

## کاربرد نانوساختارهای کربنی در تشخیص و درمان سرطان پستان

مائده یزدانی و مونس رحماندوست\*

دانشگاه شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پروتئین

### چکیده

کاربرد زیستی نانوذرات یک زمینه به سرعت در حال توسعه فناوری نانو است که امکانات جدیدی را در تشخیص و درمان سرطان‌های انسان به وجود می‌آورد. نانوذرات کربنی یک عضو نوظهور از خانواده نانومواد کربنی هستند که با عناوین نقاط کوانتومی کربنی، نقاط کوانتومی گرافنی و نانونقطه‌های کربنی نیز خوانده می‌شوند. این نانوساختارها که به طور تصادفی کشف شدند، به علت ماهیت غیرسمی، سازگاری با محیط زیست، پایداری نوری بالا، اکنون به طور گسترده در تصویربرداری از سلول‌های زنده، مهندسی زیستی و رسانش هدفمند دارو و دیگر کاربردهای زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

واژه‌های کلیدی: فناوری نانو، نانوذرات کربنی، دارورسانی هدفمند، سرطان پستان

ایمیل نویسنده مسئول: [m\\_rahmandoust@sbu.ac.ir](mailto:m_rahmandoust@sbu.ac.ir)\*

### ۱- مقدمه

وجود داشته باشند و به اندام‌های دیگر سرایت کرده باشند، بدون آنکه امکان تشخیص آنها فراهم باشد [۵]. روش PET (Positron emission tomography)، یک روش تصویربرداری دقیق و حساس است که بر تغییرات زیست شیمیایی و سوخت و ساز بافت مبتنی است و در حال حاضر با ارزشترین روش برای تشخیص سرطان در مراحل اولیه ناهنجاری، پیش از تغییر در ریخت‌شناسی به حساب می‌آید. با این حال فلورودوکسی گلوکز (Fluorodoxy glucose) که در اغلب موارد به عنوان ردیاب PET در سرطان شناسی استفاده می‌شود، یک ردیاب ویژه بیماری بدخیم نیست و در واقع یک ردیاب برای افزایش متابولیسم است. در مجموع، با توجه به محدودیت‌های روش‌های رایج تشخیص و درمان سرطان، مانند حساسیت کم، ویژگی پایین و سمیت دارویی، ارتقا ابزار جدید برای تشخیص زود هنگام سرطان ضرورتی گریزناپذیر است [۶]. داروهای شیمی درمانی سنتی به طور کامل توانایی تشخیص سلول‌های سرطانی از سلول‌های طبیعی را ندارند و در نتیجه، زمانی که این داروها بر سلول‌های سرطانی اثر می‌کنند، هم‌زمان سبب کاهش تعداد سلول‌های خونی شده و احتمال عفونت و خستگی را در فرد تحت درمان بالا می‌برند که موجب عوارض جانبی شدید برای بیماران می‌شود [۷]. به تازگی، نانوفناوری برای ارائه درمان‌های جدید سرطان به منظور بهبود بازدهی درمان‌های رایج سرطان با به حداقل رساندن تجمع غیر اختصاصی در بافت طبیعی و سمیت سیستمیک به کار گرفته شده است [۸]. نانومواد دارای اندازه زیر ۱۰۰ نانومتر هستند، سیستم دارویی مبتنی بر نانومواد غلظت دارو را در سیستم هدف بهبود بخشیده، مقاومت دارویی را کاهش و تعاملی منحصر به فرد با سیستم‌های زیستی بدن در سطح مولکولی

سرطان یک بیماری رایج در سراسر جهان است که تهدید بزرگی برای سلامت انسان محسوب می‌شود [۱]. اگرچه روش‌های درمان سرطان به طور مداوم بهبود یافته است، اما تومورهای بدخیم همچنان یکی از تهدیدات اصلی برای زندگی انسان هستند و درمان‌های سنتی سرطان مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی قادر به دستیابی نتایج رضایت بخش در مورد بیماران سرطانی نیستند [۲]. سرطان پستان بالاترین مقدار بروز را در میان زنان جهان دارد و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. عوامل زیستی و عواملی مانند فقر غذایی، تغییر شیوه زندگی، عدم تعادل هورمونی بدن و مشکلات ژنتیکی نقش کلیدی در ابتلا به این سرطان دارند [۳]. همچنین، بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پستان در زمان تشخیص به مرحله متاستاز رسیده‌اند، که عمده ترین علت مرگ ناشی از سرطان پستان همین است [۴]. بنابراین، تشخیص زود هنگام در بهبود درمان سرطان پستان نقشی بسیار مهم را ایفا می‌کند و اگر سرطان پیش از شروع متاستاز به اندام‌ها تشخیص داده شود، درمان سرطان از احتمال بسیار بالایی برخوردار است. روش‌های مورد استفاده در حال حاضر برای تشخیص سرطان پستان ماموگرافی و سونوگرافی هستند که مقرون به صرفه می‌باشند، با این حال نقطه ضعف این روش‌ها به طور گسترده حساسیت محدود آن‌ها به سلول‌های سرطان پستان است. در مقایسه با ماموگرافی و سونوگرافی، MRI حساسیت بالاتری نسبت به سلول‌های سرطان پستان به ویژه در زنان با سینه متراکم دارد. با این حال و با وجود ارزش این روش‌ها، توانایی آنها در تشخیص سرطان پستان در مراحل اولیه بیماری، محدود است. از این رو، ممکن است سالها تومورهای موجود در پستان

## ۲-۱- انواع نانوذرات کربنی

همانطور که در شکل ۱ و ۲ نمایش داده شده، نانوذرات کربنی شامل گستره ای از نانوساختارها هستند که در زمانهای متفاوت کشف شدند و هر یک ویژگی های خاص خود را دارند.

## ۲-۱-۱- نقاط کوانتومی کربنی ( carbon quantum dot ) ((CQD))

CQD به عنوان نخستین انتخاب نانو مواد لومینسانس هستند که نخستین بار توسط پژوهشگران در طول تصفیه الکتروفورز از نانولوله های تک دیواره به روش تخلیه قوس الکتریکی کشف شدند. همچنین به دلیل ویژگی های عالی از جمله فلورسنت، پایداری شیمیایی، حلالیت و زیست سازگاری ماده ای بالقوه برای انتقال دارو به تومورهای جامد هستند. فایده ذرات دارویی مبتنی بر نانو این است که آن ها با اجتناب از نفوذ غیرضروری بر بافت های سالم هدف قرار می گیرند [۱۶]. به تازگی، CQD فلورسنت پتانسیل خوبی در زمینه های متفاوت نشان دادند. برخلاف نقاط کوانتومی نیم رسانا مرسوم، CQD از بسیاری جهات برتر هستند. برای مثال CQD را می توان از ترکیبات آلی با سمیت کمتر یا مواد طبیعی سنتز کرد و از این رو، به عنوان یک جایگزین سازگار برای نقاط کوانتومی نیم رسانا شناخته شده است. به دلیل حضور گروه های عملکردی کربوکسیلیک اسید در سطح، CQD فلورسنت محلول در آب هستند که برای کاربرد آن ها در محلول آبی مفید هستند. در تست سمیت، CQD اثر سمی قابل توجهی برای مطالعات آزمایشگاهی نشان ندادند. این ویژگی ها نشان می دهند که CQD می توانند در تصویر برداری زیستی و مطالعات زیست حسگر استفاده می شود. به طور کلی CQD ها، از هسته کربنی و دمین های سطح تشکیل شده است. هسته کربن با ساختار کربن  $sp^2$  شبیه گرافن مشخص می شود. در حالی که، دمین های سطحی حاوی گروه های عاملی فراوان است [۱۷].

## ۲-۱-۲- فولرن

فولرن یک مولکول کربن به شکل کروی است که با پیوند  $Sp^2$  در کنار هم قرار گرفته اند. این نانوساختار می تواند دارای حدوداً ۲۸ تا ۱۵۰۰ اتم کربن کروی با قطر بیش از ۸٫۲ نانومتر در حالت تک لایه و ۴ تا ۶ نانومتر برای فولرن های چند لایه باشد. C60 معروف ترین فولرن است که از ۶۰ اتم کربن تشکیل شده است [۱۸].

## ۲-۱-۳- گرافیت

مواد مبتنی بر گرافیت دارای ورقه هایی از کربن با شبکه شش ضلعی  $Sp^2$  هستند که شامل ورقه های گرافن، نانورویان های گرافن و نانولوله های کربنی و نقاط کوانتومی کربنی، با پیوند کوالانسی قوی و پایدار هستند [۱۹،۲۰].

