

Nanotubos de carbono en la terapia fototérmica contra el cáncer



Carbon nanotubes in cancer photothermal therapy.

John Castillo¹

RESUMEN

La preparación de nuevos nanomateriales ha permitido ampliar el rango de aplicaciones en las ciencias biomédicas. Dentro de este grupo se destacan los nanotubos de carbono los cuales son estructuras cilíndricas de tamaño nanométrico cuyas propiedades fisicoquímicas los han convertido en herramientas importantes en la terapia contra el cáncer. Su aplicación incluye la entrega selectiva de fármacos y la terapia fototérmica. El objetivo de este artículo es revisar el estado del arte de estudios recientes dirigidos a la destrucción selectiva de células cancerígenas por medio de la terapia fototérmica mediante la activación de nanotubos de carbono con luz del infrarrojo cercano u ondas de radiofrecuencia. Esta revisión además aportará información relevante para la utilización de nuevas alternativas en la terapia contra otras enfermedades diferentes al cáncer mediante el empleo de nanotubos de carbono irradiados e irradiados con radiaciones inocuas para el cuerpo humano.

Palabras claves: Nanotubos de carbono, terapia fototérmica, infrarrojo cercano, radiofrecuencia, cáncer.

ABSTRACT

Synthesis of new nanomaterials has allowed increase the range applications in biomedical fields. Within this group carbon nanotubes are one of the most important, which are cylindrical structures whose physicochemical properties have become important tools in cancer therapy. This application includes targeted drug delivery and photothermal therapy. The aim of this paper is to review the state of the art of recent studies directed to the selective destruction of cancer cells through photothermal therapy by activating carbon nanotubes with near-infrared light or radio waves. This review will also provide relevant information to the use of a new alternative therapy in diseases like cancer by using irradiated carbon nanotubes with radiation harmless to the human body.

Keywords: carbon nanotubes, photothermal therapy, near-infrared, radio frequency, cancer.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el último Reporte Anual del Cáncer suministrado por la Organización Mundial de la Salud, se indicó que en el 2008 se registraron 12.4 millones de nuevos casos en el mundo y 7.6 millones de muertes por la misma enfermedad¹. La terapia contra el cáncer se fundamenta en tres tratamientos: cirugía, quimioterapia, radioterapia y sus combinaciones. A pesar de los notables avances en estos tratamientos, todavía se presentan reacciones secundarias y poca efectividad de algunos tratamientos en células que muestran resistencia contra los fármacos, además que no son totalmente efectivos en la mayoría de los casos². La búsqueda de nuevas terapias alternativas contra el cáncer hoy día es necesaria. Recientemente, con el boom de la nanotecnología, se han podido sintetizar nuevos nanomateriales que han encontrado diversas aplicaciones en la detección y la terapia contra el cáncer, en experimentos *in vitro* principalmente³. Dentro de la gran diversidad de nanomateriales se encuentran los nanotubos de carbono (NTC), que han atraído la atención de la comunidad científica debido a sus excelentes propiedades fisicoquímicas y a su capacidad para atravesar la membrana celular⁴. En los últimos años se han realizado varios trabajos fundamentados en la terapia fototérmica con NTC, la cual consiste en la activación de los nanotubos por radiaciones inocuas como el infrarrojo cercano (IRC) y la radiofrecuencia (RF)⁵⁻⁸ que conducen a una generación focalizada de calor. En esta revisión, se describe de manera general los aspectos y características más importantes de los NTC. Luego, se explicará brevemente el mecanismo de interacción de los NTC con la radiación IRC y RF. Finalmente se mencionaran los últimos avances realizados en la terapia fototérmica contra el cáncer mediante el uso de NTC bajo la acción de IRC y RF.

Nanotubos de carbono

Generalidades

Los NTC fueron descubiertos por el científico japonés Sumio Iijima en 1991⁹ y se caracterizan por formar una estructura de finas láminas de anillos bencénicos enrollados formando una estructura cilíndrica. Esta nueva nanoestructura pertenece a la familia de los fullerenos, tercera forma alotrópica del carbono, junto con el grafito y el diamante. En la figura 1, se aprecia el modelo de la hoja de grafeno, que explica la formación de los NTC.

