



اثرات درمانی و ضدسرطانی نانوذرات

مهتاب مشرف جوادى: گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
ندا سلیمانی: استادیار، دکتری باکتری شناسی پزشکی، گروه میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول)
N_soleimani@sbu.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

درمان سرطان،
نانوذرات،
نانوذرات چند منظوره،
طبقه‌بندی نانوذرات،
سیستم دارورسانی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۰۱

تاریخ چاپ: ۹۹/۱۰/۱۱

سرطان در حال حاضر یکی از مهم‌ترین دلایل مرگ و میر در سراسر جهان است. درمان‌های موجود نتوانسته‌اند پاسخگوی نیاز درمانی برای انواع سرطان باشند. بنابراین استفاده از فناوری‌های نوین در پیشگیری و درمان سرطان می‌تواند راهگشا باشند. در سال‌های اخیر تحقیقات گسترده‌ای در مورد نانوذرات انجام شده است. ظهور فناوری نانو در بسیاری از زمینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و تحقیقات علمی تأثیر عمیقی داشته است. درمان‌های رایج سرطان شامل شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی ممکن است اندازه تومور را کاهش دهند، اما اثر این روش‌ها گذرا بوده و بر بقاء بیمار اثر مثبتی نداشته. لذا جایگزینی درمان‌هایی موثرتر، اختصاصی‌تر و دارای عوارض جانبی کمتر با فعالیت ضد سرطانی بالاتر یک مسئله غالب در انکولوژی بالینی است. بلوغ تدریجی فناوری نانو، نه تنها برای درمان سرطان بلکه به صورت گسترده برای انواع برنامه‌های کاربردی، به‌ویژه برای تحویل دارو و موارد تشخیصی و تصویربرداری مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. انواع متنوعی از نانوذرات موجود است و انتخاب ناقلین مناسب با توجه به تقاضا مسئله اساسی است. نانوذرات از نظر ابعاد، کاملاً به مولکول‌های زیستی نزدیک بوده و به سادگی می‌توانند به درون سلول نفوذ کنند به همین دلیل یکی از اهداف نانوفناوری سوار کردن مولکول‌ها و داروها بر روی نانوذرات و انتقال آنان به سلول مورد نظر می‌باشد. همچنین می‌توان برای نانوذرات خصوصیات سطحی متفاوتی از طریق اتصال لیگاندهای محافظ برای افزایش مقاومت نانوذرات در برابر سیستم ایمنی و افزایش حضور آنان در گردش خون و حتی اتصال لیگاندهایی به منظور اتصال اختصاصی نانوذرات به بافت هدف ایجاد نمود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Moshref Javadi M, Soleimani N. Therapeutic and Anticancer Effects of Nanoparticles. Razi J Med Sci. 2020;27(10):115-134.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Review Article

Therapeutic and Anticancer Effects of Nanoparticles

Mahtab Moshref Javadi: Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Neda Soleimani: Assistant Professor, Department of Microbiology and Microbial Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran (*Corresponding author) N_soleimani@sbu.ac.ir

Abstract

Cancer is a commonly lethal disease that causes many deaths every year around the world. Cancer, the uncontrolled proliferation of cells where apoptosis is greatly disappeared, requires very complex process of treatment. Because of complexity in genetic and phenotypic levels, it shows clinical diversity and therapeutic resistance. A variety of approaches are being practiced for the treatment of cancer each of which has some significant limitations and side effects. Based on the actual data, the International Agency for Research on Cancer (IARC) estimates ~13.1 million deaths associated to cancer by 2030. It is becoming clear for many researchers that the low survival rate is due to the lack of adequate drug delivery systems and not due to the lack of potent, natural, or synthetic anti tumoral agents. Therefore, there is a real need to develop carriers and delivery systems which would be able to deliver the chemotherapeutic agents only at the specific target site and improve the efficiency of treatment and consequently limiting the unwanted systemic side effects. Existing therapies have failed to meet the therapeutic need for all types of cancer. Therefore, the use of new technologies in cancer prevention and treatment can be helpful. In recent years, extensive research has been done on nanoparticles. The advent of nanotechnology has a profound impact on many areas of health care and scientific research. Common cancer therapies, including chemotherapy, radiation, and surgery, may reduce the size of the tumor, but the effect is transient and has no positive effect on patient survival. In addition, chemotherapy drugs damage the immune system and reduce white blood cells, which makes patients more susceptible to infections. Sometimes chemotherapy reduces the number of red blood cells, which can make the patient feel very tired, short of breath, dizzy and light. Therefore, replacing more effective, specific and less side effects with higher anti-cancer activity is a dominant issue in clinical oncology. Greater targeting selectivity and better delivery efficiency are the 2 major goals in the development of therapeutic agents or imaging contrast formulations. Ideally, a therapeutic drug would be selectively enriched in the tumor lesions with minimal damage to normal tissues. A rational approach to achieve these goals is to conjugate therapeutic drugs with monoclonal antibodies (mAbs) or other ligands that selectively bind to antigens or receptors that are usually abundantly or uniquely expressed on the tumor cell surface. Several ligand-targeted therapeutic strategies, including immunotoxins, radioimmunotherapeutics, and drug immunoconjugates, are being developed. These conjugated agents have demonstrated promising efficacy compared with conventional chemotherapy drugs in preclinical and clinical trials. Furthermore Nanoparticles attached to cancer marker targeted antibodies could detect cancer at earlier phases of cancer development, better than existing methods. Novel designed nanomaterials could carry payload of cytotoxic drugs or lethal toxins inside cancer cells and defy host immune defence and protect normal cells, thereby could result in cancer cure with least side effects. For example; Radiation treatment is non-specific; therefore,

Keywords

Cancer Treatment,
Nanoparticles,
Multifunctional
Nanoparticles,
Calcifying Nanoparticles,
Drug Delivery Systems

Received: 22/09/2020

Published: 31/12/2020

intratumour injection of nanomaterials could generate short-range electrons inside tumour and enhance radiation lethality to tumour and no effects to the normal tissues. Topical or parenteral injection of nanomaterials during surgical procedure could add surgeons to precisely take out tumour with useful surgical margin. Nanotechnology is a vast field of unexplored science which is unknown to medical field could possibly redefine cancer treatment. Rapid growth in nanotechnology toward the development of nanomedicine agents holds massive promise to improve therapeutic approaches against cancer. Nanomedicine products represent an opportunity to achieve sophisticated targeting strategies and multifunctionality. Nowadays, nanoparticles (NPs) have multiple applications in different branches of science. In recent years, NPs have repetitively been reported to play a significant role in modern medicine. They have been analyzed for different clinical applications, such as drug carriers, gene delivery to tumors, and contrast agents in imaging. A wide range of nanomaterials based on organic, inorganic, lipid, or glycan compounds, as well as on synthetic polymers has been utilized for the development and improvement of new cancer therapeutics. Nanotechnology could provide a tremendous platform to boost the efficacy of therapeutic systems from the bench to clinical applications. The gradual maturation of nanotechnology has received widespread attention not only for cancer treatment but also for a wide variety of applications, especially for drug delivery and diagnostic and imaging applications. There are different types of nanoparticles available and choosing the right carrier according to demand is a key issue. Nanotechnology has been extensively studied and exploited for cancer treatment as nanoparticles can play a significant role as a drug delivery system. Compared to conventional drugs, nanoparticle-based drug delivery has specific advantages, such as improved stability and biocompatibility, enhanced permeability and retention effect, and precise targeting. In addition, nanoparticle-based drug delivery systems have been shown to play a role in overcoming cancer-related drug resistance. The mechanisms of cancer drug resistance include overexpression of drug efflux transporters, defective apoptotic pathways, and hypoxic environment. Nanoparticles targeting these mechanisms can lead to an improvement in the reversal of multidrug resistance. Furthermore, as more tumor drug resistance mechanisms are revealed, nanoparticles are increasingly being developed to target these mechanisms. Moreover, scientists have recently started to investigate the role of nanoparticles in immunotherapy, which plays a more important role in cancer treatment. The nanoparticles are quite close in size to the biological molecules and can easily penetrate into the cell. Nanoparticles can also have different surface properties by binding protective ligands to increase the resistance of the nanoparticles to the immune system and to increase their circulation and even to bind specific ligands to the target tissues tract. Moreover, nanomaterials can also be designed for increased drug loading, improved half-life in the body, controlled release, and selective distribution by modifying their composition, size, morphology, and surface chemistry. Recent progress in cancer nanotechnology raises exciting opportunities for personalized oncology in which diagnosis and treatment are based on the molecular profiles of individual patients. In this review, we will address first the types and characteristics of nanoparticles and the roles of nanoparticles and hybrid nanoparticles for drug delivery in chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy and describe the targeting mechanism of nanoparticle-based drug delivery as well as its function on reversing drug resistance.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Moshref Javadi M, Soleimani N. Therapeutic and Anticancer Effects of Nanoparticles. *Razi J Med Sci.* 2020;27(10):115-134.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۴، سرطان در سال ۲۰۱۲ منجر به مرگ ۸٫۲ میلیون نفر در سراسر جهان شد و پیش‌بینی می‌شود این تعداد تا سال ۲۰۳۵ به ۲۲ میلیون نفر برسد (۱). در کنار جراحی و رادیوتراپی، شیمی‌درمانی پایه اصلی درمان سرطان است. شیمی‌درمانی رایج‌ترین روش درمانی برای سرکوب تکثیر سلول‌های سرطانی، پیشرفت بیماری و متاستاز است. با این حال، داروهای شیمی‌درمانی نه تنها سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند بلکه به بافت‌های طبیعی بدن آسیب می‌رسانند و باعث ایجاد عوارض جانبی می‌شوند؛ بنابراین، ناقلین دارویی ضد توموری که ضمن کاهش شدت واکنش‌ها و عوارض جانبی، اثربخشی شیمی‌درمانی را حفظ یا بهبود می‌بخشند، بسیار مورد نیاز هستند. نانوذرات که می‌توانند با خصوصیات بیولوژیکی مختلفی سازگار شوند و در طیف وسیعی از کاربردها مورد استفاده قرار گیرند، وسیله‌ای ایمن‌تر و مؤثرتری را برای ارائه شیمی‌درمانی (۲-۴) فراهم می‌کنند. در دهه‌ی اخیر شاهد ظهور امیدبخش نانوذرات در سیستم‌های درمانی سرطان همچون؛ انتقال دارو و پروتئین‌های نوترکیب با خواص ضد توموری هستیم. ویژگی‌های خاص ریز محیط اطراف تومور امکان تجمع سیستم‌هایی با مقیاس نانو را در محل تومور میسر می‌سازد. لذا برخی از نانوذرات با خاصیت ادجوانتی، زمانی که حامل پپتیدها و یا پروتئین‌ها می‌شوند، قادرند فعالیت سلول‌های سیستم رتیکولاندوپلاسمیک^۱ را افزایش داده و باعث فعال شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک شوند. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال شده، کمپلکس را بلعیده و پردازش می‌کنند و پاسخ‌های ایمنی به صورتی کارا تر شکل می‌گیرند. این نانوذرات قادرند ضمن افزایش میزان پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژن هدف، در جهت دهی و هدایت این سیستم به سمت ایجاد نوع خاصی از پاسخ نیز مؤثر باشند. با بکار بردن این نانوذرات به عنوان حامل آنتی‌ژن، مقدار استفاده از پروتئین نوترکیب و نیز توکسیسیته آنتی‌ژنی کاهش یافته و از اثرات مخرب پروتئین‌ها بر آنتی‌ژن پروتئینی

نیز کاسته می‌شود. این استراتژی باعث ارتقای کارایی پروتئین مورد نظر در القای پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومور می‌گردد که در پیشبرد اهداف کاربردی از جمله پروتئین و دارورسانی مؤثر، حائز اهمیت می‌باشد (۵-۶).

