компьютерной томографии [195], SERS [196, 197] (рис. 5), фотоакустического имиджинга [198], твердофазного иммуноанализа [199].

IV. МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛИЗОВАННЫЕ КОМПОЗИТНЫЕ ЗНЧ

В настоящем разделе мы рассмотрим самые, на наш взгляд, интересные и перспективные наноконструкции – композитные наночастицы, конъюгированные с несколькими функциональными зондами (мультифункционализованные композитные ЗНЧ). Данные о подобных наноструктурах пока немногочисленны, но возможности, которые представляют применение этих структур в тераностике, впечатляют.

Одно из первых успешных применений многофункциональных композитных наночастиц описано в статье [200]. Авторы синтезировали двухсегментные золото-никелевые наностержни. К никелевому сегменту стержня «прикрепляли» плазмидную ДНК, к золотому – трансферрин, меченный флуоресцентным красителем родамином. Полученный нанокомпозит использовали для эффективной трансфекции плазмидной ДНК в НЕК293 клетки, причем процесс трансфекции облегчался наличием трансферрина, а мониторинг можно было осуществлять с помощью конфокальной микроскопии, идентифицируя проникший в клетку родамин. Кроме того, за счет магнитных свойств никелевого сегмента стало возможным управлять процессом трансфекции с помощью магнитных полей. Синтезированный НК весьма перспективен для получения трансгенов, генотерапии и ДНК-вакцинации.

Новый многофункциональный НК разработали авторы [201, 202]. Он представлет собой ЗНЧ, стабилизированные дендримером РАМАМ, предварительно конъюгированным с фолиевой кислотой и флуоресцеинизотиоцианатом. Полученный НК применяли для комбинированной детекции опухолевых клеток с использованием проточной цитометрии, конфокальной микроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, компьютерной томографии.

Композитные наномицеллы, состоящие из ЗНЧ, покрытых амфифильным блок-сополимером, конъюгированным с фолиевой кислотой и DOX, были использованы для эффективной адресной доставки DOX в клетки опухоли [203]. ЗНЧ, покрытые силикатной оболочкой, допированной наночастицами серебра, аптамером и ФД красителем, с успехом использовали для адресной доставки наночастиц в раковые клетки с последующей комбинированной ФД и ФТ терапией [204]. НК, включающий в себя ЗНЧ и наночастицы оксида железа, покрытые блок-сополимером, допированным паклитакселом, применяли для комбинированной химио- и ФТ терапии и магниторезонансного имиджинга опухолевых клеток [205].

Большой вклад в создание мультифункционализованных композитных ЗНЧ и их применение в тераностике внесла группа Наоми Халас из университета Райса. В 2010 г. ими был сконструирован сложный НК, состоящий из золотых нанооболочек на ядрах из двуокиси кремния, покрытых силикатным эпислоем с включением магнитных наночастиц, и конъюгированных с антиопухолевыми антителами и индоцианиновым зеленым [206]. Таким образом, полученный нанокомпозит обладал четырьмя модальностями: плазмоннорезонансные особенности золота, магнитные свойства наночастиц Fe₃O₄, узнающие функции антител и ФД качества красителя. Поэтому предложенный композит можно использовать как для диагностики (флуоресцентные методы, магниторезонансная томография), так и для терапии (ФТ и ФД) опухолей. В том же году подобный НК (с антителами, конъюгированными через систему авидин-биотин) был испытан *in vivo* на мышах с привитой опухолью груди [207]. Показана эффективность диагностики с использованием ИК-флуоресценции и магниторезонансной томографии. Было определено биораспределние наночастиц по органам и системам в течение 72 ч после инъекции, показано селективное накопление ЗНЧ в опухоли и проведена результативная ФТ терапия. В следующем исследовании показана действенность полученного конъюгата по отношении к раку яичника [208].

Еще один мультифункционализованный композит был назван «нанопогремушкой» (nanorattle) [209]. Он состоял из нескольких силикатных сфер, нагруженных противоопухолевым препаратом доцетакселом, и окруженных общей золотой оболочкой, покрытой ПЭГ. Полученный нанокомплекс обладал высоким потенциалом для комбинированной химио- и ФТ терапии и хорошей биосовместимостью. Авторы протестировали «магическую пулю» *in vitro* и *in vivo* на модели гепатоцеллюлярной карциномы и продемонстрировали выраженный синергетический эффект разработанного НК.

Еще одну «нанопогремушку» предложили авторы [210]. Она представляла собой ЗНК, нагруженные рамановским репортером *p*-аминотиофенолом, покрытые полой силикатной оболочкой, функционализованной одновременно пенетрирующим пептидом и DOX (рис. 6). Полученный нанокомпозит использовали для SERS имиджинга, адресной доставки лекарства и ФТ терапии.

Другой вариант «нанопогремушки» описан в работе [211]. ЗНЧ диаметром ~7 нм были помещены в полую силикатную оболочку, в стенки которой были «вмонтированы» золотые нанокластеры (золотые квантовые точки), диаметром <2 нм, обладающие магнитными и флуоресцентными свойствами. Общий размер «нанопогремушки» составлял ~150 нм. Полученный НК использовали для доставки в

Л.А.Дыкман, Н.Г.Хлебцов



Рис. 6. Схема синтеза Au-SiO₂ нанопогремушки, покрытой ТАТ пептидом и допированной DOX. Адаптировано из работы [210].

опухолевые клетки DOX, конъюгированного с поверхность композита, ФТ терапии, а также флуоресцентного, фотоакустического и магниторезонансного имиджинга.

Вообще, следует отметить, что наряду с ЗНЧ, все большее применение в тераностике находят золотые нанокластеры [212, 213]. В частности, их использовали в составе многофункциональных НК на основе полимерных мицелл, конъюгированных с трансферрином, разработанных для адресной доставки доцетаксела в клетку и биоимиджинга опухолей [214].

Уникальный НК с пятью функциональными модальностями был разработан авторами [215]. Он представлял собой пэгилированные ЗНЗ, конъюгированные с пара-меркапотобензойной кислотой (SERS-репортерная молекула), заключенные в силикатную оболочку, с которой связан комплекс гадолиния. В результате полученный нанокомплекс оказалось возможным использовать сразу в таких методах, как (1) SERS, (2) магниторезонансная и (3) компьютерная томографии, (4) двухфотонная люминесценция и (5) ФТ терапия (рис. 7).

Еще один интересный вариант мультифункционализованных композитных ЗНЧ представлял собой золотые нанопризмы, которые были заключены в биодеградируемые желатиновые капсулы, допированные паклитакселом, с «пришитой» на поверхности капсул фолиевой кислотой [216]. Паклитаксел эффективно проникал внутрь



Рис. 7. Схема НК с пятью функциональными модальностями [215] (с любезного разрешения издательства Royal Society of Chemistry).

опухолевых клеток, вызывая их гибель. Не менее интересный НК представлял собой биодеградируемые полилактидгликолидные наночастицы с инкапсулированным DOX [217]. Поверхность частиц была покрыта золотой оболочкой и функционализована человеческим сывороточным альбумином, конъюгированным с индоцианиновым зеленым и фолиевой кислотой. Полученная вирусоподобная наноплатформа позволяла проводить флуоресцентную микроскопию опухолевых клеток и флуоресцентный имиджинг *in vivo*, а также комбинированную таргетную химио- и ФТ терапию. В экспериментах *in vivo* полученный НК показал высокий синергетический эффект на мышах с привитой карциномой груди.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря развитию и совершенствованию технологий химического синтеза ЗНЧ за последнее десятилетие, сегодня в распоряжении исследователей имеется огромное разнообразие доступных частиц с требуемыми параметрами по размеру, форме, структуре и оптическим свойствам. Более того, на повестку дня поставлен вопрос о первичном моделировании наночастицы, обладающей необходимыми свойствами, и последующей разработке методики синтеза смоделированной наноструктуры. С точки зрения медицинских применений, решающее

значение имеет разработка эффективных технологий функционализации ЗНЧ различными классами молекул, которые обеспечивают стабильность наночастиц в условиях *in vivo*, адресное взаимодействие с биологическими мишенями и, следовательно, целевую доставку лекарственных препаратов или диагностических маркеров.

Сегодня уже общепризнано, что конъюгаты ЗНЧ являются отличными метками для задач биоимиджинга, который может быть реализован различными технологиями, включая оптический имиджинг, фотоакустический имиджинг, SERS, компъютерную томографию и т.д. Наряду с описанными в литературе примерами клинической диагностики рака, болезни Альцгеймера, ВИЧ, гепатита, туберкулеза, диабета и др., следует ожидать новых диагностических применений ЗНЧ.

Разработка SERS платформ с использованием плазмонных наночастиц и НК является актуальным направлением в аналитике и биомедицинской диагностике. С нашей точки зрения, для аналитических целей наиболее перспективными являются платформы, полученные на основе самоассемблирования наночастиц [218, 219] или химического синтеза наностровков [220]. Такие платформы имеют низкую стоимость, демонстрируют высокое усиление сигнала при хорошей воспроизводимости сигнала в разных точках одной и той же платформы и для независимых синтезов разных платформ. В большинстве случаев использование серебряных или золото/серебряных наноструктур дает выигрыш в чувствительности определения аналита. SERS платформы, полученные методом электронно-лучевой нанолитографии, обладают наибольшей воспроизводимостью контролируемых свойств [221]. Однако эта технология является дорогостоящей, а усиление аналитического сигнала часто бывает даже ниже того, которой получается с ассемблированными или островковыми структурами. Для диагностических целей перспективными являются новые типы композитных частиц с рамановскими молекулами, находящимися внутри плазмонной наноструктуры [222-224]. Основным преимуществом таких частиц является высокое усиление сигнала (на порядок большее, чем для молекул на поверхности частиц) и независимость стабильного сигнала от условий окружающей среды, например вне и внутри клетки.