ممکن می سازند و با اصلاح فارماکوکینتیک، پایداری، حلالیت، نیم عمر و تجمع در مکان های هدف، شاخص درمانی بهتری از شیمی درمانی دارند [۹،۱۰]. همچنین، استفاده از نانوحامل ها می تواند منجر به پیشرفت های مهمی در بهبود هدف گیری تومور، آزاد سازی کنترل شده، تشخیص و درمان سرطان شوند. استفاده از نانوحامل ها برای انتقال داروهای شیمی درمانی مولکولی کوچک یک روش رایج در درمان بالینی سرطان است [۱۱] و به طور فعال برای تصویر برداری تومور در شرایط in vivo، تولید بیومارکرهای سرطان در حال توسعه هستند که می تواند به طور گسترده در مدیریت بیماری های بدخیم به کار گرفته شود [۱۲]. از آنجا که نانوحامل ها برای رسیدن به هدف درست و در معرض قرار گرفتن صحیح مفید هستند، شاخص درمانی بهتری در مقایسه با درمان مرسوم دارند [۱۰].

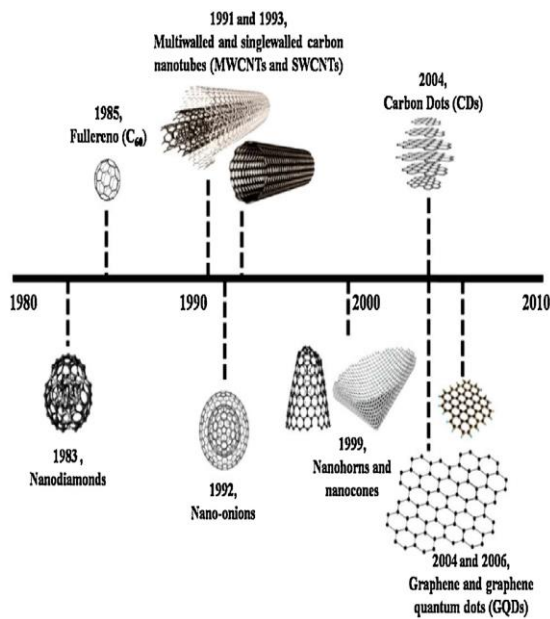
## ۲- نانوساختارهای کربنی

پیشرفت های اخیر در فن آوری نانو زمینه جدیدی را برای پزشکی مدرن فراهم کرده است و منجر به توسعه نانوپزشکی شده است. نانوپزشکی، همانطور که در جدول ۱ آورده شده، دانشی است که به بررسی روش هایی مبتنی بر نانوساختارها برای تشخیص، تصویربرداری و درمان بیماری ها می پردازد [۱۳]. نانومواد که از جمله ابزارهای هوشمند برای انتقال مواد دارویی هستند، در طول چند سال اخیر پتانسیل بالایی در این زمینه از خود نشان داده اند. نانوموادمانند نانوذرات طلا، نانوذرات کربنی، نانوذرات بسیاری و سیلیکا به عنوان ابزارهایی حیاتی در رسانش دارو مورد استفاده قرار دارند [۱۴]. کربن یک عنصر جالب در طبیعت است که تمایل به برقراری پیوند های متفاوت با اتم های متفاوت دارد، و می تواند در پیوند شیمیایی در سه هیبریداسیون  $Sp$ ،  $Sp^2$  و  $Sp^3$  نقش داشته و باعث ویژگی هایی استثنایی و متفاوت شود. به عنوان مثال، هیبریداسیون  $Sp^2$  منجر به تشکیل ساختارهای شش ضلعی قوی مکانیکی همراه با ویژگی الکتریکی استثنایی می شود [۱۵]. کربن در اشکال و نام هایی مانند دوده، ذغال، گرافیت، الماس و انواع نانوذرات کربنی یافت می شود.

جدول ۱ زمینه های نانوفناوری پزشکی

تشخیصی	نانوحسگرها توانایی تشخیص نشانگرهای زیستی (نشانه ای از وضعیت بیماری هستند، که در اغلب سلول های سرطانی بیان بالایی دارند) را با حساسیت بالا دارند.
تصویر برداری	بدلیل دارا بودن ویژگی فلورسانسی امکان ردیابی دارو و تصویر برداری سلولی نیز وجود دارد.
درمانی	نانوذرات لود شده حاوی داروی مورد نظر با آنتی بادی های مورد نظر روی سطح سلول سرطانی کونژوگه شده و موجب رسانش دارو با کارایی بالاتری به سلول های سرطانی می شود، و از طرفی سمیت و عوارض جانبی آن بر روی سلول های سالم کاهش می یابد.

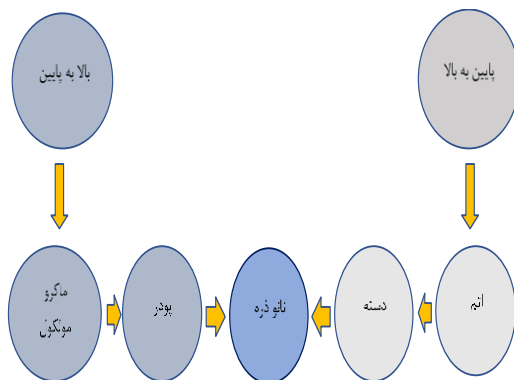
نوری و شیمیایی بالا بسیار مورد توجه است. به عنوان مثال، نقاط کوانتومی کربنی (CQD) و نقاط کوانتومی گرافنی (GQD) به عنوان گروه خاص تری از CDها، نانوذراتی غیرسمی و دارای خاصیت فلورسنت، جایگزین نانوکریستال های نیم رسانا فلزات سنگین به ویژه نانوقطرات مبتنی بر کادمیم مانند CdS، CdSe شدند و جایگاهی ویژه در نانوفناوری پزشکی پیدا کردند [۱۶،۲۵].



شکل ۲ ساختار نانوذرات کربنی متفاوت و زمان کشف آن [۲۶].

### ۲-۲- سنتز نانوذرات کربنی

نانوذرات به روش متفاوتی سنتز می شوند. روش های سنتز نانومواد، همانطور که در شکل ۳ نمایش داده شده است، بیشتر در دو گروه روش های پایین به بالا و بالا به پایین طبقه بندی می شوند.



شکل ۳ فرایند کلی سنتز نانوساختارها

### ۲-۱-۴- نانولوله های کربن

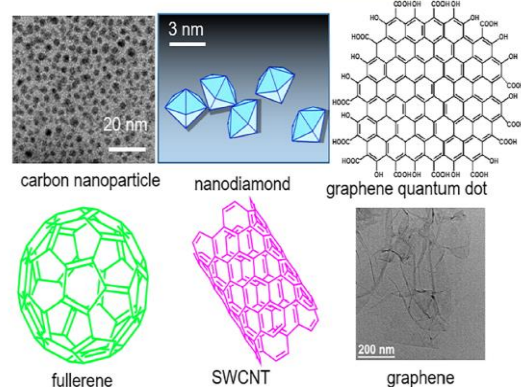
نانولوله های کربنی (CNT)، آلوتروپ های به نسبت جدیدی از اتم های کربن بلند زنجیره هستند و دارای ساختار شبکه شش ضلعی و به شکل لوله هستند. بسته به تعداد لوله های هم مرکز، نانولوله های کربنی در دو دسته تک دیواره (SWCNT)، چند دیواره (MWCNT) طبقه بندی می شوند. به طور متوسط، CNT ها در حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر طول و ۲ تا ۱۵ نانومتر قطر دارند [۱۹]. این نانوساختارها نخستین بار به شکل لوله های نازک و بلند کربنی چند دیواره و بعداً به صورت تک دیواره یافت شدند [۲۱]. نانولوله های کربنی تک دیواره را می توان به صورت یک صفحه گرافن تصور کرد که مانند یک لوله پیچیده شده است. بنابراین، ضخامت دیواره لوله ها در بسیاری از مدل ها برابر با ضخامت صفحه گرافن در نظر گرفته می شود [۲۲].

### ۲-۱-۵- نانوفیبرهای کربن

نانوفیبرهای کربنی یا نانوفیبرهای گرافنی مانند CNT ها به کار می روند، اما به جای ساختار لوله ای و استوانه ای معمولاً به شکل مخروط در می آیند.

### ۲-۱-۶- کربن سیاه

کربن سیاه یک ماده بی شکل تشکیل شده از کربن است که معمولاً به شکل کره هایی با قطر ۲۰ تا ۷۰ نانومتر است. برهمکنش بین این نانوذرات به حدی زیاد است که آن ها را به هم متصل می کند و در ابعادی حدود ۵۰۰ نانومتر کلوخه می شوند [۱۸].



شکل ۱ انواع نانوذرات کربنی فولرن، گرافن، نانولوله های کربنی، نقاط کربنی [۲۳].