روش کار

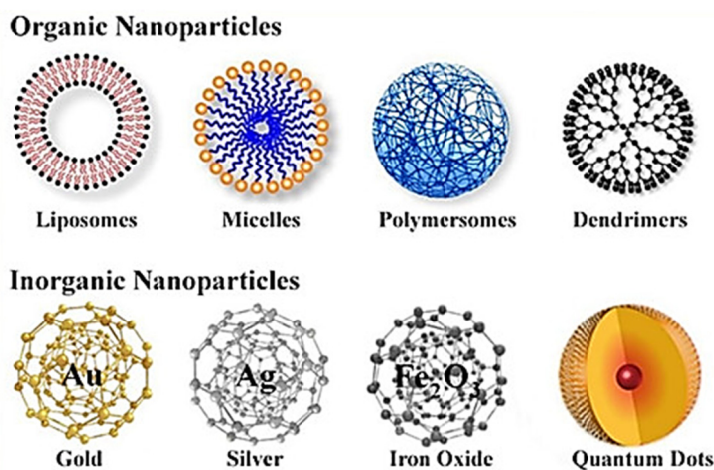
در این مطالعه از مقالات توصیفی-تحلیلی بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹ در پایگاه‌های داده مانند Pub, Sience Direct, GoogleScholar, Scopus, Med استفاده شده است. انتخاب یا حذف مقالات بر اساس عنوان و چکیده صورت گرفته است. در مجموع ۱۵۷ مقاله فارسی و انگلیسی مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت، نتایج ۱۳۹ مقاله استخراج گردید.

یافته‌ها

ظهور فناوری نانو و همگرایی آن با سایر رشته‌ها مانند علوم زیست پزشکی، زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و پزشکی که از آن به عنوان نانومدیسین^۲ یاد می‌شود، به دلیل کاربردهای بالقوه در تشخیص و درمان بیماری‌ها، توجه تحقیقات پزشکی را به خود جلب کرده است (۷-۹). به دلیل اندازه آن‌ها (۱۰۰-۱ نانومتر)، نانوذرات دارای یک نسبت سطح به حجم بزرگ هستند، که به آن‌ها این امکان را می‌دهد مقادیر زیادی از داروها را جذب کنند (۱۰) و به راحتی در سرتاسر جریان خون پخش شوند (۱۱). مساحت بزرگ‌تر آن‌ها ویژگی‌های منحصر به فردی به آن‌ها می‌بخشد، زیرا باعث بهبود خصوصیات مکانیکی، مغناطیسی، نوری و کاتالیزوری آن‌ها می‌شود و در نتیجه استفاده بالقوه دارویی آن‌ها را افزایش می‌دهد (۱۰). توسعه سریع فناوری نانو برای اهداف بیولوژیکی تأثیر فوق‌العاده‌ای بر دارو داشته است. فناوری نانو امکان تولید و دست‌کاری مواد را در مقیاس نانومتر فراهم می‌کند، بنابراین امکان ایجاد ابزارهای جدید برای درمان، تشخیص، نظارت و کنترل سیستم‌های بیولوژیکی را فراهم می‌آورد. این کاربرد نانوتکنولوژی در زمینه پزشکی به عنوان نانوپزشکی شناخته می‌شود. انواع مختلفی از نانوذرات با توجه به اندازه، شکل، ترکیبات و ویژگی‌های متفاوت وجود دارد.

² Nanomedicine

¹ Endoplasmic Reticulum



شکل ۱- انواع مختلف نانوذرات مورد استفاده در دارو رسانی برای معالجه انواع سرطان ها (۱۳)

تک هسته‌ای در داخل بدن اجتناب کنند (۱۸). علاوه بر این، لیپوزوم‌ها به‌عنوان نانوحامل‌های داروهای شیمی‌درمانی نیز در سرطان سینه، سرطان تخمدان و سارکوم مورد استفاده قرار گرفته و نتایج خوبی حاصل شده است (۱۹). اخیراً، از لیپوزوم‌ها برای هدف قرار دادن CD45 و یا CD90 سلول‌های T در شرایط *in vitro* و *in vivo* استفاده شده است تا بتواند ایمونوتراپی مناسب را تحقق بخشد (۲۰-۲۱). متداول‌ترین استراتژی برای هدف قرار دادن گیرنده‌های سطح سلول‌های سرطانی، استفاده از لیگاند یا آنتی‌بادی اختصاصی برای گیرنده است (۲۲) به این منظور استفاده از لیگاندهای هدفمند بر روی لیپوزوم‌ها، مخصوص گیرنده‌های سطح سلول‌های سرطانی با توجه به دخالت آن‌ها در مکانیسم‌های جذب سلولی ممکن است باعث افزایش پاسخ درمانی شود (۲۳). بسته به اندازه و تعداد لایه لیپوزوم‌ها، آن‌ها را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد؛ وزیکول‌های چندلایه‌ای (MLV)^۱؛ وزیکول‌های بزرگ تک لایه (LUV)^۲؛ وزیکول‌های یک لایه کوچک (SUV)^۳. همچنین لیپوزوم‌ها را می‌توان از نظر ترکیب و مکانیسم داخل سلول به پنج نوع طبقه بندی کرد؛ لیپوزوم‌های معمولی، لیپوزوم‌های

به تازگی، نانوذرات مختلف به طور خاص طراحی شده اند و داروهای ضدسرطان و اسیدهای نوکلئیک مانند DNA و RNA را به سلول‌های سرطانی تحویل می‌دهند و در نتیجه راه‌های جدیدی را در راهبردهای درمانی سرطان باز می‌کنند. این نانوذرات که می‌توانند به صورت ارگانیک یا معدنی طبقه‌بندی شوند (شکل ۱) به طور خلاصه در بخش‌های بعدی توضیح داده می‌شوند (۱۲).

۱- نانوذرات ارگانیک

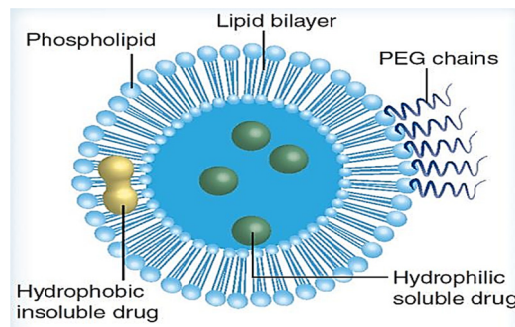
۱-۱. لیپوزوم

لیپوزومها ساختارهای کروی متشکل از یک هسته آبدوست و یک پوسته آبگریزی هستند که به آن‌ها امکان حمل داروهای هیدروفیل و لیپوفیل را می‌دهد (۱۴-۱۵). استفاده از لیپوزوم‌ها به‌عنوان نانوذرات برای شیمی‌درمانی دارای مزایای بسیاری از جمله کارایی بالای کپسوله سازی دارو و ظرفیت بارگیری دارو، ثبات خوب، هدف قرار دادن اختصاصی، اثرات رهاسازی پایدار، زیست سازگاری خوب، ایمونوژنیک پایین و عوارض جانبی کمتر می‌باشد. از آنجا که ترکیب آن‌ها شبیه به غشای سلولی است، لیپوزوم‌ها نسبت به سایر مواد مصنوعی زیست سازگارتر هستند (۱۶-۱۷). نسل دوم لیپوزوم‌ها (لیپوزوم‌های اصلاح شده توسط PEG) می‌توانند به طور موثری از فاگوسیتوز سیستم ماکروفاژ

¹ Multi Lamellar Vesicle

² Large Unilamellar Vesicle

³ Small Unilamellar Vesicle



شکل ۲- نحوه قرار گرفتن داروهای آبدوست و آبریز درون یک لیپوزوم اصلاح شده با PEG (۲۵)

بسیار مهم است (۳۰). روش‌های مختلفی برای بارگیری داروها در داخل میسل‌ها به کار می‌رود؛ (۱) روش‌های امولسیون روغن در آب^۱ (O/W) (۳۱)؛ (۲) تکنیک‌های امولسیون آب در روغن در آب^۲ (W/O/W) (۳۲)؛ (۳) دیالیز مستقیم (۳۳)؛ (۴) تبخیر حلال (۳۴) و (۵) انجماد خشک / لیوفیلیزاسیون (۳۵). از بین روش‌های فوق‌الذکر، روغن در آب، دیالیز مستقیم و تبخیر حلال برای محاصره داروهای آبریز مناسب هستند، درحالی‌که تکنیک آب در روغن در آب، معمولاً برای کپسوله کردن ترکیبات آبدوست بیشتر ترجیح می‌یابد (۳۶). میسل‌ها می‌توانند به وسیله لیگاند برای دارورسانی فعال اصلاح شوند تا انتخاب پذیری برای سلول‌های تومور و همچنین دارورسانی درون سلولی را افزایش دهند و از طرف دیگر سمیت سیستمیک و اثرات جانبی مضر را در مقایسه با میسل‌های بی‌هدف (دارورسانی غیرفعال) و شیمی‌درمانی سیستمیک، کاهش می‌دهند (۳۷). هنگامی که لیگاندهای متصل به میسل به رسپتور مخصوص خودشان بر روی غشای سلول اتصال می‌یابند، میسل‌ها به وسیله اندوسیتوز به داخل سلول وارد می‌شوند. با این روش، غلظت دارویی درون سلولی بیشتری بدست می‌آید (۳۸). میسل‌ها به عنوان یک سیستم تحویل دارویی، به دلیل ساخت ساده، ظرفیت بارگیری آن‌ها با طیف گسترده‌ای از داروهای نامحلول، اندازه کوچکشان و امکان توسعه و بهبود نواحی آن‌ها توجه زیادی را به خود اختصاص داده است (۳۹).

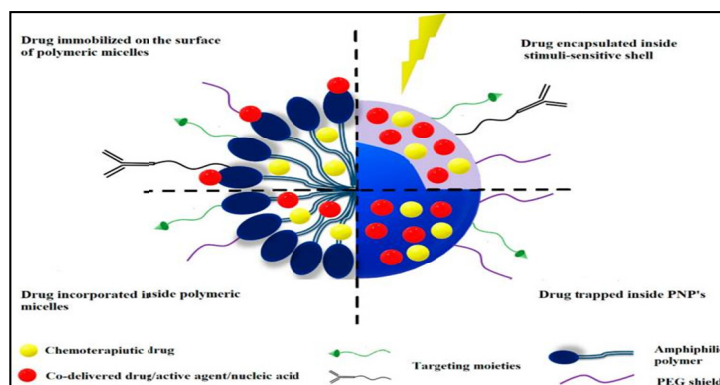
حساس به pH، لیپوزوم‌های کاتیونی، ایمونولیپوزوم‌ها و لیپوزوم‌های با گردش طولانی (۲۴).