Адресная доставка ДНК, антигенов и лекарственных препаратов с помощью наночастиц представляется одним из наиболее перспективных направлений в биомедицине. Функционализация ЗНЧ молекулярными векторами к рецепторам раковых клеток существенно увеличивает доставку наночастиц к клеткам-мишеням. Соответст-

венно, при дополнительной нагрузке ЗНЧ антираковым препаратом увеличивается адресность его доставки. Кроме химиотерапевтического воздействия, подобные конъюгаты можно использовать для термической терапии опухолей.

Анализ литературных данных показывает, что создание универсального носителя для всех типов доставляемых веществ и биомишеней маловероятно. Более вероятным и целесообразным представляется конструирование носителя, который оптимизирован как по нагрузке определенным веществом, так и по эффективности доставки к определенной мишени. В частности, стабильность конъюгатаносителя в кровотоке и слабое взаимодействие с нецелевыми и иммунными клетками должно комбинироваться с эффективным проникновением в клетки-мишени. Вполне возможно, что подобные свойства могут быть получены при использовании не статических, а динамически управляемых наносистем, переключаемых на определенные функции по определенному сигналу (оптическому, магнитному, акустическому и т.д.). В связи с этим большие надежды возлагаются на быстрый прогресс в развитии технологий синтеза многофункциональных НК, комбинирующих контролируемые физические свойства (магнитные, оптические, фотодинамические, радиоактивные и т.д.) с усовершенствованными технологиями молекулярного поверхностного таргетинга. Именно подобные конструкции могут обеспечить прогресс в развитии тераностики, интегрирующей целенаправленную доставку наночастиц как для визуализации, так и для таргетной терапии. Многофункциональные наночастицы позволяют одновременно доставлять несколько целевых агентов, что приводит к эффективным комбинированным терапевтическим режимам лечения рака.

Плазмонная ФТ лазерная терапия рака с помощью ЗНЧ, впервые описанная в 2003 г., в настоящее время перешла в стадию клинической апробации. Современное состояние лабораторных исследований и перспектив их трансфера в клинику дан в недавнем обзоре [225]. Имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что дальнейший прогресс в развитии наноонкологии следует ожидать на пути комбинирования различных технологий, включая фотодинамику, химиотерапию, генотерапию и другие подходы такого типа. Доставка генетического материала, способного подавить агрессивную экспрессию раковых клеток и их метастазирование, в сочетании с другими терапевтическими нанобиотехнологиями и хирургическими подходами может оказаться наиболее эффективным направлением. Кроме того, расширяется потенциал использования

многофункциональных композитов в качестве платформы для разработки нановакцин.

В настоящем обзоре мы рассмотрели различные варианты применения многофункциональных ЗНЧ. Именно наличием множества функций, обусловленных либо различным компонентным составом наночастиц (НК), либо различными функциональными группами на их поверхности (мультифункционализованные ЗНЧ), либо комбинацией этих свойств (мультифункционализованные НК), и объясняется активное использование подобных наночастиц в тераностике. Многофункциональность обеспечивает как диагностические, так и терапевтические (химическое и физическое воздействие) возможности применения таких нанокомплексов. Причем зачастую многофункциональность проявляется в синергетическом эффекте действия ЗНЧ как *in vitro*, так и *in vivo*. На наш взгляд, многофункциональные ЗНЧ обладают огромным лечебно-диагностическим потенциалом в различных биомедицинских исследованиях и, самое главное, в практической персонализированной медицине.

Достижения в области геномики и протеомики привели к росту информации о молекулярных биомаркерах различных видов рака. Эта информация поможет в создании новых многофункциональных ЗНЧ, способных идентифицировать опухолевые клетки-мишени и воздействовать на них с большей точностью и специфичностью. Новые более сложные функции «умных» мультимодальных ЗНЧ обеспечат раннюю диагностику заболеваний и мониторинг лечения пациентов в реальном времени.

ЛИТЕРАТУРА

- Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеголев С.Ю., Хлебцов Н.Г. (2008) Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение. М.: Наука, 319 с.
- Dykman, L.A., Khlebtsov, N.G. (2012) Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2256–2282.
- Dreaden, E.C., Alkilany, A.M., Huang, X., Murphy, C.J., El-Sayed, M.A. (2012) The golden age: gold nanoparticles for biomedicine, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2740–2779.
- Хлебцов Н.Г. (2008) Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом, Квант. электроника, 38, 504–529.
- Quinten, M. (2011) Optical Properties of Nanoparticle Systems. Weinheim: Wiley-VCH, 502 p.
- Stockman, M.I. (2011) Nanoplasmonics: past, present, and glimpse into future, *Opt. Express*, 19, 22029–22106.
- Khlebtsov, N.G., Dykman, L.A. (2010) Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles, *J. Quant. Spectr. Radiat. Transfer*, **111**, 1–35.

- Glomm, W.R. (2005) Functionalized gold nanoparticles for application in biotechnology, *J. Dispers. Sci. Technol.*, 26, 389–414.
- Sapsford, K.E., Algar, W.R., Berti, L., Gemmill, K.B., Casey, B.J., Oh, E., Stewart, M.H., Medintz, I.L. (2013) Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology, *Chem. Rev.*, **113**, 1904–2074.
- Jaque, D., Richard, C., Viana, B., Soga, K., Liu, X., Solé, J.G. (2016) Inorganic nanoparticles for optical bioimaging, *Adv. Opt. Photonics*, 8, 1–103.
- Cang, H., Sun, T., Li, Z.-Y., Chen, J.Y., Wiley, B.J., Xia, Y.N., Li, X.D. (2005) Gold nanocages as contrast agents for spectroscopic optical coherence tomography, *Opt. Lett.*, 30, 3048–3050.
- Wang, L.V. (2009) Photoacoustic Imaging and Spectroscopy. Boca Raton: CRC Press, 518 p.
- Bardhan, R., Lal, S., Joshi, A., Halas, N.J. (2011) Theranostic nanoshells: from probe design to imaging and treatment of cancer, *Acc. Chem. Res.*, 44, 936–946.
- Kennedy, L.C., Bickford, L.R., Lewinski, N.A., Coughlin, A.J., Hu, Y., Day, E.S., West, J.L., Drezek, R.A. (2011) A new era for cancer treatment: gold-nanoparticle-mediated thermal therapies, *Small*, 7, 169–183.
- Pissuwan, D., Niidome, T., Cortie, M.B. (2011) The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems, *J. Control. Release*, 149, 65–71.
- Picard, F.J., Bergeron, M.G. (2002) Rapid molecular theranostics in infectious diseases, *Drug Discov. Today*, 7, 1092–1101.
- Wagner, D.S., Delk, N.A., Lukianova-Hleb, E.Y., Hafner, J.H., Farach-Carson, M.C., Lapotko, D.O. (2010) The *in vivo* performance of plas-

monic nanobubbles as cell theranostic agents in zebrafish hosting prostate cancer xenografts, *Biomaterials*, **31**, 7567–7574.

- Lukianova-Hleb, E., Oginsky, A.O., Samaniego, A.P., Shenefelt, D.L., Wagner, D.S., Hafner, J.H., Farach-Carson, C., Lapotko, D.O. (2011) Tunable plasmonic nanoprobes for theranostics of prostate cancer, *Theranostics*, 1, 3–17.
- Lammers, T., Aime, S., Hennink, W.E., Storm, G., Kiessling, F. (2011) Theranostic nanomedicine, *Acc. Chem. Res.*, 44, 1029–1038.
- Funkhouser, J. (2002) Reinventing pharma: the theranostic revolution, *Curr. Drug Discov.*, 2, 17–19.
- 21. Warner, S. (2004) Diagnostics + therapy = theranostics, *Scientist*, **18**, 38–39.
- 22. Kelkar, S.S., Reineke, T.M. (2011) Theranostics: combining imaging and therapy, *Bioconjug. Chem.*, **22**, 1879–1903.
- Motl, N.E., Smith, A.F., DeSantis, C.J., Skrabalak, S.E. (2014) Engineering plasmonic metal colloids through composition and structural design, *Chem. Soc. Rev.*, 43, 3823–3834.
- 24. Jiao, P.F., Zhou, H.Y., Chen, L.X., Yan, B. (2011) Cancer-targeting multifunctionalized gold nanoparticles in imaging and therapy, *Curr. Med. Chem.*, 18, 2086–2102.
- Liang, R., Wei, M., Evans, D.G., Duan, X. (2014) Inorganic nanomaterials for bioimaging, targeted drug delivery and therapeutics, *Chem. Commun.* (*Camb.*), **50**, 14071–14081.
- Webb, J.A., Bardhan, R. (2014) Emerging advances in nanomedicine with engineered gold nanostructures, *Nanoscale*, 6, 2502–2530.
- 27. Pellegrino, T., Kudera, S., Liedl, T., Javier, A.M., Manna, L., Parak, W.J. (2005) On the development of colloidal nanoparticles towards multifunctional structures and their

possible use for biological applications, *Small*, **1**, 48–63.

