



مهندسی سطح نانوذرات اکسید آهن برای کاربردهای پزشکی

الهه اسماعیلی^۱، منوچهر وثوقی^۲

۱. دانشگاه صنعتی شریف، پژوهشکده علوم و فناوری نانو

۲. دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی شیمی و نفت

چکیده

نانوذرات اکسید آهن سوپراپارامغناطیس (SPION) با شیمی سطح مناسب، به‌طور گسترده‌ای برای کاربردهای in-vivo مثل افزایش کنتراست در تصاویر رزونانس مغناطیسی هسته (MRI)، ترمیم بافت، هایپرترمیا، رهایش دارو و ... استفاده شده‌اند. برای کاربردهای زیست‌پزشکی، نانوذرات باید دارای مقادیر مغناطش بالا و سایزهای کوچکتر از 100 nm و توزیع اندازه‌ی باریک باشند؛ بطوریکه خواص شیمیایی و فیزیکی یکنواختی داشته باشند. به‌علاوه برای این قبیل کاربردها ذرات مغناطیسی باید پوشش سطحی مناسبی داشته باشند که نه تنها عدم سمیت و زیست‌سازگاری آنها را تضمین کند؛ بلکه رهایش هدفمند دارو و استقرار هسته در ناحیه خاص را حتمی سازد. نوع پوشش سطحی و آرایش هندسی متعاقب آنها، نه تنها سایز نهایی ذره را تعیین می‌کند؛ بلکه نقش مهمی در بیوسیتیک و توزیع بیوبی نانوذرات در بدن دارد. نوع پوشش سطحی وابسته به نوع کاربرد، انتخاب می‌شود. نانوذرات مغناطیسی می‌توانند به دارو، پروتئین، آنزیم، آنتی‌بادی، یا نوکلئوتید متصل شده و با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی، به‌سوی بافت یا تومور هدایت شوند یا می‌توانند در یک میدان مغناطیسی متناوب، در فرایند هایپرترمیا برای تولید گرما به‌کار روند. در این مقاله اصلاح سطح نانوذرات اکسید آهن و استفاده از آنها برای کاربردهای زیست‌پزشکی مورد بررسی قرار گرفته شده است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، اکسید آهن، سوپراپارامغناطیس، پوشش سطحی، کاربردهای زیستی

E_esmaeili@mehr.sharif.ir

۱- مقدمه

چندین فرمولاسیون SPION برای استفاده‌ی درمانی به تصویب رسیده است؛ مثل Ferridex I.V. برای تصویربرداری از کبد و طحال، ferumoxytol برای درمان تعویض آهن، و Combindex برای تصویربرداری گسترش میکروپ و بیماری در غده لنفاوی. اندازه‌ی کوچک SPIONs اندازه‌ی کوچک SPION درمانی نهایی را تضمین می‌کند که در نتیجه، هدایت آنها در بافت، اندوسیتوز و انتقال درون سلول سرطانی را آسان می‌کند [۲].

یک هسته SPION با یک پوشش زیست‌سازگار پوشیده می‌شود که اجتماع وظایف مختلف درون یک ذره را مجاز می‌کند. نسبت سطح به حجم زیاد، ظرفیت بالای بارگذاری دارو، اتصال لیگاندهای هدفمند برای رهایش دارو به تومورهای خاص و نفوذ مولکول‌ها در غشا برای تبادل درون‌سلولی را فراهم می‌کند. به وسیله‌ی اتصال یک بیومولکول حساس به هدف روی سطح SPION، تولید مجموعه‌ای از درمان‌های جدید و اختصاصی امکان‌پذیر است که می‌تواند برای درمان بیماری‌های مختلف استفاده شود. با پوشش سطحی مناسب، این نانوذرات مغناطیسی در حلال‌های مناسب حل شده و تشکیل سوسپانسیون‌های همگنی به نام فروسیال می‌دهند. چنین سوسپانسیون می‌تواند با میدان مغناطیسی خارجی برهمکنش داده و عملکرد MRI برای کاربردهای تشخیصی و همچنین درمان سرطان به کمک میدان مغناطیسی AC را بهبود بخشند. نانوذرات سوپراپارامغناطیس براساس خواص فیزیکی، شیمیایی، حرارتی و مکانیکی خود در کاربردهای درمانی مثل سلول درمانی (مانند بر چسب سلولی و هدفگیری سلولی)، ترمیم بافت، رهایش دارو، هایپرترمیا و پتانسیل قابل‌توجهی دارند. یکی از کاربردهای قابل‌توجه، ژن‌درمانی است. استعمال بسیاری از داروهای بیولوژیکی موجود مثل siRNA و پلاسمید DNA به وسیله ناتوانی عبور عوامل درمانی به داخل سلول هدف بدون تخریب اولیه به وسیله نوکلئاز محدود شده است. حامل‌های نانوذرات می‌توانند برای انتقال و رهایش این ژن‌ها در محل مناسب برای کاربرد درمانی موردنظر استفاده شوند. به‌علاوه هسته سوپراپارامغناطیس می‌تواند برای درمان از طریق هایپرترمیا استفاده شود.

