

مطالعه و بررسی انواع حامل‌های دارویی مبتنی بر نانوفناوری جهت انتقال داروی تاموکسیفن
در درمان سرطان پستانفاطمه رکاب^۱، میثم سلیمانی^{۲*}، محمد ولاشجردی^۳، محمد حسین آبنوسی^۴^۱ کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، رشته ریززیست فناوری، دانشگاه اراک؛ fatemehrekab@gmail.com^۲ دانشیار، گروه مهندسی شیمی، دانشگاه اراک؛ m-soleymani-chem@araku.ac.ir^۳ استادیار، گروه مهندسی مواد، دانشگاه اراک؛ m-velashjerdi@araku.ac.ir^۴ استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه اراک؛ m-abnosi@araku.ac.ir

چکیده

سرطان پستان^۱ یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در میان زنان می‌باشد که طبق تحقیقات انجام‌شده، پنجمین عامل مرگ‌ومیر در ایران را نیز به خود اختصاص داده است. در حال حاضر سرطان پستان نوع گیرنده مثبت (ER^{+}) بیشترین شیوع را دارد. یکی از بهترین درمان‌های موجود جهت جلوگیری از پیشرفت این نوع از سرطان، درمان به کمک داروی تاموکسیفن است. تاموکسیفن به عنوان یک داروی غیراستروئیدی ضد استروژن و تعدیل‌کننده گیرنده استروژن انتخابی^۲، می‌تواند اثرات درون‌زایی استروژن در بافت‌های پستانی را مسدود نموده و به عنوان یکی از موثرترین داروها در درمان سرطان پستان استفاده گردد. اما مصرف آن به صورت فرم آزاد، همواره با زیست‌فراهمی کم و عوارض جانبی ناخواسته همراه بوده است. لذا امروزه از علم نانوبیوتکنولوژی به کمک انواع نانوذرات به عنوان نانوحامل‌های دارویی، می‌توان با انکپسولاسیون داروهایی نظیر تاموکسیفن در آن، در راستای درمان انواع بیماری‌ها من جمله سرطان پستان و کاهش میزان عوارض جانبی ناشی از آن همچون سمی بودن بر روی بافت‌های سالم بدن و همچنین بهبود اثر داروهای ضدسرطان و مشکلات دیگری که در پی خواهد داشت، بهره برد. در این مقاله به بررسی انواع داروهای ضدسرطان پستان، من جمله داروی تاموکسیفن و انواع نانوحامل‌های مورد استفاده جهت بارگذاری این دارو و بررسی تاثیرات داروی تاموکسیفن در دو حالت فرم آزاد و فرم انکپسوله‌شده، بر روی بافت تومور پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، نانوبیوتکنولوژی، تاموکسیفن، نانوذرات، انکپسولاسیون

۱- مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین و مخرب‌ترین بیماری‌ها و علل مرگ‌ومیر در میان زنان است که سالانه میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن به صورت صعودی در حال افزایش می‌باشد [۱]. میزان ابتلا به این بیماری در کشورهای توسعه‌یافته نسبت به سایر کشورها بیشتر بوده اما نرخ مرگ‌ومیر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه بیشتر است [۱]. متأسفانه در ایران از هر ۱۰ تا ۱۵ زن، احتمال ابتلای یک زن به سرطان پستان وجود دارد و طبق گزارشات به دست آمده، سالیانه تقریباً ۷۰۰۰

¹ Breast Cancer (BC)² SERMs

الی ۹۰۰۰ مورد جدید ابتلا به این بیماری در سطح کشور گزارش شده است [۲]. در حال حاضر سرطان پستان پنجمین عامل مرگ‌ومیر در ایران را به خود اختصاص داده است [۳]. در طی این بیماری، سلول‌های پستانی با انجام تقسیم‌های بی‌رویه سلولی، توده‌ای سلولی به نام نفوپلاسم^۱ را ایجاد کرده و آپوپتوز^۲ غیرمعمول را در خود القا می‌کنند و در برخی موارد می‌توانند از طریق فرایند متاستاز^۳ به بافت‌های مجاور نیز آسیب برسانند [۴، ۵]. امروزه راه‌های درمانی مرسوم همچون شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی، جراحی و یا ترکیبی از این روش‌ها برای درمان سرطان پستان به کار گرفته می‌شوند که انتخاب روش درمانی تحت‌تاثیر فاکتورهای گوناگونی که شامل وضعیت اقتصادی، امکان‌پذیر بودن راه‌های درمانی، مشخصات بافت تومور و دسترسی به امکانات درمانی می‌باشد، قرار می‌گیرد [۵]. امروزه سیستم‌های دارورسانی به دلیل اندازه بسیار کوچک در ابعاد نانو و کاربردهای متنوعی که دارند، می‌توانند در درمان انواع سرطان‌ها به کار روند. همچنین می‌توان از این سیستم‌ها به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده جهت تشخیص زودهنگام و درمان کارآمد این بیماری نام برد [۱، ۶]. نانوتکنولوژی پتانسیل مورد نیاز جهت تشخیص و درمان را دارا است [۷، ۸]. در طی این مقاله، ابتدا به بررسی انواع داروهای ضدسرطان پستان من‌جمله داروی تاموکسیفن پرداخته شده، سپس انواع نانوحامل‌های حامل داروی تاموکسیفن و ویژگی هر کدام از آن به همراه مثال‌هایی از پرکاربردترین آن‌ها در راستای درمان این بیماری ارائه گردیده و در نهایت به تاثیرات هر دو فرم تاموکسیفن به صورت آزاد و در فرم انکپسوله‌شده، به طور کامل اشاره شده است.

