



مروری بر کاربرد نانوحامل‌های مختلف برای درمان انواع سرطان

علی شهریاری^۱، ستاره مسلمی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران، aradshahriari43@gmail.com

۲- دانشجوی کارشناسی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران، moslemistar@gmail.com

خلاصه

در چند دهه گذشته تلاش و پژوهش‌های بسیاری در جهت توسعه نانوحامل‌ها برای دارورسانی و درمان سرطان انجام شده است. نانوحامل‌ها نشان دادند با توجه به اندازه، بار و خواص سطحی پتانسیل خوبی را برای تحویل داروهای ضد سرطان و درمان این بیماری شایع دارند. بر همین اساس، نانوذرات به عنوان حامل‌هایی برای تحویل داروهای ضد سرطان و جایگزینی به جای شیمی درمانی و درمان‌های پر خطر، بسیار قابل توجه هستند. نانوحامل‌ها اندازه‌های بسیار کوچکی دارند و در مقیاس نانو عمل می‌کنند، همین امر به آن‌ها ویژگی‌های خاصی در حوزه نگهداری دارو، حرکت در بافت‌ها و سلول‌ها، اعمال دارو بر سلول‌های سرطانی و خیلی ویژگی دیگر را می‌دهد. نتایج مشخص کرد که نانوذرات طلا و نقره، نانوذرات پلیمری و نانو ذرات اکسید آهن کاربرد بالقوه‌ای در حیطه دارورسانی هدفمند دارند. با توجه به اهمیت استفاده از این نانوحامل‌ها و ضرورت استفاده از آن‌ها در درمان سرطان، هدف از این پژوهش مروری بر ویژگی‌ها و کاربردهای این نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند و درمان انواع سرطان می‌باشد.

کلمات کلیدی: سرطان، دارورسانی هدفمند، نانوذرات، نانو ذرات طلا، نانو ذرات نقره، نانو ذرات پلیمری، نانو ذرات اکسید آهن.

۱- مقدمه

سرطان یکی از مرگبارترین بیماری‌های حال حاضر در دنیا است. سرطان افزایش غیرقابل کنترل سلول‌ها است که باعث تشکیل توده موسوم به تومور شده و با انتشار آن به دیگر نقاط (متاستاز)، بافت‌ها و اندام‌های دیگر مورد حمله قرار می‌گیرند. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۱۳ میزان مرگ و میر بر اثر سرطان در هر سال را در حدود ۱۴/۱ میلیون نفر اعلام کرد و طبق پیش‌بینی‌ها این عدد تا سال ۲۰۲۵ به ۱۹/۳ میلیون نفر در سال می‌رسد. این بیماری اصلی‌ترین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته می‌باشد [۱، ۲].

در فرآیند درمان سرطان، بسته به نوع، وسعت بیماری، میزان پیشرفت و وضعیت بیمار از روش‌های مختلف مانند رادیو تراپی، شیمی درمانی، پرتو درمانی و جراحی استفاده می‌شود که به علت عوارض جانبی، استفاده از این روش‌ها عموماً نتایج مثبت و ایمنی را ندارد. روش شیمی درمانی که رایج‌ترین روش درمان سرطان در سال‌های گذشته بود، عوارضی مانند حلالیت ضعیف،



پنجره درمانی کوچک و سمیت برای سلول‌های سالم داشت که ممکن است در برخی از موارد موجب شکست درمان شود [۳، ۴]. در پرتو درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی از پرتوهای یونیزان استفاده می‌شود که در بسیاری از موارد منجر به آسیب رساندن به سلول‌های سالم می‌گردد [۵]. همچنین مشکل اصلی داروهای سایتوتوکسیک توزیع آن‌ها در سلول سالم و سرطانی است که باعث اثرات جانبی زیان‌بار روی سلول‌های سالم می‌شود و همچنین در بسیاری از موارد، نیاز به تجویز داروی بیشتر وجود دارد که از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه نیست [۶]. با استفاده از تکنولوژی نانو می‌توان دارو را به صورت هدفمند به محل تومور رساند و این نوع دارورسانی موجب افزایش تاثیر درمان، افزایش ورود به سلول و رهاسازی درون سلولی می‌شود و در نتیجه اثرات جانبی نامطلوب دارو کمتر می‌شود. فناوری نانو با ساخت نانوحامل‌های دارویی از جمله لیپوزم توانسته است بسیاری از مشکلات را کاهش داده و یا برطرف کند. همچنین نقش نانوذرات دارورسان همچون نانوذرات نقره و طلا در نابودی سلول‌های سرطانی، یکی از گسترده‌ترین حوزه‌ها در مبحث درمان به شمار می‌رود [۷]. نانوحامل‌های پلیمری یکی دیگر از سامانه‌های اثربخش در تحویل انواع داروهای سرطانی هستند و این سامانه‌ها خواص مطلوبی مانند تجمع بالا و پایداری ترمودینامیکی در محل حضور تومور با بهره‌گیری از پدیده زمان ماند و اثر افزایش تراوایی از خود به نمایش گذاشته‌اند. همچنین نانوذرات اکسید آهن در نانوپزشکی به پیشرفت خوبی دست یافته‌اند و در حیطه درمان و دارورسانی استفاده می‌شوند [۸، ۹].

بدست آوردن راه‌های جدید برای مبارزه با سرطان به شدت حائز اهمیت بوده و به همین دلیل از روش‌ها و مواد جدید بسیاری استفاده می‌شود. استفاده از نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند در دهه اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌است. با این حال مطالعات فارسی اندکی در این زمینه وجود دارد، به همین دلیل هدف از این پژوهش، مروری بر سیستم دارورسانی هدفمند و نانوذرات طلا، نقره، پلیمر و اکسید آهن به‌عنوان نانوحامل‌های دارورسان در درمان سرطان‌های شایع می‌باشد.

۲- بیماری سرطان و شیوع آن

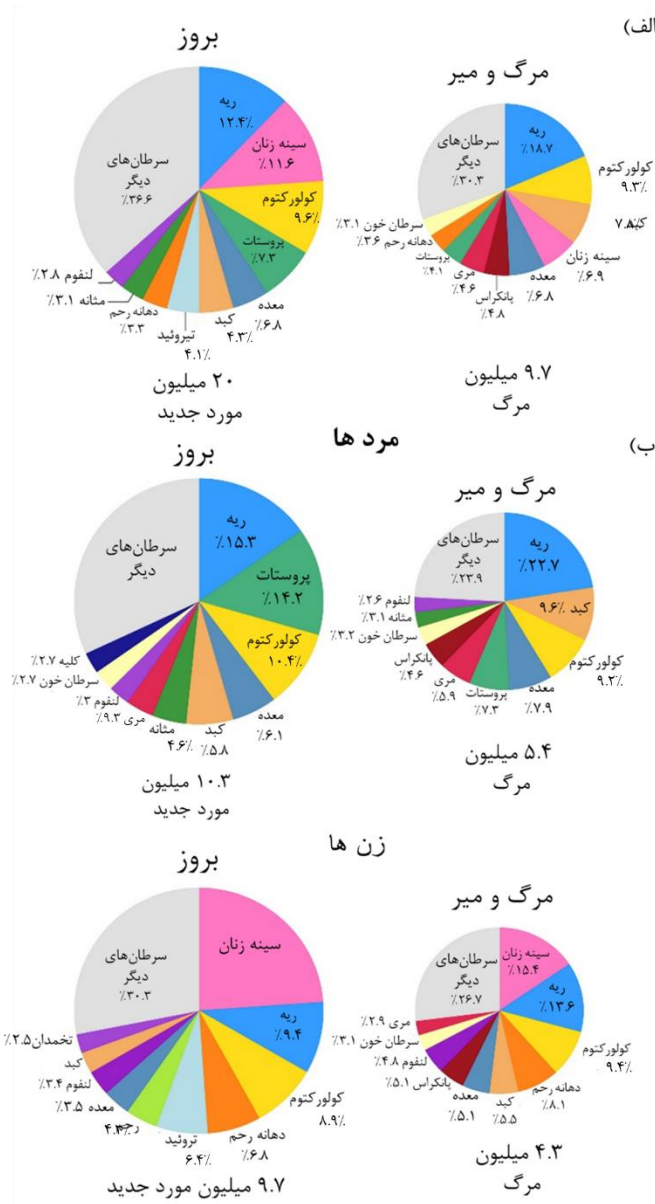
سرطان یا چنگار^۱ به گروهی از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که سلول‌های تغییر یافته رشد غیر طبیعی دارند و به سایر قسمت‌های بدن حمله می‌کند. در سلول‌های سرطانی رشد طبیعی سلول‌ها دچار اشکال می‌شود. فرق این توده‌های سلولی با تومورهای خوش‌خیم در این است که می‌تواند در قسمت‌های مختلف بدن تومور ایجاد کنند. نشانه‌های بیماری بسته به شرایط و نوع سرطان متفاوت است علائم احتمالی این بیماری شامل ایجاد توده در بخشی از بدن، سرفه‌های طولانی، خونریزی غیرطبیعی، تغییر در دفع مدفوع و کاهش وزن غیرقابل می‌باشند. تاکنون بیش از ۱۰۰ نوع سرطان در انسان کشف شده‌است [۱۰]. یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بیماری سرطان است و تعداد این بیماران در حال افزایش است. آمار در سراسر جهان نشان می‌دهد که از هر ۱ مرد و ۶ زن در سراسر جهان ۱ نفر در طول زندگی خود دچار سرطان می‌شود. دلیل اصلی اثربخشی ضعیف درمان، عوارض جانبی شدیدی است که روی بافت‌های سالم ایجاد می‌شود [۱۱].