معمولاً سرطان با روش‌هایی مثل تابش، شیمی‌درمانی و عمل‌جراحی درمان می‌شود. در هرکدام از این روش‌ها، احتمال از بین رفتن سلول‌ها و بافت‌های سالم نیز وجود دارد. با ظهور و رشد سریع نانو تکنولوژی، نانومواد فرصت جدیدی را فراهم کردند که عوامل بیولوژیکی و داروها به‌گونه‌ای انتقال یابند که ضریب درمان به‌وسیله‌ی انتقال عامل‌درمانی به محل هدف و کاهش صدمه به بافت سالم افزایش یابد. در بین نانومواد بسیاری که برای تشخیص و درمان سرطان مطالعه شده است؛ نانوذرات اکسید آهن سوپراپارامغناطیس (SPIONs) یکی از موارد قابل‌توجه می‌باشد. در دهه اخیر تحقیقات فراوانی در حوزه‌ی ذرات مغناطیسی نانومقیاس اکسید آهن (غالباً مکعبیت -

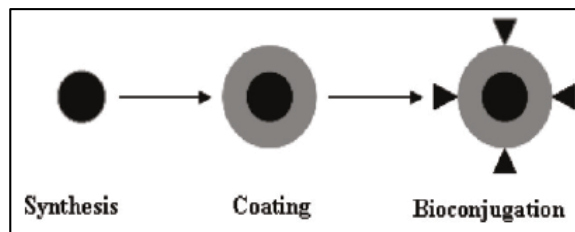
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و مکعبیت Fe_3O_4 با اندازه 20-5 nm) انجام شده است که از میان آنها مکعبیت به دلیل خواص زیست‌سازگاری مورد توجه فراوان است. مکعبیت ساختار اسپینل معکوس مکعبی دارد که اتم‌های اکسیژن تشکیل ساختار FCC داده و کاتیون‌های آهن حفرات هشت‌وجهی و چهاروجهی را اشغال می‌کنند. الکترون‌ها می‌توانند بین یون‌های Fe^{2+} و Fe^{3+} در سایت‌های اکتاهدرال در دمای اتاق مبادله شوند که باعث بروز خواص شبه فلزی این ماده می‌شود. نانوذرات مغناطیسی به‌عنوان عامل کنتراست در تصویربرداری رزونانس‌مغناطیسی هسته (MRI) برای تشخیص بیماری و نظارت بر درمان و همچنین حامل دارو در درمان سرطان کاربرد دارند و در این موارد ذرات سوپراپارامغناطیس مورد توجه خاصی هستند؛ زیرا بعد از حذف میدان مغناطیسی، خاصیت مغناطیسی خود را حفظ نمی‌کنند. میزان تأثیر ذرات وابسته به عواملی مانند مغناطش‌پذیری بالا، ذرات تک سایز با اندازه 6-15 nm، رفتار سوپراپارامغناطیس، شیمی سطح مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی و ... می‌باشد [۱].

اکسید آهن زیست‌تخریب‌پذیر بوده و آهن حاصل از تخریب SPIONs وارد ذخایر آهن طبیعی بدن مثل هموگلوبین موجود در سلول‌های خونی می‌شود.