۲- انواع داروهای ضدسرطان پستان

داروهای گوناگونی همچون دوکسوروبیسین^۴، سیلیبینین^۵، کروسین^۶، فیتواسترول^۷ (استرول‌های گیاهی)، کوئرستین^۸ که منشاء گیاهی دارند و داروهایی همچون فلورویوراسیل^۹-۵، پاکلی‌تاکسل^{۱۰}، سیس‌پلاتین^{۱۱} و تاموکسیفن^{۱۲} که جزو داروهای شیمیایی و سنتزی هستند، در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۹-۱۶]. در جدول ۱، همانطور که مشاهده می‌فرمایید، انواع داروهای ضدسرطان پستان به همراه ساختار شیمیایی و ویژگی‌های بارز و مهم هر کدام به طور خلاصه آورده شده است.

^۱ به رشد غیرطبیعی و کنترل‌نشده‌ی سلول‌ها گفته می‌شود.

^۲ مرگ برنامه‌ریزی سلول

^۳ گسترش سلول‌های سرطانی به بافت‌های مجاور سالم

^۴ Doxorubicin

^۵ Silibinin

^۶ Crocetin

^۷ Phytosterol

^۸ Quercetin

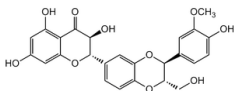
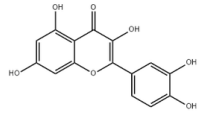
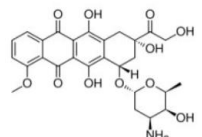
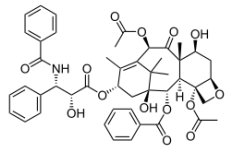
^۹ Fluorouracil-5

^{۱۰} Paclitaxel

^{۱۱} Cisplatin

^{۱۲} Tamoxifen

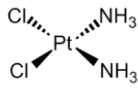
جدول ۱- معرفی انواع داروهای ضد سرطان پستان

منبع	نام دارو	ویژگی‌ها	ساختار شیمیایی
[۱۴]	سیلیبینین	(۱) ترکیب موجود در گیاه <i>Silybum maianum</i> (۲) سبب افزایش بیان ژن p53 همسو با افزایش میزان آپوپتوز سلولی (۳) دارای خاصیت ضد رادیکال آزاد و ضد رگزایی	
[۹]	کروسین	(۱) یک ترکیب بیولوژیکی موجود در گیاه زعفران (۲) سبب القا آپوپتوز و کاهش بیان ژن VEGF ¹ در رده سلول‌های MCF-7	
[۱۶]	فیتواسترول (استرول‌های گیاهی)	(۱) مانع بروز سرطان از طریق خواص ضد تکثیری و ضد رگزایی، اعمال آپوپتوز (۲) جلوگیری از استرس اکسیداتیو	
[۱۵]	کوئرستین	(۱) ترکیب موجود در چای سبز، پیاز، اسفناج، بروکلی خام و پوست سیب (۲) دارای اثرات ضد سرطانی، ضد التهابی، ضد جهش‌زایی (۳) اعمال اثرات خود از طریق توقف تکثیر سلولی و القای آپوپتوز	
[۱۲]	دوکسوروبیسین (آدریامایسین)	(۱) داروی شیمی‌درمانی که در ترکیب با دیگر داروها به کار می‌رود. (۲) سبب کند یا توقف تکثیر و رشد سلول‌های سرطانی به وسیله‌ی مسدودسازی آنزیمی بنام توپوایزومراز II ^۲	
[۱۳]	فلوروئوراسیل-۵	(۱) یک داروی ضد متابولیت ^۳ در شیمی درمانی (۲) جلوگیری از سنتز DNA یا RNA با القا آپوپتوز	
[۱۱]	پاکلی‌تاکسل	(۱) یک داروی شیمی‌درمانی که در ترکیب با دیگر داروها استفاده می‌شود. (۲) دارای فعالیت تک‌جانبه و سمیت قابل کنترل (۳) دارای اثربخشی بالا و عدم مقاومت متقاطع با دیگر داروها	