شکل ۱. تعداد ۱۰ نوع سرطان شایع در زنان و مردان را نمایش می‌دهد که بیش از ۶۰٪ موارد جدید تشخیص داده شده سرطان و مرگ و میرهای ناشی از این بیماری را شامل می‌شوند. شایع‌ترین نوع سرطان در سطح جهان با ۱۲/۴٪ از کل موارد، سرطان ریه تشخیص داده شده و بعد از آن سرطان‌های پستان زنان حدود ۱۱/۶٪، سرطان کولورکتال ۹/۶٪، سرطان پروستات با ۷/۳٪ و سرطان معده ۴/۹٪ از کل موارد قرار دارند. اصلی‌ترین عامل مرگ در بین سرطان‌ها نیز مربوط به سرطان ریه است که

¹ Cancer



آمار ۱۸/۷٪ از موارد مرگ به آن اختصاص دارد. بعد از سرطان ریه، بر طبق آمار سرطان کولورکتال با ۹/۳٪، سرطان کبد با ۷/۸٪، سرطان پستان زنان با ۶/۹٪ و سرطان معده با ۶/۸٪ به ترتیب در ردیف بیشترین عامل مرگ و میر قرار دارند. در میان مردان سرطان ریه شایع‌ترین سرطان شناخته شده‌است. در جایگاه بعدی سرطان پروستات و کولورکتال حضور دارند، همچنین سرطان کبد و کولورکتال بیشترین آمار مرگ و میر را بین مردان ثبت کرده‌اند؛ در حالی که سرطان پستان شایع‌ترین نوع و بیشترین آمار مرگ و میر را در میان زنان ثبت کرده‌است و پس از آن سرطان‌های ریه و کولورکتال حضور دارند [۱۲].



شکل ۱. نمودار دایره‌ای توزیع موارد مرگ و میر برای پنج سرطان شایع در سال ۲۰۲۲ برای الف) هر دو

جنس، ب) زن، ج) مرد



تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۴۰ نرخ مبتلایان به سرطان در جهان به ۲۸/۴ مورد برسد که این آمار نسبت به سال ۲۰۲۰ با ۴۷٪ افزایش روبه‌رو خواهد بود. بر این اساس روش‌های درمانی بهینه و ایمن‌تر باید شناسایی و مورد استفاده قرار گیرد. امروزه علم نانوپزشکی پیشرفت زیادی داشته و نانوسامانه‌ها تاثیر مثبتی بر دارورسانی و درمان تومورها داشته‌اند [۱۲].

۲- دارورسانی هدفمند برای درمان سرطان

درمان سریع برای جلوگیری از رشد تومورها و از بین بردن این بیماری در بدن بسیار مورد توجه است. به هر حال، درمان سرطان دشوار است، به علت مقاومت رو به رشد تومورها در برابر شیمی درمانی می‌توان از درمان‌های غیردارویی از جمله هایپرترمی، پرتودرمانی، جراحی و سلول‌های بنیادی استفاده کرد، به هر حال هر روش دارای معایبی می‌باشد از جمله گردش خون کوتاه داروهای شیمی درمانی، حلالیت ضعیف دارو، مقاومت چند دارویی، هدف‌گیری غیراختصاصی و غیره. بنابراین با وجود روش‌های درحال حاضر، هنوز نیاز به روش‌های درمانی بهتر وجود دارد [۱۳].

داروهای ضد سرطان دارای اثرات خوبی در درمان تومور سرطانی هستند. ولی بعد از مصرف، دارو در همه‌ی بدن پخش شده و به قسمت‌های مختلف می‌رود، به همین دلیل باید دارو به مقادیر زیاد استفاده شود تا به محل تومور دسترسی پیدا کند، این امر باعث از بین رفتن و آسیب رساندن به سلول‌های سالم می‌شود. به همین دلیل درمان بسیاری از سرطان‌ها موفقیت آمیز نبوده و بیمار با مشکلات زیادی روبه‌رو می‌شود. دارورسانی هدفمند می‌تواند از طریق مکانیسم‌هایی مانند تغییر در سیگنالینگ سلولی، ممانعت از رگ‌زایی و تغییر در عملکرد پروتئین‌ها سلول‌های سرطانی را به طور اختصاصی از بین ببرد [۱۴].

سیستم‌های دارورسانی هدفمند دارای انواع گوناگون هستند. یکی از نوظهورترین و پیشرفته‌ترین انواع از سیستم‌های دارورسان، سیستم‌هایی هستند که برای حمل و تحویل دارو از نانو ساختارها در طراحی آن‌ها استفاده می‌شود. حامل‌هایی با سیستم نانو می‌توانند شامل نانوذرات و ساختارهای مشابه دیگر باشند که ابعاد آن‌ها در مقیاس نانو بین ۱ الی ۱۰۰ نانومتر است. بر طبق آمار سیستم‌های دارورسانی که بر پایه نانوذرات طراحی می‌شوند سمیت کمتر، راحتی و پذیرش بیمار، اثر درمانی بیشتر و تجمع دارو در محل مورد نظر برای تاثیر بیشتر را به دنبال خواهند داشت. سیستم نانوذرات به گونه‌ای است که دارو را درون خود حبس کرده و با داشتن ابعاد کوچک و سطح تماس بالا توانایی گذر از سدهای بیولوژیکی و غشای سلولی را دارد؛ بر همین اساس دارو می‌تواند از بخش‌هایی با محدودیت بالا عبور کند. نانوسامانه‌ها در دارورسانی اهمیت بسیاری دارند زیرا می‌توان با استفاده از آن‌ها داروهای هوشمندی را طراحی نمود که به شکل هدفمند به محل مورد نظر فرستاده شده و آن را شناسایی کرده و بعد از تشخیص، دارو را به محل آسیب انتقال دهد [۱۷-۱۵].