### ۲-۱-۷- نقاط کربنی

برای نخستین بار در سال ۲۰۰۴، در طول تصفیه الکتروفورز از نانولوله های کربنی تک دیواره به روش تخلیه قوس الکتریکی [۲۴] نقاط کربنی (Carbon dots: CD) کشف شدند. این عنصر نوظهور کربنی بعدها توانست به ماده ای ارزشمند و با فناوری بالا تبدیل شود که به علت زیست سازگاری، و پایداری

روش پایین به بالا، شامل سنتز نقاط کربنی از پیش ماده های کوچکتر مانند کربوهیدرات و سیترات ها و... می باشد؛ در حالی که روش بالا به پایین ترکیبات کربن بزرگتر برای مثال ورقه های گرافیت و نانولوله های کربنی تجزیه می شوند تا نقاط کربنی را سنتز کنند. از میان تکنیک های متفاوت ساخت نقاط کربنی، مهمترین روش ها به صورت خلاصه در ادامه معرفی شده اند [۲۵].

### ۱-۲-۲ آب گرمایی، حلال گرمایی

واکنش آب گرمایی یا حلال گرمایی، یک واکنش شیمیایی بین مواد اولیه به صورت محلول و درون یک سیستم بسته با نقطه جوش و فشار بالاست. این روش، روشی ارزان، سازگار با محیط زیست و غیر سمی برای تولید نانومواد مبتنی بر کربن است. در روش آب گرمایی، نقاط کربنی با پیش ماده های متنوعی از جمله کیتوزان، گلوزک، سیتریک اسید، دی آمونیم هیدروژن سیترات و پروتئین ها و ... تولید می شوند.

### ۲-۲-۲ مایکروویو

امواج مایکروویو کوتاه ترین امواج گستره طول موج طیف رادیویی در طیف الکترومغناطیسی هستند. در روش سنتز مایکروویو، امکان اصلاح ترکیب، مورفولوژی و ساختار ترکیبی مواد با گرمایش دیفرانسیلی وجود دارد و همچنین، این روش، راهی ارزان و سریع برای تولید نانوذرات کربنی از ترکیبات آلی به حساب می آید.

### ۳-۲-۲ سل-ژل

سل یک محلول کلئیدی از جامدات معلق یک فاز مایع است. ژل نیز یک ماکرومولکول جامد غوطه ور در یک حلال است. سل-ژل به دلیل سادگی، یکی از مطلوب ترین روش های ساخت پایین به بالا است، چون بیشتر نانوذرات را می توان از این روش سنتز کرد. این فرایند شامل یک محلول شیمیایی است که به عنوان پیش ماده یک سیستم یکپارچه از ذرات گسسته عمل می کند. اکسید های فلزی و کلریدها معمولا پیش ماده های مورد استفاده در این فرایند هستند. ماده اولیه در یک مایع با تکان دادن، هم زدن یا سونیکاسیون پخش می شود. سیستم حاصل، شامل یک فاز مایع و یک فاز جامد است. جداسازی فازی برای بازیابی نانوذرات با روش های متفاوت مانند ته نشینی، فیلتراسیون و سانتریفیوژ انجام می شود و رطوبت با خشک کردن بیشتر حذف می شود.

### ۴-۲-۲ رسوب بخار شیمیایی

رسوب بخار شیمیایی، رسوب لایه نازکی از واکنش دهنده های گازی بر روی یک زیر لایه است. رسوب در یک محفظه واکنش از ترکیب مولکول های گازی انجام می شود که با یک بستر گرم در تماس قرار گیرند. این واکنش یک لایه نازک از محصول بر سطح زیرلایه تولید می کند کهخالص سازی شده و مورد استفاده

قرار می گیرد. دمای بستر عامل تاثیر گذار در این روش است. مزایای آن تولید نانوذرات بسیار خالص، یکنواخت، سخت و قوی هستند ولی نیاز به تجهیزات ویژه دارد و محصولات جانبی گازی آن ممکن است بسیار سمی باشند.

### ۵-۲-۲ تجزیه شیمیایی با حرارت (پیرولیز)

پیرولیز فرایندی گرماگیر است که طی آن پیوند های شیمیایی موجود در ترکیب را با حرارت می شکنند و نا، ساختار تشکیل می گردد. دمای ویژه ای که در آن یک عنصر تجزیه می شود دمای تجزیه است. رایج ترین فرایند مورد استفاده در صنایع برای تولید انبوه تر نانوذرات این روش است. مزایای این روش کارآمد، مقرون به صرفه بودن، توزیع یکنواخت سایز و بازدهی بالاست.

### ۶-۲-۲ سوزاندن لیزری

سوزاندن لیزری فرایندی مبتنی بر ترکیب پالس های لیزری در فواصل زمانی خاص با ماده اولیه است که منجر به سنتز نانوذرات نیمه هادی های مورد نظر می شود. این روش با کاهش چشمگیر زمان واکنش، می تواند عواملی که باعث اثرات جانبی حرارتی و مشکلات مربوط به لایه لایه شدگی و ترک های ریز را در سنتز کاهش دهد و موجب بهبود بازده و قابلیت اطمینان نیم رسانای تولید شده شود [۱۷، ۱۸].

### ۳-۲ فتولومینسانس

فتولومینسانس (Photoluminescence: PL)، یکی از اشکال متعدد انتشار نور از طریق تحریک نوری یک ماده است یا به عبارت دیگر، پدیده انتشار یک موج الکترومغناطیسی در گستره نور مرئی، پس از جذب فوتون یا تابش الکترومغناطیسی در هر ماده ای که چنین خاصیتی را داشته باشد. مدت زمان بین جذب و نشر در مواد فلوروسنت شامل دامنه وسیعی از ثانیه، دقیقه یا ساعت، تحت شرایط متفاوت است. این مورد تکنیکی است که برای شناسایی ویژگی الکترونیکی و نوری نیم رساناها و برخی از مولکول ها به کار می رود [۲۷]. جذب نقاط کربنی شامل طیف گسترده ای از UV تا IR و به دلیل دامنه  $\pi$  شان است. ممکن است چندین قله جذبی منسوب به انتقال  $n-\pi^*$  از پیوند های C=O، انتقال  $\pi-\pi^*$  از پیوند های C-C یا دیگر وجود داشته باشد. به طور کلی نقاط کربنی در جذب طول موج های بلند موثرتر هستند و همچنین، گروه های عاملی متفاوت و اصلاح سطح می توانند ویژگی های جذبشان را تغییر دهند. ویژگی PL وابسته به اندازه نقاط کربنی منجر به کشف روش های متنوعی برای سنتز آن نانو ساختار ها شد که قابلیت تنظیم اندازه نانوذره را ممکن می سازد [۲۳]. چند نمونه از آنها در جدول ۲ آورده شده است.

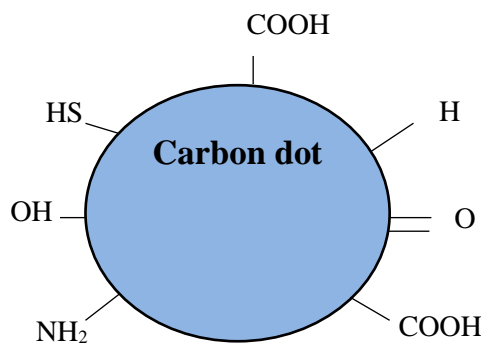
## جدول ۲ مقایسه نمونه‌هایی از روش‌های متفاوت سنتز نقاط کربنی

اندازه	بازده کوانتومی	نشر	جذب	روش سنتز	نوع	رفرنس
۵	۱۴%	۵۴۰	۳۴۰	آب گرمایی	نقاط گرافنی	[۲۱]
۴-۶	۵۴%	۴۵۰	۲۲۵،۳۲۵	آب گرمایی	نقاط کربنی	[۲۲]
۲۰	-	۴۲۵	۳۴۰	مایکروویو	نقاط کربنی	[۲۳]
۵	-	۵۲۰	۳۵۰،۳۰۰	آب گرمایی	نقاط کربنی	[۲۴]
۱۰	۳۴%	-	۳۶۰	پیرولیز	نقاط گرافنی	[۲۵]
۵۰	-	-	۲۶۰	مایکروویو	نقاط کربنی	[۲۶]