^۱ فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی

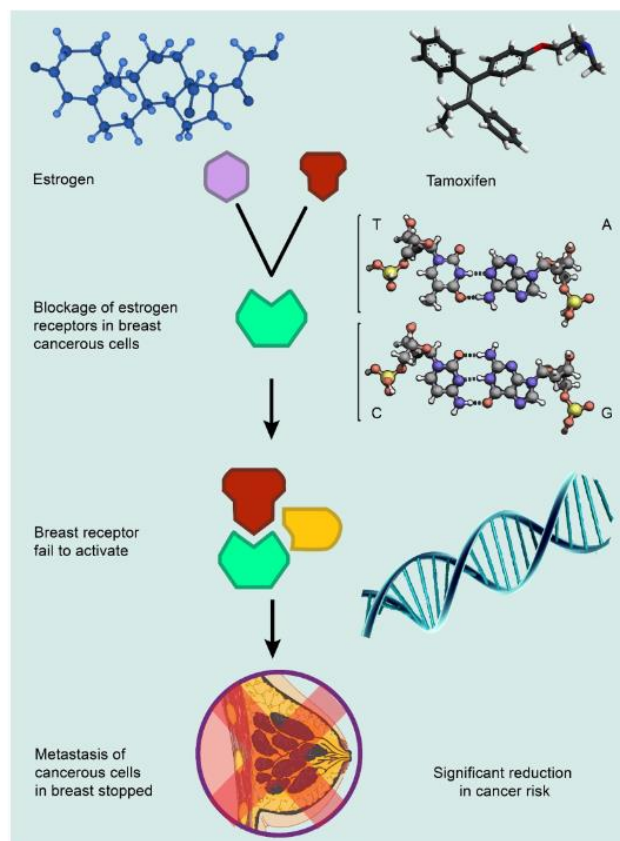
^۲ یکی از آنزیم‌های کلیدی در پویایی DNA است که نقش حیاتی در فرایندهای تکثیر، رونویسی و ترمیم DNA دارد.

^۳ گروهی از ترکیبات شیمیایی یا داروها که با ایجاد اختلال در مسیرهای متابولیکی طبیعی بدن، تقسیم سلولی را مهار می‌کنند.

[۱۰]	سیس پلاتین	(۱) سبب توقف دائمی تکثیر سلولی یا القای آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندری (۲) به دلیل دارا بودن پلاتین، به طور عمده در درمان سرطان پستان متاستاتیک ^۱ استفاده می‌شود.	
------	------------	---	---

۳- تاموکسیفن^۲ به عنوان مثالی از یک داروی ضدسرطان پستان

تاموکسیفن به عنوان دارویی غیراستروئیدی ضد استروژن و شناخته‌شده‌ترین تعدیل‌کننده گیرنده استروژن انتخابی^۳ در بافت پستان می‌باشد که با افزایش مرگ سلول‌های سرطانی به وسیله‌ی تنظیم پایین فعالیت گیرنده‌های استروژن^۴ و توقف فعالیت سلول‌های سرطانی در فاز G1 چرخه سلولی و در نتیجه‌ی آن، توقف سنتز DNA و جلوگیری از رشد و تقسیم و تکثیر سلول‌های سرطانی با تخریب و شکستن ساختار میکروتوبول‌ها، از پیشرفت سرطان پستان جلوگیری می‌کند [۷، ۱۷، ۱۸]. شکل ۱ عملکرد داروی تاموکسیفن به عنوان تعدیل‌کننده گیرنده استروژن انتخابی را به خوبی نشان می‌دهد.



شکل ۱- چگونگی اتصال تاموکسیفن به گیرنده استروژن و نوع عملکرد آن [۱۹]

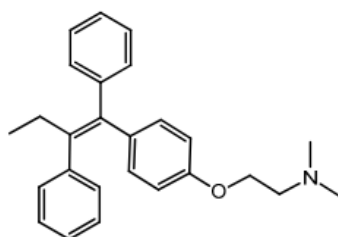
^۱ Triple-negative (گسترش به سایر اندام‌ها)

^۲ Tamoxifen

^۳ SERMs

^۴ ERs

داروی تاموکسیفن به دلیل سمیت کم، به طور معمول از طریق راه‌های خوراکی و داخل وریدی (تزریق) تجویز می‌شود اما طبق مطالعات و تحقیقات انجام شده، مصرف این دارو به صورت آزاد همواره با زیست‌فراهمی ضعیف به واسطه حلالیت کم و دفع سریع در روده همراه بوده است [۲۰، ۲۱]. شکل ۲ ساختار شیمیایی داروی آب‌گریز تاموکسیفن را نشان داده است.