۴- نانوذرات مختلف در دارورسانی هدفمند برای درمان سرطان

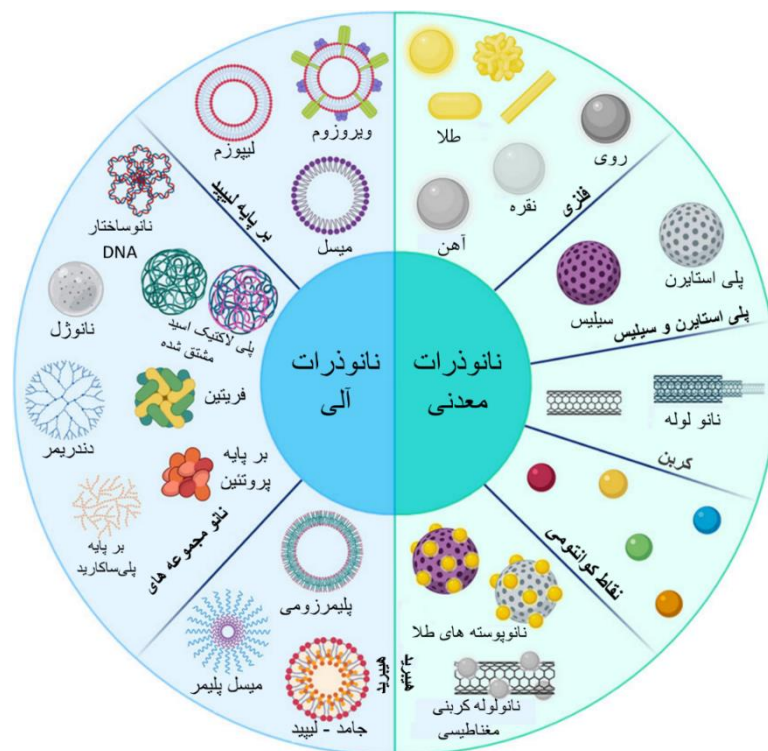


علم استفاده از نانوذرات در زمینه‌های متعدد در حال پیشرفت بوده و توانایی بالقوه‌ای برای دگرگون کردن علم پزشکی از خود نشان می‌دهد. کاربردهای نانوسامانه‌ها شامل شیمی درمانی، سیستم‌های تحویل دارو در بافت‌های بدن، آزمایش‌های تخصصی، سنسورهای مختلف پزشکی، پمپ‌های انسولین، درمان سرطان و غیره می‌باشد. در این بخش به اصلی‌ترین کاربردهای فناوری نانو در علم پزشکی که شامل دارورسانی هدفمند و درمان سرطان است پرداخته می‌شود [۱۸].

یک نانوذره ایده‌آل باید شماری از معیارهای اساسی همچون اندازه نانوذره پایدار، ظرفیت کپسولاسیون بالا، بار سطحی قابل تنظیم، تجزیه‌پذیری، سمیت کم و زیست‌سازگاری و غیره داشته باشد. موارد اشاره شده در قسمت پایین بر ساختارها اشاره دارند. ۱۳ نانوحامل بر اساس سنتز و هوشمندی گزارش شده که به ۴ دسته اصلی تقسیم می‌شوند؛

(۱) نانو حامل‌های هوشمند بر پایه پلیمر شامل میسل‌ها، دندریمرها و نانوذرات پلیمری طبقه‌بندی می‌شوند.
(۲) نانو حامل‌های هوشمند بر پایه بیومیمتیک شامل نانوذرات پروتئینی، نانوذرات غشای سلولی و لیپوزم‌ها طبقه‌بندی می‌شوند.
(۳) نانوحامل‌های هوشمند بر پایه معدنی شامل نانوذرات طلا، نانولوله‌های کربنی، نانوذرات سیلیکا مزوپور و نانوذرات اکسید آهن طبقه‌بندی می‌شوند.

(۴) باقی نانوحامل‌های هوشمند و توسعه یافته از جمله چهارچوب‌های فلزی، آلی و فسفر سیاه هستند [۱۹].
شکل ۲ دسته بندی نانوذرات را نمایش می‌دهد که در حالت کلی به دو دسته نانوذرات معدنی و آلی تقسیم شده و در ادامه انواع مختلفی را شامل می‌شود. امروزه از نانوذرات در مصارف مختلفی استفاده می‌شود که چند مورد از این مصارف شامل: حامل داروهای پروتئینی و پپتیدی مثل انسولین، حامل عوامل ضد میکروبی و ضد سرطانی، دارورسانی پوستی و همچنین به



شکل ۲. کاربرد نانوذرات اصلاح شده شیمیایی در درمان



عنوان دارورسان برای داروهای ضد التهاب و تنفسی می‌باشد [۲۰].

۴-۱- نانوذرات طلا (Gold nanoparticles/ AUNP)

عنصر طلا با عدد اتمی ۷۹ و واکنش‌پذیری بسیار کم جزو اولین فلزهایی است که هزاران سال پیش کشف شده‌است. طلای خالص به صورت زرد، متراکم، درخشان، نرم و رسانا است. ماده طلا به علت شکل‌پذیری آسان، نادر بودن، رنگ و جلای زیبا و مقاومت در برابر زنگ‌زدگی دارای ارزش زیادی بوده که به همین خاطر همواره نمادی از ثروت و قدرت بوده است. طلا در صنعت سکه و جواهرات بسیار نقش دارد و این ماده ارزشمند به همراه مشتقاتش تاریخچه طولانی در پزشکی دارد. نانوکره‌های طلا دارای اندازه ۲ الی ۱۰۰ نانومتر هستند و همواره طی فرآیند کاهش با بهره‌گیری از عوامل کاهنده مختلف تهیه می‌شوند. نانوذرات طلا با داشتن خواص برجسته و منحصر به فرد فیزیکی، نوری، الکترونیکی و شیمیایی، برای تشکیل پلتفرم‌های بسیار چند منظوره و کاربردهای بیوشیمیایی سازگار هستند. نانوذرات طلا در عوامل زیستی و شیمیایی برای تشخیص و شناسایی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۱، ۲۲].

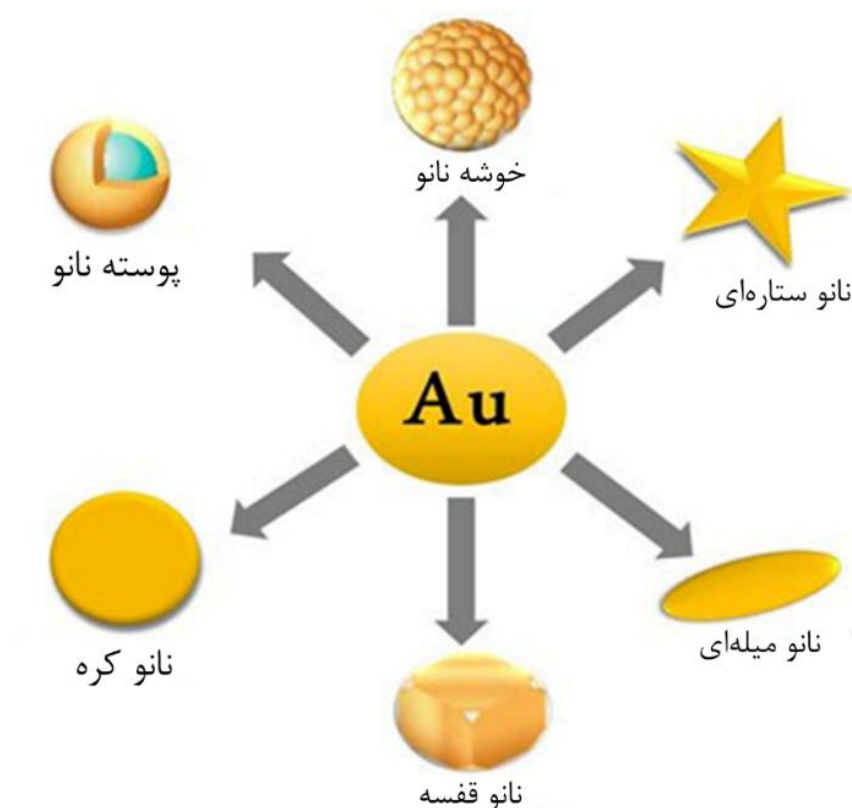
همچنین نانوحامل‌های طلا دارای پتانسیل بالایی در جهت تشخیص، بهبود و درمان سرطان هستند. سمیت پایین، زیست‌پذیری بالا و تجمع انتخابی در سلول‌های سرطانی از برتری‌های این ذرات است. امروزه از نانوذرات طلا به عنوان حسگرهایی برای تشخیص سلول‌ها و تومورهای سرطانی به شکلی که به سلول‌های جانبی آسیبی وارد نشود استفاده می‌گردد. نانوذرات طلا نقش بسیار زیادی در دارورسانی هدفمند ایفا می‌کنند، بدین شکل که ابتدا نانوذرات وارد بدن و تومور سرطانی شده و سپس با انتشار پرتو به سلول‌های سرطانی، این سلول‌ها را مورد هدف و نابودی قرار می‌دهد. در این روش نانوذرات طلا نقش افزایش دهنده میزان جذب تابش را دارند [۲۳]. نانوذرات طلا اولین بار در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ توسط هیرش^۲ و همکاران انجام شد برای اهداف فتوترمالتراپی مورد استفاده قرار گرفتند. آن‌ها از شکلی به نام نانو صدف‌های طلا کامپوزیت شده به همراه سیلیکای اصلاح شده که در محدوده ۸۲۰ نانومتر استفاده کردند. در ادامه از انکوباسیون در ترکیبات سلول‌های اپیتیلی سرطان سینه انسانی به همراه ترکیبات سنتزی ذکر شده و همچنین پرتو افکنی به آن‌ها، نابودی سلول و تومور سرطانی افزایش یافت. در مقابل، تغییر زیستی در سلول‌های تیمار نشده با همین ترکیبات، وقتی در این شرایط قرار گرفتند دیده نشد. در ادامه با انجام مطالعات درون تنی^۳ متوجه شدند تومورهای جامدی که در معرض دوزهای پایین پرتو مادون قرمز و نانوذرات صدفی طلا قرار گرفتند، دمای قابل توجهی را تولید کردند که بر پایه آن قابلیت آسیب به بافت تومور سرطانی به طور برگشت ناپذیری افزایش یافت [۷]. از نمونه‌های دیگر این مطالعات و در سرطان کولون مدل‌های زئوگراف موشی، در اثر تیمار با نانو صدف‌های طلا که پوشش سیلیکای داشتند حذف کامل تومور و سپس تابش دهی آن نتیجه شد. بین گروه‌هایی که خواص AUNP ها را در تلفیق با پرتودرمانی اشعه ایکس مطالعه می‌کنند، ژانگ^۴ و همکاران برای نشان دادن حساسیت پرتو احتمالی با نانوذرات طلا از شبیه سازی مونت کارلو استفاده کردند و دریافتند که پرتو ها پس از عبور از بخش حاوی AUNP به میزان کمتری رسوب می‌کنند، که این مورد نسبت درمانی را افزایش می‌دهد [24].