آنزیم‌ها، ویتامین‌ها و پروتئین‌ها همچنین، پلی کاتیون‌هایی از جمله پلی اتیلن ایمین شاخه دار (BPEI)، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و پلی اتیلن ایمین می‌شود که برای افزایش حلالیت، تثبیت سطح انرژی، افزایش تابش نوری و بازده کوانتومی نیز مفید خواهد بود [۳۰]. هنگامی که سطح با کاتیون با افزایش شدت نور فلورسنت تغییر می‌کند، ویژگی نقاط کربنی بهینه می‌شود و خاصیت تابش لومینسانس آنها را برای مدت طولانی حفظ می‌کند و اثر سمیت را نیز کاهش می‌دهد. اصلاح سطح نقاط کربنی با مولکول‌های زیستی مانند پروتئین باعث ایجاد تاثیر بر روی ویژگی فلورسنت می‌شود، هرچند که با کنترل شرایط آنکوباسیون می‌توان به شرایط بهینه برای پروتئین مورد مطالعه و نقاط کربنی دست یافت. به عنوان مثال، بررسی اثر برهمکنش آنزیم لیپاز و نقاط کربنی، نشان داد که هرچند این اثر وجود دارد، اما با بهینه سازی شرایط برهمکنش می‌توان فعالیت آنزیم را تا حدود ۹۰ درصد و تابش نقاط کربنی را تا حدود ۸۰ درصد پس از برهمکنش حفظ کرد [۳۱]. همچنین، پروتئین سرم آلبومین گاوی (Bovine serum albumin: BSA) که متعلق به خانواده پروتئین کروی است با نقاط کربنی به دو صورت کولانسی و غیر کولانسی تعامل می‌کند. مطالعه Lazim و همکارانش، نشان می‌دهد که برهمکنش‌های کولانسی از برهمکنش غیر کولانسی پایدارتر است و درک این تعاملات در زمینه تحقیقات زیست پزشکی و مهندسی زیستی و پیشرفته مهم خواهد بود [۱۶].

## ۴-۲- دوپینگ نانوذرات کربنی

دوپ کردن به معنی وارد کردن ذرات خارجی در یک ماده است. این کار برای دست یافتن به خاصیت معین در ماده‌ای که خود آن ویژگی را دارا نیست انجام می‌شود. دوپینگ روشی است که به طور گسترده برای تنظیم ویژگی PL مواد فوتولومینسانس استفاده می‌شود. روش‌های متفاوت دوپینگ با عناصر بسیاری مانند S، P، N و غیره گزارش شده است که ویژگی نقاط کربنی را تنظیم می‌کنند [۲۹].



شکل ۴ ساختار عمومی نانوذرات کربنی همراه با گروه‌های عاملی متفاوت

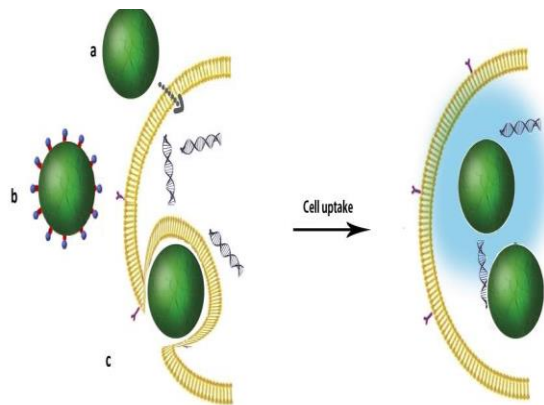
با تغییر اندازه، ساختار ذره و طول موج تحریک از طریق تنظیم عوامل واکنش مانند زمان واکنش، دما و ترکیب نسبت پیش ماده‌ها، طول موج نشر و میدان کوانتومی را می‌توان تنظیم کرد. نقاط کربنی تحریک شده، الکترون گیرنده و الکترون دهنده‌هایی عالی هستند، الکترون برخی یون‌ها نیز می‌تواند تابش نقاط کربنی را مختل و پس جداسازی PL را مجدد ایجاد کند. همچنین، اصلاح سطح که توسط هیبرید گروه‌های عاملی متفاوت با ساختار کربنی ایاد می‌شود، منجر به تشکیل تله‌های انرژی روی سطح نقاط کربنی می‌شود. ثابت شده است که این تله‌های انرژی می‌تواند مکانیسم PL را کنترل کند. اگرچه اندازه بیش از هر چیز می‌تواند طیف PL را تحت تاثیر قرار دهد، ولی اصلاح سطح نیز نقش قابل توجهی در PL نقاط کربنی ایفا می‌کند. بنابراین با مهندسی سطح نقاط کربنی درخشندگی آن‌ها را می‌توان کنترل کرد.

یکی دیگر از ویژگی‌های فوتولومینسانس نقاط کربنی، بازده کوانتومی آنهاست که در واقع به صورت کلی تعداد فوتون‌های ساطع شده نسبت به تعداد فوتون‌های جذب شده تعریف می‌شود. اصلاح سطح و روش سنتز عواملی هستند که می‌توانند به طور قابل توجهی بر افزایش بازده کوانتومی تاثیرگذار باشند. نقاط کربنی با بازده کوانتومی پایین، عملاً نشان دهنده وضعیت سطحی نامناسب آنها است [۱۷، ۲۸].

## ۳-۲-۱- اصلاح سطح

اصلاح سطح یک روش قدرتمند برای تنظیم ویژگی‌های سطحی مواد است که به طور خاص، برای کاربرد‌های زیستی، امری ضروری است. روش‌های زیادی برای اصلاح سطح نقاط کربنی از طریق شیمی سطح یا واکنش، مانند اتصال کولانسی (به علت وجود گروه‌های غنی از اکسیژن)، برهمکنش  $\pi$ - $\pi$  و فناوری سل-ژل وجود دارد [۲۹].

نسبت سطح به حجم بالای نانوذرات موجب برقراری ارتباط با عوامل ارگانیک و زیست مولکول‌های بی‌شماری از جمله داروها،



شکل ۵ تصویر انتقال نانوذرات کربنی به سلول: a به علت اندازه کوچکشان می توانند به سلول نفوذ کنند، b انتقال از طریق گیرنده های سطح سلول، c انتقال از طریق آندوسیتوز [۱۷]

به عنوان مثال، داکسوروبیسین (DOX) دارویی است که به طور گسترده به عنوان داروی ضد تومور استفاده می شود، که با ورود به هسته سلول موجب مهار اسید نوکلئیک و از بین رفتن DNA سلول توموری می شود. افزون بر این، این دارو دارای خاصیت فلورسنت ذاتی است که در ترکیب با نقاط کربنی، می تواند یک سیستم رسانش دارو با نقاط کربنی تشکیل دهد که دارای توانایی انتشار دوگانه است [۳۶]. از سوی دیگر، اسید فولیک (FA) نیز، که از تعداد زیادی کربن تشکیل شده است، یک ماده لازم جهت سنتز اسید های نوکلئیک، آمینو اسید، پانتوتینیک اسید و ماده های مورد نیاز برای هر موجود زنده است که نه تنها در انواع مواد غذایی و مسیر های متابولیک می تواند شرکت کند، بلکه به عنوان یک مولکول راهنما برای مواد دارویی ضد تومور نیز ضروری است. همراه کردن FA با نقاط کربنی منجر به تولید کمپلکسی می شود که مزایای زیادی مانند هزینه کم، پایداری بالای مواد شیمیایی و اندازه کوچک برای نفوذ کامل به سلول های تومور را دارد.

به عنوان مثال، Chen و همکارانش به دلیل محدودیت مدل های تومور مورد استفاده، سلول های تومور پستان را روی یک چیپ میکروفلوئیدیک تشکیل شده از یک لایه آندوتلیال ماتریکس خارج سلولی (extracellular matrix: ECM) و اسفروئید های تومور چند سلولی با اندازه یکنواخت (multicellular tumor spheroids: MCTS) برای بررسی سیستم نانوذرات کربنی مبتنی بر سیستم رسانش دارو مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه، نقاط کربنی عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول (PEG) و اسید فولیک برای لود کردن DOX ساخته شدند و با اتصال به گیرنده های سطح سلول های تومور از طریق آندوسیتوز وارد سلول های توموری شدند. کمپلکس ساخته شده، در pH اسیدی محیط تومور آزاد شده و توانایی خوبی برای تحویل دارو به سلول های سرطانی پستان از خود نشان داد [8]. همچنین Mewada و همکارانش در روشی دیگر از نانوذرات کربنی بسیار فلورسنت برای انتقال هدفمند

دوپینگ N، مورد مطالعه ترین روش برای نشر نقاط کربنی می باشد. که تنها پیوند نیتروژن با کربن می تواند نشر PL و میزان آبدوستی نقاط کربنی را افزایش دهد و حتی منجر با افزایش ضدباکتری در آنها شود [۳۲]. همچنین، دوپینگ های چند عنصری نیز بسیار مورد مطالعه قرار گرفته اند. یک استراتژی دوپینگ N/Mg برای تولید نقاط کربنی با درخشندگی بالا با بازده کوانتومی ۸۳% توسط لیو و همکارانش مطالعه بود. با روش آب گرمایی در یک محلول همگن حاوی اسید سیتریک و  $Mg(OH)_2$  در دمای ۲۰۰ درجه به مدت ۳ ساعت انجام شد. ماده تولید شده با فیلتراسیون، دیالیز و لیوفیلیزاسیون، نقاط کربنی که با Mg آراسته شده را ایجاد کردند. Mg-اسید سیتریک در منبع کربن برای حفظ گروه کربوکسیل استفاده شد که همراه با اصلاح سطح با N توسط اتیلن دی آمین موجب افزایش چشمگیر PL در نقاط کربنی نهایی می شود [۳۳]. همچنین، نقاط کربنی با دوپینگ N، P از طریق تابش مایکروویو در حضور در متیل فرمامید (DMF) و فسفریک اسید سنتز شدند. این نقاط ویژگی PL عالی با فعالیت الکتروکاتالیتیک بالا و تحمل خوب به اثرات متانول در واکنش کاهش اکسیژن در یک محیط بازی به دلیل عامل دار کردن هترو اتم نشان دادند [۳۴].