۲-۱. میسل

کلاس دیگری از نانوذرات مبتنی بر لیپیدها، میسل‌ها هستند که دارای هسته آبریز، پر از مواد درمانی، و پوسته آبدوست هستند. ویژگی‌های متمایز آن‌ها شامل؛ گردش طولانی مدت در خون، اتصال قوی به سلول‌های هدف و کاهش عوارض جانبی است (۲۶). فرمولاسیون میسل حاوی دوکسوروبیسین، پاکلی تاکسل و سیس پلاتین تحت آزمایشات بالینی با برخی از پیشرفت‌ها در مطالعات فاز دوم قرار گرفته است. آن‌ها اثر بخشی خود را در برابر تومورهای مختلف اثبات کرده‌اند و عوارض جانبی را کاهش داده و باعث می‌شوند که برای استفاده بالینی نویدبخش باشند (۲۷). به علت اینکه عوامل شیمی‌درمانی معمولاً نامحلول در آب هستند و نتیجه درمانی آن‌ها با زمان کوتاه در گردش خون و سمیت سیستمیک به خطر می‌افتد، در طول قرن گذشته، تلاش‌های چشمگیری برای کاهش این محدودیت‌ها و بهبود مزایای درمانی داروهای ضد سرطان انجام شده است. در دهه‌های گذشته، نانوحامل‌هایی از جمله لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و نانوذرات ساخته شده از مواد مختلف به عنوان یک زمینه تحقیقاتی جذاب در درمان سرطان پدید آمده‌اند. میسل‌ها حامل‌هایی گسترده برای تحویل داروهای محلول در آب هستند (۲۸-۲۹). در مقایسه با سایر حامل‌های دارویی، میسل‌ها دارای مزایایی از جمله اندازه بسیار کوچک (۱۰۰-۱۰ نانومتر) هستند، که برای هدف قرار دادن تومورهای جامد،

¹ Oil in Water

² Water-in-Oil-in-Water



شکل ۳- بارگیری دارو در نانوذرات پلیمری به منظور درمان سرطان (۴۲)

در نانوذرات پلیمری منفعل می‌شوند. مولکول‌های آبریز می‌توانند در قسمت‌های آبریز میسل یا پلیمرها بارگیری شوند و مولکول‌های آبدوست در محفظه‌های آبدوست به دام می‌افتند. برخی داروها مانند اسیدهای نوکلئیک بر روی سطح نانوذرات پلیمری توسط نیروهای الکترواستاتیک یا ترکیبات شیمیایی بارگیری می‌شوند. رویکرد دیگر این است که داروها را مستقیم با پلیمر از طریق پیوندهای استر، آمید یا دی‌سولفید ترکیب کنیم (۴۱).

۴-۲. دندریمر

دندریمرها ماکرومولکول‌های پلیمری بسیار شاخه‌دار با اندازه‌ها و شکل‌های مناسب و یکنواخت هستند. ساختار اصلی آن‌ها شامل سه مؤلفه اصلی است؛ هسته مرکزی، واحدهای انشعاب تکراری و گروه‌های ترمینال. افزایش تعداد واحدهای شاخه‌دار تکراری، وظیفه تشکیل یک ساختار کروی را بر عهده دارد (۴۵-۴۳). اولین بار در سال ۱۹۷۸، (۴۶) دندریمرها توسط دو مسیر اصلی سنتز شده‌اند؛ روش واگرا، معرفی شده توسط Tomalia، (۴۷) و روش همگرا، توسعه یافته توسط هاوکر و Frechet (۴۸). با وجود نشان دادن پتانسیل عالی برای کاربردهای بیولوژیکی، به ویژه به عنوان تحویل دارو و ژن‌ها، همه کلاس‌های دندریمرها خاصیت سیتوتوکسیک و همولیتیک دارند، که نگرانی در مورد آن‌ها را ایجاد می‌کند. سمیت به خصوصیات دندریمر بستگی دارد و می‌تواند به بخش هسته آن مربوط باشد، اما به طور عمده به گروه‌های ترمینال نیز

۳-۱. پلیمر

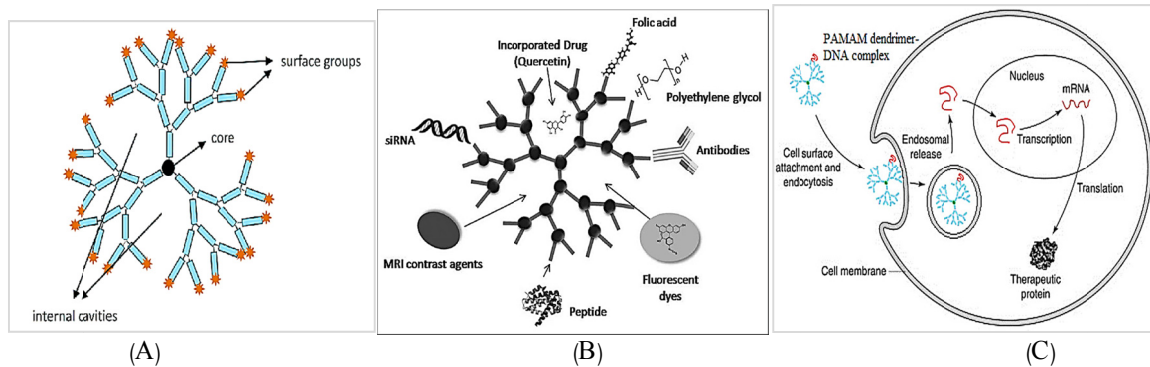
نانوذرات مبتنی بر پلیمر بخش عظیمی از نانوداروها را تشکیل می‌دهند. متداول‌ترین پلیمر مورد استفاده برای تولید نانوذرات پلیمری عبارتند از؛ پلی‌کاپرولاکتون (PCL)^۱، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)^۲، پلی‌گلیکول اسید (PGA)^۳ و کوپلیمر لاکتید-گلیکولید (PLGA)^۴ که همگی برای بهبود کارایی روش‌های درمانی سرطان استفاده می‌شوند. نانوذرات پلیمری بر اساس نوع کاربرد و نوع داروی کپسوله شده در آن‌ها با روش‌های گوناگونی تهیه می‌شوند. از جمله مزایای این نانوذرات عبارتند از؛ ویژگی رهاسازی کنترل شده و ممتد، اندازه‌ای در ابعاد سلولی و زیست‌سازگاری با بافت و سلول‌ها. این ذرات برای حمل انواع مولکول‌های دارویی، پروتئینی، پپتیدی یا نوکلئیک اسیدی مناسب هستند. همچنین استفاده از پلیمرها در درمان هدفمند تومورها به عنوان حامل دارویی به دلیل افزایش نیمه‌عمر دارو و کاهش عوارض جانبی به دیگر سلول‌ها افزایش یافته است (۴۰). دارورسانی طی مسیرهای مختلف که توسط نانوذرات پلیمری صورت می‌گیرد، سلول‌های سرطانی را نسبت به عوامل درمانی تحویل‌پذیر مستعدتر می‌کند. چهار روش متداول برای تحویل داروهای درمانی با استفاده از نانوذرات پلیمری در شکل ۳ نشان داده شده است. بیشتر داروها با توجه به خاصیت آب‌دوستی آن‌ها

¹ Polycaprolactone

² Polylactic acid

³ Poly glycolic acid

⁴ Poly lactic-co-glycolic acid



شکل ۴- شماتیکی از (A) ساختار دندریمر. (B) دندریمرها به عنوان نانوحامل های چند منظوره. (C) نمونه ای از انتقال ژن با کمک PAMAM دندریمر (۱۳۶)

معمولاً برای تحویل اسید نوکلئیک از دو نوع ناقل استفاده می شود؛ ناقل های ویروسی و غیر ویروسی. با این حال ناقل های ویروسی نگرانی از عوارض جانبی ایمنولوژیکی و انکولوژیکی ایجاد می کنند که از کاربردهای بالینی جلوگیری می کنند. در مقابل، ناقل های غیرویروسی از مولکول های طبیعی یا مصنوعی تشکیل شده اند که باعث ایجاد پاسخ ایمنولوژیک کم می شوند. چنین مزایایی باعث می شود که ناقل های غیرویروسی سیستم عامل ایده آل برای تحویل اسید نوکلئیک باشند. در میان این ناقلین غیرویروسی، ناقل های مبتنی بر دندریمر به عنوان سیستم های انتقال اسید نوکلئیک بیش از دو دهه مورد توجه بسیاری قرار گرفته اند. چندین ویژگی متفاوت از دندریمرها باعث ترجیح آن ها نسبت به سایر پلیمرهای کاتیونی می شود. اول، چگالی بالا از بار کاتیونی مکان های اتصال چندگانه برای مولکول های اسید نوکلئیک را فراهم می کند. چگالی بالای بار کاتیونی در دندریمرها نقش مهمی در کمک به کمپلکس مولکول DNA دارد (۶۶). دوم، محافظت از اسید نوکلئیک در برابر نوکلئاز یکی از مهم ترین نگرانی ها در مورد اسید نوکلئیک است. گروه های مختلف ثابت کرده اند که ترکیب مولکول های اسید نوکلئیک با دندریمرها، مولکول های اسید نوکلئیک را از تخریب آنزیمی محافظت می کند (۶۹-۶۷).

وابسته است (۴۹). همچنین در بیشتر موارد، این مشکلات به خصوصیات کاتیونی قوی این نانوذرات مربوط می شود (۵۲-۵۰). اصلاح سطح دندریمرها می تواند برای بهبود ایمنی آن ها مفید باشد. از پلی اتیلن گلیکول اغلب برای افزایش زمان گردش در پلاسما و تجمع در تومور از طریق افزایش نفوذپذیری و احتباس (EPR) استفاده می شود (۵۵-۵۳). پیوند یا پیوستگی دندریمرها با زنجیره های PEG به عنوان گام مهمی در کاهش سمیت دندریمرها نشان داده شده است (۵۹-۵۶). علاوه بر این، محافظت از بارهای کاتیونی توسط استیل شدن و هیدروکسیلاسیون نیز می تواند سمیت را کاهش دهد (۶۱-۶۰). سایر اصلاحات می توانند بر خصوصیات هدف گذاری سرطان تأثیر بگذارند، به عنوان مثال، پس از ترکیب با آنتی بادی های مخصوص تومور (۶۳-۶۲) و اسید فولیک (۶۵-۶۴). درمان با اسید نوکلئیک در حال حاضر توجه زیادی را به دلیل زیست سازگاری و ویژگی آن ها در مقایسه با شیمی درمانی عمومی به خود اختصاص داده است. با این حال، اسیدهای نوکلئیک مولکول های بزرگ آبریزی هستند که نمی توانند از طریق غشاهای سلولی نفوذ کنند و در برابر تخریب آنزیمی در جریان خون آسیب پذیر هستند. بنابراین، سیستم های انتقال که از مولکول های اسید نوکلئیک محافظت می کنند و آن ها را به مکان های مورد نظر تحویل می دهند، برای درمان های موفقیت آمیز اسید نوکلئیک ضروری هستند.