- Minelli, C., Lowe, S.B., Stevens, M.M. (2010) Engineering nanocomposite materials for cancer therapy, *Small*, 6, 2336–2357.
- Conde, J., Doria, G., Baptista, P. (2012) Noble metal nanoparticles applications in cancer, *J. Drug Deliv.*, 2012, 751075.
- Kim, D., Jon, S. (2012) Gold nanoparticles in image-guided cancer therapy, *Inorg. Chim. Acta*, 393, 154–164.
- Sotiriou, G.A. (2013) Biomedical applications of multifunctional plasmonic nanoparticles, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 5, 19–30.
- 32. Ahmad, M.Z., Akhter, S., Rahman, Z., Akhter, S., Anwar, M., Mallik, N., Ahmad, F.J. (2013) Nanometric gold in cancer nanotechnology: current status and future prospect, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 634–651.
- Le Trequesser, Q., Seznec, H., Delville, M.-H. (2013) Functionalized nanomaterials: their use as contrast agents in bioimaging: mono- and multimodal approaches, *Nanotechnol. Rev.*, 2, 125–169.
- 34. Chatterjee, K., Sarkar, S., Jagajjanani Rao, K., Paria, S. (2014) Core/shell nanoparticles in biomedical applications, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 209, 8–39.
- 35. Saleh, N.B., Afrooz, A.R.M.N., Bisesi, J.H., Jr., Aich, N., Plazas-Tuttle, J., Sabo-Attwood, T. (2014) Emergent properties and toxicological considerations for nanohybrid materials in aquatic systems, *Nanomaterials*, 4, 372–407.
- 36. Jin, Y. (2014) Multifunctional compact hybrid Au nanoshells: a new generation of nanoplasmonic probes for biosensing, imaging, and controlled release, *Acc. Chem. Res.*, 47, 138–148.

- Srinivasan, M., Rajabi, M., Mousa, S.A. (2015) Multifunctional nanomaterials and their applications in drug delivery and cancer therapy, *Nanomaterials*, 5, 1690–1703.
- El-Toni, A.M., Habila, M.A., Labis, J.P., ALOthman, Z.A., Alhoshan, M., Elzatahry, A.A., Zhang, F. (2016) Design, synthesis and applications of core–shell, hollow core, and nanorattle multifunctional nanostructures, *Nanoscale*, 8, 2510–2531.
- 39. Lim, W.Q., Phua, S.Z.F., Xu, H.V., Sreejith, S., Zhao, Y. (2016) Recent advances in multifunctional silicabased hybrid nanocarriers for bioimaging and cancer therapy, *Nanoscale*, 8, 12510–12519.
- Shahbazi, R., Ozpolat, B., Ulubayram, K. (2016) Oligonucleotide-based theranostic nanoparticles in cancer therapy, *Nanomedicine (Lond.)*, 11, 1287–1308.
- 41. Sounderya, N., Zhang, Y. (2008) Use of core/shell structured nanoparticles for biomedical applications, *Recent Patents Biomed. Eng.*, **1**, 34–42.
- Cortie, M.B., McDonagh, A.M. (2011) Synthesis and optical properties of hybrid and alloy plasmonic nanoparticles, *Chem. Rev.*, **111**, 3713–3735.
- Pomogailo, A.D., Kestelman, V.N. (2005) Metallopolymer Nanocomposites. Berlin: Springer, 564 p.
- Pereira, S.O., Barros-Timmons, A., Trindade, T. (2014) Biofunctionalisation of colloidal gold nanoparticles via polyelectrolytes assemblies, *Colloid Polym. Sci.*, 292, 33–50.
- 45. Bielinska, A., Eichman, J.D., Lee, I., Baker, J.R., Jr., Balogh, L. (2002) Imaging {Au0-PAMAM} gold-dendrimer nanocomposites in cells, J. Nanopart. Res., 4, 395–403.
- 46. Kojima, C., Umeda, Y., Ogawa, M., Harada, A., Magata, Y., Kono, K. (2010) X-ray computed tomography contrast agents prepared by seeded growth of gold nanoparticles in

PEGylated dendrimer, *Nanotech-nology*, **21**, 245104.

- Balogh, L.P., Nigavekar, S.S., Cook, A.C., Minc, L., Khan, M.K. (2003) Development of dendrimer-gold radioactive nanocomposites to treat cancer microvasculature, *Pharma-Chem.*, 2, 94–99.
- 48. Giesfeldt, K.S., Connatser, R.M., De Jesús, M.A., Dutta, P., Sepaniak, M.J. (2005) Gold-polymer nanocomposites: studies of their optical properties and their potential as SERS substrates, J. Raman Spectrosc., 36, 1134–1142.
- Sershen, S.R., Westcott, S.L., Halas, N.J., West, J.L. (2000) Temperaturesensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery, *J. Biomed. Mater. Res.*, 51, 293–298.
- Young, J.K., Figueroa, E.R., Drezek, R.A. (2012) Tunable Nanostructures as photothermal theranostic agents, *Ann. Biomed. Eng.*, 40, 438–459.
- Doane, T.L., Burda, C. (2012) The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 2885–2911.
- 52. Li, X., Takashima, M., Yuba, E., Harada, A., Kono, K. (2014) PEGylated PAMAM dendrimeredoxorubicin conjugate-hybridized gold nanorod for combined photothermalchemotherapy, *Biomaterials*, 35, 6576–6584.
- Esumi, K., Takei, N., Yoshimura, T. (2003) Antioxidant-potentiality of gold-chitosan nanocomposites, *Colloids Surf. B*, 32, 117–123.
- 54. Ding, L., Hao, C., Xue, Y., Ju, H. (2007) A bio-inspired support of gold nanoparticles-chitosan nanocomposites gel for immobilization and electrochemical study of K562 leukemia cells, *Biomacromolecules*, 8, 1341–1346.

- 55. Zhao, X.J., Mai, Z.B., Kang, X.H., Dai, Z., Zou, X.Y. (2008) Clay-chitosan-gold nanoparticle nanohybrid: preparation and application for assembly and direct electrochemistry of myoglobin, *Electrochim. Acta*, 53, 4732–4739.
- 56. Chen, R., Zheng, X., Qian, H., Wang, X., Wang, J., Jiang, X. (2013) Combined near-IR photothermal therapy and chemotherapy using gold-nanorod/chitosan hybrid nanospheres to enhance the antitumor effect, *Biomater. Sci.*, **3**, 285–293.
- 57. Chen, R., Wang, X., Yao, X., Zheng, X., Wang, J., Jiang, X. (2013) Near-IR-triggered photothermal / photodynamic dual-modality therapy system via chitosan hybrid nanospheres, *Biomaterials*, 34, 8314–8322.
- 58. Hu, Y., Chen, Q., Ding, Y., Li, R., Jiang, X., Liu, B. (2009) Entering and lighting up nuclei using hollow chitosan–gold hybrid nanospheres, *Adv. Mater.*, **21**, 3639–3643.
- 59. Cho, H.-J., Oh, J., Choo, M.-K., Ha, J.-I., Park, Y., Maeng, H.-J. (2014) Chondroitin sulfate-capped gold nanoparticles for the oral delivery of insulin, *Int. J. Biol. Macromol.*, 63, 15–20.
- 60. Hung, H.-S., Chang, C.-H., Chang, C.-J., Tang, C.-M., Kao, W.-C., Lin, S.-Z., Hsieh, H.-H., Chu, M.-Y., Sun, W.-S., Hsu, S.-h. (2014) *In* vitro study of a novel nanogoldcollagen composite to enhance the mesenchymal stem cell behavior for vascular regeneration, *PLoS ONE*, 9, e104019.
- 61. Saha, A., Basiruddin, S.K., Sarkar, R., Pradhan, N., Jana, N.R. (2009) Functionalized plasmonic-fluorescent nanoparticles for imaging and detection, J. Phys. Chem. C, 113, 18492–18498.
- 62. Pan, D.P.J., Pramanik, M., Senpan, A., Ghosh, S., Wickline, S.A., Wang,

L.V., Lanza, G.M. (2010) Near infrared photoacoustic detection of sentinel lymph nodes with gold nanobeacons, *Biomaterials*, **31**, 4088–4093.

- 63. Tam, J.M., Tam, J.O., Murthy, A., Ingram, D.R., Ma, L.L., Travis, K., Johnston, K.P., Sokolov, K.V. (2010) Controlled assembly of biodegradable plasmonic nanoclusters for near-infrared imaging and therapeutic applications, *ACS Nano*, 4, 2178–2184.
- 64. Song, J., Pu, L., Zhou, J., Duan, B., Duan, H. (2013) Biodegradable theranostic plasmonic vesicles of amphiphilic gold nanorods, *ACS Nano*, 7, 9947–9960.
- 65. Song, J., Zhou, J., Duan, H. (2012) Self-assembled plasmonic vesicles of SERS-encoded amphiphilic gold nanoparticles for cancer cell targeting and traceable intracellular drug delivery, J. Am. Chem. Soc., 134, 13458–13469.
- 66. Ke, H., Wang, J., Dai, Z., Jin, Y., Qu, E., Xing, Z., Guo, C., Yue, X., Liu, J. (2011) Gold-nanoshelled microcapsules: a theranostic agent for ultrasound contrast imaging and photothermal therapy, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 3017–3021.
- 67. Huang, P., Lin, J., Li, W., Rong, P., Wang, Z., Wang, S., Wang, X., Sun, X., Aronova, M., Niu, G., Leapman, R.D., Nie, Z., Chen, X. (2013) Biodegradable gold nanovesicles with an ultrastrong plasmonic coupling effect for photoacoustic imaging and photothermal therapy, *Angew. Chem.*, *Int. Ed.*, **52**, 13958–13964.
- 68. Lin, J., Wang, S., Huang, P., Wang, Z., Chen, S., Niu, G., Li, W., He, J., Cui, D., Lu, G., Chen, X., Nie, Z. (2013) Photosensitizer-loaded gold vesicles with strong plasmonic coupling effect for imaging-guided photothermal/ photodynamic therapy, ACS Nano, 7, 5320–5329.