² Hirsch

³ In vivo

⁴ Zhang

کومار^۵ و همکاران در پژوهش‌های خود در حوزه دارورسانی نانوذرات طلا ثابت کردند که AUNP ها با ابعاد ۲ و ۶ نانومتر می‌توانند به خوبی به هسته های ۷ و ۱۱ نانومتر نفوذ کنند. همچنین آن‌ها پی‌بردند نانوذرات طلای کوچکتر سمیت کمتری نسبت به نانوذرات طلای بزرگ دارند. گزارش تحقیقاتی آن‌ها نتیجه داد که AUNP می‌توانند به جای انباشته شدن در بافت‌ها، سلول‌ها و اندام‌های مختلف از طریق سیستم‌های فیلتراسیون گلوبولی از بدن خارج شوند. سوزی^۶ و همکاران طی تحقیقات بر روی نانوذرات طلا، تغییر در خواص رزونانس و نوری این نانوذرات از ۵۰۰ الی ۱۲۰۰ را با تغییر جزئی شکل AUNP از نانوکره‌های ۱۵ الی ۳۰ نانومتر به نانومیله‌هایی با نسبت ابعاد ۲/۵ الی ۷/۵ نشان داد. از نظر درمانی محدوده بین ۸۰۰ الی ۱۲۰۰ بسیار مفید و حائز اهمیت است، زیرا بافت بدن نسبت به نور مادون قرمز نزدیک نسبتاً شفاف است و به همین دلیل فرصتی برای اثرات درمانی در بافت‌های عمیق با رویکرد فوتوترمال و تصویربرداری نوری فراهم می‌کند. از آنجایی که مورفولوژی و شکل نانوذرات ممکن است بر نتایج حاصل تاثیر بگذارد، روش‌های گوناگونی برای دستکاری اندازه و شکل نانوذرات طلا وجود دارد که شامل اشکالی مانند نانومیله‌ها، نانوکره‌ها، نانوستاره‌ها و نانو قفسه‌ها برای به دست آوردن نانوذرات طلائی مناسب با کاربردهای مختلف زیست پزشکی می‌شود. شکل ۳ بیانگر انواع مختلف نانوذرات طلا بر اساس شکل و مورفولوژی آن‌ها است [۲۶، ۲۵].



شکل ۳. انواع مختلف AuNP ها با توجه به شکل و مورفولوژی آن‌ها.

⁵ Kumar

⁶ Susie



۴-۲- نانو ذرات نقره (Silver nanoparticles/ AGNPs)

نانوذرات نقره دارای اندازه و ابعاد ۱ الی ۱۰۰ نانومتر هستند. این درحالی است که عموماً به عنوان نقره شناخته می‌شوند. دلیل سطح بزرگ به میزان اتم‌های نقره در برخی از این نانوذرات، وجود درصد قابل توجهی اکسید نقره است. نانوذرات نقره با داشتن خواص شیمیایی، فیزیکی و نوری خاص خود به طور قابل توجهی مورد کاوش قرار گرفته‌اند. نانوحامل‌های نقره دارای خاصیت ضد سرطانی و ضد باکتریایی ذاتی هستند که از طریق مکانیسم‌های مختلفی، برای مثال به دلیل تشکیل گونه‌های رادیکالی، به ترتیب بعد از جذب نانوذرات نقره به وسیله‌ی باکتری‌ها یا سلول‌های زنده آزاد شده و تشکیل می‌شوند [۲۷]. نانوذرات نقره امروزه به عنوان ابزاری برای دارورسانی و درمان شناخته شده‌اند. زیرا دارای سهولت سنتز، نفوذ، نسبت سطح به حجم بالا، شیمی سطح قابل تنظیم و عامل‌سازی سطح و ردیابی خوب در ارگانسیم هستند. برخی عوامل که بر فعالیت بیولوژیکی این نانوحامل‌ها تاثیر می‌گذارد شامل مورفولوژی، شکل، شیمی سطح، تراکم، بار، خلوص و اندازه آن‌ها است. اگر AGNP ها را به‌عنوان حمل‌کننده داروهای ضد سرطان در نظر بگیریم، AGNP ها پس از دریافت شدن توسط سلول‌های سرطانی، شروع به فعالیت در جهت نابودی این سلول‌ها کرده و دارو را سریع آزاد می‌کنند و این روش درمانی نوین و امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهد. توانایی عبور این نانوذرات از بافت‌ها، مویرگ‌ها و سلول‌ها به دلیل کاهش اندازه آن‌ها است. AGNP ها با سطح بالایی که فراهم می‌سازند به همراه اصلاح شیمیایی خود به آن‌ها این امکان را می‌دهد تعداد قابل توجهی دارو را حمل کنند. امروزه نانوذرات نقره به دلیل تاثیر ضد سرطانی ذاتی به طور وسیع همراه با مدل‌های مختلف سلول‌های سرطانی مورد مطالعه آزمایشگاهی قرار گرفته‌اند. استفاده از نانوذرات نقره، همراه با داروهای درمان‌کننده سرطان برای بالا بردن کارایی ضد سرطانی این نانوسامانه‌ها هدف بسیاری از مطالعات علمی اخیر بوده است. به ویژه در سنتز AGNP ها از محصولات ضد سرطانی به طور هم‌افزایی استفاده می‌شود [۲۸، ۲۹].