شکل ۲- ساختار شیمیایی تاموکسیفن [۵]

دارورسانی به کمک نانوحامل‌ها می‌تواند مولکول‌های تاموکسیفن را با غلظت درمانی مناسب، به بافت هدف برساند و مدت زمان اثر دارو را افزایش و میزان خطر سمیت دارویی ناشی از آن را کاهش دهد، چرا که کاهش میزان غلظت داروی مورد نظر موجب کاهش میزان سمیت ناشی از آن بر روی سلول‌های سالم بدن می‌شود [۴، ۲۲، ۲۳].

رهایش کنترل شده دارو و انتقال هدفمند آن به سوی بافت هدف توسط نانوحامل (نانوساختار) های دارویی گوناگونی که در دو رده آلی همچون میسل^۱، نیوزوم^۲، لیپوزوم^۳ و پلیمرها^۴ و غیرآلی همچون نانوذرات فلزی و نانوذرات سیلیکا^۵ قرار دارند، انجام می‌گیرد که میزان اثر دارو، جذب دارو و زیست‌فراهمی دارو را جهت درمان هرچه بهتر سرطان افزایش داده و از عوارض جانبی آن تا حدالامکان می‌کاهند [۷، ۸].

در جدول ۲ انواع نانوحامل‌های حامل داروی تاموکسیفن جهت درمان سرطان پستان که طی پژوهش‌های متعدد بررسی گردیده بود، به همراه نتایج حاصل شده، به طور خلاصه آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌فرمایید، به طور کلی نانوحامل‌های حامل داروی تاموکسیفن دارای ابعاد نانو می‌باشند که یک اصل مهم در امر دارورسانی مطلوب محسوب می‌شود. همچنین طبق نتایج به دست آمده در طی هر پژوهش، دارورسانی به کمک انواع نانوحامل‌ها سبب رهایش کنترل شده، سمیت قابل توجه بر روی لاین‌های سلولی سرطانی هدف، زیست‌فراهمی بالا و زیست‌سازگاری بالا شده است که از مزایای منحصر به فرد نانوحامل‌های حامل دارو به شمار رفته و همین امر توجه بسیاری از محققان جهت به کار گرفتن انواع نانوذرات در حوزه‌های گوناگون من جمله دارورسانی هدفمند را به خود جلب کرده است.

جدول ۲- مثالی انواع نانوسیستم‌های حامل داروی تاموکسیفن

¹ Micelle

² Niosome

³ Liposome

⁴ Polimeric

⁵ Silica Nanoparticles

نام دارو	نام نانوحامل	اندازه نانوحامل	نتایج حاصل گردیده	منبع
تاموکسیفن	نیوزوم	212.2 ±57.5 nm	رهایش کنترل شده‌ی دارو/ دارای سمیت سلولی قابل توجه بر روی سلول‌های سرطانی لاین MCF-7/ زیست‌فراهمی بالا	[۲۴]
تاموکسیفن	نانوذرات لیپیدی جامد	251.65 ±33.02 nm	دارای اثرات طولانی مدت به همراه کاهش میزان سمیت سلولی بر روی سلول‌های سالم/ القا آپوپتوز بر روی سلول‌های سرطانی لاین MCF-7 و MDA-MB231	[۱۷]
تاموکسیفن	میسل‌های پلیمری متصل به فولیک اسید	35 ±1 nm	دارای جذب موکولی بالا/ سمیت بالای آن بر روی لاین سلول‌های سرطانی MCF-7	[۲۱]
تاموکسیفن	میسل‌های بر پایه فسفولیپید	28.81 ± 2.1 nm	دارای زیست‌فراهمی و جذب بالا توسط پوست/ افزایش اثرات دارو	[۲۳]
تاموکسیفن	نانوذرات بر پایه کیتوسان-پلورونیک	150-300 nm	دارای سازگاری خونی بهینه/ سمیت کمتر بر روی سلول‌های سالم و سمیت بالا بر روی سلول‌های سرطانی لاین MCF-7/ انکپسولاسیون بالای دارو/ فعالیت همولیتیکی کم	[۲۵]
تاموکسیفن	سامانه لیپوزومی کاتیونی پوشش‌دار شده با PEG-PEI	کمتر از 270 nm	افزایش میزان سمیت ناشی از این نانوسیستم حامل دارو بر روی سلول‌های سرطانی گیرنده مثبت (ER ⁺)/ زیست‌فراهمی و نفوذ بالا	[۲۶]
تاموکسیفن	نانوذرات نقره پوشش‌دار شده با کیتوسان	60-140 nm	ایمن/ در غلظت‌های کم دارای اثرات بهینه/ عدم وجود اثرات جانبی نامطلوب/ سمیت قابل توجه	[۲۷]

	برروی سلول‌های سرطانی لاین MCF-7			
--	-------------------------------------	--	--	--