۲- نانوذرات معدنی

۲-۱. نانوذره طلا

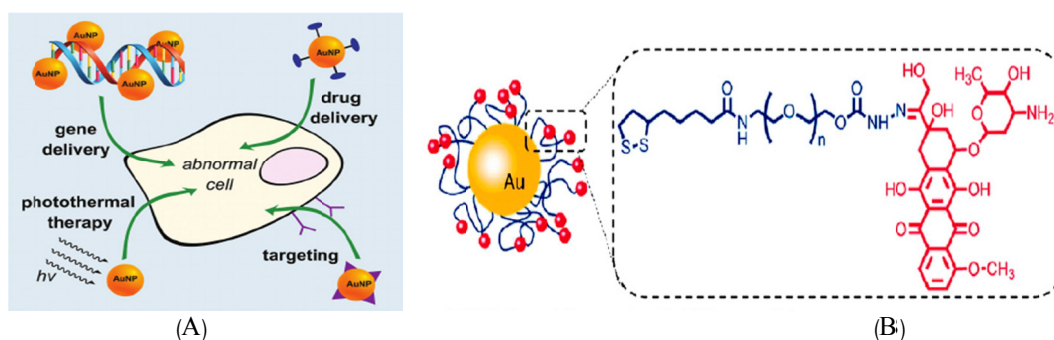
نانوذرات طلا (GNPs)^۱ به دلیل داشتن جذب سطحی مناسب با پروب‌های مولکولی و ویژگی‌های چشمگیر نوری و ایمونولوژی، به‌عنوان یک بستر جدید در نانوبیوتکنولوژی و زیست پزشکی مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. نمونه‌های اخیراً منتشر شده شامل کاربردهای نانوذره طلا در ژنومیک، بیوسنسوریک، ایمونواسی، شیمی بالینی، تشخیص و کنترل میکروارگانیسم‌ها، فوتوترمولیز سلول‌های سرطانی، تحویل هدفمند داروها یا مواد دیگر و تصویربرداری نوری و پایش سلول‌های بیولوژیکی و بافت‌ها است. نانوذرات طلا بطور فزاینده‌ای نه تنها در آزمایشات تشخیصی و آزمایش‌های نورسنجی سلول بلکه در اهداف درمانی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. محققان دانشگاه مرلیند از یک وکتور طلای کلونیدی برای تحویل TNF به تومورهای جامد در موش‌ها استفاده کردند. پس از تزریق داخل وریدی، نانوذره طلا همراه TNF به سرعت در سلول‌های توموری جمع می‌شود و سلول‌های کبد، طحال و سایر ارگان‌ها سالم تشخیص داده می‌شود. وکتور طلا-TNF دارای سمیت پایین و تاثیر بالاتر در کاهش اندازه تومور در مقایسه با TNF به تنهایی بوده، زیرا حداکثر واکنش ضد توموری با استفاده از دوزهای پایین‌تر دارو به دست می‌آید. نانوذره طلا یکی از پرکاربردترین نانوذرات می‌باشد. یکی از علت‌های توجه فراوان به نانوذرات طلا و استفاده از آن‌ها برای مصارف زیستی و پزشکی، شیوه سنتز سریع و آسان آن‌ها است. روش‌های گوناگون برای تهیه نانوذره‌های طلا وجود دارد که همه آن‌ها بر اساس کاهش نمک‌های Au(III) است که از مهم‌ترین آن‌ها نمک هیدروژن تترا کلروآئورات با فرمول شیمیایی (HAuCl₄) است. درواقع برای تهیه نانوذرات طلا باید بتوانیم یون Au⁺³ را به صورت معلق در حلال داشته باشیم. روش‌های آزمایشگاهی و صنعتی مختلفی برای تهیه نانوذرات طلا وجود دارد؛ از آن جمله می‌توان به روش‌های کاهش شیمیایی، روش‌های الکتروشیمیایی، روش‌های صوت شیمیایی و روش‌های نور بیوشیمیایی اشاره کرد. در کلیه روش‌های یادشده از پلیمر محلول،

مواد مؤثر سطحی و لیگاندهای مختلف به عنوان عامل پایدارکننده استفاده می‌شود. بی اثر بودن طلا و مقاومت آن در برابر اکسایش سطحی یکی از ویژگی‌های مهم این فلز است. همچنین خواص نوری طلا در مقیاس نانو بسیار قابل توجه است. در حال حاضر ثابت شده است که نانوذرات طلا در شماری از واکنش‌های مهم تجاری به صورت کاتالیزگر به کار رفته است و از شیمی سطحی مناسبی برخوردار است. بر اساس این ویژگی بی نظیر، کاربردهای جدید فناوری نانو با استفاده از طلا در حال گسترش است. طلا در مقیاس نانو، ویژگی‌هایی بروز می‌دهد که آن را به فلز مهمی در آینده و فرآورده‌های فناوری نانو تبدیل می‌کند. این نانوذره در زمینه داروسازی، پزشکی، کشاورزی، الکترونیک، پوشش دهی، رنگ‌ها، کاتالیزگرها کاربردهایی دارد. امروزه در زیست‌حسگرها برای تشخیص اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. امتیاز دیگر این نانوذرات داشتن کارایی تشخیص میکروارگانیسم‌ها، بافت‌های سرطانی و غیره هم در شرایط درون بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی است. نانوذرات طلایی که با پادتن ضدسرطان روکش داده شده‌اند؛ می‌توانند به طور موثری به سلول‌های سرطانی متصل شوند. بسیاری از سلول‌های سرطانی دارای پروتئینی در سطح خود هستند که گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)^۲ گفته می‌شود. این پروتئین در سلول‌های سالم بدن به طور عمده مشاهده نمی‌شود. پژوهشگران با اتصال دادن نانوذره‌های طلا به پادتن EGFR (که با نام Anti-EGFR شناخته می‌شود) توانسته‌اند نانوذره‌های یاد شده را به سلول‌های سرطانی متصل کنند (۷۹-۷۰). نانوذره طلا حامل مناسبی برای ایمنی درمانی است چون مانند سایر نانوذرات دیگر به راحتی می‌تواند درون سلول‌های ایمنی تجمع یابد. از جمله کاربردهای نانوذره طلا در درمان سرطان عبارتند از:

۱- انتقال دارو (Drug Delivery): نانوذره طلا می‌تواند چندین مولکول دارو، پروتئین نوترکیب، واکسن‌ها و یا نوکلئوتیدها را به درون سلول هدفمند منتقل کند. همچنین رهش و یا آزادسازی دارو را می‌تواند کنترل کند. کاتژوگه شدن نانوذره طلا با مولکول دارو نقش مهمی را در بیماری‌های درون سلولی

² Epidermal Growth Factor Receptor

¹ Gold Nanoparticles



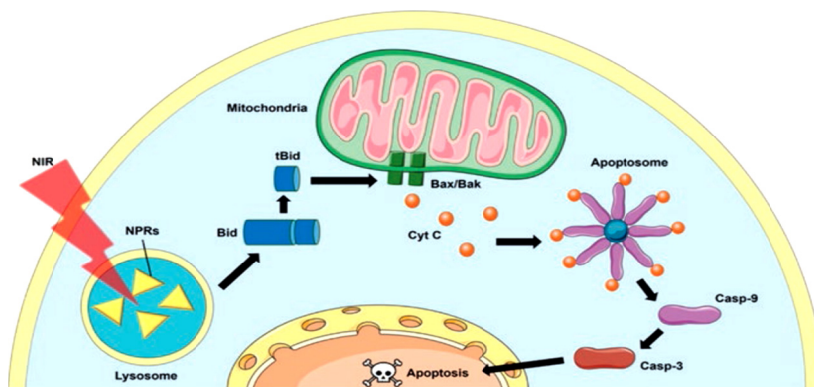
شکل ۵- شماتیکی از (A) نانوذرات طلا به عنوان نانوحامل های چند منظوره با ترکیب با مواد دارویی و یا با هدف قرار دادن لیگاندها (B) نمونه ای از اتصال داروی دوکسوروبیسین به نانوذره طلا (۱۳۷-۱۳۸)

روی سلول سرطانی اعمال کند. پلی اتیلن گلیکول سبب افزایش جذب نانوذره طلا می شود. خاصیت هیدروفیلیک PEG مانع از اپسونیزاسیون و پاکسازی نانوذره در بدن می گردد همچنین می تواند به عنوان کانژوگه شدن نانوذره طلا و مولکول دارو مورد استفاده قرار گیرد. (۸۰)

۲- ژن درمانی (Gene Therapy): ژن درمانی پتانسیل زیادی برای کنترل رنج عظیمی از اختلالات انسانی را دارد. مولکول DNA و RNA به علت بار منفی زیادی که دارند نمی توانند از غشا سلول عبور کنند به همین دلیل برای انتقال نوکلئوتیدها نیاز به یک وکتور است که به راحتی می تواند عبور کند. نانوذره طلا به دو علت برای ژن درمانی مورد استفاده قرار می گیرد:

- ۱- کلاهیگ اولیگونوکلوئوتید تیولات نانوذره طلا به منظور هدف قرار دادن اجزا سیتوپلاسم.
- ۲- کلاهیگ با بار مثبت نانوذره طلا به منظور افزایش

دارد. آنتی بیوتیک و سایر داروها قادر هستند به طور مستقیم با کمک پیوند یونی و یا کوالان به نانوذره طلا متصل شوند. سطح نانوذره طلا به راحتی برای اتصال مولکول های دارو قابل تغییر است. تغییر سطح نانوذره طلا با پلیمرها نقش مهمی در کانژوگه شدنش با دارو را دارد. با این استراتژی بسیاری از داروهای درمانی با موفقیت قابل انتقال اند مانند دوکسوروبیسین، تاموکسیفن (شکل ۵). چالش مهم در سرطان انتقال داروهای محلول در آب است که به این منظور از پلیمرهای هیدروفوب برای پوشش نانوذره استفاده کردند؛ به این صورت که دارو توسط پوشش هیدروفوب در بر گرفته می شود. داروی Methotrexate به عنوان داروی ضدسرطان مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو آنالوگ فولیک اسید بوده که می تواند رشد و تکثیر سلول سرطانی را مهار کند. گروه کربوکسیلیک روی دارو می تواند به سطح نانوذره طلا متصل شود و تاثیر خود را



شکل ۶- شماتیک مکانیسم القا آپوپتوز ناشی از نانوذرات طلا با کمک روش فوتوترمال تراپی. (۱۳۹)

سلول های ایمنی مسئول برای ایمنی سلولار و هومورال هستند. به این منظور نانوذرات به عنوان آنتی ژن به گره های لنفاوی از طریق عروق لنفی مورد استفاده قرار می گیرند. اخیراً نانوذره طلا برای ایمونوتراپی سرطان مورد استفاده قرار می گیرد. طی آزمایشی نانوذره طلا به اندازه ۷ نانومتر با کمک آنتی ژن سرطانی و پروتئین فلورسنت به منظور تشخیص و درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفت. در مطالعه دیگر از توالی CpG استفاده کردند. CpG1668 پاسخ ایمنی را از طریق TLR-9 فعال می کند. نتایج حاکی از آن بود که نانوذره طلا به گره لنف انتقال یافت و توسط APCs جذب شد. به طور کلی به منظور افزایش تحریک پذیری سیستم ایمنی علیه سلول های سرطانی می توان از ترکیباتی که دارای خاصیت Immunostimulatory هستند استفاده نمود. از جمله این ترکیبات می توان به محصولات باکتریایی، کربوهیدرات ها نظیر گلوکان، توالی های CpG و پره بیوتیک ها اشاره نمود (۸۷-۸۴).