برای این اهداف کاربردی، ذرات باید دارای خصوصیتی مثل مغناطش اشباع بالا، زیست‌سازگاری و عامل‌های فعل و انفعالی روی سطح باشند. سطح این نانوذرات باید با موادی مثل پلیمرهای آلی، فلزات معدنی مثل طلا یا اکسیدهای مثل سیلیکا یا آمونیا اصلاح شود که برای عامل‌دار کردن متعاقب با مولکول‌های بیوفعال مناسب باشد.

۲- ملاحظات طراحی

شناسایی مواد و تکنیک‌هایی که بتواند محصولی تولید کند که با شرایط سخت عملکردهای درمانی، تبادل *in-vivo* و نظارت مواجه شود؛ هسته اصلی طراحی عوامل نانودرمانی است. مواد سازنده عوامل نانودرمانی به صورت زیست‌سازگار انتخاب می‌شوند که محصول تخریب آنها، وظیفه‌ی خاصی در بدن داشته باشد. این فرآیند پیچیده‌ای است چرا که این مواد باید با سیستم بیولوژیکی بدن واکنش دهند و دانش کنونی ما در برهمکنش بیوسیستم-مواد، محدودکننده است. تکنیک‌های مورد استفاده برای مونتاژ این مواد در کنار هم، باید یکپارچگی محصول نهایی را در طی انتقال در بدن تا رسیدن به بافت و سلول هدف حفظ کند. اثر متقابل این اجزا می‌تواند عملیات طراحی را پیچیده کند. در اینجا ما ملاحظات اساسی طراحی را در ایجاد SPIONs درمانی بیان می‌کنیم. برای ساخت نانوذرات با کاربردهای زیستی، باید به مراحل زیر توجه داشت (شکل ۱): سنتز هسته مغناطیسی (۲) پوشش دار کردن هسته با مواد مناسب (۳) عامل‌دار کردن سطحی با مواد زیستی (۴).



شکل ۱) مراحل طراحی نانوذرات مغناطیسی برای کاربردهای زیستی.

۲-۱- هسته سوپرپارامغناطیسی

وابسته به نوع پاسخ مواد به میدان مغناطیسی خارجی دسته‌بندی‌های مختلفی مثل فرومغناطیس، پارامغناطیس، دیامغناطیس و ... وجود دارد. خواص مغناطیسی این ذرات به‌وسیله وابستگی القای مغناطیسی B به میدان مغناطیسی H توصیف می‌شود. در بیشتر موارد رابطه خطی $B = \mu H$ وجود دارد که μ نفوذ پذیری مغناطیسی است. در خلأ $\mu = 1$ ، در مواد پارامغناطیس $\mu > 1$ و در مواد دیامغناطیس $\mu < 1$ است.

کوچک کردن ذرات اکسید آهن از حالت توده (ماکرومقیاس) به نانومقیاس، باعث خواص منحصر به فرد فیزیکی می‌شود. هنگامیکه هر ذره دارای یک ناحیه مغناطیسی مجزا است و انرژی گرمایی، برای غلبه بر سد معکوس کردن مغناطش کافی باشد؛ نانوذرات اکسید آهن به حالت سوپرپارامغناطیس تبدیل می‌شوند. یکی از مزیت‌های نانومواد مغناطیسی، خاصیت سوپرپارامغناطیس آنهاست که با حذف میدان مغناطیسی خارجی، نیروی مغناطیسی پسماندی بین ذرات وجود ندارد که امکان پایداری و پخش ذرات را امکان‌پذیر می‌سازد. نانوذرات مغناطیسی در MRI به‌کاربرده می‌شوند که نواحی حاوی SPIONs در بدن در تصاویر MR تیره‌تر به نظر می‌رسند [۴].

همچنین فرایند هایپرترمیا با استفاده از SPIONs و تغییر سریع میدان مغناطیسی قابل انجام است [۵-۶]. گرما به وسیله چرخش سریع ذرات

SPION (حرکات براونی با سهم کمتر) و نوسانات مغناطیسی در شبکه کریستالی SPION (نوسان Neel با سهم بیشتر) تولید می‌شود و سلول حاوی SPIONs تا مرحله مرگ سلولی گرم می‌شود.