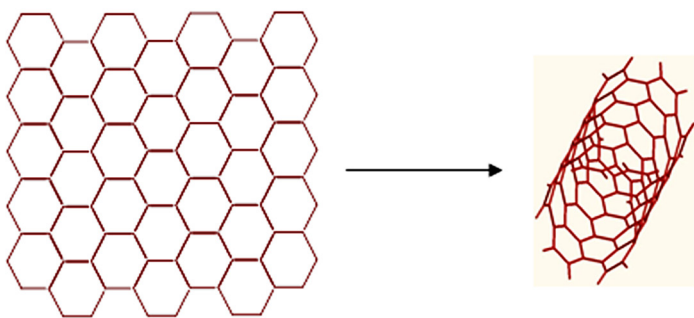


Figura 1. Modelo de la hoja de grafeno para la formación de NTC. Fuente de la imagen: Autor del texto.

De acuerdo a su estructura los NTC se clasifican en: nanotubos de carbono de pared sencilla y nanotubos de carbono de pared múltiple. Los NTC de carbono son preparados principalmente por tres técnicas: descarga por arco eléctrico, ablación laser y deposición por vapor químico¹⁰.

Entre las propiedades físicas y químicas se pueden mencionar: alta relación área volumen, alta resistencia mecánica y alta conductividad eléctrica y térmica¹⁰. La combinación de estas características ha convertido a los NTC en materiales únicos para diversas aplicaciones, especialmente en el campo de la biomedicina^{3,4}.

Aplicaciones biomédicas de los nanotubos de carbono.

Diagnóstico de cáncer

Una de las principales aplicaciones biomédicas de los NTC es en el diagnóstico de cáncer³. La mayoría de cánceres son asintomáticos en sus primeras etapas, los métodos de diagnóstico como: rayos x, tomografías computarizadas e imágenes por microscopio no poseen la suficiente resolución espacial para la detección temprana de la enfermedad. Una alternativa para mejorar este aspecto es mediante el uso de NTC. Durante los últimos años los NTC han sido utilizados como agentes de contraste¹¹ en varias metodologías de imágenes tales como: resonancia magnética, fluorescencia de infrarrojo cercano, espectroscopia Raman y tomografía fotoacústica entre otras.

Algunas células cancerígenas sobreexpresan proteínas tales como: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-feto-

proteína (AFP) y antígeno carcinoma 125 (CA125), razón por la cual han sido utilizadas como bio-marcadores para detección del cáncer¹². Sin embargo, estas proteínas son poco específicas y selectivas, por lo que la detección temprana del cáncer es difícil de hacer. Debido a las propiedades electrónicas mecánicas y térmicas han sido considerados como una herramienta promisoría para la detección temprana del cáncer¹². En la tabla 1 se resumen algunos sistemas de detección basados en NTC para la detección de cáncer.

Tabla 1. Sistemas de detección temprana del cáncer basados en nanotubos de carbono. Fuente: Compilado por el autor.

Biomarcador	Límite de detección (ng/mL)	Rango lineal (ng/mL)	Referencia
PSA	0.004	0.040	(13)
PSA	0.25	ND	(14)
CEA	0.01	15-200	(15)
AFP	0.6	1-55	(16)
AFP	0.008	ND	(17)

Entrega de fármacos

Los NTC son candidatos ideales para la entrega de fármacos debido a su gran relación área volumen. Comparados con los sistemas tradicionales de entrega de fármacos (liposomas, dendrímeros, etc), los NTC se han convertido en alternativas promisorias debido a su facilidad para penetrar la membrana celular⁴. Además, los NTC pueden ser funcionalizados con antibióticos para su entrega a nivel celular. Particularmente los NTC fueron utilizados en la administración de anfotericina B (AmB) para la destrucción selectiva de células infectadas con *Candida albicans*¹⁷.