۲-۲. نانوذره نقره

خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد نانوذرات نقره (Ag NPs) به دلیل انتقال حرارتی بالا، خاصیت پلاسמוنی، پایداری شیمیایی و توانایی ضد باکتری (۸۸) توجه جامعه علمی را به خود جلب کرده است (۸۹). استفاده از نقره چیز جدیدی نیست؛ قدمت آن به دوران بقراط مربوط است، که از آن به عنوان آنتی باکتریال برای کنترل زخم ها استفاده می کرد (۹۰). امروزه، نانوذره نقره در بسیاری از محصولات تجاری از جمله صابون، پلاستیک، مواد غذایی، منسوجات، کاتتر و باندها مورد استفاده قرار می گیرد. با این حال، مکانیسم عملکرد آن ها هنوز ناشناخته است. بسیاری از عوامل (اندازه، شکل، مورفولوژی، شیمی سطح، بار، تراکم، خلوص) بر فعالیت بیولوژیکی نانوذرات نقره تأثیر می گذارند (۹۱-۹۲). یکی دیگر از ویژگی های مهم نانوذره نقره، نقش آن ها در درمان سرطان است. نانوذرات نقره ابزاری نوید بخش به عنوان عامل ضد سرطان در تشخیص و بررسی هستند (۹۳-۹۴)، آنان با اثرات قوی در برابر رده های سلولی سرطانی مختلف مزایای بسیاری دارند (۹۵). نفوذ بهتر آن ها و امکان

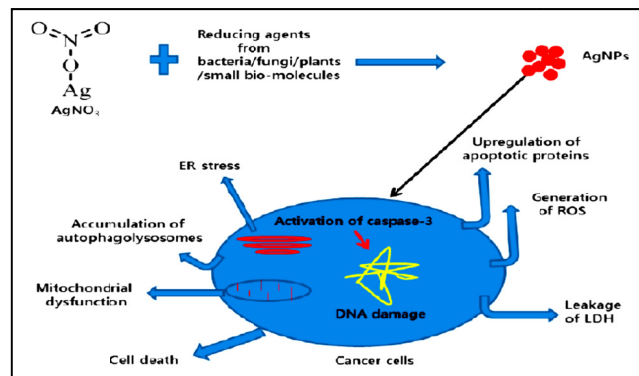
فشردگی DNA، RNA در طول استفاده و سپس رهایی آن ها به درون سلول (۸۲-۸۱).

۳- فوتوترمال تراپی (Photothermal Therapy)

فوتوترمال تراپی، افزایش دما در محل تومور و افزایش میزان اندوسیتوز و فاگوسیتوز است که می تواند سبب افزایش جذب ماکرومولکول ها و انتقال درون سلول شود. تومورها به طور غیر قابل برگشت پذیر به وسیله دمای زیاد (۴۷-۴۱ درجه) به مدت ۱۰ دقیقه آسیب می بینند. دمای بالا سبب مرگ سلول از طریق آپاپتوزیس می شود. طی یک مطالعه نشان داده شده است که استفاده از نانوذره طلا پوشیده شده با PEG سبب افزایش تجمع درون سلول تومور می شود که در نهایت به طور قابل توجه سبب کاهش رشد تومور بعد از تابش می گردد (۸۳).

۴- ایمونوتراپی (Immuno Therapy): ایمونوتراپی استراتژی درمانی امید بخش برای سرطان است که شامل تحریک سیستم ایمنی میزبان علیه تشخیص و از بین بردن سلول های سرطانی می باشد. به طور کلی سلول های سرطانی مکانیسم های مختلفی را به منظور فرار از سیستم ایمنی گسترش می دهند. برای مثال سلول های سرطانی قادر به سرکوب بیان ژن ها و دیگر مولکول ها تحریک کننده اند که نتیجتاً سبب مهار تشخیص و تحریک T-cell ها می گردد. سلول های توموری همچنین قادر به مهار دندریتیک سل ها هستند آن ها با آزادسازی ایمونوساپرسورهای مانند IL-10 و TGF- β سبب مهار دندریتیک سل ها می شوند. علاوه بر این، سلول های سرطانی سبب القا آپاپتوزیس در T-cell ها به وسیله رهایی فاکتورهای پرو-آپاپتوتیک همچون TRAIL و FasL می شوند. بنابراین هدف اصلی ایمونوتراپی سرطان ایجاد یک پاسخ ایمنی علیه سلول سرطانی است. تلاش های بسیار زیادی به منظور القا طولانی مدت CD8+ T-cell و آنتی بادی برای از بین بردن تومور در حال انجام است. یکی از استراتژی های القا CD8+، انتقال کارآمد آنتی ژن به سلول های پذیرنده آنتی ژن (APCs)^۱ است، که به محض بلوغ، پاسخ های CD8+ T-cell را تحریک کند. انتقال آنتی ژن به گره های لنفاوی بسیار مورد توجه است زیرا گره های لنفی حاوی شمار زیادی از APCs و ماکروفاژها و

^۱ Antigen-Presenting Cell



شکل ۷- مکانیسم های سمیت ناشی از نانوذره نقره در رده های سلولی سرطان (۱۰۲)

سبب القا آپتوزیس در سلول های سرطانی می شود. نانوذره نقره قادر به تغییر تنظیم بیش از ۱۰۰۰ ژن می باشد در میان این ژن ها متالوتیانونین، چاپرون ها، هیستون ها قابل توجه هستند. اتوفاژی از مکانیسم های ضد سرطانی نانوذره نقره می باشد، که سبب القا مرگ سلولی می شود. اتوفاژی القا شده توسط نانوذرات یک پروسه تخریب سلولی مهم می باشد و همچنین افزایش اتوفاژی می تواند مرگ سلولی را افزایش دهد. مطالعات اخیر نشان می دهد که نانوذره نقره قادر به القا اتوفاژی از طریق تجمع اتوفاگولیزوزوم در سلول های سرطانی تخمدان می باشد. بنابراین اتوفاژی می تواند دو عملکرد داشته باشد؛ در سطوح پایین می تواند بقا سلول را افزایش دهد و در سطوح بالا می تواند سبب مرگ سلول شود. یکی دیگر از مکانیسم های نانوذره نقره افزایش سطح غلظت یونی درونی است که سبب افزایش تولید ROS می گردد؛ از طرف دیگر تولید غیر قابل کنترل ROS می تواند منجر به آسیب های سلولی جدی از جمله آسیب به DNA و میتوکندری شود که سبب مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپتوز) می شود. فعالیت سایتوتوکسیک نانوذره نقره در سلول های سرطان سینه از طریق فعال کردن pErk1/2, P53, caspase 3 و عدم بیان Bcl-2 می باشد. به طور ویژه نانوذره نقره سبب القا مرگ سلولی از طریق پروسه های مختلفی از جمله تولید ROS و افزایش تراوش لاکتات دهیدروژناز، القا آپتوزیس، القا ژن های اتوفاژی، عدم عملکرد میتوکندری و فعال کردن کاسپاز^۲ و آسیب DNA می باشد (۱۰۲). نانوذرات نقره همچون سایر بیومواد

ردیابی نانوذرات نقره در بدن، آن ها را به ابزاری کارآمدتر در درمان سرطان با خطر کمتر در مقایسه با روش های درمانی استاندارد تبدیل می کند (۹۶). ویژگی های منحصر به فرد نانوذره نقره، مانند خواص نوری، سنتز آسان و نسبت زیاد سطح به حجم، باعث می شود آن ها برای درمان سرطان مناسب باشند (۹۸-۹۷). نانوذرات نقره همچنین می توانند با مولکول های مختلفی از جمله DNA/RNA کانژوگه شوند تا سلول های مختلف و آنتی بادی ها یا پلیمرها را هدف قرار دهند. این عوامل مهم برای افزایش زمان نیمه عمر برای گردش در داخل بدن که در برنامه های کاربرد تحویل دارو و ژن بسیار مهم است، اهمیت دارند (۱۰۰-۹۹). علاوه بر این، نانوذرات نقره به دلیل توانایی آن ها در تبدیل فرکانس رادیویی به گرما به عنوان یک ابزار فرسایش سلول های سرطانی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۰۱). نانوذره نقره به وسیله القا تغییر در مورفولوژی سلول، کاهش فعالیت متابولیکی سلول، افزایش استرس اکسیداتیو که منجر به آسیب به میتوکندری می شود و همچنین با تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS)^۱ در نهایت سبب آسیب به DNA می گردد (شکل ۷). جذب نانوذره نقره از طریق اندوسیتوز اتفاق می افتد. بررسی مورفولوژی سلول های سرطانی نشان می دهد که سنتز نانوذره نقره می تواند مرگ سلولی را به طور قابل توجهی افزایش دهد. حال اگر کیتوزان همراه با نانوذره نقره باشد سبب افزایش سرعت مرگ سلولی می گردد. مکانیسم فعالیت ضد سرطانی نانوذره نقره به این صورت است که نانوذره نقره

² Caspases

¹ Reactive Oxygen Species

اکسید آهن منجر شود. علاوه بر این، این نانوذرات می‌توانند با روش‌های دیگر مانند سنتز الکتروشیمیایی (۱۰۸-۱۰۷)، تکنیک پیرولیزلیزری (۱۰۹)، سنتز با میکروارگانیسم یا باکتری‌ها (به ویژه باکتری‌های مگنتوتاکتیک و باکتری‌های کاهش دهنده آهن) تهیه شوند (۱۱۱-۱۱۰). سمیت پایین و زیست‌سازگاری بالای نانوذرات مگنتیت منجر به گسترش کاربرد نانوذرات مگنتیت در دارورسانی هدفمند شده است. با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی نانوذرات می‌توانند به بافت مورد نظر هدایت شوند و دارو را در محل هدف آزاد کنند. انتقال هدفمند دارو منجر به کاهش اثرات جانبی دارو به بافت‌های سالم اطراف شده همچنین دوز داروی موردنیاز را کاهش می‌دهد (شکل ۸). برای افزایش زیست‌سازگاری نانوذرات مگنتیت جهت استفاده در حوزه دارورسانی، نانوذرات مگنتیت به وسیله‌ی پوشش‌های آلی یا معدنی اصلاح می‌شوند (۱۱۲). پوشش نانوذرات مگنتیت با ترکیب مناسب می‌تواند بارگذاری، تحویل دارو و نیز آزادسازی آن را کنترل کند. علاوه بر این پوشش‌های مناسب می‌توانند از سمیت نانوذره کاسته و منجر به افزایش زیست‌سازگاری آن شوند. داروهای سرطانی زیادی از طریق برهمکنش‌های مختلف بر روی حامل دارویی مغناطیسی بارگذاری شده‌اند. پوشش نانوذرات مگنتیت با پلیمرها یک روش ایده‌آل در دارورسانی است؛ زیرا علاوه بر کاهش سمیت حامل، از لخته شدن نانوذرات مگنتیت نیز جلوگیری می‌کند (۱۱۳).

یکی دیگر از کاربردهای نانوذرات مگنتیت استفاده از روش گرمادرمانی^۲ است. به دلیل حساسیت بالای سلول‌های سرطانی به دمای بالاتر از ۴۲ درجه باعث می‌شود که فرآیندهای آنزیمی طبیعی که سلول‌ها را زنده نگه می‌دارد مختل شود و در نهایت سبب مرگ سلول سرطانی می‌شود. در این روش امواج الکترومغناطیسی غیریونیزه کننده سبب افزایش دما در بافت تومور می‌شوند. از آنجا که سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم به افزایش دما حساس‌تر هستند، نابودی انتخابی سلول‌های سرطانی اتفاق می‌افتد (۱۱۵). درمان بیماری متاستاتیک به ابزارهای تشخیصی بستگی دارد که توانایی تشخیص محل دقیق

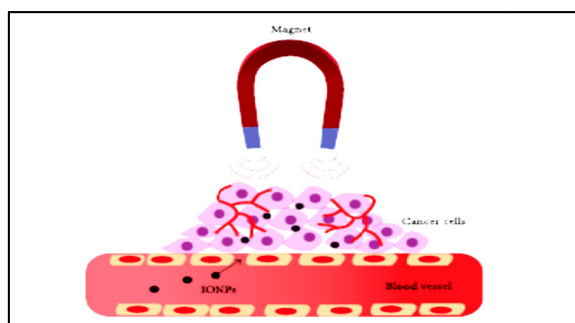
قادر به ایجاد اثرات سمیت در موجودات زنده هستند. سمیت ایجاد شده به وسیله‌ی این ذرات به ویژگی و مسیر ورودشان بستگی دارد. سمیت القا شده به وسیله‌ی نانوذرات نقره به علت استرس اکسیداتیو بوده است که با تجمع در سیتوپلاسم و هسته سلول منجر به تولید رادیکال آزاد می‌شود. نانوذرات نقره در ابتدا به صورت ذراتی جدا از هم هستند که به علت سطح تماس بالا بیشترین میزان سمیت را دارند اما با گذر زمان و پیوستن به هم از میزان سمیتشان کاسته می‌شود (۱۳۴-۱۳۵).