نانوذرات مغناطیسی بدست آمده تحت شرایط سنتزی مختلف، خواص مغناطیسی متفاوتی دارند. این تفاوت‌ها به تغییرات بی‌نظمی ساختاری، ایجاد مرزهای آنتی‌فاز یا وجود لایه مرده مغناطیسی روی سطح نانوذرات نسبت داده می‌شود. خواص مغناطیسی هسته سوپرپارامغناطیس به‌وسیله سایز، شکل و غلظت عیوب تأثیر می‌پذیرد؛ بنابراین برای حصول خواص مطلوب تنظیم می‌شوند. لی و همکارانش نشان دادند که در مقایسه با SPIONs خالص، ناخالصی‌های نیکل و کبالت باعث کاهش مغناطش جرمی و ناخالصی منگنز باعث افزایش مغناطش جرمی می‌شود. بنابراین کنترل نوع ناخالصی و غلظت آن در SPION، به‌طور قابل‌توجهی روی خواص مغناطیسی اثرگذار است. ناخالصی منگنز میزان حساسیت برای تشخیص سلول سرطانی را افزایش می‌دهد و در نتیجه تصویربرداری *in vivo* تومورهای کوچک را امکان‌پذیر می‌سازد. به‌علاوه این سیستم‌های کاوشگر بسیار حساس، تصویرسازی بالدرنگ پدیده‌های بیولوژیکی مثل برهمکنش‌های سطح مولکولی و سلولی را امکان‌پذیر می‌سازند [۷]. همچنین شکل SPIONs روی خواص مغناطیسی اثرگذار است. چنانچه وقتی نسبت طول به قطر SPIONs از کروی به میله افزایش می‌یابد؛ کرسیونی به مقدار قابل‌توجهی افزایش می‌یابد؛ که منجر به بهبود کنتراست MRI و اثرات هایپرترمیایی می‌شود. جدول ۱ اثر شکل ذرات آهن روی کرسیونی را نشان می‌دهد [۸].

جدول ۱) اثر شکل ذرات آهن روی کرسیونی [۴].

Aspect ratio (c/a)	H_c [Oe]
1.1	820
1.5	3300
2.0	5200
5.0	9000
10	10100

مقدار مغناطش اشباع مواد نانوساختار کمتر از مواد توده است. معمولاً مقدار مغناطش اشباع در نانوذرات مگنتیت 30-50 emu/g و در مواد توده، 90 emu/g است. کاهش M_s در مواد نانوساختار به دلیل وجود اسپین‌های غیر موازی در سطح، نقص‌ها در سطح نانوذرات، انحناهای سطح بیشتر در ذرات کوچک‌تر و در نتیجه جهت‌گیری کریستالی بی‌نظم می‌باشد. همچنین پوشش‌های مغناطیسی با ضخامت 1-20 nm، لایه غیرمغناطیسی روی سطح تشکیل می‌دهند که باعث کاهش مقادیر M_s می‌شود. کاهش مغناطش به مقدار زیادی به ثابت انرژی ناهمسانگردی مغناطیسی کریستالی K وابسته است. ثابت K کوچک‌تر مقادیر مغناطش نسبی کمتری را نشان می‌دهد. همچنین به دلیل خصوصیات سطحی نانوذرات به‌خصوص به دلیل وجود لایه مرده مغناطیسی با ضخامت ~ 1 nm به‌وسیله اثر محیطی نامتقارن اتم‌های سطحی، کاهش مغناطش مشاهده می‌شود [۱].

ذرات اکسید آهن وابسته به سایز، خواص مغناطیسی مختلفی دارند. ذرات با اندازه کوچک (6-15 nm) دارای رفتار سوپرپارامغناطیس و ذرات با اندازه‌های بزرگتر میکرومتری دارای رفتار فرومغناطیس هستند. نشان داده شده است که رفتار مغناطیسی وابسته به دمای انسداد و در نتیجه اندازه ذرات است [۸]. دمای انسداد، دمای گذار بین فرومغناطیس و سوپرپارامغناطیس است که به‌طور مستقیم به سایز ذرات وابسته است. ذرات با دمای انسداد

سدها شامل سدهای قبل (سد فیزیولوژیکی) و بعد (سدهای سلولی) از رسیدن SPION به سلول سرطانی است.