راه ورود AGNP ها به سلول‌های پستانداران از طریق اندوسیتوزها شکل می‌گیرد و می‌توانند با داشتن ابعاد کوچک از سد خونی مغز گذر کنند. پس از داخل شدن به سلول‌ها در یک ویزکول اندوستی، آن‌ها از راه درون سلولی در سیتوپلاسم و هسته توزیع می‌شوند. با توجه به تفاوت در خواص فیزیکی و شیمیایی، نانوذرات نقره ممکن است برخی از سلول‌ها را از طریق فرآیندهای سلولی گوناگون تحت تاثیر قرار دهند. طبق تجزیه و تحلیل‌ها نسبت به سمیت AGNP ها در برابر سلامت بدن، مشخص شد که این نانوذرات در برابر سلول‌های سرطانی و طبیعی سمی هستند. خواص ضد سرطانی AGNP ها در آزمایشگاه در مقابل انواع مختلف سلول‌های سرطانی، سلول‌های انسانی، سرطان ریه، سرطان کبد، سرطان سینه و دهانه رحم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌است [۳۰]. نانوحامل‌های نقره به وسیله کاهش عملکرد میتوکندری، آزاد سازی لاکتات دهیدروژناز (LDH)، تولید نمونه-های فعال اکسیژن (ROS)، القای ژل‌های آپتوز همچون BAX^v، تنظیم‌زدایی چرخه سلولی، انحراف کروموزوم، ریزهسته‌ها و آسیب DNA⁸ به سلول‌های سرطانی سمیت می‌دهند. نانوذرات نقره که دارای ابعاد کوچکتری هستند، سمی‌تر بوده و ROS کارآمدتری را تولید می‌کنند. علی‌رغم از این مکانیسم‌های سلولی، AGNP ها خاصیت ضد تکثیر و رگ‌زایی نیز از خود نشان داده‌اند. در سلول‌هایی که دارای بافت نرمالی هستند، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی به گیرنده خود در سلول‌های اندوتلیال اتصال

⁷ Bcl-2-associated X protein

⁸ Deoxyribonucleic



پیدا می‌کند تا هنگام فعال شدن مسیر سیگنالینگ $PI3K/AKT^9$ ، رگزایی را القا کند. نانوذرات نقره با مهار فسفوریلاسیون AKT^{10} توسط $PI3K$ خاصیت رگ‌زایی دارند که به دلیل مسیر سیگنالینگ توانایی تکمیل شدن ندارد. در نهایت رگ‌زایی را پایان می‌دهد، اکسیژن را از دست می‌دهد، سلول را گرسنه کرده و به مرور تومور را از بین می‌برد. عواملی همچون تولید ناپایداری ژنومی، اختلال در هموستاز کلسیم ($+Ca^{2+}$)، شکستن کروموزوم، آسیب رساندن به DNA دلیل خاصیت ضد سرطانی نانوذرات نقره است که سبب آسیب سلولی و بی‌ثباتی اسکلت سلولی می‌شود. آسیب اسکلت سلولی تقسیم سلول و چرخه‌ی آن را مسدود می‌کند و کارایی ضد تکثیر سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد [۲۸، ۳۱، ۳۲].

ماتیس^{۱۱} و همکاران در پژوهش‌های خود بر روی نانوذرات نقره پی بردند که نانوذرات یک محیط کار سالم تر را فراهم می‌کند، از سلامت انسان محافظت می‌کند، به شکل هدفمند و ایمن دارورسانی می‌کنند و منجر به ضایعات کمتر و نتیجه بهتر می‌شوند. آنها نتیجه گرفتند نانوذرات نقره با توجه به داشتن ویژگی‌های فیزیک و شیمیایی و همچنین خواص ضد باکتریایی و ضد سرطانی، برخی از مشکلات حیاتی مولکول‌های سنتی که برای درمان و دارورسانی به بیمارها به ویژه سرطان بکار می‌رفتند را حل می‌کند [۳۱]. در پژوهشی دیگر سومیا^{۱۲} و همکاران طی پژوهش‌هایی با هدف تحویل داروی هدفمند مبتنی بر نانوذرات نقره برای درمان سرطان پی بردند داروهایی بر این اساس دارای فرمول یک نانوحامل، گیرنده سرطان، ماده حسگر برای تشخیص خوش خیم بودن یا بدخیم بودن سلول و ماده‌ای برای نشان دادن جذب نانوذرات توسط سلول است. در ادامه عملکرد این سامانه این‌گونه نتیجه شد که نانوذرات فرموله‌ها به خاطر داشتن خواصی از جمله عامل تثبیت‌کننده یا متصل‌کننده، دارو، گیرنده خاص سرطان یا گیرنده عمومی، و ماده حسگر، وقتی تحت پتانسیل الکتریکی قرار می‌گیرند که می‌تواند از راه دور یا رادیویی به آنها وارد شود، بار منفی خود را از دست می‌دهند که این امر باعث می‌شود نانوفورموله تجزیه شده و داروها آزاد شوند. این روش می‌تواند دارو را به شکل مفید تری نسبت به شیمی درمانی و روش‌های دیگر انتقال بدهد [۳۳].

۳-۴ – نانوذرات پلیمری (Polymer nanoparticles/ PNPs)

نانوذرات پلیمری (PNPs) ترکیبی از پلی‌اکریلاتو، پلی‌اکریلید و کیتوزان هستند، که اندازه‌ی آنها بین ۱۰ الی ۱۰۰ نانومتر است. نانوذرات پلیمری، خواص مختلفی مانند، تجزیه‌پذیری زیستی، غیرسمی بودن، حلالیت در آب، ترکیب آسان، ماندگاری خوب و ارزان بودن در مقایسه با سایر نانوذرات را دارند [۳۴]. نانوذرات پلیمری از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی ساخته شده‌اند. این نانوذرات مزایای قابل توجهی نسبت به سایر نانوذرات مانند میسل‌ها، نانوسیستم‌های معدنی و لیپوزوم‌ها دارند که شامل امکان سنجی افزایش مقیاس و فرایند تولید شیوه‌های خوب می‌شوند. یکی دیگر از خصوصیات نانوذرات پلیمری، پایداری در سیالات بیولوژیکی همراه با در دسترس بودن پلیمرهای مختلف، فرصتی برای عامل دار کردن سطوح آنها و کاهش تخریب پلیمر و در ادامه نشت ترکیب‌های حبس شده به عنوان تابعی از محرک‌های خاص است [۳۵]. خواص فیزیکی و شیمیایی از جمله شکل، اندازه، پروفایل‌های رهاسازی دارو، پایداری و ویژگی‌های سطح، می‌توانند بر رفتار آنها در محیط‌های بیولوژیکی پیچیده اثر بگذارند. pH و قدرت یونی محیط پراکندگی می‌تواند بر توزیع زیستی، اثربخشی دارویی و ایمنی داروهای محبوس شده اثر