### ۳- کاربردهای نانوساختارهای کربنی در سرطان

#### ۳-۱- رسانش دارو

به علت ویژگی بیوشیمیایی تومورهای جامد، تحویل دارو به تومور ها به کاری دلهره آور تبدیل شده است. یکی از بهترین راه حل ها برای مقابله با این وضعیت، ساختن کوچکترین نانوذرات ممکن است که می تواند انتقال دارو را به تومورهای جامد انجام دهد [۱۴]. به تازگی، نانوفناوری برای ارائه درمان های جدید سرطان به منظور بهبود کارایی درمان سرطان با به حداقل رساندن تجمع غیراختصاصی در بافت طبیعی و سیستمیک به کار گرفته شده است [۸]. همانطور که قبلا اشاره کردیم ویژگی برجسته نقاط کربنی کاربردهای آن را در بدن زنده تسهیل می کند. گروه های عاملی متنوع مانند OH،  $COOH$ ،  $NH_2$  موجود بر سطح نقاط کربنی امکان حمل داروهای درمانی متفاوت، از طریق تعامل الکترواستاتیک یا پیوند کوالانسی را فراهم می کند. همچنین، سهولت اصلاح سطح، سمیت پایین و مهمتر از همه ویژگی برجسته PL، آن ها را به وسیله نقلیه ای ایده آل برای رسانش دارو تبدیل کرده است. بجز انتقال مولکول های دارو به سلول ها، نقاط کربنی می توانند به عنوان عوامل تصویربرداری زیستی نیز به صورت همزمان عمل کنند. در نتیجه، ترکیب نقاط کربنی با دیگر نانومواد یا مولکول ها می تواند امکان انتقال دارو و ردیابی مولکول های دارویی آزاد شده را نیز فراهم می کند که در شکل ۵ نمایش داده شده است [۳۵].

های حساس به pH معمولا داروهای ضد سرطان را در pH فیزیولوژیک ذخیره می کنند، اما به سرعت این داروها را در نقاط اسیدی آزاد می کنند. این امر تضمین می کند که غلظت داروهای داخل سلولی به اوج خود می رسد [۳۸،۳۹].

- محرک حساس به دما: در این روش، نانوحامل های دارو در واکنش به تغییرات دما، بار خود را آزاد می کنند. به طوری که در یک دمای از پیش تعیین شده، شکل ظاهری، حلالیت یا تعادل هیدروفیلی و هیدروفوبیک نانوحامل ها تغییر کرده و بار خود را آزاد می کنند [۳۸،۳۹]. تحریک توسط دما هم می تواند به دلیل اختلاف دمای بافت تومور نسبت به بافت سالم، به صورت محرک درونی رخ دهد، و هم ممکن است به صورت محرک خارجی و به طور مثال با القای حرارت با تابش امواج مادون قرمز در محدوده رهایش دارو ایجاد شود.

- محرک حساس به اکسیداسیون: گلوتاتیون سولفیدریل (Glutathione sulfhydryl: GSH) یک آنتی اکسیدان بسیار موثر است و غلظت آن در بافت های تومور حداقل ۴ برابر بیشتر از بافت های نرمال است. GSH در یک گروه عاملی با ساختار R-S-S-R، می تواند پیوند های دی سولفیدی نانوحامل ها را کاهش دهد که کاهش پیوند های دی سولفیدی منجر به آزاد شدن داروی کپسوله شده می شود.

- محرک آنزیمی: آنزیم ها، کاتالیزورهایی برای واکنش های بیوشیمیایی تولید شده توسط موجودات زنده هستند و نقش حیاتی در تنظیم عملکرد سلول ایفا می کنند. استراتژی تحریک آنزیمی، از آنزیم بیش از حد بیان شده محیط خارج سلولی محل های تومور استفاده می کنند. این استراتژی برای آزاد سازی داروهای داخل سلولی کاربرد ندارد، زیرا غلظت آنزیم های داخل سلولی در سلول های سرطانی و سالم تقریباً یکسان است. پروتئازها، آنزیمی که پروتئین و پپتید را تجزیه می کند، یک کاندیدای ایده آل برای آزادسازی دارو از لیپوزومها است [۳۸،۳۹].

### ۳-۱-۱-۲- محرک بیرونی

در سیستم های با محرک خارجی پس از تجمع نانوحامل ها در مکان های سرطانی مورد نظر، نانوحامل های دارو توسط یک عامل خارجی مانند میدان مغناطیسی، امواج فراصوت، میدان الکتریکی و تابش تحریک شده و دارو رها می شود که در ادامه تعدادی از آنها معرفی می شود.

- محرک های پاسخگو به میدان مغناطیسی: در این سیستم ها، پس از تزریق، از یک میدان مغناطیسی خارج بدنی برای رسانش نانوحامل های دارویی به محل های تومور استفاده می گردد. نانوذرات پوشیده شده با سیلیکا، بسپار یا نانوکریستال ها، کاندیداهای ایده آلی برای تحریک مغناطیسی هستند. همچنین، نانوحامل های مغناطیسی هنگامی که در یک میدان مغناطیسی نوسانی قرار می گیرند، موجب تولید حرارت شده و این حرارت باعث تغییراتی در ساختار نانوحامل ها و رهایش دارو می شود.

داروی DOX استفاده کردند. پیش از استفاده از DOX سطوح نقاط کربنی با آلبومین سرم گاوی (Bovine serum albumin: BSA) محافظت شد تا آن ها را زیست سازگارتر و قادر به نگهداری مقدار زیادی دارو کند. در این پژوهش نیز از اسید فولیک، به دلیل بیان زیاد در اکثر سلول های سرطانی، به عنوان یک مولکول هدایت کننده استفاده شد [۱۴].

فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor: EGFR) یکی از مهمترین عوامل تنظیم رگزایی است و نقش مهمی در تشخیص تومور دارد و در سرطان پستان مقدار آن به طور چشمگیری نسبت به سلول های نرمال افزایش می یابد. Dong و همکارانش کمپلکسی از نقاط کوانتومی گرافنی پوشیده شده با نانوذرات سیلیکا را طراحی کردند که سطح آن با PEG اصلاح شد که سیستمی برای انتقال دارو بود. این کمپلکس با آنتی بادی های EGFR برای هدفگیری تومور سرطان پستان و داروی DOX بارگذاری شد. در این کمپلکس انتقال دارو، با خاصیت فلورسنتی، نقاط کوانتومی گرافنی در سلول های مثبت VEGF، وقتی آنتی بادی به VEGF سلول های تومور متصل شود، تابش فلورسانس نشان داده می شود [۳۷].

### ۳-۱-۱-۳- محرک انتشار دارو

محرک های انتشار دارو، بسته به منشا خود، به دو دسته اصلی محرک های درونی و بیرونی تقسیم می شوند. اگر از یک سیگنال خارج بدنی برای آزاد کردن دارو از نانوحامل ها، مانند میدان مغناطیسی، امواج فراصوت، میدان الکتریکی، و امواج الکترومغناطیسی، استفاده شود، این فرایند انتشار به عنوان محرک خارجی شناخته می شود. در مقابل، اگر سیگنالی از داخل بدن برای آزاد کردن داروهای ضد سرطان تولید شود، به عنوان یک محرک داخلی شناخته می شود. تغییر pH تبدیل آنزیمی، دمای بافت و واکنش های ردوکس نمونه هایی از محرک درونی هستند.