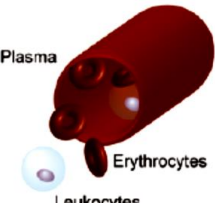
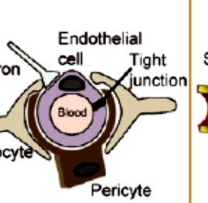
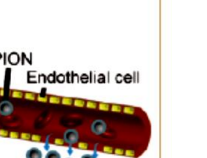
۲-۱-۲- سدهای فیزیولوژیکی

سدهای فیزیولوژیکی شامل خون، کبد، طحال، کلیه‌ها، سد خونی-مغزی و سیستم رگی تومور می‌باشد (شکل ۲). خون سیالی حاوی پروتئین‌های باردار مثل آلبومین، آنزیم‌ها، سلول‌هایی مثل اریتروسیت و لکوسیت و مولکول‌های کوچکی مثل قندها، آمینواسیدها، هورمون‌ها و لیپیدهاست. طراحی نامناسب پوشش SPION می‌تواند پیامدهایی مثل تخریب یا اخراج عامل درمانی و یا ناپایداری آن که باعث تجمع ذرات و انسداد مسیر رگ می‌شود را داشته باشد. پوشش سطحی SPION از جذب سطحی اجزای خون حفاظت می‌کند و پایداری کلوتیدی را بهبود می‌بخشد. پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) یا مواد یون-دو قطبی به این منظور استفاده شده‌اند.

کمتر، رفتار سوپراپارامغناطیس و ذرات با دمای انسداد بیشتر، رفتار فرامغناطیس را نشان داده‌اند. بنابراین باوجود افزایش رفتار سوپراپارامغناطیس با کاهش سایز ذرات، نزول مقدار مغناطش اشباع با کاهش سایز ذرات مشاهده می‌شود. بنابراین SPIONs بزرگتر تنها به دلیل خواص مغناطیسی مطلوب هستند ولی سدهای سلولی و فیزیولوژیکی موجود در بدن، سایز قابل استفاده‌ی آنها را محدود می‌کند.

۲-۲- پوشش SPION

SPIONs درمانی باید از سدهای بیولوژیکی موجود در بدن عبور کنند؛ تا نیمه‌عمر حضور در خون و احتمال رسیدن به سلول هدف افزایش یابد. این مورد می‌تواند به وسیله طراحی پوشش مناسب برای بهبود پایداری SPION در محیط بیولوژیکی حاصل شود. در اینجا، ابتدا انواع سدهایی را که در اثر تزریق درون‌وریدی SPIONs با آنها روبرو می‌شویم و سپس مواد معمول مورد استفاده برای عبور از هریک از این سدها توضیح داده می‌شود. این

	Blood	Liver and Spleen	Kidneys	Blood-brain Barrier	Extravasation
Barrier					
Restrictions	- Highly complex fluid - Enzyme degradation - Immune recognition	Objects larger than 100 nm recognized and removed from circulation	Objects smaller than the 10 nm pores of the glomerulus are filtered out of the blood	Tight junctions between endothelial cells in the brain prevent passive access	Gaps between endothelial cells restrict material escape from the blood
Strategies	- PEGylation - Zwitterionic polymers - Encapsulation of drug or biotherapeutic	Hydrodynamic size less than 100 nm	Hydrodynamic size greater than 10 nm	- Osmotically shrink endothelial cells to open junctions - Active transport across vasculature	- Enhanced permeability and retention effect - Hydrodynamic size 30 - 100 nm

شکل ۲) سدهای فیزیولوژیکی بدن [۲].

شدت محدود می‌کنند. استراتژی‌های مختلفی برای دستیابی به بافت مغزی از میان BBB رشد یافته است. نفوذپذیری رگی BBB می‌تواند به وسیله مواد رنگ‌گشایی مثل برادیکینین و هیستامین یا محلول هاپروتونیک (دارای کشش یا سفتی عضلانی بیش از اندازه) مانیتول که به صورت اسمزی سلول‌های پوششی را کوچک می‌کنند، زیاد شود [۲]. این روش خطرناک است چون دفاع طبیعی مغز در برابر مولکول‌های مضر موجود در خون از بین می‌رود. SPIONs با اتصال مولکول‌های نفوذپذیر BBB مثل PEG، CLPFFD، (پپتید آمفیفاتیک)، کیتوسان و کلروتوکسین (CTX) از طریق فرآیندهایی مثل ترانسیتوز، جذب یا اندوسیتوز با واسطه‌ی گیرنده به‌صورت فعال به مغز انتقال یافته و روش ایمن‌تری برای دستیابی به سلول‌های مغزی فراهم می‌کنند [۱۰-۱۲]. در این مورد پوشش SPIONs باید به نحوی این مولکول‌ها را جلوه دهد تا اجازه‌ی برهمکنش با گیرنده‌های سلول‌های پوشاننده BBB وجود داشته باشد. جریان غیر فعال تنها در رگ‌های ناپیوسته اتفاق می‌افتد که با اثر نگهداری و نفوذ افزایش یافته (EPR) (خاصیتی است که به موجب آن مولکول‌هایی با سایز خاص تمایل بیشتری به اجتماع در تومور نسبت به بافت سالم دارند) در سلول‌های سرطانی همراه است. رگ‌های خونی منفذدار

