Revista Atenas Higeia
ISSN -2596-1403

Nanotecnologia para direcionamento de substâncias ativas para o tratamento do câncer de mama: uma abordagem promissora



Artigo Original

Camila Santos Franco[1], Davi Lucas Ribeiro Rodrigues[1],
Maria Luísa da Silva Lucas[1], Levi Eduardo Soares Reis[2].
Faculdade Atenas Sete Lagoas
E-mail para contato: milasantosfranco@gmail.com

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres e apresenta diversos desafios terapêuticos e dentre eles, temos os efeitos secundários às terapias convencionais, como na quimioterapia. Nesse cenário, a nanotecnologia surgiu como uma alternativa promissora, permitindo o desenvolvimento de nanocarreadores que direcionam os fármacos diretamente às células tumorais e reduzem os danos aos tecidos saudáveis. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar o potencial da nanoterapia no câncer de mama, segundo embasamento em 11 artigos da base de dados PubMed. Os nanocarreadores mais promissores incluem lipossomas, nanopartículas de sílica mesoporosa e dendrímeros, demonstrando eficácia na entrega de fármacos como doxorrubicina, cisplatina e paclitaxel. As nanoformulações oferecem vantagens, como uma maior especificidade, uma menor toxicidade e maior duração da ação terapêutica. No entanto, desafios com o controle preciso do tamanho das nanopartículas e a eliminação precoce ainda precisam ser superados. Em suma, embora a nanotecnologia traga avanços promissores, como um potencial de revolução no tratamento do câncer de mama por oferecer abordagens mais eficazes e menos invasivas para pacientes, são necessários mais estudos para validar a sua eficácia e segurança a longo prazo.

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasm to develop in women and presents a number of therapeutic challenges, particularly the side effects of conventional therapies such as chemotherapy. In this scenario, nanotechnology has emerged as a promising alternative, enabling the development of nanocarriers that target drugs directly to tumor cells and reduce damage to healthy tissues. The aim of this study was to carry out a systematic review to assess the potential of nanotherapy in breast cancer, relying on 11 articles from the PubMed database. The most promising nanocarriers include liposomes, mesoporous silica nanoparticles and dendrimers, which have demonstrated efficacy in the administration of drugs such as doxorubicin, cisplatin and paclitaxel. Nanoformulations have advantages such as greater specificity, lower toxicity and longer duration of therapeutic action. However, challenges such as precision control of nanoparticle size and early elimination still need to be overcome. In summary, while nanotechnology brings promising advances, including a potential revolution in breast cancer treatment with more effective and less invasive approaches for patients, more studies are needed to validate its long-term efficacy and safety.

Introdução

Segundo o INCA (2024), o câncer de mama enquadra-se como o mais incidente em mulheres, logo após os tumores de pele não melanoma. A maioria dos casos ocorre após os 50 anos e estima-se que, no Brasil, aproximadamente, 73.610 novos casos apareçam em cada triênio - de 2023-2025. Além de se enquadrar como o mais prevalente, também ocupa a posição de maior mortalidade por câncer entre a população feminina mundialmente. Em 2021 este foi responsável por 11 óbitos a cada 100.000 mulheres.

O diagnóstico precoce associado às técnicas de rastreamento são responsáveis pelas estratégias de detecção precoce do câncer de mama e, dessa maneira, algumas táticas são importantes para que ambos ocorram de maneira eficaz. Posteriormente ao diagnóstico, devem ser discutidas as opções de tratamento que podem ser divididas em duas vertentes, o tratamento local que consiste na cirurgia, radioterapia ou

nanoterapia, e o tratamento sistêmico que engloba a quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (BRASIL 2024). No entanto, de acordo com o INCA (2024), mesmo com o avanço notável no diagnóstico precoce e na evolução de modalidades terapêuticas, o câncer de mama ainda se configura como um obstáculo notável a ser superado. Neste cenário, surge a nanotecnologia como ferramenta inovadora para auxiliar nas opções terapêuticas disponíveis para o paciente oncológico.