۴- ویژگی‌های انواعی از رایج‌ترین سیستم‌های دارورسانی جهت انتقال داروی تاموکسیفن

۴-۱- سیستم‌های دارورسانی برپایه لیپوزوم^۱

نانوذرات لیپوزوم، وزیکول‌های کروی شکلی هستند که می‌توانند به صورت تک‌لایه یا دولایه باشند. اندازه آن‌ها معمولاً بین ۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر بوده و تمایل به تجمع در سلول‌های توموری داشته و میزان نفوذپذیری و تنش را افزایش می‌دهند. همچنین این نانوذرات، هم می‌توانند به عنوان یک ساختار بسته مبتنی بر غشاء عمل کنند که توانایی حمل داروهای آب‌گریز را دارد و هم می‌توانند مستقیماً داروهای آب‌دوست را در درون محفظه آبی داخل وزیکول‌ها (هسته) انکپسوله کنند [۹]. علاوه بر این‌ها، مقاومند، غیرسمی‌اند، دارای زیست‌فراهمی بالایی هستند، زیست‌تخریب‌پذیرند و سیستم ایمنی را تحریک نمی‌کنند [۲۲]. فسفولیپیدها قسمت عمده و اصلی لیپوزوم‌ها را تشکیل می‌دهند که سبب می‌شوند تا این نانوحامل‌ها کمتر سمی و بیشتر زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار باشند. لایه فسفولیپیدی از شکسته شدن غشاء حامل و نشت داروها به بیرون جلوگیری می‌کند تا نانوحامل حاوی داروی مدنظر، به بافت هدف خود برسد. به طور کلی سیستم‌های دارورسانی برپایه لیپوزوم قادر می‌باشند، عوامل (دارویی) و توزیع زیستی سیتواستاتیک^۲ را تغییر و میزان غلظتی که جذب خواهد شد را افزایش دهند [۹، ۲۲].

۴-۲- سیستم‌های دارورسانی برپایه میسل^۳

میسل‌ها از آن دسته نانوحامل‌های تک‌لایه‌ای خودمونتازشونده یا کلئیدی با اندازه متوسط ۵ تا ۱۰۰ نانومتری می‌باشند که دارای سر آب‌دوست^۴ و دم آب‌گریز^۵ هستند که به دلیل پایداری که در سیستم گردش مواد دارند، به طور گسترده در دارورسانی داروهای آب‌گریز مورد استفاده قرار می‌گیرند و همین امر ثبات دارو را افزایش داده و در نتیجه دارای زیست‌فراهمی و اثربخشی بالایی خواهد بود [۱، ۲۸، ۲۹]. میسل‌ها از ترکیب پلیمرهای محلول در آب با فسفولیپیدها یا زنجیره‌های بلند اسیدچرب و سورفاکتانت‌ها به دست آمده و جهت حمل داروهای شیمی‌درمانی نامحلول در آب به کار می‌روند [۲۳]. بخش مرکزی میسل‌های پلیمری دارای ظرفیت بارگذاری بالایی جهت بارگذاری داروهای آب‌گریز داشته و لایه خارجی آن به پایداری و مقاومت میسل‌های پلیمری در محیط آبی کمک می‌کند. همچنین لایه آب‌دوست میسل‌های پلیمری، میزان حلالیت دارو را افزایش داده و از تخریب و تجزیه‌ی آن در برابر عوامل محیطی جلوگیری به عمل می‌آورد [۲۹]. از دیگر مزایای میسل‌ها می‌توان به پایداری در جریان خون، گردش طولانی مدت در سیستم گردش مواد، ماندگاری طولانی مدت دارو در خود، ثبات ساختاری، توزیع اندازه ذرات کنترل‌شده، قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری پس از انتقال دارو به بافت هدف

¹ Liposome drug delivery systemes

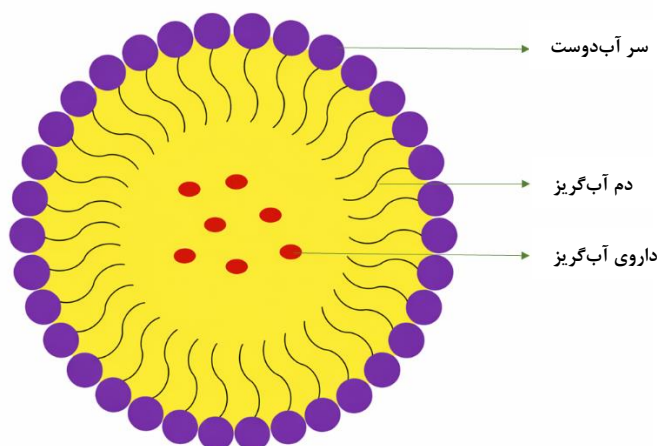
^۲ گروهی از داروها که سبب مهار تقسیم سلولی می‌شوند.