### ۳-۱-۱-۳- محرک درونی

محرک های درونی که به عنوان محرک های ذاتی هم شناخته می شوند، در نمونه های متفاوت از طریق سطح pH یا دمای داخلی، فعالیت آنزیم و فعالیت ردوکس رخ می دهند، در این بخش معرفی شده اند:

- محرک حساس به pH: طبق اثر واربرگ، تومورهای سرطانی محیط اطراف خود را اسیدی می کنند. اسیدی شدن محیط اطراف موجب بهم خوردن تعادل کلوکز و کاهش غلظت اکسیژن در سلول های مجاور خواهد شد. همچنین سلول های سرطانی بیشتر تمایل دارند تا در محیط اسیدی رشد کرده و ایجاد شوند. از این رو سیستم توزیع داروی حساس به pH که به دلیل تغییر سطح pH از عضوی به عضو دیگر و حتی از بافتی به بافت دیگر تغییر می کند، جالب توجه است. بنابراین، pH به عنوان یک ویژگی فیزیولوژیکی موثر برای انتقال هدفمند دارو به محل تومور در نظر گرفته می شود. نانوحامل

سمیت زیستی پایین، پتانسیل بالایی را برای تصویر برداری فلورسنت زیستی و تصویر برداری زیستی چند وجهی از سلول ها و بافت ها نشان می دهند.

در میان انواع متفاوت سرطان پستان تشخیص داده شده، سرطان پستان سه گانه منفی ( Triple negative breast cancer: TNBC) حدود ۱۰% تا ۱۵% درصد سرطان در میان زنان با میانگین سنی ۵۳ سال را تشکیل می دهد. به علت فقدان گیرنده های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (HER-2)، تشخیص و درمان این نوع از سرطان پستان چالش برانگیز است و متاستاز یکی از مشکلات اساسی TNBC است که این نوع سرطان را مهلک می کند. در این میان، Cu نقش مهمی در رشد تومور و متاستاز آن دارد و در افراد مبتلا به سرطان این یون افزایش چشمگیری پیدا می کند. در نتیجه، توسط یک سنسور حساس، امکان شناسایی افراد مبتلا به این سرطان قابل دسترسی خواهد بود. اگر Cu بالا باشد، یک خاموشی فلورسنت مشاهده می شود که خود باعث افزایش آنزیم Memo که یک آنزیم اساسی در سرطان پستان است می گردد. افزایش این آنزیم نیز به نوبه خود، موجب افزایش اکسیژن فعال می شود. Ghosh و همکارانش یک نوع نقاط کربنی از پوست لیموشیرین سنتز کردند که به آن بسپار های پلی آمیدوآمین متصل کردند، این پیپتید برای هدف قرار دادن اینترگرین مناسب است که در TNBC به نقاط کوانتومی متصل می شود و خاموشی فلورسنت با بازده بالا را نشان می دهد. از آنجا که غلظت یون Cu در TNBC بالاست کمپلکس فوق می تواند یک ابزار امیدوار کننده در تشخیص زود هنگام این سرطان باشد [40].

CD<sub>44</sub> یک گلیکوپروتئین تراغشایی سلول است، که در سرطان پستان و سلول های تومور مهاجم بیش از حد بیان می شود و در تکثیر سلول سرطانی، مهاجرت، تهاجم و رگزایی مرتبط با تومور بدخیم نقشی ایفا می کند. بنابراین CD<sub>44</sub> یک هدف امید بخش در تشخیص و درمان سرطان پستان می باشد. Han و همکارانش نقاط کربنی سنتز شده از FeCl<sub>2</sub>، اسید سیتریک و اتیلن دی آمین را برای سنتز نانوذره هیبرید اکسید آهن-کربن دات پیشنهاد دادند که بازده کوانتومی بالا، پایداری و ویژگی مغناطیسی عالی برای تشخیص و شناسایی سلول های سرطان پستان و پایداری بالاتری نسبت به اکسید آهن خالص را نشان می داد. در این روش، نانوحامل هدفگیری شده پس از چسبیدن به آنتی بادی های منوکلونال CD<sub>44</sub>، و اتصال به گیرنده های سطح سلول های سرطانی از طریق آندوزوم با رنگ فلورسنت، سلول های سرطانی را از سلول های نرمال متمایز کرده و امکان تشخیص و تصویربرداری را فراهم می کند [۵].

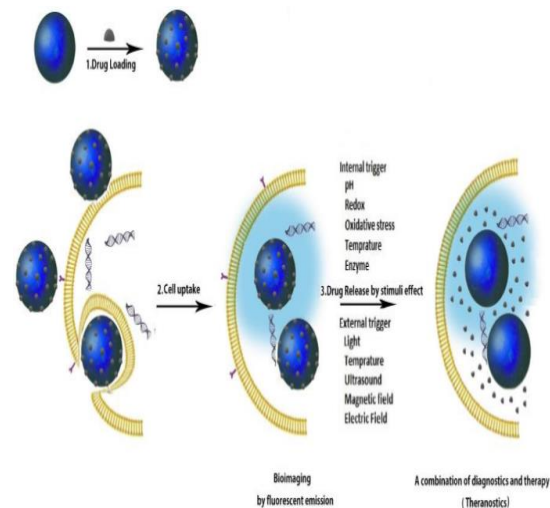
### ۳-۳- فوتوترمال تراپی

درمان فوتوترمال (Photothermal therapy: PTT) که از عوامل جذب کننده امواج الکترومغناطیسی برای از بین بردن سلول های سرطانی استفاده می کند، که در سال های اخیر به

● محرک حساس به تابش امواج الکترومغناطیسی: این محرک با حساس کردن نانوحامل ها به تابش امواج الکترومغناطیسی بدست می آید. تابش امواج الکترومغناطیسی ممکن است در محدوده فرابنفش، مرئی و یا مادون قرمز باشد. نانولوله های کربنی کاندید های خوبی برای محرک پاسخگو به تابش امواج الکترومغناطیسی به خصوص در محدود نزدیک مادون قرمز (NIR) هستند. همچنین، نانوحامل های فلزی نور را جذب می کنند و نور جذب شده را به حرارت تبدیل کرده و سلول های سرطانی را از بین می برند.

● محرک حساس به فراصوت: امواج فراصوت به دلیل ویژگی های غیر تهاجمی، نفوذ عمیق در بدن و تابش غیر یونیزاسیون گزینه های مناسبی جهت آزاد سازی دارو ها از نانوحامل ها هستند.

● محرک پاسخگو به میدان الکتریکی: برعکس سیستم های محرک مطرح شده در موارد فوق، تولید و کنترل میدان الکتریکی آسان است و به تجهیزات بزرگ و تخصصی برای رهایش دارو نیاز ندارد. در این روش بسته به گروه های عاملی و وزن مولکولی دارو، از بسپارهای رسانای متفاوتی مانند پلی پیرول (PPY) به عنوان حامل داروی حساس به محرک الکتریکی استفاده می شود [۳۸،۳۹].



شکل ۶ پاسخ محرک در رسانش دارو [۱۷].

### ۳-۲- تصویر برداری زیستی

تصویربرداری زیستی به عنوان یک روش کارآمد جهت تشخیص زود هنگام سلول های سرطانی، امری ضروری است. نقاط کربنی، به عنوان مواد فلورسنت دارای زیست سازگاری بالا و

مقایسه شد. کمپلکس SWCNT با آنتی بادی اختصاصی HER-2 پس از اتصال به سلول های سرطانی پستان توسط فوتون NIR برای ۳ ساعت تحریک شد. نتایج نشان داد که سلول های که با آنتی بادی غیر اختصاصی انکوبه شدند، بعد از عملیات PTT به دلیل فقدان اتصال نانولوله ها به غشای سلول، زنده مانده و تمام سلول های سرطانی تیمار شده با آنتی بادی اختصاصی تحریک شده با فوتون به طور کامل تخریب شدند. این نتایج نشان می دهد که SWCNT می تواند به عنوان عوامل انتقال زیستی مورد استفاده قرار گیرد و با جذب نوری بالا در NIR قادر به کشتن سلول های سرطانی با حداقل آسیب جانبی است [۴۶].

### ۴-۳- فوتوداینامیک تراپی

بیش از ۱۰۰ سال پیش، محققان مشاهده کردند که ترکیبی از نور و مواد شیمیایی خاص می تواند مرگ سلولی را القا کند. فوتوداینامیک تراپی (Photodynamic therapy: PDT) روش نوین در درمان غیر تهاجمی سرطان است. در این روش به بیمار داروی حساس به نور تزریق می شود. این دارو در بدن بیمار پخش شده و با سلول ها جذب می شود و پس از مدت زمان مشخص از سلول های سالم دفع می شود. در مرحله بعدی، سلول های سرطانی حاوی دارو تحت تابش طول موج مشخصی از امواج الکترومغناطیسی قرار می گیرند تا کمپلکس حاوی دارو با جذب نور فعال شده و گونه های اکسیژن واکنش پذیر (Reactive oxygen species: ROS) تولید کند. اکسیژن فعال سلول های سرطانی را کشته و تومور سرطانی را از بین می برد. [47]. از سوی دیگر، نقاط کوانتومی کربنی ویژگی های منحصر به فردی دارند که می توانند در PDT، با تولید گونه های فعال اکسیژن موجب مرگ سلول های سرطانی شود.