En la terapia contra el cáncer los NTC han sido utilizados en la entrega de boro para ser utilizados en la terapia de captura de neutrones de boro¹⁸. En un tratamiento alternativo el grupo de Prato (2006), funcionalizó las paredes laterales de NTC con metotrexato (MTX) y una sonda fluorescente para destrucción de células cancerígenas¹⁹. Otro fármaco utilizado contra el cáncer, la doxorubicina (DOX), fue enlazada no-covalentemente a NTC. El porcentaje de células muertas utilizando NTC-DOX fue mucho mayor que cuando se utilizó el fármaco solo²⁰.

En la tabla 2 se aprecian otros ejemplos de sistemas de entrega de fármacos basados en NTC de pared simple.

Terapia fotodinámica mediada por nanotubos de carbono.

Otra aplicación de los NTC es su utilización como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica (TFD). Se ha considerado la TFD como un tratamiento en la terapia contra el cáncer debido a la posibilidad de destruir de manera eficiente tumores en un área confinada. El oxígeno singulete (1O_2) es una de las especies principales que se genera

durante la TFD, la cual puede reaccionar rápidamente con componentes de la membrana celular, produciendo daños celulares que conllevan a la muerte celular²⁸. Sin embargo, el tiempo de vida y la difusión del ¹O₂ son muy limitados. Por esta razón Zhu y cols, en el 2008 idearon un nuevo sistema molecular compuesto por: un fotosensibilizador, un aptámero ssADN, y NTC. Con este sistema fueron capaces de controlar y regular la producción de ¹O₂ de una manera eficiente, confiable y selectiva²⁹.

Tabla 2. Entrega de fármacos por nanotubos de carbono de pared simple. Fuente: Compilado por el autor.

Fármaco	Tipo de cáncer
Taxoide	Leucemia
Cisplatina	Carcinoma escamoso
Doxorubicina	Carcinoma nasofaríngeo
Doxorubicina	Glioblastoma
Paclitaxel	Carcinoma cervical
Taxoide	Cáncer de seno

Terapia térmica contra el cáncer utilizando nanotubos de carbono.

La hipertermia es definida como el uso de temperaturas por encima de los 37°C para el tratamiento de tumores malignos y otras enfermedades³⁰. Existen varias técnicas basadas en este tratamiento, por ejemplo la ablación por RF la cual ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de varias neoplasias malignas³¹. La muerte celular ocurre a 40°C por la desnaturalización de proteínas o por daños irreversibles en la membrana celular. Otras técnicas tales como el ultrasonido o el tratamiento por microondas³² ofrecen alternativas menos invasivas que las cirugías, sin embargo estas técnicas no son muy específicas en experimentos que involucren blancos moleculares³¹.

Los NTC presentan características que cumplen con los requisitos que otras técnicas no ofrecen. Dentro de estos requisitos están: tamaño nanométrico, posibilidad de funcionalización de biomoléculas y buenos transductores de radiación electromagnética (IRC y RF) en calor^{7,8}. A continuación se exploraran los avances más recientes de aplicaciones de NTC excitados con radiaciones inocuas como el IRC y la RF para la destrucción selectiva de células cancerígenas.

Irradiación de nanotubos de carbono con Infrarrojo Cercano.

Los NTC están conformados por átomos de carbono confinados en un volumen a escala nanométrica, la proximidad entre los átomos de carbono hace que los niveles electrónicos y vibracionales se comporten de manera especial.

Esta particularidad explica las excelentes propiedades electrónicas de los NTC¹¹. Cuando los NTC son irradiados con luz del IRC (800-1100 nm) estos absorben esa radiación y la convierten en calor⁷, razón por la cual han sido escogidos como candidatos ideales para nuevas alternativas en la terapia térmica contra el cáncer³.