⁹ Phosphoinositide 3-kinase inhibitor

¹⁰ Protein Kinase B

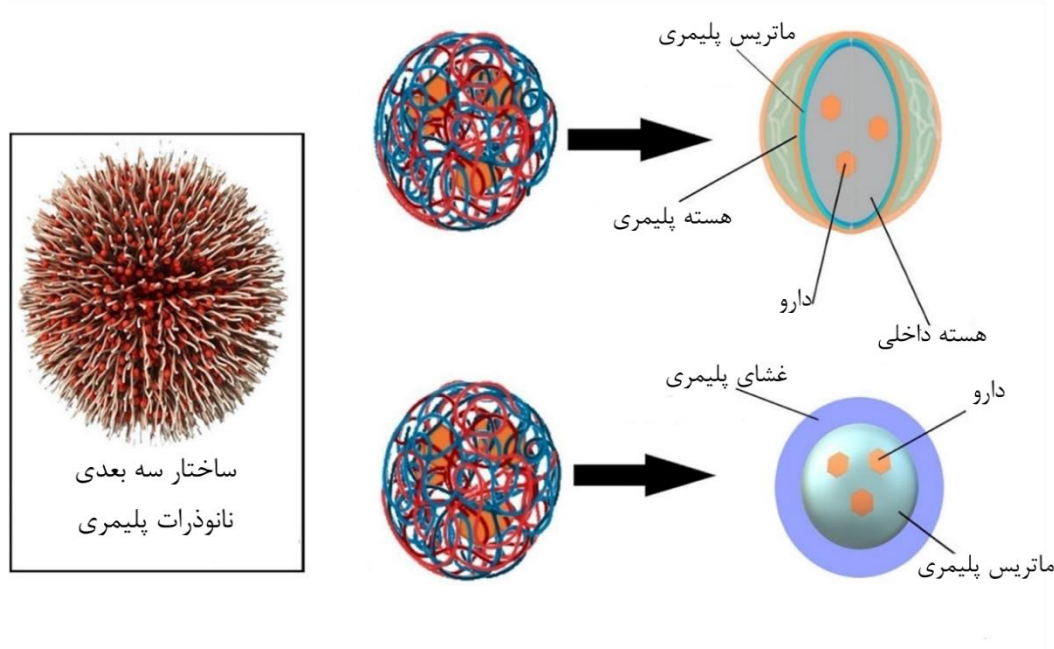
¹¹ MATTEIS

¹² SOUMYA

بگذارد. این پارامترها می‌توانند در محیط زیستی به دلیل جذب پروتئین‌ها بر روی سطح نانوذرات تغییر کنند. نانوذرات باید به اندازه کافی بزرگ (قطر ۱۰۰ نانومتر) باشند تا از فرار سریع آن‌ها از فیلتراسیون کلیه و مویرگ‌های خون جلوگیری کند، همچنین نانوذرات باید به اندازه کافی کوچک باشند تا از پاکسازی سیستم فاگوسیت تک هسته‌ای (MPS) جلوگیری شود. شکل نانوذرات نیز یک پارامتر مهم است زیرا بر عملکرد آن‌ها و فارماکولوژی اثر می‌گذارد. نانوذرات کروی مطلوب‌ترین و همه‌کاره‌ترین انواع با نسبت سطح به حجم بالا هستند، نانوسیستم‌های پلیمری نامتقارن و غیر کروی نیز در مهندسی ایمنی و مهندسی بافت مورد توجه قرار گرفته‌اند. به دلیل ایزومتری، ذرات کروی مستقل از نحوه نمایش آن‌ها بر روی سطح سلول، جذب سلولی بهتری دارند، اما در مورد سیستم‌های میله مانند، جذب بهتر زمانی است که به طور عمودی با سطوح بیولوژیکی تعامل داشته باشند [۳۵، ۳۶]. نانوذرات پلیمری را می‌توان با استفاده از یک پلیمر (زیست تخریب پذیر یا غیر زیست تخریب پذیر) که می‌تواند مصنوعی یا طبیعی باشد، سنتز کرد. همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است PNP ها به ۲ دسته تقسیم می‌شوند:

(۱) نانو کره‌ها: این دسته از نانو حامل‌ها متشکل از سیستمی به نام ماتریس پلیمری هستند که درون نانودارو به طور مساوی پراکنده شده‌اند. غلظت پلیمری که برای تهیه و تولید نانوذرات استفاده می‌شود، سرعت آزاد سازی دارو از این سیستم ماتریس پلیمری را کنترل می‌کند.

(۲) نانوکپسول‌ها: ساختار آن‌ها متشکل از یک هسته و غشای پلیمری است که آن‌ها را احاطه کرده و در غشای پلیمری نانوکپسول‌ها منافذی وجود دارد که آزادسازی دارو از این نانوذرات را کنترل می‌کند [۳۴].



شکل ۴. ساختار انواع نانوحامل‌های پلیمری.

نانوکپسول‌ها از هسته-پوسته از یک حفره روغنی یا آبی تشکیل شده می‌شوند که در آن عوامل ترانوسیتیک در داخل یک محفظه پلیمری محفوظ می‌شوند و از محیط خارجی مراقبت می‌کنند. با نفوذ پذیری و ضخامت پوسته سرعت رهاسازی از نانو کپسول‌ها تعیین می‌شود [۳۴]. اولین و مهمترین مورد درمورد این نانوذرات، اختصاصی بودن سیستم تحویل است. PNP ها



تمایل بیشتری نسبت به اندام بافت هدف، اندامک‌ها یا سلول‌ها دارند. PNP ها به دلیل کارایی هدف‌گیری اهمیت بیشتری دارند، که توسط مهندسی سطح نانوذرات پلیمری کمک می‌کند. نانوذرات پلیمری به عنوان یک سیستم دارورسانی (DDS) کنترل شده بسیار خوب عمل می‌کنند و دارو را به آرامی در یک دوره طولانی آزاد کنند. DDS های مبتنی بر PNPs می‌توانند به شکل نانوکره‌ها یا نانوکپسول‌ها طراحی شوند و برای کنترل آزاد سازی دارو مورد استفاده قرار گیرند. این سیستم‌ها به دلیل زیست سازگاری و زیست تخریب پذیر شان، قابلیت تنظیم هندسه و خواص سطحی را دارند که می‌تواند به نیازهای خاص بدن پاسخ دهد. این ویژگی‌ها شامل زمان گردش طولانی در بدن، تحویل هدفمند دارو به محل خاص و مقابله با تاثیرات فیزیولوژیکی یا بیولوژیکی پاتوژن‌ها است [۳۴، ۳۷].

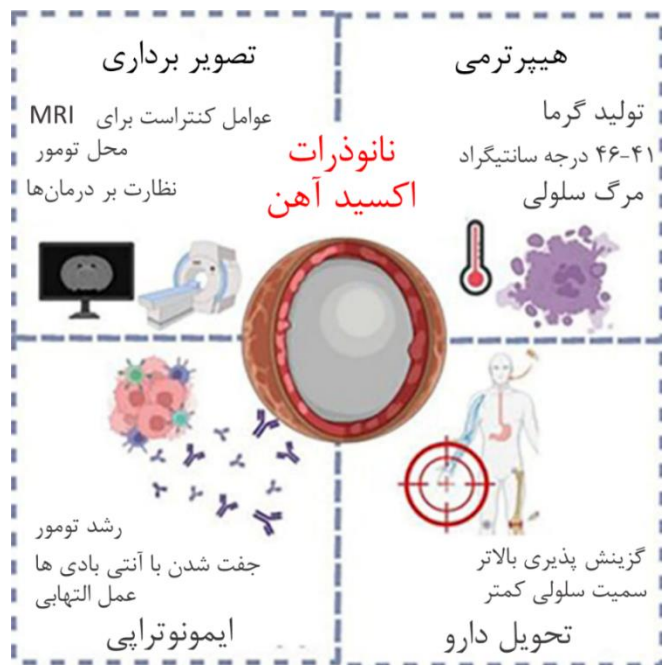
توسی^{۱۳} و همکاران در پژوهش‌های خود به بررسی استفاده بالقوه از نانوذرات پلیمری برای دارورسانی پرداختند. آن‌ها دریافتند که نانو تکنولوژی، به ویژه نانو ذرات پلیمری، نقش اساسی در تحویل دارو و درمان سرطان انسان خواهد داشت. نتایج نشان داد که این نانوذرات می‌توانند داروها را در برابر تخریب محافظت کرده و پایداری آن‌ها را افزایش دهند، که این امر می‌تواند منجر به انتشار پایدارتر داروها شود [۳۸]. چان^{۱۴} و همکاران در حیطه نانوذرات پلیمری برای دارورسانی تحقیقات انجام دادند. آن‌ها به ۳ روش دست یافتند: تهیه و شناسایی نانوذرات پلیمری کپسوله شده، عامل‌دار کردن سطح نانوذرات پلیمری و ارزیابی ویژگی‌های اتصال این نانوذرات به سلول‌های سرطان پروستات. آن‌ها متوجه شدند که استفاده از نانو ذرات پلیمری زیست تخریب پذیر برای تحویل کنترل شده دارو، فواید قابل توجهی دارد [۳۹].

۴-۴- نانوذرات اکسید آهن (Iron oxide nanoparticles)

نانوذرات اکسید آهن با قطر بین ۱ الی ۱۰۰ نانومتر هستند. دو فرم اصلی شامل فرم مغناطیسی اکسید شده و مگنتیت است. ویژگی‌های فوق‌العاده پارامغناطیس در بسیاری از زمینه‌ها (به دلیل اینکه نیکل و کبالت نیز موادی بسیار مغناطیسی و سمی هستند، به راحتی اکسیداسیون می‌شوند) مورد توجه قرار گرفته است. از جمله کاربردهای این نانوذرات، فروکافت، حسگرها، مغناطیسی‌ترابیت، آرام‌سنجی فوق پارامغناطیس و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی با حساسیت بالا ام آر آی (MRI) برای تشخیص پزشکی و درمان است. شکل ۵ نمونه‌هایی از کاربرد نانوحامل‌های اکسید آهن را نمایش می‌دهد [۴۰].

¹³ TUSI

¹⁴ Chan



شکل ۵. کاربرد نانو ذرات اکسید آهن در بیماری سرطان.