- 69. Deng, H., Dai, F., Ma, G., Zhang, X. (2015) Theranostic gold nanomicelles made from biocompatible comb-like polymers for thermochemotherapy and multifunctional imaging with rapid clearance, *Adv. Mater.*, 27, 3645–3653.
- 70. Gao, L., Fei, J., Zhao, J., Li, H., Cui, Y., Li, J. (2012) Hypocrellinloaded gold nanocages with high twophoton efficiency for photothermal/ photodynamic cancer therapy *in vitro*, *ACS Nano*, 6, 8030–8040.
- Liao, J., Li, W., Peng, J., Yang, Q., Li, H., Wei, Y., Zhang, X., Qian, Z. (2015) Combined cancer photothermal-chemotherapy based on doxorubicin/ gold nanorod-loaded polymersomes, *Theranostics*, 5, 345–356.
- 72. Wu, G., Mikhailovsky, A., Khant, H.A., Zasadzinski, J.A. (2009) Synthesis, characterization, and optical response of gold nanoshells used to trigger release from liposomes, *Methods Enzymol.*, 464, 279–307.
- Jin, Y.D., Gao, X.H. (2009) Spectrally tunable leakage-free gold nanocontainers, J. Am. Chem. Soc., 131, 17774–17776.
- Park, H., Yang, J., Seo, S., Kim, K., Suh, J., Kim, D., Haam, S., Yoo, K.-H. (2008) Multifunctional nanoparticles for photothermally controlled drug delivery and magnetic resonance imaging enhancement, *Small*, 4, 192–196.
- Lee, S.-M., Park, H., Yoo, K.-H. (2010) Synergistic cancer therapeutic effects of locally delivered drug and heat using multifunctional nanoparticles, *Adv. Mater.*, 22, 4049–4053.
- 76. Wang, Y.-H., Chen, S.-P., Liao, A.-H., Yang, Y.-C., Lee, C.-R., Wu, C.-H., Wu, P.-C., Liu, T.-M., Wang, C.-R.C., Li, P.-C. (2014) Synergistic delivery of gold nanorods using multifunctional microbubbles for enhan-

ced plasmonic photothermal therapy, *Sci. Rep.*, **4**, 5685.

- 77. Peralta, D.V., He, J., Wheeler, D.A., Zhang, J.Z., Tarr, M.A. (2014) Encapsulating gold nanomaterials into size-controlled human serum albumin nanoparticles for cancer therapy platforms, J. Microencapsul., 31, 824–831.
- 78. Park, G.-S., Kwon, H., Kwak, D.W., Park, S.Y., Kim, M., Lee, J.-H., Han, H., Heo, S., Li, X.S., Lee, J.H., Kim, Y.H., Lee, J.-G., Yang, W., Cho, H.Y., Kim, S.K., Kim, K. (2012) Full surface embedding of gold clusters on silicon nanowires for efficient capture and photothermal therapy of circulating tumor cells, *Nano Lett.*, **12**, 1638–1642.
- Botella, P., Ortega, Í., Quesada, M., Madrigal, R.F., Muniesa, C., Fimia, A., Fernández, E., Corma, A. (2012) Multifunctional hybrid materials for combined photo and chemotherapy of cancer, *Dalton Trans.*, 41, 9286–9296.
- 80. Zhang, Z., Wang, L., Wang, J., Jiang, X., Li, X., Hu, Z., Ji, Y., Wu, X., Chen, C. (2012) Mesoporous silicacoated gold nanorods as a lightmediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment, *Adv. Mater.*, 24, 1418–1423.
- Monem, A.S., Elbialy, N., Mohamed, N. (2014) Mesoporous silica coated gold nanorods loaded doxorubicin for combined chemo–photothermal therapy, *Int. J. Pharm.*, **470**, 1–7.
- 82. Zhang, Y., Qian, J., Wang, D., Wang, Y., He, S. (2013) Multifunctional gold nanorods with ultrahigh stability and tunability for *in vivo* fluorescence imaging, sers detection, and photodynamic therapy, *Angew. Chem.*, *Int. Ed.*, **52**, 1148–1151.
- Fales, A.M., Yuan, H., Vo-Dinh, T. (2011) Silica-coated gold nanostars for combined surface-enhanced Raman scattering (SERS) detection

and singlet-oxygen generation: a potential nanoplatform for theranostics, *Langmuir*, **27**, 12186–12190.

- 84. Vankayala, R., Lin, C.-C., Kalluru, P., Chiang, C.-S., Hwang, K.C. (2014) Gold nanoshells-mediated bimodal photodynamic and photothermal cancer treatment using ultra-low doses of near infra-red light, *Biomaterials*, 35, 5527–5538.
- 85. Ouhenia-Ouadahi, K., Yasukuni, R., Yu, P., Laurent, G., Pavageau, C., Grand, J., Guérin, J., Léaustic, A., Félidj, N., Aubard, J., Nakatani, K., Métivier, R. (2014) Photochromic– fluorescent–plasmonic nanomaterials: towards integrated threecomponent photoactive hybrid nanosystems, *Chem. Commun.*, **50**, 7299–7302.
- Fang, S., Li, C., Lin, J., Zhu, H., Cui, D., Xu, Y., Li, Z. (2016) Gold nanorods-based theranostics for simultaneous fluorescence/two-photon luminescence imaging and synergistic phototherapies, *J. Nanomater.*, 2016, 1082746.
- 87. Khlebtsov, B.N., Tuchina, E.S., Khanadeev, V.A., Panfilova, E.V., Petrov, P.O., Tuchin, V.V., Khlebtsov, N.G. (2013) Enhanced photoinactivation of *Staphylococcus aureus* with nanocomposites containing plasmonic particles and hematoporphyrin, *J. Biophotonics*, 6, 338–351.
- 88. Khlebtsov, B., Panfilova, E., Khanadeev, V., Bibikova, O., Terentyuk, G., Ivanov, A., Rumyantseva, V., Shilov, I., Ryabova, A., Loshchenov, V., Khlebtsov, N. (2011) Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: Multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization, and photothermolysis, ACS Nano, 5, 7077–7089.
- Khlebtsov, B.N., Panfilova, E.V., Khanadeev, V.A., Markin, A.V., Terentyuk, G.S., Rumyantseva, V.D.,

Ivanov, A.V., Shilov, I.P., Khlebtsov, N.G. (2011) Composite multifunctional nanoparticles based on silica-coated gold-silver nanocages functionalized by Yb-hematoporphyrin, *Nanotechnol. Russia*, **6**, 496–503.

- 90. Terentyuk, G., Panfilova, E., Khanadeev, V., Chumakov, D., Genina, E., Bashkatov, A., Tuchin, V., Bucharskaya, A., Maslyakova, G., Khlebtsov, N., Khlebtsov, B. (2014) Gold nanorods with a hematoporphyrinloaded silica shell for dual-modality photodynamic and photothermal treatment of tumors *in vivo*, *Nano Res.*, 7, 325–337.
- 91. Huang, P., Bao, L., Zhang, C., Lin, J., Luo, T., Yang, D., He, M., Li, Z., Gao, G., Gao, B., Fu, S., Cui, D. (2011) Folic acid-conjugated silicamodified gold nanorods for X-ray/ CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy, *Biomaterials*, **32**, 9796–9809.
- 92. Ayala-Orozco, C., Urban, C., Knight, M.W., Urban, A.S., Neumann, O., Bishnoi, S.W., Mukherjee, S., Goodman, A.M., Charron, H., Mitchell, T., Shea, M., Roy, R., Nanda, S., Schiff, R., Halas, N.J., Joshi, A. (2014) Au nanomatryoshkas as efficient nearinfrared photothermal transducers for cancer treatment: benchmarking against nanoshells, ACS Nano, 8, 6372–6381.
- Leung, K.C., Xuan, S. (2016) Noble metal-iron oxide hybrid nanomaterials: emerging applications, *Chem. Rec.*, 16, 458–472.
- 94. Wu, C.-H., Cook, J., Emelianov, S., Sokolov, K. (2014) Multimodal magneto-plasmonic nanoclusters for biomedical applications, *Adv. Funct. Mater.*, 24, 6862–6871.
- 95. Kim, J., Park, S., Lee, J.E., Jin, S.M., Lee, J.H., Lee, I.S., Yang, I., Kim, J.S., Kim, S.K., Cho, M.H., Hyeon, T. (2006) Designed fabrication of mul-

tifunctional magnetic gold nanoshells and their application to magnetic resonance imaging and photothermal therapy, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 7754–7758.