۳-۲. نانوذره اکسید آهن

در دهه‌های گذشته، از قدرت فناوری نانو در زمینه‌های بی‌شماری از جمله علوم زیست پزشکی استفاده شده است. نانوذرات، ذرات کلوئیدی جامد با ابعاد ۱ تا ۱۰۰ نانومتر هستند. به دلیل ابعاد قابل مقایسه با سلول‌ها، ویروس‌ها، پروتئین‌ها و ژن‌ها، آن‌ها توانایی تعامل با فرآیندهای اساسی بیولوژیکی را دارا می‌باشند (۱۰۳). در سال‌های اخیر توجه زیادی به سنتز انواع مختلف نانوذرات به عنوان مواد نانو پزشکی شده است. در بین آن‌ها، نانوذرات مغناطیسی^۱ ساخته شده از آهن، کبالت یا اکسیدهای نیکل دارای ویژگی‌های ویژه‌ای از جمله نسبت سطح به حجم بالا و خاصیت مغناطیسی بالا هستند و امکان دست‌کاری بالقوه توسط یک میدان مغناطیسی خارجی را فراهم می‌کنند (۱۰۴). بخصوص، نانوذرات مغناطیسی تولید شده با ماده فرومغناطیسی، یعنی نانوذرات اکسید آهن (IONPs)، ساخته شده از مگنتیت (Fe_3O_4) و ماگمیتیت ($\gamma-Fe_2O_3$) که کاربردهای گسترده‌ای در پزشکی از قبیل تحویل داروی هدفمند، هایپرترمی، عکس برداری و بیوسنسورها را دارند (۱۰۶-۱۰۵). در دهه‌های اخیر، تحقیقات زیادی در مورد سنتز نانوذرات اکسید آهن انجام شده است و بسیاری از گزارش‌ها رویکردهای سنتز کارآمد را برای تولید نانوذرات اکسید آهن کنترل شده، شکل پایدار، زیست‌سازگار و یکپارچه توصیف کرده‌اند. متداول‌ترین روش‌ها از جمله هم‌رسوبی، سنتز هیدروترمال، میکروامولسیون، سنتز سونوشیمیایی می‌تواند به سنتز کیفیت بالای نانوذرات

² Thermo Therapy

¹ Magnetic Nanoparticles



شکل ۸- نمایش شماتیک از دارورسانی هدفمند با کمک نانوذرات مگنتیت (۱۱۴)

درخشش پروب‌های چند منظوره مبتنی بر کوانتوم دات، حساسیت بالایی را برای تصویربرداری همزمان مولکولی سرطان و درمان هدفمند فراهم می‌کند (۱۲۰). از آنجا که کوانتوم دات‌های زیست سازگار برای تصویربرداری از سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی در سال ۱۹۹۸ معرفی شدند (۱۲۱-۱۲۲)، محققان پروب‌های مبتنی بر کوانتوم دات را به همراه لیگاند‌های خاص سرطان، آنتی‌بادی‌ها یا پپتیدها برای تصویربرداری از سرطان و تشخیص آزمایشگاهی سنتز کرده‌اند (۱۲۳-۱۲۵)، در مقایسه با ایمونوهیستوشیمی،^۲ کوانتوم دات-ایمونوهیستوشیمی (QD-IHC) در سطح بیان پروتئینی کم، دقیق تر و با ارزش تر (۱۲۶-۱۲۷) است و می‌تواند به تشخیص کمی برسد و اطلاعات بسیار بیشتری را برای درمان شخصی ارائه دهد (۱۲۸). با عملکرد عالی در تصویربرداری زیست پزشکی، تصویربرداری مبتنی بر کوانتوم دات به یکی از امیدوارترین فناوری‌ها برای تشخیص زودرس سرطان تبدیل شده است (۱۲۹-۱۳۰).

باین حال، از آنجا که کوانتوم دات‌ها از نظر طبیعت آبریز هستند، لازم است کوانتوم دات‌ها قبل از استفاده به منظور اصلاح سطح با مولکول‌های زیستی ترکیب شوند، زیرا کوانتوم دات‌ها دارای سطح وسیعی برای اتصال چنین مولکول‌ها هستند. هنگامی که با عوامل تشخیصی (به‌عنوان مثال نوری) و درمانی (به‌عنوان مثال ضد سرطان) ترکیب شود، از کوانتوم دات‌ها برای تشخیص و درمان سرطان با ویژگی بالا می‌توان استفاده کرد (۱۳۱-۱۳۲). نگرانی در مورد

سلول‌های سرطانی متاستاتیک را دارند (۱۱۶). فناوری تصویربرداری که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرد، در یافتن سلول‌های سرطانی پنهان شده در اعضای دیگر دقیق نیستند (۱۱۷). از این رو از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن می‌توان به منظور تصویربرداری سلولی استفاده کرد. نانوذرات مگنتیک آهن به‌عنوان عامل تصویربرداری، ابزاری قدرتمند برای تشخیص متاستاز است. نانوذرات اکسید آهن را می‌توان با مولکول‌ها و یا آنتی‌ژن‌های خاص موجود در سطح سلول‌های سرطانی متاستاتیک اصلاح کرد و امکان ردیابی سلول‌های هدفمند با استفاده از MRI را فراهم کرد. کشف متاستازهای غدد لنفاوی با استفاده از نانوذرات اکسید آهن در سال‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است، که نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهد (۱۱۹-۱۱۸).

۲-۴. کوانتوم دات

کوانتوم دات‌ها^۱ نانو کریستال‌های نیمه هادی هستند که قطر آن از ۲ نانومتر تا ۱۰ نانومتر است و از عناصر گروه‌های II تا VI یا III تا V تشکیل شده است. با توجه به اندازه و جلوه ویژه آن‌ها کوانتوم دات‌ها یکی از امیدوارکننده‌ترین نانو کریستال‌ها با خواص نوری و شیمیایی منحصر به فرد هستند. کوانتوم دات‌ها مزایای زیادی نسبت به رنگ‌های آلی رایج فلورسنت ارائه می‌دهند و تعدادی از ویژگی‌های مفید را برای طیف‌سنجی مانند شدت فلورسانس بالا، طول عمر طولانی و مقاومت بالا در برابر نورپردازی را دارا می‌باشند.

² Immunohistochemistry

¹ Quantum Dots

2. LaVan DA, McGuire T and Langer R: Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2003; 21:1184–1191.
3. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, Farokhzad OC. Self-assembled targeted nanoparticles: Evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res.* 2011; 44:1123–1134.
4. Langer R. New methods of drug delivery. *Science.* 1990; 249:1527–1533.
5. Staroverov SA, Aksinenko NM, Gabalov KP, Vasilenko OA, Vidyasheva IV, Shchyogolev SYU, Dykman LA. Effect of gold nanoparticles on the respiratory activity of peritoneal macrophages. *Gold Bulletin.* 2009; 42 (2): 153- 156.
6. Bastus NG, Sanchez-Tillo E, Pujals S, et al, Peptides conjugated to gold nanoparticles induce macrophage activation, *Mol Immunol.* 2009;46 743:-748.
7. Bao G, Mitragotri S, Tong S. Multifunctional nanoparticles for drug delivery and molecular imaging. *Ann Rev Biomedl Engin.* 2013;15(1):253–282.
8. Celardo I, Pedersen JZ, Traversa E, Ghibelli L. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale.* 2011;3(4):1411–1420.
9. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomed.* 2008;3(2):133–149.
10. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle Fibre Toxicol.* 2006;3(1): 11.
11. Stapleton PA, Nurkiewicz TR, Vascular distribution of nanomaterials. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomed Nanobiotechnol.* 2014;6(4): 338–348.
12. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MDP, Acosta-Torres LS, Diaz-Torres LA, Grillo R, Swamy MK, Sharma S, et al. Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnol.* 2018;16:71.
13. Itani R, Al Faraj SA. siRNA Conjugated Nanoparticles—A Next Generation Strategy to Treat Lung Cancer. *Int J Mol. Sci.* 2019, 20(23), 6088.
14. Trojer MA, Li Y, Wallin M, Holmberg K, Nyden M. Charged microcapsules for controlled release of hydrophobic actives Part II: surface modification by LbL adsorption and lipid bilayer formation on properly anchored dispersant layers. *J Colloid Interface Sci.* 2013; 409:8–17.
15. Liu D, Chen L, Jiang S, et al. Formulation and characterization of hydrophilic drug diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles based on phospholipid complexes technology. *J Liposome Res.* 2014; 24(1):17–26.
16. Zhang Y, Xuan S, Owoseni O, et al. Amphiphilic polypeptoids serve as the connective glue to transform liposomes into multilamellar

سمیت کوانتوم دات عمدتاً مربوط به ترکیب شیمیایی آن‌ها است، به خصوص در مورد کوانتوم دات حاوی یون‌های فلزات سنگین مانند کادمیوم و جیوه. برای استفاده از کوانتوم دات‌ها در برنامه‌های بالینی، آن‌ها باید حداقل سمیت را نشان دهند (۱۳۳).

به طور کلی کوانتوم دات‌ها شگفتی‌های تکنولوژیکی با ویژگی‌هایی هستند که ممکن است باعث تغییر در تشخیص سرطان و درمان شوند. در حال حاضر، کوانتوم دات‌ها به طور گسترده در شرایط آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند، مانند تشخیص نشانگرهای زیستی سرطان در آسیب شناسی مولکولی، آشکار شدن تهاجم سرطان، تمرکز روی محیط تومور و ارائه یک رویکرد جدید برای بهبود ناهمگونی تومور، تشخیص، طبقه‌بندی و درمان سرطان. با این حال باید به چندین موضوع توجه شود، از جمله سمیت کلی، پاکسازی از بدن، مقیاس پذیری پروتکل سنتز، تأثیر محیط زیست، هزینه ساخت و غیره (۱۳۳).

نتیجه‌گیری

با توجه به مزایای نانوذرات از جمله توانایی حمل دارو، کاهش سمیت، رهایش کنترل شده دارو و انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف این ساختارها توانسته‌اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند. در نتیجه‌ی این ویژگی‌ها نانو فناوری پتانسیل زیادی برای درمان سرطان ایجاد کرده است که می‌تواند از آزمایشگاه تحقیقاتی به سمت بالین بیمار حرکت کند. یکی از نگرانی‌های احتمالی که منجر به محدود کردن کاربرد برخی از نانوذرات برای درمان سرطان می‌شود، سمیت آنان است که نیاز به بررسی بیشتر دارد. با این وجود، درمان‌های سرطانی مبتنی بر فناوری نانو همچنان توسعه خواهد یافت و منجر به بهبود نتایج درمانی خواهد شد.