این روش نیازمند پوشش نانوذرات به وسیله‌ی عواملی همچون آمین‌ها، اسیدهای چرب زنجیره طولانی و دی ال جایگزین آلکیل هستند. نانوذرات اکسید آهن در فرمولاسیون‌ها به عنوان مکمل استفاده می‌شوند. نانوذرات اکسید آهن که عامل دار شده‌اند می‌توانند داروهای گوناگونی برای تحویل دارو ذخیره شود، این روش که به عنوان تراپی‌های هدفمند یا تراپی‌های نشانه‌گذاری شده شناخته می‌شود، این امکان را فراهم می‌کند که دارو یا ماده درمانی به صورت مستقیم به سلول‌های سرطانی تحویل داده شود و از سلول‌های سالم پیرامون آن جلوگیری شود. نانوذرات با پوشش خاص می‌توانند با القای آپوپتوز به میزان بیشتری از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری کنند. این در مقایسه با نانو ذرات اکسید آهن بدون پوشش است که ممکن است کارایی کمتری در القای آپوپتوز داشته باشند. ادغام دیوسژنین در نانوذرات اکسید آهن می‌تواند از تجمع و رشد ذرات جلوگیری کند و در نتیجه پایداری نانو ذرات را افزایش دهد. این امر می‌تواند به بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی نانوذرات کمک کند و کاربردهای آن‌ها را در زمینه‌های مختلف علمی و صنعتی گسترش دهد [۴۲، ۴۱]. باراهویی^{۱۵} و همکاران طی پژوهش‌هایی با هدف دارورسانی پی بردند که نانوذرات اکسید آهن با کیتوزان و اسید فیتیک عامل دار شده، جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی در روده بزرگ بدون آسیب به سلول‌های فیبروبلاست نشان داد. رهاسازی دارو در شرایط مختلف PH به نسبت ۹۳٪ و ۸۶٪ بود. این نانوذرات دارای پتانسیل درمان و تشخیص سرطان هستند و ممکن است به عنوان حامل دارو یا با استفاده از میدان مغناطیسی به ناحیه خاص بدن هدایت شده و کاربردهای زیست پزشکی داشته باشند [۴۳]. تنوع زیاد نانوذرات آهن عامل دار شده به توسعه روش‌های سنتز و عامل دار کردن هدفمند کمک می‌کند. با وجود برخی روش‌های رایج برای سنتز نانوذرات اکسید آهن، هنوز نیاز به بهبود این روش‌ها وجود دارد تا کنترل بهتری بر خواص فیزیکی و شیمیایی و زیستی آن‌ها حاصل شود. عامل دار کردن نانوذرات اکسید آهن، مرحله ای حیاتی برای جلوگیری از اثرات سمی در کاربردهای زیست پزشکی است. ویژگی‌هایی مانند اشباع مغناطیسی،

¹⁵ BARAHUI



اندازه، شکل، بار سطحی، پایداری کلونیدی، ظرفیت بارگذاری دارو و رفتار رهاسازی دارو باید در انتخاب نانوذرات اکسید برای تشخیص و درمان سرطان مد نظر قرار گیرند [۴۴، ۴۵]. استفاده از نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی در درمان هایپرترمی یکی از روش‌های نوین و موثر در درمان سرطان است. این نانوذرات با قرار گرفتن در معرض میدان‌های مغناطیسی متناوب، گرما تولید می‌کنند که می‌تواند دمای بافت‌های سرطانی را افزایش دهد و منجر به مرگ سلول‌های سرطانی از طریق مکانیسم‌هایی مانند نکروز، آپوپتوز، دنا توره شدن پروتئین و واکنش‌های سیستم ایمنی شود. این روش به دلیل توانایی هدف‌گیری دقیق تومورها و کاهش آسیب به بافت‌های سالم اطراف، مورد توجه قرار گرفته است. محصولات تجاری مانند Nano Therm و Thermo Dox نیز برای استفاده در این نوع درمان تایید شده‌اند [۴۶].

نانوذرات فریت پوشش داده شده با نشاسته عامل‌دار می‌توانند فنوتیپ‌های سلول‌های ایمنی پیش التهابی را تحریک کرده و تشخیص تومورها را برای تقویت درمان‌های سرطان تسهیل کنند. کورانگات^{۱۶} و همکاران گزارش داده‌اند که جفت شدن نانوذرات فریت پوشش داده شده با نشاسته عامل‌دار، در درمان‌های سرطان پستان موثر است. قرار دادن نانوذرات اکسید آهن با آمین و آنتی بادی مونوکلونال به تومورها منجر به سرکوب رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین، قرار گرفتن سلول‌های سرطانی در معرض فرموکسی تول، نوعی نانو ذره اکسید آهن تایید شده، باعث ایجاد پاسخ التهابی و جلوگیری از متاستاز می‌شود. عامل‌دار کردن نانوذرات اکسید آهن با لیگاندها، آنتی بادی‌ها یا پپتیدها می‌تواند گزینش پذیری آن‌ها نسبت به گیرنده‌ها یا نشانگرهای سلول‌های سرطانی را افزایش دهد و تحویل هدفمند مولکول‌های دارو مانند دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل و ریبونوکلوئیدهای کوتاه را ممکن سازد [۴۰].

۵- نتیجه گیری

در میان انبوهی از بیماری‌های مختلف، سرطان با توجه به آمار جهانی همیشه در بالاترین میزان مرگ و میر قرار داشته است. روش‌های درمانی سرطان شامل شیمی درمانی، رادیوتراپی، پرتودرمانی و روش‌های دیگر است که نتوانسته‌اند عملکرد خوب و ایمنی داشته باشند. به همین دلیل در پی درمانی اثر بخش به دنیای نانوذرات رجوع شده و بررسی‌هایی بر کاربردی‌ترین مواد برای دارورسانی هدفمند انجام و نتایج بسیاری حاصل شده است. از میان نانوذرات مختلف، نانوذرات طلا پتانسیل بالایی برای تشخیص و درمان سرطان دارند. این نانوذرات وارد بدن و تومورهای سرطانی شده و با هدایت پرتو، باعث نابودی سلول‌های سرطانی می‌گردند. عملکرد نانوذرات طلا به شکل و مورفولوژی آن‌ها وابسته بود و دارای اشکال نانوکره ای، نانومیله ای، نانوستاره ای هستند. نانوذرات طلا قابلیت این را دارند که علاوه بر نابودی سلول‌های سرطانی آسیبی به سلول‌های سالم وارد نکنند و با کنژوگه کردن ترکیبات مختلف بر سطح این نانوذرات هم می‌توان جذب سلولی آن‌ها را افزایش داد. نانوذرات نقره نیز به دلیل داشتن ویژگی‌هایی از جمله نسبت سطح به حجم بالا، سهولت سنتز، شیمی سطح قابل تنظیم و عامل‌سازی سطح و نفوذ و ردیابی خوب در ارگانسیم مورد بررسی قرار می‌گیرند. این نانو ذرات در مویرگ‌ها و سلول‌ها حرکت کرده و می‌توانند میزان قابل توجهی را حمل و در محل تومور درجا آزاد کنند. این نانوذرات با مکانیسم‌های مختلف در دارورسانی، توانستند شایع‌ترین سرطان‌ها را درمان کنند. نانوذرات پلیمری از پرکاربردترین و وسیع‌ترین نوع نانوحامل‌های دارورسان هستند. این سیستم‌های کلونیدی از

¹⁶ KURANGAT



پلیمرهای طبیعی و مصنوعی ساخته شده و با داشتن سیستم‌های تحویل متفاوت، با داشتن خواص مختلفی مانند حلالیت در آب، تجزیه‌پذیری زیستی، غیرسمی بودن، ارزان بودن، ترکیب آسان و ماندگاری خوب، می‌توانند عمل درمان را انجام بدهند. این نانوحامل‌ها انواع زیادی دارند و دو نوع اصلی آن‌ها نانوکره‌ها و کپسول‌ها گزارش شده است. نانوذرات آهن نتایج خوبی را در دارورسانی حاصل کرده‌اند. آن‌ها با داشتن ویژگی‌های پارامغناطیس و کاربردهای بالقوه در زمینه‌های مختلف در دارورسانی و درمان سرطان نقش موثری ایفا می‌کنند. برای بهبود عملکرد این نانوذرات می‌توان از عوامل پوششی مختلف استفاده کرد و با داروهای درمان سرطان بارگذاری و برای کاربرد دارورسانی مورد استفاده داد. در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که نانوحامل‌های طلا، نقره، پلیمر و اکسید آهن می‌توانند چشم انداز مناسب و ایمنی برای دارورسانی و درمان سرطان ایجاد کنند.