- 96. Larson, T.A., Bankson, J., Aaron, J., Sokolov, K. (2007) Hybrid plasmonic magnetic nanoparticles as molecular specific agents for MRI/ optical imaging and photothermal therapy of cancer cells, *Nanotechnology*, **18**, 325101.
- 97. Zhou, T., Wu, B., Xing, D. (2012) Bio-modified Fe₃O₄ core/Au shell nanoparticles for targeting and multimodal imaging of cancer cells, *J. Mater. Chem.*, **22**, 470–477.
- 98. Ji, X., Shao, R., Elliott, A.M., Stafford, R.J., Esparza-Coss, E., Bankson, J.A., Liang, G., Luo, Z.-P., Park, K., Markert, J.T., Li, C. (2007) Bifunctional gold nanoshells with a superparamagnetic iron oxidesilica core suitable for both MR imaging and photothermal therapy, *J. Phys. Chem. C*, **111**, 6245–6251.
- 99. Kim, D., Kim, J.W., Jeong, Y.Y., Jon, S. (2009) Antibiofouling polymer coated gold@iron oxide nanoparticle (GION) as a dual contrast agent for CT and MRI, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **30**, 1855–1857.
- 100. Kim, D., Yu, M.K., Lee, T.S., Park, J.J., Jeong, Y.Y., Jon, S. (2011) Amphiphilic polymer-coated hybrid nanoparticles as CT/MRI dual contrast agents, *Nanotechnology*, 22, 155101.
- 101. Jin, Y.D., Jia, C.X., Huang, S.-W., O'Donnell, M., Gao, X.H. (2010) Multifunctional nanoparticles as coupled contrast agents, *Nat. Commun.*, 1, 41.
- 102. Wang, C., Chen, J., Talavage, T., Irudayaraj, J. (2009) Gold nanorod/ Fe₃O₄ nanoparticle «nano-pearlnecklace» for simultaneous targeting, dual-mode imaging and

photothermal ablation of cancer cells, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 2759–2763.

- 103. Mohammad, F., Balaji, G., Weber, A., Uppu, R.M., and Kumar, C.S.S.R. (2010) Influence of gold nanoshell on hyperthermia of superparamagnetic iron oxide nanoparticles, J. Phys. Chem. C, 114, 19194–19201.
- 104. Feng, W., Zhou, X., Nie, W., Chen, L., Qiu, K., Zhang, Y., He, C. (2015) Au/polypyrrole@Fe₂O₄ nanocomposites for MR/CT dual-modal imaging guided-photothermal therapy: an *in vitro* study, ACS Appl. Mater. Interfaces, 7, 4354–4367.
- 105. Li, J., Hu, Y., Yang, J., Wei, P., Sun, W., Shen, M., Zhang, G., Shi, X. (2015) Hyaluronic acid-modified Fe₃O₄@Au core/shell nanostars for multimodal imaging and photothermal therapy of tumors, *Biomaterials*, **38**, 10–21.
- 106. Pang, L.-L., Li, J.-S., Jiang, J.-H., Le, Y., Shen, G.L., Yu, R.-Q. (2007) A novel detection method for DNA point mutation using QCM based on Fe₃O₄/Au core/shell nanoparticle and DNA ligase reaction, *Sens. Actuators B*, **127**, 311–316.
- 107. Zhang, H., Meyerhoff, M.E. (2006) Gold-coated magnetic particles for solid-phase immunoassays: enhancing immobilized antibody binding efficiency and analytical performance, *Anal. Chem.*, 78, 609–616.
- 108. Zhang, H., Sun, Y., Gao, S., Zhang, H., Zhang, J., Bai, Y., Song, D. (2014) Studies of gold nanorod-iron oxide nanohybrids for immunoassay based on SPR biosensor, *Talanta*, **125**, 29–35.
- 109. Hu, X.G., Wei, C.-W., Xia, J.J., Pelivanov, I., O'Donnell, M., Gao, X.H. (2013) Trapping and photoacoustic detection of CTCs at the single cell per milliliter level

with magneto-optical coupled nano-particles, *Small*, **9**, 2046–2052.

- Chao, X., Shi, F., Zhao, Y.Y., Li, K., Peng, M.L., Chen, C., Cui, Y.L. (2010) Cytotoxicity of Fe₃O₄/Au composite nanoparticles loaded with doxorubicin combined with magnetic field, *Pharmazie*, 65, 500–504.
- Kayal, S., Ramanujan, R.V. (2010) Anti-cancer drug loaded irongold coreshell nanoparticles (Fe@Au) for magnetic drug targeting, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 10, 5527–5539.
- 112. Ma, M., Chen, H., Chen, Y., Wang, X., Chen, F., Cui, X., Shi, J. (2012) Au capped magnetic core/mesoporous silica shell nanoparticles for combined photothermo-/chemo-therapy and multimodal imaging, *Biomaterials*, **33**, 989–998.
- 113. Lee, J., Yang, J., Ko, H., Oh, S.J., Kang, J., Son, J.-H., Lee, K., Lee, S.-W., Yoon, H.-G., Suh, J.-S., Huh, Y.-M., Haam, S. (2008) Multifunctional magnetic gold nanocomposites: human epithelial cancer detection via magnetic resonance imaging and localized synchronous therapy, *Adv. Funct. Mater.*, 18, 258–264.
- 114. Melancon, M.P., Elliott, A., Ji, X., Shetty, A., Yang, Z., Tian, M., Taylor, B., Stafford, R.J., Li, C. (2011) Theranostics with multifunctional magnetic gold nanoshells: photothermal therapy and t2* magnetic resonance imaging, *Invest. Radiol.*, 46, 132–140.
- 115. Cheng, L., Yang, K., Li, Y., Zeng, X., Shao, M., Lee, S.-T., Liu, Z. (2012) Multifunctional nanoparticles for upconversion luminescence/MR multimodal imaging and magnetically targeted photothermal therapy, *Biomaterials*, **33**, 2215–2222.
- Sotiriou, G.A., Starsich, F., Dasargyri, A., Wurnig, M.C., Krumeich, F., Boss, A., Leroux, J.-C., Pratsinis,

S.E. (2014) Photothermal killing of cancer cells by the controlled plasmonic coupling of silica-coated Au/Fe₂O₃ nanoaggregates, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 2818–2827.

- 117. Kim, D.H., Rozhkova, E.A., Rajh, T., Bader, S.D., Novosad, V. (2009) Synthesis of hybrid gold/iron oxide nanoparticles in block copolymer micelles for imaging, drug delivery, and magnetic hyperthermia, *IEEE Trans. Magn.*, **45**, 4821–4824.
- 118. Yang, H.W., Liu, H.L., Li, M.L., His, I.W., Fan, C.T., Huang, C.Y., Lu, Y.J., Hua, M.Y., Chou, H.Y., Liaw, J.W., Ma, C.C., Wei, K.C. (2013) Magnetic gold-nanorod/ PNIPAAmMA nanoparticles for dual magnetic resonance and photoacoustic imaging and targeted photothermal therapy, *Biomaterials*, 34, 5651–5660.
- 119. Ohulchanskyy, T.Y., Kopwitthaya, A., Jeon, M., Guo, M., Law, W.C., Furlani, E.P., Kim, C., Prasad, P.N. (2013) Phospholipid micellebased magneto-plasmonic nanoformulation for magnetic fielddirected, imaging-guided photoinduced cancer therapy, *Nanomedicine*, 9, 1192–202.
- 120. Ma, Y., Liang, X., Tong, S., Bao, G., Ren, Q., Dai, Z. (2013) Gold nanoshell nanomicelles for potential magnetic resonance imaging, lighttriggered drug release, and photothermal therapy, *Adv. Funct. Mater.*, 23, 815–822.
- Sun, L., Joh, D., Al-Zaki, A., Stangl, M., Murty, S., Davis, J.J., Baumann, B.C., Alonso-Basanta, M., Kao, G.D., Tsourkas, A., Dorsey, J.F. (2016) Theranostic application of mixed gold and superparamagnetic iron oxide nanoparticle micelles in glioblastoma multiforme, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **12**, 347–356.
- 122. Carril, M., Fernández, I., Rodríguez, J., García, I., Penadés, S.

(2014) Gold-coated iron oxide glyconanoparticles for MRI, CT, and US multimodal imaging, *Part. Part. Syst. Charact.*, **31**, 81–87.

- 123. Huang, W.C., Tsai, P.-J., Chen, Y.-C. (2009) Multifunctional Fe₃O₄@Au nanoeggs as photothermal agents for selective killing of nosocomial and antibiotic-resistant bacteria, *Small*, 4, 51–56.
- 124. Fan, Z., Shelton, M., Singh, A.K., Senapati, D., Khan, S.A., Ray, P.C. (2012) Multifunctional plasmonic shell-magnetic core nanoparticles for targeted diagnostics, isolation, and photothermal destruction of tumor cells, ACS Nano, 6, 1065–1073.
- 125. Chen, W., Xu, N.F., Xu, L.G., Wang, L.B., Li, Z.K., Ma, W., Zhu, Y.Y., Xu, C.L., Kotov, N.A. (2010) Multifunctional magnetoplasmonic nanoparticle assemblies for cancer therapy and diagnostics (theranostics), *Macromol. Rapid Commun.*, **31**, 228–236.
- 126. Cheng, F.-Y., Su, C.-H., Wu, P.-C., Yeh, C.-S. (2010) Multifunctional polymeric nanoparticles for combined chemotherapeutic and nearinfrared photothermal cancer therapy *in vitro* and *in vivo*, *Chem. Commun.*, **46**, 3167–3169.
- 127. Hu, J.W., Li, J.F., Ren, B., Wu, D.Y., Sun, S.G., Tian, Z.Q. (2007) Palladium-coated gold nanoparticles with a controlled shell thickness used as surface-enhanced raman scattering substrate, *J. Phys. Chem. C*, **111**, 1105–1112.
- 128. Li, C., Su, Y., Lv, X., Zuo, Y., Yang, X., Wang, Y. (2012) Au@Pd coreshell nanoparticles: a highly active electrocatalyst for amperometric gaseous ethanol sensors, *Sens. Actuators B*, **171-172**, 1192-1198.
- 129. Bouchard, L.-S., Anwar, M.S., Liu, G.L., Hann, B., Xie, Z.H., Gray, J.W., Wang, X., Pines, A., Chen, F.F. (2009) Picomolar sensitivity

MRI and photoacoustic imaging of cobalt nanoparticles, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 4085–4089.