References

1. Shanthi M, Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2014.

- structures with closely spaced bilayers. *Langmuir*. 2017; 33(11):2780–2789.
17. Gao J, Wang Z, Liu H, Wang L, Huang G. Liposome encapsulated of temozolomide for the treatment of glioma tumor: preparation, characterization and evaluation. *Drug Discov Ther*. 2015; 9(3):205–212.
18. Mohammed MI, Makky AM, Teaima MH, Abdellatif MM, Hamzawy MA, Khalil MA. Transdermal delivery of vancomycin hydrochloride using combination of nano-ethosomes and iontophoresis: in vitro and in vivo study. *Drug Deliv*. 2016; 23(5):1558–1564.
19. Li YN, G F. Recent progress in doxorubicin nano-drug delivery systems for reserving multidrug resistance. 2014; 11(3):177–181.
20. Yang F, Jin C, Jiang Y, et al. Liposome based delivery systems in pancreatic cancer treatment: from bench to bedside. *Cancer Treat Rev*. 2011; 37(8):633–642.
21. Xinli DHZS. Applications of nanocarriers with tumor molecular targeted in chemotherapy. *Chemistry*. 2012; 75(7):621–627.
22. Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2(10):750–763.
23. Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv. Drug Del. Rev*. 2008; 60(15):1615–1626.
24. Torchilin VP. Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging. *AAPS J*. 2007; 9:E128–E147.
25. Pranali P Deshpande, Current trends in the use of liposomes for tumor targeting, *Nanomedicine*, 2013; 8(9), 1509–1528.
26. Zhang, Y.; Huang, Y.; Li, S. Polymeric micelles: Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15, 862–871.
27. Matsumura, Y.; Hamaguchi, T.; Ura, T.; Muro, K.; Yamada, Y.; Shimada, Y.; Shirao, K.; Okusaka, T.; Ueno, H.; Ikeda, M.; et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. *Br. J. Cancer* 2004, 91, 1775–1781.
28. Nie S, Xing Y, Kim GJ, Simons JW. Nanotechnology applications in cancer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007; 9:257–88.
29. Gao Z, Lukyanov AN, Singhal A, Torchilin VP. Diacyllipid-polymer micelles as nanocarriers for poorly soluble anticancer drugs. *Nano Lett*. 2002; 2(9):979–82.
30. Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7(9):771–82.
31. Chen H., Khemtong C., Yang X., Chang X., Gao J. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. *Drug Discov. Today*. 2011; 16:354–360.
32. Sant VP, Smith D, Leroux JC. Enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs by poly (ethylene glycol)-block-poly (alkyl acrylate-co-methacrylic acid) self-assemblies. *J Control Release*. 2005; 104:289–300.
33. Xie J, Wang CH. Self-assembled biodegradable nanoparticles developed by direct dialysis for the delivery of paclitaxel. *Pharm. Res*. 2005;22:2079–2090.
34. Meng FT, Ma GH, Qiu W, Su ZG. W/O/W double emulsion technique using ethyl acetate as organic solvent: Effects of its diffusion rate on the characteristics of microparticles. *J Control Release*. 2003; 91:407–416.
35. Jette K, Law D, Schmitt E, Kwon G. Preparation and drug loading of poly (ethylene glycol)-block-poly(ϵ -caprolactone) micelles through the evaporation of a cosolvent azeotrope. *Pharm Res*. 2004; 21:1184–1191.
36. Fournier E, Dufresne MH, Smith DC, Ranger M, Leroux JC. A novel one-step drug- Drug Loading of Polymeric Micelles. *Pharm Res*. 2013;30:584–595.
37. Mahmud A, et al. Polymeric micelles for drug targeting. *J Drug Target*. 2007;15(9):553-584.
38. Torchilin VP. Cell penetrating peptide-modified pharmaceutical nanocarriers for intracellular drug and gene delivery. *Peptide Sci*. 2008;90(5):604-610.
39. Xu L. Sacrificial PSS doped CaCO₃ template to prepare chitosan capsules and their deformation under bulk pressure. *Polym Bull*. 2013;70:455–465.
40. Calzoni E. Biocompatible Polymer Nanoparticles for Drug Delivery Applications in Cancer and Neurodegenerative Disorder Therapies. *J Funct Biomater*. 2019;10(1), 4.
41. Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. *Prog Polym Sci*. 2006; 31:359–397.
42. Pan J. Polymeric Co-Delivery Systems in Cancer Treatment: An Overview on Component Drugs' Dosage Ratio Effect. *Molecules*. 2019;24(6):1035.
43. Liu M, Fréchet JMJ. Designing dendrimers for drug delivery. *Pharm Sci Technol Today*. 1999;2:393–401.
44. Svenson S, Tomalia DA. Dendrimers in biomedical applications—Reflections on the field. *Adv. Drug Deliv Rev*. 2012; 64:102–115.
45. Lee CC, MacKay JA, Frechet JMJ, Szoka FC. Designing dendrimers for biological applications. *Nat Biotechnol*. 2005; 23:1517–1526.
46. Buhleier E, Wehner W, VÖGtle F. “Cascade”- and “Nonskid-Chain-like” Syntheses of Molecular Cavity Topologies. *Synthesis*. 1978;1978:155–158.
47. Tomalia DA., Baker H, Dewald J, Hall M, Kallos G, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic

Macromolecules. Polym. J. 1985; 17:117–132.

48. Hawker C.J., Frechet J.M.J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* 1990; 112:7638–7647.

49. Duncan R., Izzo L. Dendrimer biocompatibility and toxicity. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:2215–2237.

50. Labieniec-Watala M., Watala C. PAMAM dendrimers: Destined for success or doomed to fail? Plain and modified PAMAM dendrimers in the context of biomedical applications. *J. Pharm. Sci.* 2015; 104:2–14.

51. Jain K., Kesharwani P., Gupta U., Jain N.K. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *Int. J. Pharm.* 2010; 394:122–142.

52. Madaan K., Kumar S., Poonia N., Lather V., Pandita D. Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. *J. Pharm. Bioallied Sc.* 2014; 6:139–150.

53. Kesharwani P., Iyer A.K. Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. *Drug Discov. Today.* 2015; 20:536–547.

54. Kaminskis L.M., McLeod V.M., Kelly B.D., Sberna G., Boyd B.J., Williamson M., Owen D.J., Porter C.J.H. A comparison of changes to doxorubicin pharmacokinetics, antitumor activity, and toxicity mediated by PEGylated dendrimer and PEGylated liposome drug delivery systems. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2012; 8:103–111.

55. Ly T.U., Tran N.Q., Hoang T.K., Phan K.N., Truong H.N., Nguyen C.K. Pegylated dendrimer and its effect in fluorouracil loading and release for enhancing antitumor activity. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2013; 9:213–220.

56. Bhadra D., Bhadra S., Jain S., Jain N.K. A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil. *Int. J. Pharm.* 2003; 257:111–124.

57. Jevprasesphant R., Penny J., Jalal R., Attwood D., McKeown N.B., D'Emanuele A. The influence of surface modification on the cytotoxicity of PAMAM dendrimers. *Int. J. Pharm.* 2003; 252:263–266.

58. Luo J., Borgens R., Shi R. Polyethylene glycol immediately repairs neuronal membranes and inhibits free radical production after acute spinal cord injury. *J. Neurochem.* 2002; 83:471–480.

59. Zhu S., Hong M., Zhang L., Tang G., Jiang Y., Pei Y. PEGylated PAMAM dendrimer-doxorubicin conjugates: In vitro evaluation and in vivo tumor accumulation. *Pharm. Res.* 2010; 27:161–174.

60. Kolhatkar R.B., Kitchens K.M., Swaan P.W., Ghandehari H. Surface acetylation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers decreases cytotoxicity while maintaining membrane permeability. *Bioconj. Chem.* 2007; 18:2054–2060.

61. Mastorakos P., Kambhampati S.P., Mishra M.K., Wu T., Song E., Hanes J., Kannan R.M. Hydroxyl PAMAM dendrimer-based gene vectors for transgene delivery to human retinal pigment epithelial cells. *Nanoscale.* 2015; 7:3845–3856.

62. Kulhari H., Pooja D., Shrivastava S., Kuncha M., Naidu V.G.M., Bansal V., Sistla R., Adams D.J. Trastuzumab-grafted PAMAM dendrimers for the selective delivery of anticancer drugs to HER2-positive breast cancer. *Sci. Rep.* 2016; 6.

63. Jain N.K., Tare M.S., Mishra V., Tripathi P.K. The development, characterization and in vivo anti-ovarian cancer activity of poly(propylene imine) (PPI)-antibody conjugates containing encapsulated paclitaxel. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2015; 11:207–218.

64. Sunoqrot S., Bugno J., Lantvit D., Burdette J.E., Hong S. Prolonged Blood Circulation and Enhanced Tumor Accumulation of Folate-Targeted Dendrimer-Polymer Hybrid Nanoparticles. *J. Control. Release.* 2014; 191:115–122.

65. Arima H., Yoshimatsu A., Ikeda H., Ohyama A., Motoyama K., Higashi T., Tsuchiya A., Niidome T., Katayama Y., Hattori K., Takeuchi T. Folate-PEG-appended dendrimer conjugate with alpha-cyclodextrin as a novel cancer cell-selective siRNA delivery carrier. *Mol. Pharm.* 2012; 9:2591–2604.

66. Chen W., Turro N.J., Tomalia D.A. Using ethidium bromide to probe the interactions between DNA and dendrimers. *Langmuir.* 2000; 16:15–19.

67. Bielinska A.U., Kukowska-Latallo J.F., Baker J.R., Jr. The interaction of plasmid DNA with polyamidoamine dendrimers: Mechanism of complex formation and analysis of alterations induced in nuclease sensitivity and transcriptional activity of the complexed DNA. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1353:180–190.

68. Tang M.X., Szoka F.C. The influence of polymer structure on the interactions of cationic polymers with DNA and morphology of the resulting complexes. *Gene Ther.* 1997; 4:823–832.

69. Bielinska A., Kukowska-Latallo J.F., Johnson J., Tomalia D.A., Baker J.R., Jr. Regulation of in vitro gene expression using antisense oligonucleotides or antisense expression plasmids transfected using starburst PAMAM dendrimers. *Nucleic Acids Res.* 1996; 24:2176–2182.

70. Dykman L. A., Khlebtsov N. G. *Chem. Gold Nanoparticles in Biomedical Applications: Recent Advances and Perspectives Soc. Rev.* 2012; 41:2256–2282.

71. Dreaden E. C., Alkilany A. M., Huang X., Murphy C. J., El-Sayed M. A. *Chem. Soc. Rev.* 2012; 41:2740–2779.

72. Abraham G.E., Himmel P.B. J. Management of Rheumatoid Arthritis: Rationale for the Use of Colloidal Metallic Gold, *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, 1997; 7, 295-305.