با توجه به اینکه متیلن بلو می تواند از دیواره سلول های سرطانی عبور کند، Smith و همکارانش گرافن کوانتوم دات همراه با متیلن بلو سنتز کردند و از آن در درمان فوتوداینامیک استفاده کردند، که از طریق آپوپتوز و سمیت، سلول های سرطانی پستان را مورد هدف قرار می دهد. ترکیب گرافن کوانتوم دات و متیلن بلو می تواند باعث تولید مقدار بیشتری اکسیژن فعال شده و این کمپلکس وقتی در معرض نور قرار می گیرد برای سلول های گرم مثبت و منفی باکتری سمیت زیادی دارد ولی برای سلول های یوکاریوت سمیت ندارد که نشان دهنده عوارض جانبی کم در بافت های انسانی است [۴۸].

### ۴- نتیجه گیری

سرطان یکی از بیماری های است که علاوه بر زیان های جسمانی، طول و هزینه درمان زیاد می تواند زندگی بیمار را از لحاظ روحی مختل کند و این امر در پیشرفت بیماری عامل مهمی محسوب می شود. در روش های درمان نوین، فناوری نانو و نانوذرات در زمینه تشخیص سریع تر و در مراحل اولیه بیماری از یک سو و درمان بهینه این بیماری، با کمترین آسیب به سایر سلول های سالم بدن بیمار، از سوی دیگر، گزارش های

عنوان یک جایگزین یا مکمل امید بخش برای درمان های سنتی سرطان توجه زیادی به خود جلب کرده است. کنترل زمانی و ارتباط بالینی نور باعث می شود نانوذرات به عنوان انتخابی عالی برای انتشار دارو از طریق محرک های خارجی شناخته شوند. بدلیل جذب زیاد نور توسط هموگلوبین، میوگلوبین و ملانین در گستره UV و نزدیک UV، این طول موج ها به عنوان محرک خارجی مناسب نیستند. با این حال پرتو نزدیک مادون قرمز می تواند به طور ایمن در بافت های عمیق بدون ایجاد آسیب شیمیایی حساس به نور نفوذ کند و می تواند به طور موثر انرژی جذب شده امواج NIR را به گرما تبدیل کند [۴۱،۴۲]. نانوذرات کربنی به علت پیوند های شیمیایی ذاتی آروماتیک و  $\pi$  مزدوج، دارای قابلیت تبدیل فوتوگرما می هستند و به عنوان یک حامل ایده آل در این زمینه ظاهر شده اند. به طور معمول، در PTT از جذب کننده نوری که مستقیماً به تومور تزریق می شود، جهت کاهش تهاجم استفاده می شود [۴]. نانولوله های کربنی در سال ۱۹۹۱ توسط لیجیما کشف شد و به علت ویژگی مکانیکی، الکتریکی و حرارتی از جایگاه ویژه ای در فناوری های جدید بخصوص در پزشکی و زیست فناوری پیدا کردند [۴۴،۴۳]. نانولوله های کربنی تک دیواره، به عنوان جذب کننده نور و حامل دارو برای در درمان و شناسایی تومورها مورد بررسی قرار گرفتند [۴۵]. نانولوله های کربنی تک دیواره عامل دار شده با کیتوزان گلیکه شده می تواند ویژگی و اثر بخشی درمان را در پرتودرمانی با لیزر افزایش دهد. همچنین، این درمان می تواند فرایند سرکوب مهارکننده های کنترلی سلول-های T را تقویت کند. درمان ترکیبی لیزر با نانولوله های کربنی عامل دار شده جذب و انتقال آنتی ژن تومور را افزایش می دهد و همچنین برای از بین بردن سلول های تومور در محل درمان و سلول های توموری متاستاتیک در محل های دور مفید است [4]. قابلیت کنترل و ارتباط بالینی فوتون، نقاط کربنی را به یک انتخاب عالی برای رهاسازی دارو از طریق محرک خارجی تبدیل کرده است. همچنین، از نقاط کربنی حساس به نور، ساخته شده از سیتریک اسید، PEG و اوره، برای تخریب سلول های سرطان پستان (MCF-7) استفاده شده که با آزاد سازی دارو و درمان فوتوترمال از طریق تحریک دو فوتون از راه دور عمل می کند. مکانیسم انتشار داروی DOX به سلول های سرطانی پستان از طریق تحریک دو فوتون NIR انجام شد. با توجه به قابلیت تولید حرارت، آپوپتوز سلول MCF-7 افزایش یافت و قدرت دارو در القای مرگ سلولی افزایش یافت [۴۲]. سنتز ورقه های نانوگرافن اکساید (از عامل دار کردن مولکول های اکسیژن در لایه های گرافن با گروه های فعال عاملی CO-OH با نقاط کوانتومی سولفید مس نشان داد که این کمپلکس با استفاده از روش PTT به طور چشمگیری موجب سمیت سلول و از بین رفتن سلول های سرطانی از طریق نکروز و آپوپتوز می شود که به طور بالقوه در درمان سرطان پستان استفاده می شود [۳]. نانولوله های کربنی تک دیواره متصل شده با آنتی بادی های مونوکلونال اختصاصی HER-2 بر سلول های سرطانی پستان با SWCNT با آنتی بادی های غیر اختصاصی



therapeutic evaluation of drug delivery systems,” *Anal. Chim. Acta*, 1036, 97–106, (2018).

[9] H. Wang *et al.*, “Update on Nanoparticle-Based Drug Delivery System for Anti-inflammatory Treatment,” *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 9, no. February, 1–9, (2021).

[10] M. Afzal *et al.*, “Nanomedicine in treatment of breast cancer – A challenge to conventional therapy,” *Semin. Cancer Biol.*, 69, 279–292, (2021).

[11] Y. Sun, X. Ma, and H. Hu, “Application of nano-drug delivery system based on cascade technology in cancer treatment,” *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 11–20, (2021).

[12] M. V. Yezhelyev, X. Gao, Y. Xing, A. Al-Hajj, S. Nie, and R. M. O’Regan, “Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer,” *Lancet Oncol.*, 7, 657–667, (2006).

[13] M. Gisbert-Garzarán *et al.*, “Engineered pH-Responsive Mesoporous Carbon Nanoparticles for Drug Delivery,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 14946–14957, (2020).

[14] A. Mewada, S. Pandey, M. Thakur, D. Jadhav, and M. Sharon, “Swarming carbon dots for folic acid mediated delivery of doxorubicin and biological imaging,” *J. Mater. Chem. B*, 2, 6, 698–705, (2014).

[15] M. Rahmandoust and A. Ochsner, “Young’s modulus variation of carbon nanotubes due to defects associated with atomic reconstruction of random vacancies,” *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 12, 2281–2286, (2015).

[16] R. S. A. Sonthanasamy, N. M. N. Sulaiman, L. L. Tan, and A. M. Lazim, “Comprehensive spectroscopic studies of synergism between Gadong starch based carbon dots and bovine serum albumin,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 218, pp. 85–96, 2019.

[17] H. Behboudi *et al.*, “Carbon quantum dots in nanobiotechnology,” *Adv. Struct. Mater.*, 104, 145–179, (2019).

[18] A. M. Ealias and M. P. Saravanakumar, “A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application,” *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, 263, 3, (2017).

[19] S. K. Debnath and R. Srivastava, “Drug Delivery With Carbon-Based Nanomaterials as Versatile Nanocarriers: Progress and Prospects,”

امید بخشی ارائه دادند. نانوذرات کربنی به دلیل ویژگی منحصر به فرد فیزیکی، شیمیایی و فتوشیمیایی، در بسیاری از کاربردهای مرتبط زیستی به کار گرفته شده اند. سمیت کم و زیست سازگاری بالا، آن ها را برای تحقیقات بالینی مناسب می سازد. بنابراین نقاط کربنی می توانند با نقاط کوانتومی فلزی در کاربردهای پزشکی رقابت کنند. افزون بر، مزایای استفاده از نانوذرات کربنی در کاربرد های زیست پزشکی متفاوت مانند رسانش دارو، تمرکز بر استفاده از آن ها با توجه به پتانسیل نورتابی بالا می توانند در تصویر برداری نوری از انواع متفاوت تومور نیز بسیار موثر باشد.

#### ۵. منابع

[1] T. Kong, L. Hao, Y. Wei, X. Cai, and B. Zhu, “Doxorubicin conjugated carbon dots as a drug delivery system for human breast cancer therapy,” *Cell Prolif.*, 51, 5, 1–9, (2018).

[2] Y. Zheng, Z. Li, H. Chen, and Y. Gao, *Nanoparticle-based drug delivery systems for controllable photodynamic cancer therapy*, vol. 144. (2020).