- Sharma, P., Brown, S.C., Bengtsson, N., Zhang, Q., Walter, G.A., Grobmyer, S.R., Santra, S., Jiang, H., Scott, E.W., Moudgil, B.M. (2008) Gold-speckled multimodal nanoparticles for noninvasive bioimaging, *Chem. Mater.*, 20, 6087–6094.
- 131. Beija, M., Li, Y., Duong, H.T., Laurent, S., Vander, E.L., Muller, R.N., Lowe, A.B., Davis, T.P., Boyer, C. (2012) Polymer-gold nanohybrids with potential use in bimodal MRI/CT: enhancing the relaxometric properties of Gd(III) complexes, J. Mater. Chem., 22, 21382–21386.
- 132. Schladt, T.D., Shukoor, M.I., Schneider, K., Tahir, M.N., Natalio, F., Ament, I., Becker, J., Jochum, F.D., Weber, S., Köhler, O., Theato, P., Schreiber, L.M., Sönnichsen, C., Schröder, H.C., Müller, W.E.G., Tremel, W. (2010) Au@ MnO nanoflowers: hybrid nanocomposites for selective dual functionalization and imaging, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 3976–3980.
- 133. Cheng, K., Kothapalli, S.-R., Liu, H., Koh, A.L., Jokerst, J.V., Jiang, H., Yang, M., Li, J., Levi, J., Wu, J.C., Gambhir, S.S., Cheng, Z. (2014) Construction and validation of nano gold tripods for molecular imaging of living subjects, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 3560–3571.
- 134. Xing, H., Bu, W., Zhang, S., Zheng, X., Li, M., Chen, F., He, Q., Zhou, L., Peng, W., Hua, Y., Shi, J. (2012) Multifunctional nanoprobes for upconversion fluorescence, MR and CT trimodal imaging, *Biomaterials*, 33, 1079–1089.
- 135. Wu, W., Shen, J., Banerjee, P., Zhou, S. (2011) A Multifuntional nanoplatform based on responsive

fluorescent plasmonic ZnO-Au@ PEG hybrid nanogels, *Adv. Funct. Mater.*, **21**, 2830–2839.

- 136. Lin, A.Y., Young, J.K., Nixon, A.V., Drezek, R.A. (2014) Synthesis of a quantum nanocrystal–gold nanoshell complex for near-infrared generated fluorescence and photothermal decay of luminescence, *Nanoscale*, 6, 10701–10709.
- 137. Matteini, P., Ratto, F., Rossi, F., Centi, S., Dei, L., Pini, R. (2010) Chitosan films doped with gold nanorods as laser-activatable hybrid bioadhesives, *Adv. Mater.*, **22**, 4313–4316.
- Perez-Juste, J., Rodríguez-González, B., Mulvaney, P., Liz-Marzán, L. M. (2005) Optical control and patterning of gold-nanorod-poly(vinyl alcohol) nanocomposite films, *Adv. Funct. Mater.*, 15, 1065–1071.
- 139. Matteini, P., Martina, M.R., Giambastiani, G., Tatini, F., Cascella, R., Ratto, F., Cecchi, C., Caminati, G., Dei, L., Pini, R. (2013) Lightresponsive nanocomposite sponges for on demand chemical release with high spatial and dosage control, J. Mater. Chem. B, 1, 1096–1100.
- 140. Oishi, M., Tamura, A., Nakamura, T., Nagasaki, Y. (2009) A Smart nanoprobe based on fluorescencequenching PEGylated nanogels containing gold nanoparticles for monitoring the response to cancer therapy, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 827–834.
- 141. Zhang, H., Hu, N. (2007) Assembly of myoglobin layer-by-layer films with poly(propyleneimine) dendrimer-stabilized gold nanoparticles and its application in electrochemical biosensing, *Biosens. Bioelectron.*, 23, 393–399.
- 142. Nakamura, T., Tamura, A., Murotani, H., Oishi, M., Jinji, Y., Matsuishi, K., Nagasaki, Y. (2010) Large payloads of gold nanoparticles into the

polyamine network core of stimuliresponsive PEGylated nanogels for selective and noninvasive cancer photothermal therapy, *Nanoscale*, **2**, 739–746.

- 143. Kim, J.-Y., Choi, W.I., Kim, M., Tae, G. (2013) Tumor-targeting nanogel that can function independently for both photodynamic and photothermal therapy and its synergy from the procedure of PDT followed by PTT, J. Control. Release, 171, 113–121.
- 144. Li, Y., Fan, X., Qi, J., Ji, J., Wang, S., Zhang, G., Zhang, F. (2010) Gold nanoparticles-graphene hybrids as active catalysts for Suzuki reaction, *Mater. Res. Bulletin*, 45, 1413–1418.
- 145. Kong, B.S., Jung, D.H., Oh, S.K., Han, C.S., Jung, H.T. (2007) Single-walled carbon nanotube gold nanohybrids: application in highly effective transparent and conductive films, *J. Phys. Chem. C*, 111, 8377–8382.
- 146. Kim, J.-W., Galanzha, E.I., Shashkov, E.V., Moon, H.-M., Zharov, V.P. (2009) Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents, *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 688–694.
- 147. Modugno, G., Ménard-Moyon, C., Prato, M., Bianco, A. (2015) Carbon nanomaterials combined with metal nanoparticles for theranostic applications, *Br. J. Pharm.*, 172, 975–991.
- 148. Lu, Q., Hu, H., Wu, Y., Chen, S., Yuan, D., Yuan, R. (2014) An electrogenerated chemiluminescence sensor based on gold nanoparticles@C60 hybrid for the determination of phenolic compounds, *Biosens. Bioelectron.*, **60**, 325–331.
- 149. Tchounwou, C., Sinha, S.S., Viraka Nellore, B.P., Pramanik, A., Kanchanapally, R., Jones, S., Chavva, S.R., Ray, P.C. (2015) Hybrid

theranostic platform for second near-IR window light triggered selective two-photon imaging and photothermal killing of targeted melanoma cells, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7, 20649-20656.

- Minati, L., Antonini, V., Dalla Serra, M., Speranza, G. (2012) Multifunctional branched gold–carbon nanotube hybrid for cell imaging and drug delivery, *Langmuir*, 28, 15900–15906.
- 151. Ma, X., Qu, Q., Zhao, Y., Luo, Z., Zhao, Y., Ng, K.W., Zhao, Y. (2013) Graphene oxide wrapped gold nanoparticles for intracellular Raman imaging and drug delivery, *J. Mater. Chem. B*, **1**, 6495–6500.
- 152. Wang, X., Wang, C., Cheng, L., Lee, S.T., Liu, Z. (2012) Noble metal coated single-walled carbon nanotubes for applications in surface enhanced Raman scattering imaging and photothermal therapy, J. Am. Chem. Soc., **134**, 7414–7422.
- 153. Shi, X., Gong, H., Li, Y., Wang, C., Cheng, L., Liu, Z. (2013) Graphene-based magnetic plasmonic nanocomposite for dual bioimaging and photothermal therapy, *Biomaterials*, **34**, 4786–4793.
- 154. Kim, Y.-K., Na, H.-K., Kim, S., Jang, H., Chang, S.-J., Min, D.-H. (2015) One-pot synthesis of multifunctional Au@graphene oxide nanocolloid core@shell nanoparticles for Raman bioimaging, photothermal, and photodynamic therapy, *Small*, 11, 2527–2535.
- 155. Maji, S.K., Mandal, A.K., Nguyen, K.T., Borah, P., Zhao, Y. (2015) Cancer cell detection and therapeutics using peroxidase-active nanohybrid of gold nanoparticleloaded mesoporous silica-coated graphene, ACS Appl. Mater. Interfaces, 7, 9807–9816.
- 156. Mukherjee, P., Bhattacharya, R., Mukhopadhyay, D. (2005) Gold

nanoparticles bearing functional anti-cancer drug and anti-angiogenic agent: a «2 in 1» system with potential application in cancer therapeutics, *J. Biomed. Nanotech.*, **1**, 224–228.

- 157. Paciotti, G.F., Kingston, D.G.I., Tamarkin, L. (2006) Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors, *Drug Dev. Res.*, 67, 47–54.
- 158. Heo, D.N., Yang, D.H., Moon, H.-J., Lee, J.B., Bae, M.S., Lee, S.C., Lee, W.J., Sun, I.-C., Kwon, I.K. (2012) Gold nanoparticles surface-functionalized with paclitaxel drug and biotin receptor as theranostic agents for cancer therapy, *Biomaterials*, 33, 856–866.
- 159. Bhattacharyya, S., Khan, J.A., Curran, G.L., Robertson, J.D., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. (2011) Efficient delivery of gold nanoparticles by dual receptor targeting, *Adv. Mater.*, 23, 5034–5038.
- 160. Patra, C.R., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. (2010) Fabrication and functional characterization of gold nanoconjugates for potential application in ovarian cancer, J. Mater. Chem., 20, 547–554.
- 161. Hosta-Rigau, L., Olmedo, I., Arbiol, J., Cruz, L.J., Kogan, M.J., Albericio, F. (2010) Multifunctionalized gold nanoparticles with peptides targeted to gastrin-releasing peptide receptor of a tumor cell line, *Bioconjug. Chem.*, **21**, 1070–1078.
- 162. Kumar, A., Ma, H., Zhang, X., Huang, K., Jin, S., Liu, J., Wei, T., Cao, W., Zou, G., Liang, X.-J. (2012) Gold nanoparticles functionalized with therapeutic and targeted peptides for cancer treatment, *Biomaterials*, **33**, 1180–1189.
- 163. Kang, B., Mackey, M.A., El-Sayed, M.A. (2010) Nuclear targeting of gold nanoparticles in cancer cells

induces DNA damage, causing cytokinesis arrest and apoptosis, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1517–1519.