A nanotecnologia se baseia no campo científico tecnológico que manipula a matéria em escala atômica e molecular, utilizando a nanoescala (1,0x10-9m, que equivale a 1 bilionésimo do metro). Os materiais manipulados em nanoescala apresentam características e propriedades diferenciadas, que podem mudar o curso de diversas patologias, como o câncer de mama. Nessa conjuntura, tem–se disponível atualmente três principais sistemas nanotecnológicos responsáveis pela liberação de fármacos, os lipossomas, nanopartículas e dendrímeros. Os lipossomas são vesículas formadas por fosfolipídios, sua característica anfifílica permite que este seja capaz de alcançar compostos hidrofílicos e hidrofóbicos, ideal para permear entre bicamadas lipídicas, fazendo com que o fármaco encapsulado em seu interior atinja locais de ação específicos. Ademais, o aglomerado de partículas sólidas e esféricas produzidas em escala nanométrica é denominado como nanopartículas, outra forma de nanotecnológicos; estas se dividem em nanopartículas poliméricas, lipídicas sólidas, magnéticas, metálicas. Por fim, tem-se os dendrímeros que são nanoestruturas poliméricas com arquitetura bem definida (Gelfuso, 2015).

Dessa forma, a nanotecnologia se configura de forma promissora na ciência médica contemporânea. Sua capacidade de viabilizar o direcionamento de substâncias ativas diretamente às células tumorais pode minimizar os efeitos colaterais e melhorar a eficácia terapêutica, aumentando perspectivas de desfecho positivo em tratamentos de câncer de mama, contribuindo para a redução da mortalidade e melhora dos desfechos clínicos. Assim, o investimento em pesquisa e desenvolvimento nanotecnológico assume um papel importante no enfrentamento de desafios globais relacionados à saúde feminina e oncológica.

Diante do exposto, o atual trabalho tem como objetivo elucidar os efeitos promissores da evolução da nanoterapia no curso do câncer de mama e apresenta como pergunta de pesquisa “Como a nanotecnologia pode contribuir para a melhoria da eficácia e segurança no tratamento do câncer de mama?”. Por fim, dado o potencial da tecnologia no tratamento do câncer, este artigo adota uma revisão sistemática para explorar suas aplicações mais promissoras.

Material e método

O presente artigo de revisão foi realizado na base de dados Pubmed, plataforma de suporte à pesquisa de literatura biomédica e de ciências da vida, no primeiro semestre de 2024. Para a busca dos artigos, utilizou-se como descritores selecionados pelos DECs: “pharmacotherapy” AND “breast cancer” AND “nanotechnology”. Utilizando o método PRISMA (Figura 1), considerou-se para o trabalho, publicações do último 1 ano, totalizando 72 artigos.

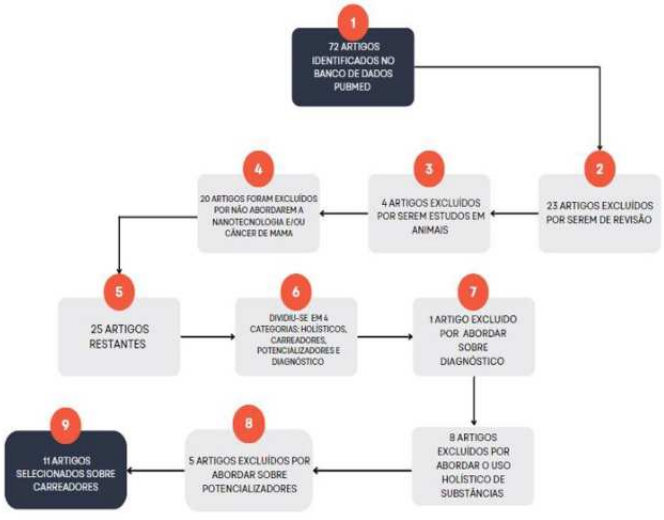

Figura 01 - Aplicação do método PRISMA na seleção dos artigos
Fonte: Autoria própria, 2024.

A partir desse ponto, elencaram-se critérios de exclusão: inacessibilidade, artigos de revisão, fuga ao tema, estudos em animais

e artigos que tratavam sobre o uso de nanotecnologia de forma holística, para diagnóstico e como potencializadores. Como critério de inclusão, elegeu-se 11 dos 72 artigos encontrados, que abordam o uso da nanotecnologia como carreadores de substâncias biologicamente ativas. A seleção foi realizada por meio da leitura dos artigos na integra para avaliação das temáticas.