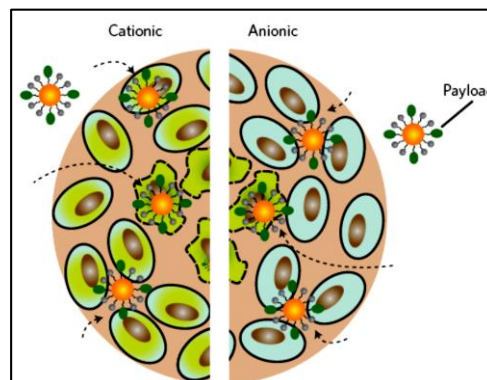
برای جلوگیری از دفع توسط ارگان‌های پاکسازی بدن (مثل کبد، کلیه و طحال) سایز هیدرودینامیک نانوذرات (شامل سایز هسته و پوشش) باید کم باشد. سیستم رتیکولوآندوتلیال (RES) (به بافت‌ها و بافت‌هایی گفته می‌شود که در تمام بدن پخش بوده و علاقه مفرطی به جذب مواد رنگی غیرسمی داشته و خاصیت ریزه‌خواری شدید دارند و شامل سلول‌های موجود در طحال، غدد لنفاوی، سلول‌های کوپفر کبد، سلول‌های درون‌پوش مغز استخوان و ... هستند)، مواد با سایز بزرگتر از 100 nm را از بدن جمع می‌کند. همچنین کلیه‌ها دیواره‌ی نازکی با منافذ تقریباً 10 nm دارند؛ بنابراین مواد بزرگتر از این سایز از خون دفع نمی‌شوند. SPIONs با سایز بین 10-100nm به مقدار کمتری توسط کبد و کلیه جذب شده و بیشترین شانس را برای برهمکنش با سلول‌های هدف دارند [۹].

SPIONs سیار باید از مجرای طبیعی رگ‌های خونی خارج شوند تا به سلول‌های هدف برسند. بسته به نوع بافت هدف، اتصال بین سلول‌های پوشاننده رگ‌های خونی، از نظر اندازه متفاوت است. این مورد به‌خصوص در مورد سد خونی-مغزی (BBB) صدق می‌کند که سلول‌های پوشاننده مغزی اتصالات تنگ‌انگی داشته بطوریکه نفوذ اجزای محلول در آب را به

همراه با فقدان رگ‌های لنفاوی، تجمع SPIONs انتقال‌یافته با اندازه‌ی 30-100 nm را در محل تومور افزایش می‌دهد.