³ Micelle-based drug delivery systems

⁴ Hydrophobic

⁵ Hydrophilic

توسط اجزای سیستم ایمنی و جلوگیری از آسیب به بافت‌های سالم بدن اشاره کرد [۲۸-۳۰]. همچنین نانوحامل‌های بر پایه میسل، به دلیل پاسخگو بودن به محرک‌هایی همچون pH و دما، به عنوان نانوحامل‌هایی هوشمند شناخته می‌شوند [۳۱]. تصویر شماتیک مربوط به نانوساختار میسل به همراه بخش‌های مختلف آن در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۳- ساختار میسل به همراه بخش‌های آن

۳-۴- سیستم‌های دارورسانی بر پایه نیوزوم^۱

نیوزوم‌ها به عنوان نانوحامل‌هایی بسیار کارآمد، در مقیاس نانومتر، جهت دارورسانی داروهای آب‌دوست و آب‌گریز شناخته می‌شوند که کروی شکل بوده و از نظر ساختاری، دارای یک بخش هسته مرکزی آبی می‌باشند که توسط پوششی دولایه از جنس کلسترول و یک یا چند نوع سورفاکتانت غیریونی به کمک عمل خودمونتازی^۲، احاطه شده‌اند. این سورفاکتانت‌ها در ساختار نیوزوم به گونه‌ای آرایش می‌یابند که بخش آب‌دوست آن‌ها به سمت بیرون، یعنی محیط آبی، و بخش آب‌گریز آن‌ها به سمت داخل متمایل گردیده و یک ساختار دولایه بسته را تشکیل می‌دهند که قادر به بارگذاری داروهای آب‌دوست در سطوح داخلی و خارجی و داروهای آب‌گریز در بخش میانی این دولایه باشند. نیوزوم‌ها را براساس اندازه‌ی وزیکول، نوع سورفاکتانت و نحوه خودآرایی و محصورسازی دارو، به سه دسته‌ی وزیکول‌های تک لایه‌ای بزرگ^۳، وزیکول‌های چندلایه^۴ و وزیکول‌های تک‌لایه‌ای کوچک^۵، طبقه‌بندی می‌شوند [۱۹، ۳۲]. نیوزوم‌ها را به دلیل دارا بودن ویژگی‌هایی همچون پایداری بالا، زیست‌سازگاری مناسب، قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی، عدم تحریک سیستم ایمنی بدن، از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه بودن، سنتز آسان‌تر، بالا بودن نیمه‌عمر آن در گردش طولانی‌مدت در جریان خون، کاهش میزان سمیت سلولی، افزایش زیست‌فراهمی و توانایی در دارورسانی داروهای آب‌دوست و آب‌گریز، به عنوان حامل‌هایی کارآمد جهت دارورسانی و رهایش پایدار انواع داروها من جمله داروهای ضدسرطان پستان و همچنین غلبه بر مقاومت دارویی

¹ Niosomal drug delivery systems

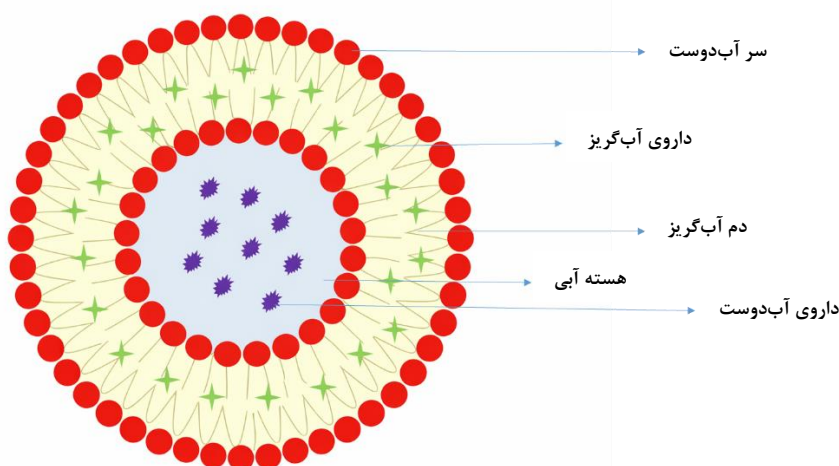
² Self-assemble

³ Large Unilamellar Vesicles (LUVs)

⁴ Multi lamellar Vesicles (MLVs)

⁵ Small Unilamellar vesicles (SUVs)

چندگانه^۱ و عوارض جانبی ناخواسته، تبدیل کرده است [۱۸، ۱۹، ۳۳-۳۵]. شکل ۴ ساختار شماتیکی نانوحامل‌های نیوزومی که می‌توانند داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را در خود بارگذاری کنند، نشان داده شده است.