Resultado

O desenvolvimento da nanotecnologia apresenta-se como uma inovadora possibilidade para o tratamento do câncer de mama, visto que está modificando todo o cenário de entrega e de direcionamento dos fármacos anticancerígenos para tratar a neoplasia. Isso ocorre, principalmente, com a produção de nanocarreadores responsáveis por direcionar diferentes drogas oncológicas, como a doxorrubicina (DOX), para o foco neoplásico do indivíduo, evitando regiões celulares saudáveis, as quais geralmente são afetadas por terapias tradicionais, como a quimioterapia.

Quadro 1 - Nanoformulações promissoras testadas in vitro como alternativas para o tratamento de câncer de mama.

Nanoformulação	Substância veiculada	Linhagem celular testada	Referência bibliográfica
Nanocomplexos de siRNA/lipopolímero	Aditivos aniônicos. Tampão fosfato e sal de sódio de N- Lauroil sarcosinato	MDA-MB-231	Dezfouli et al, 2023.
Nanocarreadores de niossomas	Oligodesoxinucleotídeos de isca Myc-niossomas (ODNs Myc) e selênio em quitsana	MDA-MB-468	Johari et al, 2024.
Nanopartículas de dextrana-poliacrilamida/óxido de zinco	Solução aquosa com sulfato de zinco e acetato de zinco.	MDA-MB-231 e MCF-7	Chumachenko et al, 2023.
Nanopartículas feitas de poli-(ácido láctico-co-glicólico); Nanopartículas de sílica mesoporosa (MCM-41); Nanopartículas de quitosana sensíveis ao pH	Quitosana	MCF-7	Esmaeili et al, 2024.
Nanocomposto à base de carbono, decorado com complexos de Ag ou Pd e revestido com PEG	Doxorrubicina (DOX)	MCF-7 e MDA-MB-231	Safarkhani et al, 2024.
Niossomas	Paclitex (PTX)	MCF-7 e HHF-2	Zenjanab et al, 2024.
Nanocarreador a base de proteína usando sericina de seda	Cisplatina	MCF-7	Bahremand et al, 2024
Polímeros hiperramificados	Copolímero MeO-PEG-b-(NIPAAm-co-PBA) e o docetaxel (DTX)	MDA-MB-231	Badparvar et al, 2024.
Nanopartículas de sílica mesoporosas (MSNs)	Mitoxantrona (MTO)	MCF-7	Cubells et al, 2024.
Nanopartículas lipídicas sólidas	Methyl Urolithin A com quitosana ligada ao ácido fólico (MuSCF-NPs)	MDA-MB-231	Al-Fatlawi et al, 2024.

O intuito do uso das nanotecnologias para o tratamento oncológico é que elas superem os obstáculos existentes dentro do ambiente tumoral e sejam capazes de promover o seu efeito contra as células tumorais. Portanto, de acordo com os artigos selecionados (Quadro 1), é possível notar diferentes tipos de nanoformulações, seus respectivos princípios ativos e quais linhagens celulares foram testadas.

Discussão

O uso de nanopartículas como carreadores de fármacos anticancerígenos oferece abundantes vantagens, como o direcionamento da entrega desses fármacos ao ambiente tumoral e a capacidade de minimizar a exposição desses medicamentos aos tecidos saudáveis. As nanoformulações (nanopartículas associadas ao seu princípio ativo) são capazes de penetrar na membrana celular, de interagir desnaturando proteínas do DNA para interromper as suas funções habituais, causando morte celular, e também são aptas para aumentar a inibição da expressão de proteínas de adesão que são fatores importantes no contato intercelular para que ocorra a proliferação celular e, consequentemente, a metástase, a qual indica um estágio avançado do câncer (Trivedi, 2023).

Algumas condições são necessárias para que as nanopartículas (NPs) consigam encaminhar as drogas oncológicas para o ambiente tumoral, como o tamanho delas que deve atingir uma dimensão nanométrica, normalmente de 500 nm, para que não sejam eliminadas da circulação rapidamente (Wang, 2023). Isso porque, as partículas nanométricas cooperam para o alcance da eficácia medicamentosa em sua faixa terapêutica, visto que mantém a ação farmacodinâmica por longos períodos, sendo que, por exemplo, as nanopartículas de sílica mesoporosas possuem um tempo de liberação de 14 dias a 2 meses (Liu, 2024). Outrossim, é necessária a especificidade da extensão da área de superfície dos nanocompostos, pois quando há uma grande área, aumenta-se a probabilidade de desintegração do nanocomposto assim que biodisponível na corrente sanguínea ao se associar com enzimas e metabólitos. Entretanto, pequenas

áreas de superfície permitem um melhor direcionamento para o ambiente tumoral, além de evitar a fragmentação das nanopartículas (NPs) (Liu, 2024).