[3] L. Wang and J. Yan, “Superficial synthesis of photoactive copper sulfide quantum dots loaded nano-graphene oxide sheets combined with near infrared (NIR) laser for enhanced photothermal therapy on breast cancer in nursing care management,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 192, 68–73, (2019).

[4] Y. Li *et al.*, “Phototherapy using immunologically modified carbon nanotubes to potentiate checkpoint blockade for metastatic breast cancer,” *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, 18, 44–53, (2019).

[5] C. Han *et al.*, “Multifunctional iron oxide-carbon hybrid nanoparticles for targeted fluorescent/MR dual-modal imaging and detection of breast cancer cells,” *Anal. Chim. Acta*, 1067, 115–128, (2019).

[6] S. rong Ji *et al.*, “Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy,” *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, 1806, 1, 29–35, (2010).

[7] M. Rahmandoust and A. Öchsner, “Influence of structural imperfections and doping on the mechanical properties of Single-Walled Carbon Nanotubes,” *J. Nano Res.*, 6, 185–196, (2009).

[8] Y. Chen, D. Gao, Y. Wang, S. Lin, and Y. Jiang, “A novel 3D breast-cancer-on-chip platform for

- Mirzajani, A. Azadkhan, and S. Mohammad, "Optimization of the interaction of graphene quantum dots with lipase for biological applications," no. January, pp. 1–13, 2020.
- [32] H. Koulivand, A. Shahbazi, V. Vatanpour, and M. Rahmandoust, "Novel antifouling and antibacterial polyethersulfone membrane prepared by embedding nitrogen-doped carbon dots for efficient salt and dye rejection," *Mater. Sci. Eng. C*, 111, (2020).
- [33] F. Li, C. Liu, J. Yang, Z. Wang, W. Liu, and F. Tian, "Mg / N double doping strategy to fabricate extremely high luminescent carbon dots for bioimaging," *RSC Adv.*, 3201–3205, (2014).
- [34] K. S. Prasad, R. Pallela, D. Kim, and Y. Shim, "Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Metal-Free Nitrogen and Phosphorus Dual-Doped Nanocarbon for Electrocatalysis and Cell Imaging," 557–564, (2013).
- [35] A. Zhao, Z. Chen, X. Qu, C. Zhao, and N. Gao, "Recent advances in bioapplications of C-dots," *Carbon N. Y.*, 85, 309–327, (2014).
- [36] D. Radenkovic, H. Kobayashi, E. Ramsey-Semmelweis, and A. M. Seifalian, "Quantum dot nanoparticle for optimization of breast cancer diagnostics and therapy in a clinical setting," *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, 12, 1581–1592, (2016).
- [37] J. Dong, X. Yao, S. Sun, Y. Zhong, C. Qian, and D. Yang, "In vivo targeting of breast cancer with a vasculature-specific GQDs/hMSN nanoplatfrom," *RSC Adv.*, vol. 9, 11576–11584, (2019).
- [38] M. B. and H. M. N. I. Ali reza, Tahir Rasheed, Faran Nabeel, Uzma Hayat, "Endogenous and Exogenous Stimuli-Responsive Drug Delivery Systems for Programmed Site-Specific Release," *molecules*, 12,1–21, (2019).
- [39] S. Hossen, M. K. Hossain, M. K. Basher, M. N. H. Mia, M. T. Rahman, and M. J. Uddin, "Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies : A review," *J. Adv. Res.*, 15, 1–18, (2019).
- [40] S. Ghosh, K. Ghosal, S. A. Mohammad, and K. Sarkar, "Dendrimer functionalized carbon quantum dot for selective detection of breast cancer and gene therapy," *Chem. Eng. J.*, vol. 373, 468–484, (2019).
- Front. Nanotechnol.*, vol. 3, no. April, 1–22, (2021).
- [20] M. Rahmandoust, "Computational evaluation of the mechanical properties of synthesized graphene quantum dots under consideration of defects," *Carbon Lett.*, (2020).
- [21] S. Mavalizadeh, M. Rahmandoust, and A. Öchsner, "Numerical investigation of the overall stiffness of carbon nanotubebased composite materials," *J. Nano Res.*, 13,13–23, (2011).
- [22] A. Awadallah-f and S. Al-muhtaseb, "Carbon Nanoparticles-Decorated Carbon Nanotubes," *Sci. Rep.*, 002, 1–7, (2020).
- [23] H. Ali, S. Ghosh, and N. R. Jana, "Fluorescent carbon dots as intracellular imaging probes," *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, 12, 1–15, (2020).
- [24] A. M. Lazim, R. S. A. Sonthanasamy, and T. L. Ling, "Binding study of carbon dots to bovine serum albumin," *AIP Conf. Proc.*, 2111, (2019).
- [25] R. Kandra and S. Bajpai, "Synthesis, mechanical properties of fluorescent carbon dots loaded nanocomposites chitosan film for wound healing and drug delivery," *Arab. J. Chem.*, 13, 4882–4894, (2020).
- [26] P. Namdari, B. Negahdari, and A. Eatemadi, "Synthesis, properties and biomedical applications of carbon-based quantum dots: An updated review," *Biomed. Pharmacother.*, 87, 209–222, (2017).
- [27] X. A. and X. Y. jun Gong, "A novel rapid and green synthesis of hily luminescence carbon dots with good biocompatibility for cell imaging," 12, 35–40, (2008).
- [28] Z. Bagheri *et al.*, "New insight into the concept of carbonization degree in synthesis of carbon dots to achieve facile smartphone based sensing platform," *Sci. Rep.*, 7, 11013, 1–11, (2017).
- [29] Y. Wang and A. Hu, "Carbon quantum dots : synthesis , properties and applications," *J. Mater. Chem. C Mater. Opt. Electron. devices*, 2, 6921–6939, (2014).
- [30] H. Koulivand, A. Shahbazi, V. Vatanpour, and M. Rahmandoust, "Development of carbon dot-modified polyethersulfone membranes for enhancement of nanofiltration, permeation and antifouling performance," *Sep. Purif. Technol.*, 230, 12–18, (2020).
- [31] A. Mohammadi, M. Rahmandoust, F.



- [41] K. Yang, H. Xu, L. Cheng, C. Sun, J. Wang, and Z. Liu, "In Vitro and In Vivo Near-Infrared Photothermal Therapy of Cancer Using Polypyrrole Organic Nanoparticles," 1-7, (2012).
- [42] S. M. Ardekani, A. Dehghani, M. Hassan, M. Kianinia, I. Aharonovich, and V. G. Gomes, "Two-photon excitation triggers combined chemophotothermal therapy via doped carbon nanohybrid dots for effective breast cancer treatment," *Chem. Eng. J.*, 330, 651-662, (2017).
- [43] M. Rahmandoust and A. Öchsner, "Buckling behaviour and natural frequency of zigzag and armchair single-walled carbon nanotubes," *J. Nano Res.*, 16, 53-160, (2011).
- [44] I. Eslami Afrooz, A. Öchsner, and M. Rahmandoust, "Effects of the carbon nanotube distribution on the macroscopic stiffness of composite materials," *Comput. Mater. Sci.*, 51, 422-429, (2012).
- [45] M. Rahmandoust and A. Öchsner, "On Finite Element Modeling of Single- and Multi-Walled Carbon Nanotubes Delivered by Ingenta to : a single and," *Nanosci. Nanotechnol.*, 12, 8129-8136, (2017).
- [46] E. Wickstrom and B. Panchapakesan, "Integrated molecular targeting of IGF1R and HER2 surface receptors and destruction of breast cancer cells using single wall carbon nanotubes," *Nanotechnology*, 12, 2015-2020, (2007).
- [47] D. F. and R. K. J. Dennis E.J.G.J. Dolmanse, "Photodynamic therapy for cancer," *Nat. Rev. Cancer*, 3, 375-380, (2003).
- [48] J. D. Monroe, E. Belekov, A. O. Er, and M. E. Smith, *Anti-cancer photodynamic therapy properties of sulphur-doped graphene quantum dot and methylene blue preparations in MCF-7 breast cancer cell culture.* (2019).



## Application of carbon nanostructures in the diagnosis and treatment of breast cancer

M.Yazdani, M. Rahmandoust\*

Shahid beheshti University

The biological application of nanoparticles is a rapidly evolving field of nanotechnology that opens up new possibilities in the diagnosis and treatment of human cancers. Carbon nanoparticles are an emerging member of the carbon nanomaterial family, also known as carbon quantum dots, graphene quantum dots, and carbon nanoparticles. These nanostructures, discovered by chance, are now widely used in living cell imaging, bioengineering and targeted drug delivery, and other biomedical applications due to their non-toxic nature, environmental compatibility, and high optical stability.

**Keywords:** Nanotechnology, carbon nanoparticles, targeted drug delivery, breast cancer