- 164. You, J., Zhang, R., Xiong, C., Zhong, M., Melancon, M., Gupta, S., Nick, A.M., Sood, A.K., Li, C. (2012) Effective photothermal chemotherapy using doxorubicinloaded gold nanospheres that target EphB4 receptors in tumors, *Cancer Res.*, **72**, 4777–4786.
- 165. Book Newell, B., Wang, Y., Irudayaraj, J. (2012) Multifunctional gold nanorod theragnostics probed by multi-photon imaging, *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 330–337.
- 166. Wang, D., Xu, Z., Yu, H., Chen, X., Feng, B., Cui, Z., Lin, B., Yin, Q., Zhang, Z., Chen, C., Wang, J., Zhang, W., Li, Y. (2014) Treatment of metastatic breast cancer by combination of chemotherapy and photothermal ablation using doxorubicin-loaded DNA wrapped gold nanorods, *Biomaterials*, 35, 8374–8384.
- 167. Chen, H., Chi, X., Li, B., Zhang, M., Ma, Y., Achilefud, S., Gu, Y. (2014) Drug loaded multilayered gold nanorods for combined photothermal and chemotherapy, *Biomater. Sci.*, **2**, 996–1006.
- 168. Alexander, C.M., Hamner, K.L., Maye, M.M., Dabrowiak, J.C. (2014) Multifunctional DNA-gold nanoparticles for targeted doxorubicin delivery, *Bioconjug. Chem.*, 25, 1261–1271.
- 169. Kim, D., Jeong, Y.Y., Jon, S. (2010) A drug-loaded aptamergold nanoparticle bioconjugate for combined CT imaging and therapy of prostate cancer, ACS Nano, 4, 3689–3696.
- 170. Liang, Z., Li, X., Xie, Y., Liu, S. (2014) 'Smart' gold nanoshells for combined cancer chemotherapy and hyperthermia, *Biomed. Mater.*, **9**, 025012.

- 171. Xiao, Y., Hong, H., Matson, V.Z., Javadi, A., Xu, W., Yang, Y., Zhang, Y., Engle, J.W., Nickles, R.J., Cai, W., Steeber, D.A., Gong, S. (2012) Gold nanorods conjugated with doxorubicin and cRGD for combined anti-cancer drug delivery and PET imaging, *Theranostics*, 2, 757–768.
- 172. Avvakumova, S., Colombo, M., Tortora, P., Prosperi, D. (2014) Biotechnological approaches toward nanoparticle biofunctionalization, *Trends Biotechnol.*, **32**, 11–20.
- 173. Kuo, W.S., Chang, C.N., Chang, Y.T., Yang, M.H., Chien, Y.H., Chen, S.J., Yeh, C.S. (2010) Gold nanorods in photodynamic therapy, as hyperthermia agents, and in nearinfrared optical imaging, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 2711–2715.
- 174. Stuchinskaya, T., Moreno, M., Cook, M.J., Edwards, D.R., Russell, D.A. (2011) Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using antibody-phthalocyanine-gold nanoparticle conjugates, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **10**, 822–831.
- 175. Lee, K., Lee, H., Bae, K.H., Park, T.G. (2010) Heparin immobilized gold nanoparticles for targeted detection and apoptotic death of metastatic cancer cells, *Biomaterials*, 31, 6530–6536.
- 176. Wang, F., Liu, P., Sun, L., Li, C., Petrenko, V.A., Liu, A. (2014) Biomimetic nanostructure self-assembled from Au@Ag heterogeneous nanorods and phage fusion proteins for targeted tumor optical detection and photothermal therapy, *Sci. Rep.*, 4, 6808.
- 177. Chen, H., Zhang, X., Dai, S., Ma, Y., Cui, S., Achilefu, S., Gu, Y. (2013) Multifunctional gold nanostar conjugates for tumor imaging and combined photothermal and chemotherapy, *Theranostics*, **3**, 633–649.

- 178. Huang, X., Peng, X., Wang, Y., Wang, Y., Shin, D.M., El-Sayed, M.A., Nie, S. (2010) A reexamination of active and passive tumor targeting by using rod-shaped gold nanocrystals and covalently conjugated peptide ligands, ACS Nano, 4, 5887–5896.
- 179. Ali, M.R.K., Panikkanvalappil, S.R., El-Sayed, M.A. (2014) Enhancing the efficiency of gold nanoparticles treatment of cancer by increasing their rate of endocytosis and cell accumulation using rifampicin, J. Am. Chem. Soc., 136, 4464–4467.
- Kumar, S., Harrison, N., Richards-Kortum, R., Sokolov, K. (2007) Plasmonic nanosensors for imaging intracellular biomarkers in live cells, *Nano Lett.*, 7, 1338–1343.
- 181. Zhang, Z., Liu, Y., Jarreau, C., Welch, M.J., Taylor, J.-S.A. (2013) Nucleic acid-directed self-assembly of multifunctional gold nanoparticle imaging agents, *Biomater Sci.*, 1, 1055–1064.
- 182. Mandal, S., Bakeine, G.J., Krol, S., Ferrari, C., Clerici, A.M., Zonta, C., Cansolino, L., Ballarini, F., Bortolussi, S., Stella, S., Protti, N., Bruschi, P., Altieri, S. (2011) Design, development and characterization of multi-functionalized gold nanoparticles for biodetection and targeted boron delivery in BNCT applications, *Appl. Radiat. Isot.*, 69, 1692–1697.
- 183. Tao, Y., Ju, E., Liu, Z., Dong, K., Ren, J., Qu, X. (2014) Engineered, self-assembled near-infrared photothermal agents for combined tumor immunotherapy and chemo-photothermal therapy, *Biomaterials*, 35, 6646–6656.
- 184. Lu, W., Zhang, G., Zhang, R., Flores, L.G., Huang, Q., Gelovani, J.G., Li, C. (2010) Tumor site-specific silencing of NF-kappaB p65 by targeted hollow gold nanosphere-

mediated photothermal transfection, *Cancer Res.*, **70**, 3177–3188.

- 185. Conde, J., Ambrosone, A., Sanz, V., Hernandez, Y., Marchesano, V., Tian, F., Child, H., Berry, C.C., Ibarra, M.R., Baptista, P.V., Tortiglione, C., de la Fuente, J.M. (2012) Design of multifunctional gold nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* gene silencing, *ACS Nano*, 6, 8316–8324.
- 186. Braun, G.B., Pallaoro, A., Wu, G., Missirlis, D., Zasadzinski, J.A., Tirrell, M., Reich, N.O. (2009) Laser-activated gene silencing via gold nanoshell-siRNA conjugates, *ACS Nano*, **3**, 2007–2015.
- 187. Jensen, S.A., Day, E.S., Ko, C.H., Hurley, L.A., Luciano, J.P., Kouri, F.M., Merkel, T.J., Luthi, A.J., Patel, P.C., Cutler, J.I., Daniel, W.L., Scott, A.W., Rotz, M.W., Meade, T.J., Giljohann, D.A, Mirkin, C.A., Stegh, A.H. (2013) Spherical nucleic acid nanoparticle conjugates as an RNAi-based therapy for glioblastoma, *Sci. Transl. Med.*, 5, 209ra152.
- 188. Zang, Y., Wei, Y., Shi, Y., Chen, Q., Xing, D. (2016) Chemo/photoacoustic dual therapy with mRNAtriggered DOX release and photoinduced shockwave based on a DNA-gold nanoplatform, *Small*, **12**, 756–769.
- 189. Ojeda, R., de Paz, J.L., Barrientos, A.G., Martín-Lomas, M., Penadés, S. (2007) Preparation of multifunctional glyconanoparticles as a platform for potential carbohydratebased anticancer vaccines, *Carbohydr. Res.*, **342**, 448–459.
- 190. Brinãs, R.P., Sundgren, A., Sahoo, P., Morey, S., Rittenhouse-Olson, K., Wilding, G.E., Deng, W., Barchi, J.J., Jr. (2012) Design and synthesis of multifunctional gold nanoparticles bearing tumor-asso-

ciated glycopeptide antigens as potential cancer vaccines, *Bioconjugate Chem.*, **23**, 1513–1523.