Diversos autores han aprovechado esta propiedad de los NTC para destruir células cancerígenas⁵⁻⁷. Uno de los pioneros en utilizar esta metodología fue Kam en el 2005, en su trabajo NTC fueron funcionalizados con ácido fólico (AF) e irradiados con un láser de una longitud de onda de 808 nm para la destrucción selectiva de células HeLa. Los NTC fueron estimulados ópticamente, la cual produjo vibraciones moleculares que causaron un calentamiento localizado destruyendo de esta manera las células cancerígenas³³.

La estructura química de los NTC ha permitido su funcionalización con diferentes tipos de biomoléculas³⁴. En un experimento para destrucción selectiva de células de cáncer de seno, NTC fueron funcionalizados con el anticuerpo anti-HER2 IgY y posteriormente fueron irradiados con un láser de 808 nm y una potencia de 5W/cm² durante 2 minutos. Los experimentos de viabilidad celular se demostraron la destrucción selectiva de las células cancerígenas sin afectar las células sanas³⁵.

En un experimento similar, NTC fueron modificados con lípidos polares biotinilados, posteriormente fueron funcionalizados con el anticuerpo anti-CD22 mAb, los NTC funcionalizados fueron irradiados con un sistema laser de 811 nm y una potencia de 5W/cm² durante 7 minutos y se logró una muerte selectiva del 100% de las células Daudi³⁶.

El aprovechamiento de las propiedades fisicoquímicas de los NTC ha planteado la posibilidad de reemplazar procedimientos térmicos invasivos para la destrucción de tumores o células cancerígenas. Siguiendo este planteamiento Levi-Polyachenko y cols (2008) utilizaron NTC de pared múltiple para destruir selectivamente células de cáncer colorectal³⁷. Normalmente el procedimiento para destruir este tipo de células se realiza por medio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIH), procedimiento que además de mórbito y doloroso no asegura un 100% de efectividad en la destrucción del tumor³⁸. La irradiación de NTC con un láser de Nd:YAG (1064 nm) y en presencia de los fármacos oxaliplatina y mitomicina C alcanzó un calentamiento de 40-42°C similar al alcanzado por la QIH.

La expectativa de vida de algunos pacientes con determinados tipos de cáncer es muy poca. Tal es el caso de pacientes con neuroblastoma, tipo de cáncer caracterizado por tumores malignos originados a partir de tejidos nerviosos y que afecta principalmente bebés y niños³⁹. A pesar de ser tratado con terapias agresivas, la expectativa de sobrevivencia es mínima. El uso de la terapia fototérmica basada en NTC abre nuevas expectativas para el tratamiento de este tipo de cáncer. Un grupo de científicos chinos conformado por Wang y cols. en el 2009 funcionalizó NTC con rodamina B y con el anticuerpo anti-GD2⁴⁰. Los NTC fueron internalizados por las células de neuroblastoma por endocitosis y posteriormente la irradiación con un láser de 808 nm durante 5 minutos y una potencia de 6 W/cm² mostró necrosis total

de las células cancerígenas mientras las células normales permanecieron intactas.

En otro experimento *in vitro* NTC de pared múltiple fueron incubados con células cancerígenas Erlich ascitic (CEA) e irradiadas con una lámpara IR 780-1400 nm de longitud de onda y una densidad de potencia de 3.5 W/cm^2 durante 1.5 minutos⁴¹. Se evidenció la destrucción de las células CEA durante cortos tiempos de irradiación.

La mayoría de los estudios mencionados anteriormente hacen referencia al uso de NTC en experimentos *in vitro* principalmente. Sin embargo, se han llevado a cabo experimentos *in vivo* utilizando NTC. Estos experimentos han sido útiles para confirmar aspectos como: la cantidad de energía térmica necesaria para destruir el tumor luego de la irradiación de los NTC con IRC, el valor de afluencia necesaria para destruir un tumor, o si los NTC inyectados se acumulan o son removidos del cuerpo luego de realizar su acción terapéutica. Algunos de estos aspectos fueron clarificados por Moon y cols. en 2009, los experimentos fueron realizados con un grupo de ratones tratados fototérmicamente durante 6 meses, lográndose una destrucción total de los tumores sin efectos secundarios⁷. La mayoría de NTC fueron eliminados a través de la orina por los ratones durante 2 meses aproximadamente.