شکل ۴- ساختار نانوحامل نیوزومی حامل داروهای آب‌دوست و آب‌گریز

۵- رویکردی از آینده نانوفرمولاسیون‌های دارویی حامل داروی تاموکسیفن

تاموکسیفن خود به دلیل موثر واقع شدن و به‌صرفه بودن از لحاظ اقتصادی درمقایسه با سایر داروها و در فرم انکپسوله‌شده، نسبت به دیگر روش‌های درمانی سرطان پستان، دارای ارزش درمانی بیشتری است، اما باید توجه داشت که همانند دیگر داروهای ضدسرطانی، عوارض جانبی ناشی از مصرف این دارو موجب نگرانی محققان شده است. لذا جایگزین نمودن درمان به کمک نانوسیستم‌های دارورسانی جهت بارگذاری و حمل دارو به جای دیگر روش‌ها، همچون شیمی‌درمانی، می‌تواند به طور قابل توجهی از عوارض جانبی ناشی از این روش درمان کاسته و غلظت کمی از داروی تاموکسیفن را با توجه به ظرفیت نانوحامل، به طور هدفمند به بافت هدف منتقل نماید [۵].

۶- نتیجه‌گیری

در طی این پژوهش، انواع داروهای مورد استفاده در درمان سرطان پستان معرفی گردید که تاموکسیفن به عنوان داروی موثر جهت درمان سرطان پستان نوع گیرنده مثبت (ER^+) مورد بررسی قرار گرفت. نانوفرمولاسیون‌های گوناگونی همچون لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نیوزوم‌ها و دیگر نانوذرات، جهت افزایش حلالیت، زیست‌فراهمی، جذب دارو و همچنین کاهش میزان سمیت سلولی بر روی سلول‌های سالم بدن و به تبع آن افزایش سمیت سلولی ناشی از دارو بر روی سلول‌های سرطانی، به کمک دارورسانی هدفمند ارزیابی گردید. به طور کلی سیستم‌های دارورسانی به عنوان روش درمانی نوین، به دلیل اندازه‌ی کوچک در ابعاد نانو و کاربردهای متنوعی که دارند، می‌توانند در درمان انواع سرطان‌ها به کار روند. همچنین می‌توان از این سیستم‌ها به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده جهت تشخیص زودهنگام و درمان کارآمد این بیماری نام برد.

¹ Multi Drug Resistance (MDR)

۷- فهرست مراجع

1. Hani, U., et al., *Recent advances in novel drug delivery systems and approaches for management of breast cancer: A comprehensive review*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020. **56**: p. 101505.
2. Faryabi, R., et al., *The assessment of risk factors and risk perception status of breast cancer in Northern Iran*. BMC Women's Health, 2023. **23**(1): p. 1-7.
3. Meshkani, Z., et al., *Subjective valuation of Iranian women for screening for gene-related diseases: a case of breast cancer*. BMC Public Health, 2023. **23**(1): p. 667.
4. Boix-Montesinos, P., et al., *The past, present, and future of breast cancer models for nanomedicine development*. Advanced drug delivery reviews, 2021. **173**: p. 306-330.
5. Day, C.M., et al., *Novel tamoxifen nanoformulations for improving breast cancer treatment: old wine in new bottles*. Molecules, 2020. **25**(5): p. 1182.
6. Lee, J.J., L. Saiful Yazan, and C.A. Che Abdullah, *A review on current nanomaterials and their drug conjugate for targeted breast cancer treatment*. International journal of nanomedicine, 2017: p. 2373-2384.
7. Dhankhar, R., et al., *Advances in novel drug delivery strategies for breast cancer therapy*. Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology, 2010. **38**(5): p. 230-249.
8. Singh, S.K., et al., *Drug delivery approaches for breast cancer*. International journal of nanomedicine, 2017: p. 6205-6218.
۹. سراوانی, et al., بررسی تغییرات الگوی بیان ژن *VEGF* و القاء آپوپتوز در رده سلولی سرطان پستان MCF-7 تیمار شده با کروستین. ماهنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۲۰۱۹. ۲۶(۱۰): ۸۴۵-۸۵۶.
10. Galluzzi, L., et al., *Systems biology of cisplatin resistance: past, present and future*. Cell death & disease, 2014. **5**(5): p. e1257-e1257.
11. Hayes, D.F., et al., *HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(15): p. 1496-1506.
12. Lao, J., et al., *Liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review*. Journal of drug delivery, 2013. **2013**.
13. Thomas, S.A., et al., *Adverse effects of 5-fluorouracil: focus on rare side effects*. Cancer Cell Microenviron, 2016. **3**(2): p. e1266.
14. Mohseni, M., et al., *A new therapeutic approach for the treatment of breast cancer using synthesis of liposomes containing silybinin and their characterization*. New Cellular and Molecular Biotechnology Journal, 2021. **11**(44): p. 57-70.
۱۵. صفریان, et al., مطالعه‌ی القای اتوفاژی و مرگ سلولی در سلول‌های MCF-7 در حضور کوئرستین. پژوهش‌های سلولی و مولکولی (مجله زیست‌شناسی ایران)، ۲۰۲۲. ۳۵(۳): ۴۶۵-۴۷۷.
۱۶. مجرد, ع., et al., بررسی اثر ضد توموری استیگماسترول بر بیان ژنهای *MCL-1* و *BCL-XL* در مدل‌های حیوانی سرطان پستان. Research in Medicine, 2022. **46**(2): p. 11-18.
17. Abbasalipourkabir, R., A. Salehzadeh, and R. Abdullah, *Tamoxifen-loaded solid lipid nanoparticles-induced apoptosis in breast cancer cell lines*. Journal of experimental nanoscience, 2016. **11**(3): p. 161-174.