۶. قدردانی

با تشکر از خانوم مهندس سارا اسکندر نژاد که ما را با راهنمایی و طی نوشتن این مقاله همراهی کردند.

منابع

1. Barakat, F., et al., *Designing and optimization of liposomal nano-carriers containing Nepeta persica extract and study of its cytotoxicity on the breast cancer cell line (MCF-7)*. The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, 2019. **27**(2): p. 1202-1215.
2. Nokhodi, F., M.T. Goodarzi, and M. Nekoei, *Polymer nanoparticles as a useful tool for controlled and targeted release of anticancer drugs: A review article*. New Cellular and Molecular Biotechnology Journal, 2023. **13**(50): p. 9-38.
3. Nokhodi, F., M.T. Goodarzi, and M. Nekoei, *Polymer nanoparticles as a useful tool for controlled and targeted release of anticancer drugs: A review article*. New Cellular and Molecular Biotechnology Journal, 2023. **13**(50): p. 9-38.
4. Pourmadadi, M., et al., *Polymeric nanoparticles as delivery vehicles for targeted delivery of chemotherapy drug fludarabine to treat hematological cancers*. Inorganic Chemistry Communications, 2024: p. 112819.
5. Shahzamani, K., et al., *A Study of Mechanism and Rate of PC12 Cancer Cell Destruction Induced by Lysine-Coated Gold Nanoparticle*. Journal of Babol University of Medical Sciences, 2016. **18**(8): p. 41-47.
6. Shamsi, F., *Nanotechnology application in cancer treatment*. Koomesh journal, 1398. **21**(4): p. 579-589.
7. ح. بسطامی, جایگاه نانوذرات طلا در تشخیص و درمان. مجله زیست‌شناسی ایران, ۲۰۲۲. and ف. اسدی, جانی تبار, س ۶(11): p. 121-131.
8. Meng, Y.Q., et al., *Recent trends in preparation and biomedical applications of iron oxide nanoparticles*. Journal of Nanobiotechnology, 2024. **22**(1): p. 24.



9. Karati, D., et al., *A review on lipid-polymer hybrid nanocarriers in cancer*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2024: p. 105827.
10. Whitaker, K., *Earlier diagnosis: the importance of cancer symptoms*. The Lancet Oncology, 2020. **21**(1): p. 6-8.
11. Tian, H., et al., *Enhancing the therapeutic efficacy of nanoparticles for cancer treatment using versatile targeted strategies*. Journal of hematology & oncology, 2022. **15**(1): p. 132.
12. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024. **74**(3): p. 229-263.
13. Kamrani, A., et al., *New immunotherapeutic approaches for cancer treatment*. Pathology-Research and Practice, 2023. **248**: p. 154632.
14. Niculescu, A.-G. and A.M. Grumezescu, *Novel tumor-targeting nanoparticles for cancer treatment—A review*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(9): p. 5253.
15. رضایی, م. and سرطان, م. in *کنفرانس بین‌المللی پژوهش در علوم و فناوری نانو*, 1395. تکنولوژی.
16. Huang, M., et al., *Targeted drug delivery systems for curcumin in breast cancer therapy*. International Journal of Nanomedicine, 2023: p. 4275-4311.
17. Rajendran, S., et al., *Recent Development and Future Aspects: Nano-Based Drug Delivery System in Cancer Therapy*. Topics in Catalysis, 2024. **67**(1): p. 203-217.
18. اولین کنفرانس ملی نانو از سنتز تا in *ق. شیخ زاده, دارورسانی هدفمند و درمان سرطان با نانو ذرات مغناطیسی* and بابایی, م. صنعت. 1396.
19. Sun, L., et al., *Smart nanoparticles for cancer therapy*. Signal transduction and targeted therapy, 2023. **8**(1): p. 418.
20. Chehelgerdi, M., et al., *Progressing nanotechnology to improve targeted cancer treatment: overcoming hurdles in its clinical implementation*. Molecular Cancer, 2023. **22**(1): p. 169.
21. Karnwal, A., et al., *Gold Nanoparticles in Nanobiotechnology: From Synthesis to Biosensing Applications*. ACS omega, 2024.
22. Panahi, Y., et al., *Preparation, surface properties, and therapeutic applications of gold nanoparticles in biomedicine*. Drug research, 2017. **11**(02): p. 77-87.
23. Medici, S., et al. *Gold nanoparticles and cancer: Detection, diagnosis and therapy*. in *Seminars in cancer biology*. 2021. Elsevier.
24. Haume, K., et al., *Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review*. Cancer nanotechnology, 2016. **7**: p. 1-20.
25. Chugh, H., et al., *Role of gold and silver nanoparticles in cancer nano-medicine*. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2018. **46**(sup1): p. 1210-1220.
26. Silva, F., M.P. Cabral Campello, and A. Paulo, *Radiolabeled gold nanoparticles for imaging and therapy of cancer*. Materials, 2020. **14**(1): p. 4.
27. Nicolae-Maranciuc, A., D. Chicea, and L.M. Chicea, *Ag nanoparticles for biomedical applications—Synthesis and characterization—A review*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(10): p. 5778.
28. Gomes, H.I., C.S. Martins, and J.A. Prior, *Silver nanoparticles as carriers of anticancer drugs for efficient target treatment of cancer cells*. Nanomaterials, 2021. **11**(4): p. 964.
29. Goel, M., A. Sharma, and B. Sharma, *Recent advances in biogenic silver nanoparticles for their biomedical applications*. Sustainable Chemistry, 2023. **4**(1): p. 61-94.



30. Takáč, P., et al., *The role of silver nanoparticles in the diagnosis and treatment of cancer: Are there any perspectives for the future?* Life, 2023. **13**(2): p. 466.
31. De Matteis, V., et al., *Silver nanoparticles: synthetic routes, in vitro toxicity and theranostic applications for cancer disease.* Nanomaterials, 2018. **8**(5): p. 319.
32. Kovács, D., et al., *Cancer therapy by silver nanoparticles: fiction or reality?* International journal of molecular sciences, 2022. **23**(2): p. 839.
33. Soumya, R.S. and P.G. Hela, *Nano silver based targeted drug delivery for treatment of cancer.* Der Pharmacia Lettre, 2013. **5**(4): p. 189-197.
34. Dristant, U., et al., *An overview of polymeric nanoparticles-based drug delivery system in cancer treatment.* Technology in cancer research & treatment, 2023. **22**: p. 15330338231152083.
35. Gagliardi, A., et al., *Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors.* Frontiers in pharmacology, 2021. **12**: p. 601626.
36. Kumari, A., S.K. Yadav, and S.C. Yadav, *Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems.* Colloids and surfaces B: biointerfaces, 2010. **75**(1): p. 1-18.
37. Avramović, N., et al., *Polymeric nanocarriers of drug delivery systems in cancer therapy.* Pharmaceutics, 2020. **12**(4): p. 298.
38. Tosi, G., et al., *Potential use of polymeric nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier.* Current medicinal chemistry, 2013. **20**(17): p. 2212-2225.
39. Chan, J.M., et al., *Polymeric nanoparticles for drug delivery.* Cancer nanotechnology: Methods and protocols, 2010: p. 163-175.
40. Sell, M., et al., *Application of nanoparticles in cancer treatment: a concise review.* Nanomaterials, 2023. **13**(21): p. 2887.
41. Xie, M., et al., *Surface Engineering of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Breast Cancer Diagnostics and Drug Delivery.* International Journal of Nanomedicine, 2024: p. 8437-8461.
42. Khizar, S., et al., *Magnetic nanoparticles: Multifunctional tool for cancer therapy.* Expert opinion on drug delivery, 2023. **20**(2): p. 189-204.
43. Barahuie, F., et al., *Sustained release of anticancer agent phytic acid from its chitosan-coated magnetic nanoparticles for drug-delivery system.* Int J Nanomedicine, 2017. **12**: p. 2361-2372.
44. Rezaei, M., *A Review of Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles as a Magnetic Agent in Cancer Diagnosis and Treatment.* Internal Medicine Today, 2022. **28**(3): p. 280-299.
45. Rosen, J.E., et al., *Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2012. **8**(3): p. 275-290.
46. Palzer, J., et al., *Iron oxide nanoparticle-based hyperthermia as a treatment option in various gastrointestinal malignancies.* Nanomaterials, 2021. **11**(11): p. 3013.