En otro experimento *in vivo*, la inmovilización de ADN en NTC de pared múltiple permitió un incremento en la energía térmica liberada³¹. En este experimento con ratones se aplicó una inyección intratumoral conteniendo $100 \mu\text{L}$ de una solución de $500 \mu\text{g/mL}$ de NTC-ADN en ratones. Luego de la irradiación con un láser de 1064 nm, se evidenció una dependencia lineal del calor generado con el tiempo de irradiación. Además, la funcionalización con ADN disminuyó la concentración de NTC necesaria para elevar la temperatura en 10°C en la solución inyectada.

Varios autores han concluido que el mecanismo por el cual los NTC emiten calor al ser irradiados con IRC ocurre debido a la excitación de los niveles energéticos en el NTC y su posterior relajación^{5-7,31}. En el proceso de relajación se aumenta la frecuencia de los modos vibracionales de la red de átomos de carbono provocando finalmente el calentamiento de la solución. El grupo de Carroll en el 2007 demostró que NTC dopados con nitrógeno destruyeron células cancerígenas de riñón por medio de la irradiación con IRC. Además del ya conocido mecanismo de emisión de calor de los NTC, concluyen que lograr la conversión efectiva de calor es necesario que la longitud de los NTC exceda la longitud de onda de la radiación utilizada⁴², como lo predice la teoría de la antena⁴³.

En la tabla 2 se resumen algunas condiciones experimentales y la efectividad de los trabajos mencionados anteriormente de terapia térmica utilizando NTC.

Irradiación de nanotubos de carbono con Radiofrecuencia.

La ablación térmica (AT) de tumores por RF consiste en la inserción de electrodos sobre los cuales se hace pasar una

corriente eléctrica de RF, para finalmente para producir calor y finalmente destruir el tumor⁴⁴. El fenómeno de producción de calor está asociado al movimiento de los iones y partículas en el tejido por la incidencia de la RF. En la figura 2 se ilustra el procedimiento de destrucción de tumores por la RF. A pesar de la eficiencia del tratamiento en la terapia contra el cáncer existen todavía varias razones que limitan la aplicación de este tratamiento. Estudios clínicos han mostrado una destrucción incompleta de tumores en la lesión tratada, además de la poca especificidad de la técnica³⁰. En este trabajo los NTC fueron funcionalizados con un polímero biocompatible denominado Kentera, y posteriormente expuestos a un campo de 13.56 MHz de frecuencia. Esta frecuencia es permitida en experimentos con células debido a que no es perjudicial para la salud según la Comisión Federal Americana de Comunicaciones⁴⁵.

Los NTC fueron incubados con tres tipos de líneas celulares: HepG2, Hep3B y Panc-1, y posteriormente expuestos a la RF. La fuente de RF usada, consiste en una fuente de RF conectada a una cabeza de emisión y otra de recepción de las ondas de radio y entre ellas se coloca una placa de teflón, donde se deposita la placa que contiene los cultivos celulares. Para tener una idea más clara del equipo, en la figura 2 se aprecia una fotografía del montaje experimental. Luego de la irradiación durante 2 minutos de las células que contienen los NTC se observó una destrucción de casi del 100% de las células enfermas y las células sanas permanecieron intactas.

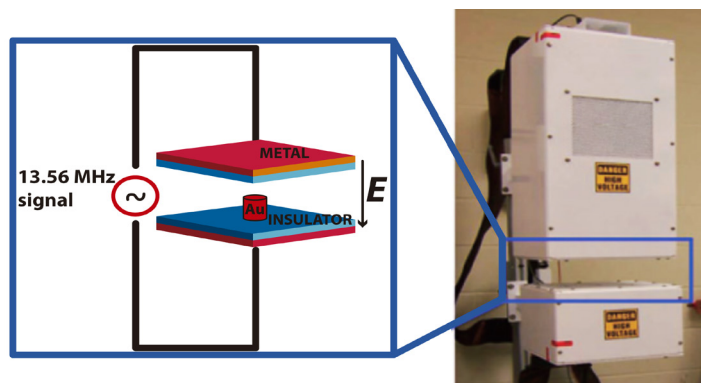


Figura 2. Montaje experimental para experimentos de excitación de NTC con RF. Fuente de la imagen: Moran C. y Cols (2009).