Em meio a tantas vantagens adquiridas pelo uso da nanotecnologia, até como forma alternativa para evitar os efeitos adversos da quimioterapia (Wang, 2023), existem algumas dificuldades na aplicação da nanoformulação. Os nanosistemas, caso não obedeçam ao tamanho recomendado no estudo específico para determinada nanoformulação, poderão gerar uma agregação e formação de partículas densas, as quais serão excretadas precipitadamente, ou seja, as nanopartículas de copolímero, por exemplo, necessitam estar em uma faixa de 50 a 200 nm para exibir a sua eficácia (Kim, 2024).

A nanotecnologia mantém mecanismos satisfatórios para conseguir penetrar no ambiente tumoral, já que utiliza as próprias maquinarias tumorais, como estimulação da angiogênese e uma vasculatura anormal com a presença de vazamentos endoteliais, para adentrar nesse local e liberar o fármaco (Zhang, 2023). Ademais, a acidez tumoral desencadeia a protonação de grupos funcionais em nanocarreadores, o que causa uma mudança em sua carga de superfície de negativa para positiva e, por consequência, leva a absorção celular desse nanosistema (Kim, 2024). A abordagem da mudança de carga negativa para positiva é bem visada na indústria nanotecnológica, haja visto que a membrana celular possui carga negativa e a cápsula que envolve o medicamento anticancerígeno possui carga positiva. Devido a estimulação de mudança elétrica do campo tumoral, isso evita a repulsão entre a membrana e a nanopartícula (Wang, 2023).

Os estudos abordaram, em sua grande maioria, linhagens celulares de câncer de mama MDA-MB-231 e MCF-7. A partir disso, foram desenvolvidos nanosistemas capazes de atingir essas células e liberar seus princípios ativos, promovendo a apoptose dessas linhagens. Nesse sentido, é imprescindível analisar a ação desses nanocompostos:

Nanocomplexos de siRNA/lipopolímero: São marcadores terapêuticos de direcionamento específicos e são fáceis de sintetizar. Provocam a desestabilização da membrana celular e levam a morte celular. Ao adicionar o lipopolímero no nanocomposto, houve uma redução na citotoxicidade em células saudáveis e uma proteção do siRNA da degradação enzimática, além de aumentar o tempo de sua retenção nas células cancerígenas (Abbasi, 2023).

Nanopartículas de sílica mesoporosa encapsuladas em exossomos: Promovem a entrega de doxorrubicina (DOX), visto que quando o DOX é utilizado sem estar em algum nanocomposto é capaz de induzir a transição epitelial para mesenquimal (EMT), o que marca a metástase e a formação de um tumor secundário. Entretanto, a associação sinérgica entre DOX e indol-3,3'-diindolilmetano (DIM) em partículas de sílica melhorou a estabilidade medicamentosa e a redução da indução de EMT. Os exossomos possuem uma baixa toxicidade, são menos imunogênicos e estáveis quando presentes na circulação sanguínea (Sarkar, 2024).

Nanocarreadores de niossomas: Desenvolve um efeito sinérgico ao combinar oligodeoxynucleotides de isca (O'DNS) Myc-niossomas encapsulados com nanocarreadores híbridos de selênio. A Myc é uma oncoproteínas super expressa nos cânceres, incluindo o CA de mama e está associada à fuga imunológica, resistência à apoptose e metástase. Todavia, o O'DNS é capaz de inibir a Myc e causar a citotoxicidade (Liu, 2023).

Nanopartículas de dextrana-poliacrilamida/óxido de zinco: Comportam doxorrubicina (DOX), medicamento com efeito anticancerígeno, que em ambiente tumoral é capaz de induzir as espécies reativas de oxigênio (ROS) e leva as células cancerígenas ao estresse oxidativo, causando danos ao retículo endoplasmático que direciona a célula para a autofagia (Trivedi, 2023).