73. Abraham G.E. Gold Nanoparticles in Biology and Medicine: Recent Advances and Prospects. 2008;15:132–158.
74. Tsai C.Y., Shiau A.L., Chen S.Y., Methotrexate Conjugated to Gold Nanoparticles Inhibits Tumor Growth in a Syngeneic Lung Tumor Model. 2007;56:544–554.
75. Brown C.L., Whitehouse M.W., Tiekink E.R.T., Bushell G.R. Colloidal Metallic Gold Is Not Bio-Inert. *Inflammopharmacology*. 2008;16:133–137.
76. Paciotti G.F., Myer L., Weinreich D., Goia D., Pavel N., McLaughlin R.E., Tamarkin L. Colloidal Gold: A Novel Nanoparticle Vector for Tumor Directed Drug Delivery. *Drug Deliv*. 2004;11:169–183.
77. Paciotti G.F., Kingston D.G.I., Tamarkin L. Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors. *Drug Dev. Res*. 2006;67:47–54.
78. Paciotti, G.F., Kingston, D.G., Tamarkin, L. Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors. *Drug Dev*. 2006;67, 47–54.
79. Park, H., Tsutsumi, H., Mihara, H., Cell penetration and cell-selective drug delivery using alpha-helix peptides conjugated with gold nanoparticles. *Biomaterials* 2013; 34, 4872–4879.
80. Erik C Dreaden ,Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery, Published in final edited form as: *Ther Deliv*. 2012; 3(4): 457–478.
81. Remant Bahadur K.C, Gold nanoparticle-based gene delivery: promises and challenges, *Nanotechnol Rev* 2014; 3(3): 269–280.
82. Rita Mendes , Gold Nanoparticle Approach to the Selective Delivery of Gene Silencing in Cancer—The Case for Combined Delivery? , *Genes* 2017, 8(3), 94.
83. Huang, X., Jain, P.K., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A., Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. *Lasers Med*. 2008; 23, 217–228.
84. Cruz, L.J., Tacke, P.J., Rueda, F., Domingo, J.C., Albericio, F., Figdor, C.G., Targeting nanoparticles to dendritic cells for immunotherapy. *Methods Enzymol*. 2012: 509, 143–163.
85. Andersson, H.A., Kim, Y.-S., O'Neill, B.E., Shi, Z.-Z., Serda, R.E., HSP70 promoter-driven activation of gene expression for immunotherapy using gold nanorods and near infrared light. *Vaccines*. 2014;2, 216–227.
86. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000;408(6813):740–745.
87. Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, et al. Quantitative expression of Toll-like receptor 1–10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligonucleotides. *J Immunol*. 2002;168(9):4531–4537.
88. Beyene H.D., Werkneh A.A., Bezabh H.K., Ambaye T.G. Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (Ag NPs), a review. *Sustain. Mater. Technol*. 2017;13:18–23.
89. Chen X., Schluesener H.J. Nanosilver: A nanoparticle in medical application. *Toxicol. Lett*. 2008;176:1–12.
90. Alexander J.W. History of the medical use of silver. *Surg. Infect*. 2009;10:289–292.
91. Bhattacharya S, Toxicity testing in the 21 century: Defining new risk assessment approaches based on perturbation of intracellular toxicity pathways. *PLoS ONE*. 2011;6:e20887.
92. Jo D.H., Kim J.H., Lee T.G., Kim J.H. Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med*. 2015;11:1603–1611.
93. Rai M., Kon K., Ingle A., Duran N., Galdiero S., Galdiero M. Broad-spectrum bioactivities of silver nanoparticles: The emerging trends and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2014;98:1951–1961.
94. Riehemann K., Schneider S.W., Luger T.A., Godin B., Ferrari M., Fuchs H. Nanomedicine—challenge and perspectives. *Angew. Chem*. 2009;48:872–897.
95. Huang Y., Fan C.Q., Dong H., Wang S.M., Yang X.C., Yang S.M. Current applications and future prospects of nanomaterials in tumor therapy. *Int. J. Nanomed*. 2017;12:1815–1825.
96. Conde J., Doria G., Baptista P. Noble metal nanoparticles applications in cancer. *J. Drug Deliv*. 2012;2012:751075.
97. Bhattacharyya S., Kudgus R.A., Bhattacharya R., Mukherjee P. Inorganic nanoparticles in cancer therapy. *Pharm. Res*. 2011;28:237–259.
98. Sau T.K., Rogach A.L., Jackel F., Klar T.A., Feldmann J. Properties and applications of colloidal nonspherical noble metal nanoparticles. *Adv. Mater*. 2010;22:1805–1825.
99. Sperling R.A., Parak W.J. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. *Philos. Trans. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci*. 2010;368:1333–1383.
100. Pelaz B., del Pino P., Maffre P., Hartmann R., Gallego M., Rivera-Fernandez S., de la Fuente J.M., Nienhaus G.U., Parak W.J. Surface functionalization of nanoparticles with polyethylene glycol: Effects on protein adsorption and cellular uptake. *ACS Nano*. 2015;9:6996–7008.
101. Day E.S., Morton J.G., West J.L. Nanoparticles for thermal cancer therapy. *J. Biomech. Eng*. 2009;131:074001.
102. Xi-Feng Zhang, Silver Nanoparticles:

- Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches, *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(9), 1534.
103. McNamara K., Tofail S.A.M. Nanosystems: The use of nanoalloys, metallic, bimetallic, and magnetic nanoparticles in biomedical applications. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015;17:27981–27995.
104. Cardoso V.F., Francesko A., Ribeiro C., Bañobre-López M., Martins P., Lanceros-Mendez S. Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv. Healthc. Mater.* 2018.
105. Khanna L., Verma N.K., Tripathi S.K. Burgeoning tool of biomedical applications—Superparamagnetic nanoparticles. *J. Alloys Compd.* 2018;752:332–353.
106. Xie W., Guo Z., Gao F., Gao Q., Wang D., Liaw B.S., Cai Q., Sun X., Wang X., Zhao L. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics. *Theranostics.* 2018;8:3284–3307.
107. Wei Wu, Quanguo He, and Changzhong Jiang, Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies, *Nanoscale Res Lett.* 2008; 3(11): 397–415.
108. Pascal C, Pascal JL, Favier F, Moubtassim MLE, Payen C Electrochemical Synthesis for the Control of γ -Fe₂O₃ Nanoparticle Size. Morphology, Microstructure, and Magnetic Behavior, *Chem. Mater.* 1999, 11: 141.
109. Bomati-Miguel O, Mazeina L, Navrotsky A, Veintemillas-Verdaguer S, Calorimetric Study of Maghemite Nanoparticles Synthesized by Laser-Induced Pyrolysis, *Chem. Mater.* 2008, 20: 591.
110. Bharde AA, Parikh RY, Baidakova M, Jouen S, Hannover B, Enoki T, et al. Bacteria-mediated Precursor-Dependent Biosynthesis of Superparamagnetic Iron Oxide and Iron Sulfide Nanoparticles, *Langmuir.* 2008, 24: 5787.
111. Roh Y, Vali H, Phelps TJ, Moon JW Extracellular Synthesis of Magnetite and Metal-Substituted Magnetite Nanoparticles: *J. Nanosci. Nanotechnol. Journal of Nanoscience and Nanotechnology* Vol.6, 3517–3520, 2006.
112. M. Faraji, Y. Yamini, and M. Rezaee, "Magnetic nanoparticles: Synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications," *Journal of the Iranian Chemical Society*, Vol. 7, No. 1, March 2010, pp.1-37.
113. Mou X, Ali Z, Li S, He N. "Applications of magnetic nanoparticles in targeted drug delivery system," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, Volume 15, Number 1, January 2015, pp. 54-62(9).
114. Merlis P. Alvarez-Berrios, Hybrid Nanomaterials Based on Iron Oxide Nanoparticles and Mesoporous Silica Nanoparticles: Overcoming Challenges in Current Cancer Treatments, *Journal of Chemistry* 2016(1):1-15.
115. Renard PE, et al. "Local moderate magnetically induced hyperthermia using an implant formed in situ in a mouse tumor model," *International Journal of Hyperthermia*, 2009, vol. 25, no. 3, pp. 229-239.
116. A. Schroeder, D. A. Heller, M. M. Winslow et al., "Treating metastatic cancer with nanotechnology," *Nature Reviews Cancer*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 39–50.
117. O. L. Gobbo, K. Sjaastad, M. W. Radomski, Y. Volkov, and A. Prina-Mello, "Magnetic nanoparticles in cancer theranostics," *Theranostics*, 2015, vol. 5, no. 11, pp. 1249–1263.
118. O. Will, S. Purkayastha, C. Chan et al., "Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis," *The Lancet Oncology*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 52–60.
119. T. Harada, N. Tanigawa, M. Matsuki, T. Nohara, and I. Narabayashi, "Evaluation of lymph node metastases of breast cancer using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging," *European Journal of Radiology*, 2007, vol. 63, no. 3, pp. 401–407.
120. Alivisatos AP, Gu W, Larabell C. Quantum dots as cellular probes. *Annu Rev Biomed Eng* 2005; 7: 55-76.
121. Chan WC, Nie S. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science* 1998;281:2016.
122. Bruchez M, Jr, Moronne M, Gin P, et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science* 1998; 281: 2013.
123. Gao X, Cui Y, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol.* 2004; 22: 969.
124. Li Z, Wang K, Tan W, et al. Immunofluorescent labeling of cancer cells with quantum dots synthesized in aqueous solution. *Anal Biochem.* 2006; 354: 169-174.
125. Wu X, Liu H, Liu J, et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol.* 2003; 21: 41-46 .
126. Chen C, Peng J, Sun SR, et al. Tapping the potential of quantum dots for personalized oncology: current status and future perspectives. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7: 411-428.
127. Chen C, Sun SR, Gong YP, et al. Quantum dots-based molecular classification of breast cancer by quantitative spectroanalysis of hormone receptors and HER2. *Biomaterials*, 2011; 32: 7592.
128. E. T. Ben-Ari, "Nanoscale quantum dots hold promise for cancer applications," *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, vol. 95, no. 7, pp. 502–504.
129. Hezinger FE, Tessmar J, Gopferich A. "Polymer coating of quantum dots—a powerful tool

toward diagnostics and sensorics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;68(1):138–152.

130. Yong KT, Roy I, Swihart MT, PN. Prasad, Multifunctional nanoparticles as biocompatible targeted probes for human cancer diagnosis and therapy. *J Mat Chem.* 2009;19(27):4655–4672.

131. Sanz-Moreno V, Marshall CJ. The plasticity of cytoskeletal dynamics underlying neoplastic cell migration. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22: 690-696.

132. Sapsford KE, Algar WR, Berti L, Gemmill KB, Casey BJ, Oh E, Stewart MH, Medintz IL. Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology. *Chem. Rev.* 2013;113:1904–2074.

133. Handbook of Immunological Properties of Engineered Nanomaterials, ed. M. A. Dobrovolskaia and S. E. McNeil, World Scientific Publ., Singapore, 2013.

134. Martirosyan A, Bazes Y. In Vitro Toxicity Assessment of Silver Nanoparticles in the Presence of Phenolic Compounds--Preventive Agents Against the Harmful Effect? *Nanotoxicology.* 2014;8(5):573-582.

135. Wong KY. Silver nanoparticles in medicine: is the panacea here. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med.* 2012;8(6):935–940.

136. Taghavi Pourianazar N, et al. Poly(amidoamine) (PAMAM) Nanoparticles: Synthesis and Biomedical Applications, Hacettepe J Biol Chem. 2013;41(3):289-299.

137. Kong FY. Unique Roles of Gold Nanoparticles in Drug Delivery, Targeting and Imaging Applications. *Molecules.* 2017; 22:1445.

138. Jun Loh X, Lee TCh. Utilising inorganic nanocarriers for gene delivery, *Biomaterials Science.* *Biomat Sci.* 2015;3(19):35.

139. Melamed JR, Edelstein RS, Day ES. Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy. *ACS Nano.* 2015;9(1):6–11.