Según el Profesor Curley⁴⁶, la emisión de calor por parte de los NTC bajo la influencia de la RF es debido a la formación de agregados que forman especies de microantenas de nanotubos y se convierten en receptores de RF. Los niveles vibracionales de los NTC son excitados y se relajan emitiendo calor, provocando un aumento localizado de la temperatura en el lugar donde se encuentran ubicados los NTC.

A pesar de las pocas publicaciones basadas en el tratamiento de NTC con RF, esta terapia resulta más prometedora que con el IRC, debido a que la RF posee mayor poder de penetración que el IRC⁴⁷.

CONCLUSIONES

En esta revisión se analizaron los últimos avances y tendencias en la aplicación de NTC en la terapia térmica contra el cáncer. Debido a las excelentes propiedades fisicoquímicas de los nanotubos de carbono ha sido posible utilizarlos como sistemas generadores de calor bajo la acción del IRC y la RF. Esta particularidad ha sido aprovechada para la destrucción selectiva de tumores y células cancerígenas como lo demostraron las recientes publicaciones analizadas en esta revisión.

Todos los experimentos *in vitro* en células cancerígenas han demostrado que la aplicación clínica de los NTC en pacientes con cáncer no está muy lejana. El desafío por ahora está en realizar estudios sobre la toxicidad de los NTC en el cuerpo humano y en buscar nuevas metodologías que permitan la funcionalización de NTC con anticuerpos y otro tipo de biomoléculas. Esta funcionalización permitirá mejorar la selectividad y la entrega del NTC en el sitio en las células o el tumor a destruir.

AFILIACIONES

QUIMISOST, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad de Santander.