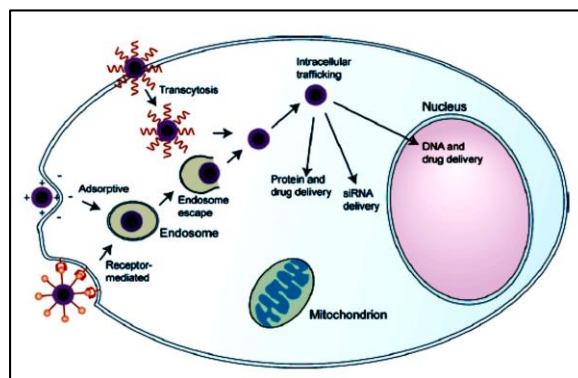
۲-۲-۲- سدهای سلولی

هنگامیکه SPIONs به تومور می‌رسند باید درون تومور پخش شده، توسط سلول تومور جذب و در مکان درون سلولی خود مستقر شوند تا وظیفه‌ی درمانی خود را انجام دهند. اندازه و پوشش سطحی SPION، اثر تعیین‌کننده‌ی روی توزیع و جذب آنها دارد. نانوذرات با سایز هیدرودینامیک بزرگتر از ۶۰nm، نفوذ کمی به درون سلول‌های تومور دارند. به‌علاوه نتایج تجربی و مدل‌های محاسباتی انجام شده با نانوذرات نشان می‌دهد که نانوذرات کاتیونی، جذب سلولی بهتر ولی توزیع کمتری درون تومور دارند. درحالی‌که نانوذرات آنیونی، به‌خوبی درون تومور پخش می‌شوند ولی جذب سلولی ضعیفی دارند (شکل ۳) [۱۳]. پخش بهتر نانوذرات آنیونی و جذب بالای نانوذرات کاتیونی می‌تواند از طریق طراحی پوشش مناسب با هم ترکیب شوند. برای مثال، استراتژی واژگونی بار، نفوذ یک SPION آنیونی به تومور را امکان‌پذیر می‌کند؛ زیرا در pH بسیار پایین محیط تومور، کاتیونی شده و جذب سلولی بالایی را نشان می‌دهد [۱۴-۱۵].



شکل ۳) فرآیند جذب و توزیع نانوذرات کاتیونی و آنیونی در سلول‌های سرطانی [۱۳].

هنگامیکه SPIONs درون تومور پخش می‌شوند؛ سه مرحله مانع برای ورود به درون سلول تومور و انجام وظیفه‌ی درمانی مورد نظر وجود دارد: غشای سلول، اندوزوم/لیزوزوم و تبادل درون‌سلولی. شکل ۴ این موانع سلولی را نشان می‌دهد.



شکل ۴) موانع سلولی موجود برای یک سلول درمانی.

غشای سلولی حاوی دولایه‌ی فسفولیپیدی با بار منفی است که با موادی مثل کلسترول، گلیکولیپید و گلیکوپروتئین‌ها احاطه شده و به عنوان یک سد فیزیکی

عمل می‌کند. پوشش SPION باید مکانیسمی برای جذب آن به سلول، از طریق ترانسیتوز یا اندوسیتوز فراهم کند. ترانسیتوز از میان غشای سلولی، می‌تواند با پوشش غنی از آرژنین حاصل شود. اندوسیتوز می‌تواند به‌واسطه‌ی گیرنده‌های حدواسطی مثل برهمکنش لیگاند-گیرنده، جذب سطحی از طریق برهمکنش‌های ناویژه بین غشای سلولی و SPION یا فاز سیال در جایی که جذب توده‌ی حل‌شونده‌ها اتفاق می‌افتد؛ انجام شود. ترانسیتوز دستیابی مستقیم به سیتوپلاسم سلول را امکان‌پذیر می‌کند، ولی در اندوسیتوز ذره درون کیسه‌ی اندوزوم قرار گرفته و جذب می‌شود؛ سپس pH برای فعالسازی آنزیم‌های تخریبی کم می‌شود.

سرانجام وقتی که SPION درون سیتوپلاسم سلول رها می‌شود، باید به محل مخصوص خود در سلول انتقال یابد تا وظیفه‌ی خود را انجام دهد؛ به‌عنوان مثال DNA درون هسته است تا رونویسی به mRNA را انجام دهد، siRNA خارج از هسته روی mRNA انجام وظیفه می‌کند؛ بنابراین دخول به هسته لازم نیست، داروهای کوچک مولکولی، اهداف درمانی درون‌سلولی مختلفی دارند و باید به آن مکان‌ها انتقال یابند. همچنین پروتئین‌های درمانی، سایت‌های مختلف عملکردی دارند؛ بنابراین انتقال درون‌سلولی مناسبی باید اعمال شود.

۲-۲-۳- اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی برای کاربردهای زیست پزشکی و اثر آن روی پایداری و مغناطش

در فرآیند تهیه و ذخیره نانوذرات به شکل کلئیدی، پایداری کلئید، از اهمیت فراوانی برخوردار است. فروسیال‌ها، سوسپانسیون‌های کلئیدی از ذرات مغناطیسی (Fe₃O₄ یا Fe₂O₃) هستند که سیالات مغناطش‌پذیری را تشکیل می‌دهند که در اغلب میدان‌های مغناطیسی شدید، به‌صورت مایع باقی مانده و کاربردهای بسیاری دارند. این سیالات مغناطیسی، در نتیجه نوع ترکیب خود دارای خواص قابل‌توجه سیالات و همچنین دارای قابلیت برهمکنش با میدان مغناطیسی می‌باشند.