Nanopartículas de poli-(ácido lático-co-glicólico) associada a nanopartículas de quitosana e de sílica mesoporosa: Capacidade de transportar o potente agente anticâncer DOX. Essas NPs são revestidas de quitosana e polietilenoglicol (PEG) que promovem a redução da toxicidade sistêmica, são menos

imunogênicas e aumentam a permeabilidade e o tempo de permanência no ambiente tumoral. Facilitam o direcionamento da administração terapêutica, diminuem o impedimento estérico entre os ligantes de direcionamento e os biomarcadores e são importantes no controle da liberação de moléculas farmacológicas, o que aumenta a eficácia do tratamento. Isso atenuaria os efeitos adversos e diminuiria a toxicidade para os tecidos saudáveis (Marques, 2024).

Nanocompostos a base de carbono: São capazes de penetrar nas células por meio de difusão passiva e independe da endocitose. O principal fator de absorção é a carga superficial do transportador (Lal, 2023).

Niossomas transportando poclitavel (PTX) e oxamato de sódio (SO): O PTX inibe a proliferação e invasão de células MCF-7 e aumenta a apoptose ao diminuir a expressão da via de sinalização PI3K/AKT. Já o SO é um inibidor glicolítico que aumenta a citotoxicidade. (Zhang, 2023)

Nanocarreador a base de proteína usando sericina: A cisplatina é nucleofílica, o que causou apoptose de linhagens celulares MCF-7. No entanto, é preciso que a sua concentração fique em torno de 50 μm, porque, caso usada em concentrações que diferem da mencionada anteriormente, pode desencadear uma intoxicação indesejada que atinja tecidos não cancerígenos. Sob outra ótica, a abordagem do nanocomposto à base de sericina aumenta a eficácia por melhorar a solubilidade e biocompatibilidade e por diminuir a toxicidade e a imunogenicidade (Wang, 2023).

Nanopartícula de copolímero Meo-PEG-β-(NIPAAm-co-PBAE) hiperramificado: É um nanocomposto biodegradável e anfifílico que apresenta uma faixa de tamanho entre 50 a 200 nm que permitiu um maior tempo na circulação sanguínea. Promove maior estabilidade e impede adsorção e agregação inespecífica. Possui uma eficiência de 98,3% de encapsulamento do fármaco (Kim, 2024).

Nanopartículas de sílica mesoporosas (MSNs): Utiliza um método para integrar fármacos em nanopartículas conhecidas como fármacos organossilícicos mesoporosos (MODs), o qual, em sua apresentação como pró-fármaco, é inerente à estrutura da nanopartícula de sílica. Usualmente, incorpora-se o mitoxantrona (MTO) que evita a evasão do fármaco do carreador antes que as NPs atinjam o seu alvo e para que proteja esses medicamentos da ação enzimática e de metabólitos. Os MODs precisam ser desgrudados ou semi desgrudados para liberar o seu princípio ativo e isso depende do pH do microambiente tumoral. As MODs previnem a liberação prematura de espécies ativas e reduz os efeitos colaterais relacionados à quimioterapia (Liu, 2024).

Nanopartículas lipídicas sólidas: Carregam Methyl Urolithin A envolto em uma camada de quitosana ligada ao ácido fólico chamado MuSCF-NPs que são capazes de promover atividades antioxidantes (diminuir ROS exógeno e aumentar estresse oxidativo endógeno) e apoptóticas. O revestimento da nanopartícula aumenta a solubilidade e melhora a administração direcionada a locais específicos, além de ser homogêneo e desenvolver uma estabilidade coloidal (Patel, 2024).

Em vista disso, os nanocompostos supracitados foram capazes de adentrar as células tumorais e causar uma citotoxicidade contra as células cancerígenas in vitro, dando ênfase nas linhagens celulares MDA-MB-231 e MCF-7.

Considerações Finais

Os tratamentos para o câncer de mama são amplamente estudados na atualidade e envolvem desde métodos antigos e conceituados, como a quimioterapia e a cirurgia, a inovações tecnológicas, as quais têm sido amplamente exploradas e mostram-se uma nova linha eficaz de manejo para a doença. Como principal técnica, pode-se citar o uso das nanotecnologias como carreadores de diferentes substâncias e princípios ativos, as quais foram exploradas no artigo. Os diferentes nanocompostos abordados são capazes de atingir as células tumorais, liberar os princípios ativos e desenvolver a apoptose das células, tornando-se um possível tratamento eficaz para pacientes oncológicos.