Email: jojacale@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Boyle P, L. B. (2008). "World Cancer Report." WHO.
- Ji SR, L. C., Zhang B, Yang F, Xu J, Long J, Jin C, Fu D, Ni Q, Yu X. (2010). "Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy " *Biochimica et Biophysica Acta* 1806(1): 29-35.
- Fukumori Y, I. H. (2006). "Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis." *Advanced Power Technology* 17: 1-28.
- Bianco A, K. K., Prato M. (2005). Applications of carbon nanotubes in drug delivery." *Current Opinion in Chemical Biology* 9: 674-679.
- Xiao Y, G. X., Taratula O, Treado S, Urbas A, Holbrook D, Cavicchi R, Avedisian T, Mitra S, Savla R, Wagner P, Srivastava S, He H. (2009). "Anti-HER2 IgY antibody-functionalized single-walled carbon nanotubes for detection and selective destruction of breast cancer cells." *BMC Cancer* 9(352): 1471-2407.
- Panchapakesan B, L. S., Sivakumar K, Teker K, Cesarone G, Wickstrom E. (2005). "Single-Wall Carbon Nanotube Nanobomb Agents for Killing Breast Cancer Cells." *NanoBiotechnology* 1(2): 133-139.
- Moon H, L. S., Choi H. (2009). "In Vivo Near-Infrared Mediated Tumor Destruction by Photothermal Effect of Carbon Nanotubes." *ACS Nano* 3(11): 3707-3713.
- Gannon C, C. P., Yakobson B, Cognet L, Kanzius J, Kittrell C, Weisman R, Pasquali M, Schmidt H, Smalley R, Curley S. (2007). "Carbon Nanotube-enhanced Thermal Destruction of Cancer Cells in a Noninvasive Radiofrequency Field." *Cancer* 110(12): 2654-2665.
- Ijima S. (1991). "Helical microtubules of graphitic carbon." *Nature* 354: 56-58.
- Bhushan B. (2007). Introduction to Carbon Nanotubes. Handbook of Nanotechnology Bhushan. Berlin, Springer: 49-63.
- Hong H, Gao T, Cai W. (2009). "Molecular imaging with single-walled carbon nanotubes." *Nano Today* 4: 252-261.
- Yu X, M. B., Patel V. (2006). "Carbon Nanotube amplification strategies for highly sensitive immunodetection of cancer biomarkers." *Journal of American Chemical Society* 128: 11199-11205.
- Okunoa J, Maehashi K, Kerman K. (2007). "Label-free immunosensor for prostate-specific antigen based on single-walled carbon nanotube array-modified microelectrodes." *Biosensors and Bioelectronics* 22: 2377-2381.
- Ou C, Yuan R, Chai Q. (2007). "A novel amperometric immunosensor based on layer-by-layer assembly of gold nanoparticles-multi-walled carbon nanotubes-thionine multilayer films on polyelectrolyte surface." *Analytical Chemical Acta* 603: 205-213.
- Lin J, He C, Zhang L. (2009). "Sensitive amperometric immunosensor for a-fetoprotein based on carbon nanotube/gold nanoparticle doped chitosan film." *Analytical Biochemistry* 384: 130-135.
- Bi S, Zhou H, Zhang S. (2009). "Multilayers enzyme-coated carbon nanotubes as biolabel for ultrasensitive chemiluminescence immunoassay of cancer biomarker." *Biosensors and Bioelectronics* 24: 2961-2966
- Wu W, Pastorin G, Klumpp C, Benincasa M, Briand JP, Gennaro R, Prato M, Bianco A. (2005). "Targeted delivery of amphotericin B to cells using functionalised carbon nanotubes." *Angewandte Chemie International* 44 (39): 6358:6352
- Yinghuai Z, Carpenter K, Maguire JA, Hosmane NS, Takagaki M (2005). "Substituted carborane-appended water-soluble single-wall carbon nanotubes: new approach to boron neutron capture therapy drug delivery." *Journal of American Chemical Society* 127: 9875-9880.
- Pastorin G, Wieckowski S, Briand J, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. (2006). "Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery." *Chemical Communications*: 1182-1184.
- Heister E, Neves V. (2009). "Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a fluorescent marker for targeted cancer therapy." *Carbon* 47: 2152-2160.
- Chen J, Chen S, Zhao R. (2008). "Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery." *Journal of American Chemical Society* 130: 16778-16785.
- Bhirde A, Patel V, Gavard J. (2009). "Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery." *ACS Nano* 3: 307-316.
- Dhar S, Liu J, Thomale J. (2008). "Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt (IV) prodrug delivery using folate as a homing device." *Journal of American Chemical Society* 130: 11467-11476.