18. Akbarzadeh, I., et al., *The optimized formulation of tamoxifen-loaded niosomes efficiently induced apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer cells*. AAPS PharmSciTech, 2022. **23**(1): p. 57.
19. Ur Rahman, M., et al., *Niosomes as a targeted drug delivery system in the treatment of breast cancer: preparation, classification and mechanisms of cellular uptake*. Journal of Drug Targeting, 2022. **33**(6): p. 916-932.
20. Howell, A. and S.J. Howell, *Tamoxifen evolution*. British Journal of Cancer, 2023. **128**(3): p. 421-425.
21. Nasr, M., et al., *Folic acid grafted mixed polymeric micelles as a targeted delivery strategy for tamoxifen citrate in treatment of breast cancer*. Drug Delivery and Translational Research, 2024. **14**(4): p. 945-958.
22. Shah, H.S., et al., *Emulsion-templated synthesis and in vitro characterizations of niosomes for improved therapeutic potential of hydrophobic anti-cancer drug : tamoxifen*. Journal of Nanoparticle Research, 2019. **21**: p. 1-10.
23. Kumar, P., et al., *Biocompatible phospholipid-based mixed micelles for tamoxifen delivery: promising evidences from in-vitro anticancer activity and dermatokinetic studies*. Aaps pharmscitech, 2017. **18**: p. 2037-2044.
24. Shaker, D.S., M.A. Shaker, and M.S. Hanafy, *Cellular uptake, cytotoxicity and in-vivo evaluation of Tamoxifen citrate loaded niosomes*. International journal of pharmaceutics, 2015. **493**(1-2): p. 285-294.
25. Othayoth, R., V .Karthik, and K.S. Kumar. *Development and characterization of chitosan-pluronic nanoparticles for tamoxifen delivery and cytotoxicity to MCF-7 cells*. in *International Conference on Advanced Nanomaterials & Emerging Engineering Technologies*. 2013. IEEE.
26. Yu-Ling Lin¹, Chia-Hung Chen^{3†}, Hsin-Yi Wu³, Nu-Man Tsai^{4,5}, Ting-Yan Jian³, Yuan-Ching Chang⁶, and C.H.W. Chi-Hsin Lin⁷, Fei-Ting Hsu^{9,10}, Ting Kai Leung^{11,12,13,14*†} and Kuang-Wen Liao^{1,3,15*†}, *Inhibition of breast cancer with transdermal tamoxifen-encapsulated lipoplex*. 2016.
27. Varadharajaperumal, P., B. Subramanian, and A. Santhanam, *Biopolymer mediated nanoparticles synthesized from Adenia hondala for enhanced tamoxifen drug delivery in breast cancer cell line*. Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology, 2017. **8**(3): p. 035011.
28. Alven, S. and B.A. Aderibigbe, *The therapeutic efficacy of dendrimer and micelle formulations for breast cancer treatment*. Pharmaceutics, 2020. **12**(12): p. 1212.
29. Yuan, H., et al., *Stearic acid-g-chitosan polymeric micelle for oral drug delivery: in vitro transport and in vivo absorption*. Molecular pharmaceutics, 2011. **8**(1): p. 225-238.
30. Kandekar, U. and R. Pujari, *Nanocarriers for breast cancer: Advanced perspective*. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 2021. **41**(3): p. 177-193.
31. Yuan, Y., et al., *Redox-sensitive self-assembled micelles based on low molecular weight chitosan-lipoic acid conjugates for the delivery of doxorubicin: Effect of substitution degree of lipoic acid*. International Journal of Biological Macromolecules, 2023. **247**: p. 125849.
32. Akbarzadeh, I., et al., *Niosomal delivery of simvastatin to MDA-MB-231 cancer cells*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2020. **46**(9): p. 1535-1549.

33. Sharafshadeh, M.S ,et al., *Preparation and physicochemical properties of cisplatin and doxorubicin encapsulated by niosome alginate nanocarrier for cancer therapy*. International Journal of Biological Macromolecules, 2023. **235**: p. 123686.
34. Kassem, M.A., et al., *Enhancing the therapeutic efficacy of tamoxifen citrate loaded span-based nano-vesicles on human breast adenocarcinoma cells*. AAPS PharmSciTech, 2018. **19**: p. 1529-1543.
35. Pourmoghadasian, B., et al., *Nanosized paclitaxel-loaded niosomes: Formulation, in vitro cytotoxicity, and apoptosis gene expression in breast cancer cell lines*. Molecular Biology Reports, 2022. **49**(5): p. 3597-3608.