- 191. Safari, D., Marradi, M., Chiodo, F., Dekker, H.A.T., Shan, Y., Adamo, R., Oscarson, S., Rijkers, G.T., Lahmann, M., Kamerling, J.P., Penadés, S., Snippe, H. (2012) Gold nanoparticles as carriers for a synthetic *Streptococcus pneumoniae* type 14 conjugate vaccine, *Nanomedicine (Lond.)*, 7, 651–662.
- 192. Chiodo, F., Marradi, M., Calvo, J., Yuste, E., Penadés, S. (2014) Glycosystems in nanotechnology: Gold glyconanoparticles as carrier for anti-HIV prodrugs, *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 1339–1346.
- Reichardt, N.C., Martín-Lomas, M., Penadés, S. (2013) Glyconanotechnology, *Chem. Soc. Rev.*, 42, 4358–4376.
- 194. Li, X., Chen, G. (2015) Glycopolymer-based nanoparticles: synthesis and application, *Polym. Chem.*, 6, 1417–1430.
- 195. Sun, I., Eun, D., Na, J., Lee, S., Kim, I., Youn, I., Ko, C., Kim, H., Lim, D., Choi, K., Messersmith, P., Park, T., Kim, S., Kwon, I., Kim, K., Ahn, C. (2009) Heparin-coated gold nanoparticles for liver-specific CT imaging, *Chem. Eur. J.*, **15**, 13341–13347.
- 196. Qian, X., Peng, X.-H., Ansari, D.O., Yin-Goen, Q., Chen, G.Z., Shin, D.M., Yang, L., Young, A.N., Wang, M.D., Nie, S. (2008) *In vivo* tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags, *Nat. Biotech.*, **26**, 83--90.
- 197. Conde, J., Bao, C., Cui, D., Baptista, P.V., Tian, F. (2014) Antibody-drug gold nanoantennas with Raman spectroscopic fingerprints for *in vivo* tumour theranostics, *J. Control. Release*, **183**, 87–93.

- 198. Kim, C., Cho, E.C., Chen, J., Song, K.H., Au, L., Favazza, C., Zhang, Q., Cobley, C.M., Gao, F., Xia, Y., Wang, L.V. (2010) *In* vivo molecular photoacoustic tomography of melanomas targeted by bioconjugated gold nanocages, *ACS Nano*, **4**, 4559–4564.
- 199. Li, Y.S., Zhou, Y., Meng, X.Y., Zhang, Y.Y., Liu, J.Q., Zhang, Y., Wang, N.N., Hu, P., Lu, S.Y., Ren, H.L., Liu, Z.S. (2014) Enzymeantibody dual labeled gold nanoparticles probe for ultrasensitive detection of κ-casein in bovine milk samples, *Biosens. Bioelectron.*, 61, 241–244.
- Salem, A.K., Searson, P.C., Leong, K.W. (2003) Multifunctional nanorods for gene delivery, *Nat. Mater.*, 2, 668–671.
- 201. Shi, X., Wang, S.H., Van Antwerp, M.E., Chen, X., Baker, J.R. Jr. (2009) Targeting and detecting cancer cells using spontaneously formed multifunctional dendrimerstabilized gold nanoparticles, *Analyst*, **134**, 1373–1379.
- 202. Zhu, J., Zheng, L., Wen, S., Tang, Y., Shen, M., Zhang, G., Shi, X. (2014) Targeted cancer theranostics using alpha-tocopheryl succinateconjugated multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles, *Biomaterials*, **35**, 7635–7646.
- 203. Prabaharan, M., Grailer, J.J., Pilla, S., Steeber, D.A., Gong, S. (2009) Gold nanoparticles with a monolayer of doxorubicin-conjugated amphiphilic block copolymer for tumor-targeted drug delivery, *Biomaterials*, **30**, 6065–6075.
- 204. Zhang, Z., Liu, C., Bai, J., Wu, C., Xiao, Y., Li, Y., Zheng, J., Yang, R., Tan, W. (2015) Silver nanoparticle gated, mesoporous silica coated gold nanorods (AuNR@MS@ AgNPs): low premature release and

multifunctional cancer theranostic platform, *ACS Appl. Mater. Inter-faces*, 7, 6211–6219.

- 205. Zhang, M., Yilmaz, T., Boztas, A.O., Karakuzu, O., Bang, W.Y., Yegin, Y., Luo, Z., Lenox, M., Cisneros-Zevallos, L., Akbulut, M. (2016) A multifunctional nanoparticulate theranostic system with simultaneous chemotherapeutic, photothermal therapeutic, and MRI contrast capabilities, *RSC Adv.*, **6**, 27798–27806.
- 206. Bardhan, R., Chen, W., Perez-Torres, C., Bartels, M., Huschka, R.M., Zhao, L.L., Morosan, E., Pautler, R.G., Joshi, A., Halas, N.J. (2009) Nanoshells with targeted simultaneous enhancement of magnetic and optical imaging and photothermal therapeutic response, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 3901–3909.
- 207. Bardhan, R., Chen, W., Bartels, M., Perez-Torres, C., Botero, M.F., McAninch, R.W., Contreras, A., Schiff, R., Pautler, R.G., Halas, N.J., Joshi, A. (2010) Tracking of multimodal therapeutic nanocomplexes targeting breast cancer *in vivo*, *Nano Lett.*, **10**, 4920–4928.
- 208. Chen, W., Bardhan, R., Bartels, M., Perez-Torres, C., Pautler, R.G., Halas, N.J., Joshi, A. (2010) A molecularly targeted theranostic probe for ovarian cancer, *Mol. Cancer Ther.*, 9, 1028–1038.
- 209. Liu, H., Chen, D., Li, L., Liu, T., Tan, L., Wu, X., Tang, F. (2011) Multifunctional gold nanoshells on silica nanorattles: a platform for the combination of photothermal therapy and chemotherapy with low systemic toxicity, *Angew. Chem.*, *Int. Ed.*, **50**, 891–895.
- 210. Hu, F., Zhang, Y., Chen, G., Li, C., Wang, Q. (2015) Double-walled Au nanocage/SiO₂ nanorattles: integrating SERS imaging, drug delivery and photothermal therapy, *Small*, **11**, 985–993.

- 211. Hembury, M., Chiappini, C., Bertazzo, S., Kalber, T.L., Drisko, G.L., Ogunlade, O., Walker-Samuel, S., Krishna, K.S., Jumeaux, C., Beard, P., Kumar, C.S., Porter, A.E., Lythgoe, M.F., Boissière, C., Sanchez, C., Stevens, M.M. (2015) Gold-silica quantum rattles for multimodal imaging and therapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112, 1959–1964.
- 212. Chen, L.Y., Wang, C.W., Yuan, Z., Chang, H.T. (2015) Fluorescent gold nanoclusters: recent advances in sensing and imaging, *Anal. Chem.*, **87**, 216–229.
- 213. Li, N., Li, T., Liu, Chen., Ye, S., Liang, J., Han, H. (2016) Folic acid-targeted and cell penetrating peptide-mediated theranostic nanoplatform for high-efficiency trimodal imaging-guided synergistic anticancer phototherapy, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **12**, 878–893.
- 214. Muthu, M.S., Kutty, R.V., Luo, Z., Xie, J., Feng, S.S. (2015) Theranostic vitamin E TPGS micelles of transferrin conjugation for targeted co-delivery of docetaxel and ultra bright gold nanoclusters, *Biomaterials*, **39**, 234–248.
- 215. Liu, Y., Chang, Z., Yuan, H., Fales, A.M., Vo-Dinh, T. (2013) Quintuple-modality (SERS-MRI-CT-TPL-PTT) plasmonic nanoprobe for theranostics, *Nanoscale*, 5, 12126–12131.
- 216. Movia, D., Gerard, V., Maguire, C.M., Jain, N., Bell, A.P., Nicolosi, V., O'Neill, T., Scholz, D., Gun'ko, Y., Volkov, Y., Prina-Mello, A. (2014) A safe-by-design approach to the development of gold nanoboxes as carriers for internalization into cancer cells, *Biomaterials*, 35, 2543–2557.
- 217. Topete, A., Alatorre-Meda, M., Iglesias, P., Villar-Alvarez, E.M.,

Barbosa, S., Costoya, J.A., Taboada, P., Mosquera, V. (2014) Fluorescent drug-loaded, polymeric-based, branched gold nanoshells for localized multimodal therapy and imaging of tumoral cells, *ACS Nano*, **8**, 2725–2738.

- 218. Khlebtsov, B.N., Khanadeev, V.A., Tsvetkov, M.Y., Bagratashvili, V.N., Khlebtsov, N.G. (2013) Surfaceenhanced Raman scattering substrates based on self-assembled PEGylated gold and gold-silver core-shell nanorods, *J. Phys. Chem. C*, **117**, 23162–23171.
- Hamon, C., Novikov, S., Scarabelli, L., Basabe-Desmonts, L., Liz-Marzán, L.M. (2014) Hierarchical selfassembly of gold nanoparticles into patterned plasmonic nanostructures, ACS Nano, 8, 10694–10700.
- 220. Khlebtsov, B.N., Khanadeev, V.A., Panfilova, E.V., Bratashov, D.N., Khlebtsov, N.G. (2015) Gold nanoisland films as reproducible SERS substrates for highly sensitive detection of fungicides, ACS Appl. Mater. Interfaces, 7, 6518–6529.
- 221. Fan, M.K., Andrade, G.F.S., Brolo, A.G. (2011) A review on the fabrication of substrates for surface enhanced Raman spectroscopy and their applications in analytical chemistry, *Anal. Chim. Acta*, **693**, 7–25.
- 222. Lin, L., Gu, H., Ye, J. (2015) Plasmonic multi-shell nanomatryoshka particles as highly tunable SERS tags with built-in reporters, *Chem. Commun.*, **51**, 17740–17743.
- 223. Khlebtsov, B., Khanadeev, V., Khlebtsov, N. (2016) Surface-enhanced Raman scattering inside Au@Ag core/shell nanorods, *Nano Res.*, 9, 2303–2318.
- 224. Khlebtsov, B.N., Khlebtsov, N.G. (2016) Surface morphology of a gold core controls the formation

of hollow or bridged nanogaps in plasmonic nanomatryoshkas and their SERS responses, *J. Phys. Chem. C*, **120**, 15385–15394.

225. Abadeer, N.S., Murphy, C.J. (2016) Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles, *J. Phys. Chem. C*, **120**, 4691–4716.