24. Liu Z, Sun X, Nakayama N, Dai J. (2007). "Supramolecular chemistry on watersoluble carbon nanotubes for drug loading and delivery." *ACS Nano* 1: 50-56.
25. Zhang X, Meng L, Lu Q. (2009). "Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes." *Biomaterials* 30.
26. Liu Z, Cheng C, Davis S, Sherlock S, Cao Q, Chen X, Dai H. (2008). "Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment, *Cancer Res.* 68 (2008) 6652-6660." *Cancer Research*(68): 6652-6660.
27. Chen J, Chen S, Zhao R, Kuznetsova V, Wong S, Ojima I. (2008). "Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor targeted drug delivery". *Journal of American Chemical Society* 130: 16778-16785.
28. Morgan J, Oseroff A. (2001). "Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy." *Advanced Drug Delivery Reviews* 49: 71-86.
29. Zhu Z, Tang Z, Phillips J. (2008). "Regulation of singlet oxygen generation using single-walled carbon nanotubes." *Journal of American Chemical Society* 130: 10856-10857.
30. Cherukuri P, Curley S. (2010). "Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells." *Methods in Molecular Biology* 624: 359-373.
31. Ghosh S, Dutta S, Gomes E, Carroll D, D'Agostino R, Olson J, Guthold M, Gmeiner W. (2009). "Increased Heating Efficiency and Selective Thermal Ablation of Malignant Tissue with DNA-Encased Multi-walled Carbon Nanotubes." *ACS Nano*3(9): 2667-2673.
32. Liang P, Wang Y. (2007). "Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma." *Oncology* 72: 124-131.
33. Kam NW, Wisdom JA, Dai H. (2005). "Carbon nanotubes as multi-functional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction." *PNAS* 102(33): 11600-11605.
34. Xu Z, Hu P, Wang S, Wang X. (2008). "Biological functionalization and fluorescent imaging of carbon nanotubes." *Applied Surface Science* 254: 1915-1918.
35. Xiao Y, Gao X, Taratula O, Treado S, Urbas A, Holbrook D, Cavicchi R, A
36. Marches R, Chakravarty P., Musselman I, Bajaj P, Azad R, Pantano P, Draper R, Vitetta E. (2009). "Specific thermal ablation of tumor cells using single-walled carbon nanotubes targeted by covalently-coupled monoclonal antibodies." *International Journal of Cancer* 125 (12): 2970-2977.
37. Levi-Polyachenko N, Merkel E., Jones B, Carroll D, Stewart J. (2009). "Rapid Photothermal Intracellular Drug Delivery Using Multi-walled Carbon Nanotubes." *Molecular Pharmaceutics* 6(4): 1092-1099.
38. Stewart J, Shen P., Levine E. (2005). "Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Current Status and Future Directions." *Annals of Surgical Oncology* 12: 765-777.
39. Maris J, Matthay K. (1999). "Molecular Biology of Neuroblastoma." *Journal of Clinical Oncology* 17(7): 2264-2279.
40. Wang C, Huang Y, Chang C, Hsu W, Peng C. (2009). "In vitro photothermal destruction of neuroblastoma cells using carbon nanotubes conjugated with GD2 monoclonal antibody." *Nanotechnology* 20: 1-7.
41. Burlaka A, Lukin S, Prylutska S, Remeniak O, Prylutsky Y, Shubut M, Maksimenko S, Ritter U, Scharff P. (2010). "Hyperthermic effect of multi-walled carbon nanotubes stimulated with near infrared irradiation for anticancer therapy: invitro studies." *Experimental Oncology* 32(1): 48-50.
42. Torti S, Byrne F, Whelan O, Levi N, Ucer B, Schmid M, Torti F, Akman S, Liu J, Ajayan P, Nalamasu O, Carroll D. (2007). "Thermal ablation therapeutics based on CNx multi-walled nanotubes." *International Journal of Nanomedicine* 2(4): 707-714.
43. Maksimenko S, Slepian. G, Nemilentsau A, Shuba M. (2008). "Carbon nanotube antenna: Far-field, near-field and thermal-noise properties." *Physica E* 40: 2360-2364.
44. Arciero C, Sigurdson E. (2008). "Diagnosis and treatment of metastatic disease to the liver." *Seminars in Oncology* 35: 147-159
45. Durney C, Massoudi H, Iskander M. (1986). *Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook*. A. F. S. o. A. M. Press. Texas, Brooks City.
46. Gannon C, Cherukuri P, Yakobson B, Cognet L, Kanzius J, Kittrell C, Weisman R, Pasquali M, Schmidt H, Smalley R, Curley S. (2007). "Carbon Nanotube-enhanced Thermal Destruction of Cancer Cells in a Noninvasive Radiofrequency Field." *Cancer* 110(12): 2654-2665.
47. Bernardi P. (2003). "Specific Absorption Rate and Temperature Elevation in a Subject Exposed in the Far-Field of Radio-Frequency Sources Operating in the 10-900-MHz Range." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 50(3): 295-304.
48. Moran C, Wainerdi S, Cherukuri T, Kittrell C, Wiley B, Nicholas N, Curley S, Kanzius J, Cherukuri P. (2009). "Size-Dependent Joule Heating of Gold Nanoparticles Using Capacitively Coupled Radiofrequency Fields." *Nano Research* 2: 400-405.