Em suma, as diferentes nanoformulações existentes permitem o veículo de

medicamentos e aditivos que auxiliam o tratamento do câncer. Dito isso, infere-se como essa tecnologia é capaz de aprimorar o manejo do câncer de mama, visto que o processo molecular promove maior segurança e eficácia no direcionamento do princípio ativo à célula tumoral alvo, sem atingir as demais células normais, um dos grandes desafios do tratamento cancerígeno. É válido ressaltar que as nanotecnologias, por mais promissoras que aparentam ser, são inovações que demandam estudos aprofundados sobre a seletividade citotóxica contra células cancerígenas in vitro, em comparação com células saudáveis, além de regulamentação nacional para sua implementação no mercado. De fato, são um novo caminho a ser trilhado e difundido na medicina nos próximos anos, para o tratamento do câncer de mama e outras possíveis comorbidades.

Referências

ABBASI DEZFOULI, S.; RAJENDRAN, A. P.; CLAERHOUT, J.; ULUDAG, H. Designing nanomedicines for breast cancer therapy. Biomolecules, v. 13, n. 10, p. 1559, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/biom13101559.

BRASIL. Detecção precoce. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce> Acesso em: 28 agosto 2024.

GELFUSO, G. M. et al. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. Brasília Médica, v. 52, n. 1, p. 8–20, 1 jan. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer de mama. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama> Acesso em: 28 agosto 2024.

KIM, Soojeong; PARK, Jisook; LEE, Jungin; et al. Real-time monitoring of drug-induced liver injury using a liver-on-a-chip model. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 13402, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-024-57296-4.

LAL, Manan; BHARDWAJ, Apoorv; TANDON, Puneet; et al. Investigating the molecular dynamics and interactions of protein-drug complexes using computational techniques. *ACS Omega*, v. 8, n. 35, p. 32293-32305, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07432.

LIU, Tao; YANG, Yan; FAN, Minrui; et al. Combination therapy with Myc decoy oligodeoxynucleotides encapsulated in nanocarrier and X-irradiation on breast cancer cells. Oncology Research, v. 31, n. 4, p. 463-475, 2023. DOI: https://doi.org/10.32604/or.2023.043576.

LIU, Wei; ZHANG, Yuqing; WANG, Jing; et al. Nanoparticle-based immunotherapy for cancer: recent advances and future perspectives. *Journal ofNanobiotechnology*, v. 22, n. 1, p. 11, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12951-024-02522-4.

MARQUES, Samuel M.; CHANG, Yu-Fen; JIANG, Wen; et al. Pharmacological strategies targeting membrane fluidity in cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 164, p. 116465, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bionpha.2024.116465.

PATEL, Priya; KUMAR, Ravi; LEE, Young-Joon; et al. Advances in bioengineering: Innovations and applications in biotechnology. *BMC Biotechnology*, v. 24, n. 1, p. 9, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12896-024-00845-6.

SARKAR, R.; BISWAS, S.; GHOSH, R.; et al. Exosome-sheathed porous silica nanoparticle-mediated co-delivery of3,3′-diindolylmethane and doxorubicin attenuates cancer stem cell-driven EMT in triple negative breast cancer. Journal ofNanobiotechnology, v. 22, p. 285, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12951-024-02518-0.

TRIVEDI, Rutvi; TEWARI, Dhananjay; CHANDRAN, Usha; et al. Anti CSF1R antibody conjugated methotrexate nanoparticles for modulating tumor microenvironment. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 1993-2010, 2023. DOI: https://doi.org/10.2147/IJN.S416046.

WANG, J.; HUANG, Q.; ZHANG, L.; et al. Design of biomimetic nanoparticles for enhanced tumor-targeted therapy. *ACS Omega*, v. 8, n. 35, p. 32511-32525, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.3c09361.

ZHANG, Yan; LI, Wen; WANG, Bo; et al. Multifunctional nanoplatforms for cancer theranostics: Recent advances and future directions. *ACS Omega*, v. 8, n. 35, p. 32393-32407, 2023. DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.3c09782