درغیاب پوشش سطحی، ذرات اکسید آهن مغناطیسی، دارای سطوح آب‌گریز با نسبت سطح به حجم بالا هستند. این ذرات به وسیله نیروی واندروالس و مغناطیسی به‌سوی هم جذب می‌شوند. بنابراین برای پایداری مؤثر نانوذرات اکسید آهن، پوشش‌دار کردن سطح این ذرات مطلوب است.

۲-۳-۱- اصلاح سطح با سورفاکتانت‌ها و پایدار کننده‌های پلیمری

به‌طورکلی دافعه الکتروستاتیک یا دافعه فضایی برای پخش ذرات و پایدارسازی کلئیدها به کار می‌رود. پلیمرها یا سورفاکتانت‌ها برای اثرناپذیرسازی سطح نانوذرات در هنگام سنتز یا بعد از آن به‌کار می‌روند تا از آگلومره‌شدن ذرات جلوگیری کنند. به‌طورکلی سورفاکتانت‌ها یا پلیمرها می‌توانند به‌طور شیمیایی یا فیزیکی جذب نانوذرات مغناطیسی شوند که نیروهای دافعه‌ای (عمدتاً دافعه فضایی) ایجاد می‌کنند که در نهایت توازن بین این نیروهای دافعه و نیروهای جاذبه مغناطیسی و واندروالسی ایجاد می‌شود. بنابراین با این دافعه فضایی، ذرات مغناطیسی در حالت تعلیق پایدار می‌شوند.

پوشش‌های پلیمری به دو دسته سنتزی و طبیعی تقسیم می‌شوند. پلیمرهایی مثل پلی‌وینیل‌پیرولیدین (PVP)، پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG)، پلی‌وینیل‌الکل (PVA) و غیره سنتزی هستند و پلیمرهایی مثل ژلاتین، دکستران و کیتوسان، پلیمرهای طبیعی می‌باشند. پوشش‌های پلیمری روی سطح نانوذرات مغناطیسی دارای کاربردهای بسیاری می‌باشد. این پوشش‌ها از انعقاد ذرات جلوگیری کرده و منجر به ذرات تک‌پاش می‌شود.



معایب این پوشش‌ها می‌توان به ناپایداری سیلیکا تحت شرایط بازی و همچنین منافذ موجود در سیلیکا که باعث نفوذ اکسیژن و دیگر گونه‌ها از میان آنها می‌شود، اشاره کرد.

۳-۲- هدفگیری تومور

مولکول‌های بیولوژیکی مختلف مثل آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌ها، لیگاندهای هدفمند و غیره ممکن است با پیوندهای شیمیایی استری یا آمیدی به سطوح پلیمری روی نانوذرات متصل شوند تا ذرات هدفمند را تشکیل دهند. هدفگیری تومور به معنی تجمع گزینش‌پذیر و جذب عامل درمانی در تومور است. هدفگیری سلول‌های تومور به‌طور غیرفعال از طریق اثر EPR و به طور فعال از طریق استفاده از عوامل هدف، قابل‌حصول است. درحالیکه هدفگیری تومور غیرفعال، به‌طور قابل‌توجهی جذب عوامل درمانی نانومقیاس را افزایش می‌دهد؛ هدفگیری فعال، هم جذب و هم توزیع بهتر در تومور را امکان‌پذیر می‌سازد. بهبود توزیع ذرات مزایای بسیاری برای تصویربرداری و رهایش دارو دارد؛ ازجمله اینکه مرزهای تومور بهتر تعیین شده و عامل درمانی انتقال یافته بخش بزرگتری از سلول‌های تومور را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. عموماً یک SPION هدفمند با اتصال لیگاندی که تنها گیرنده‌های خاصی را روی سلول‌های سرطانی تشخیص می‌دهد، تهیه می‌شود. از طریق اتصال مولکول‌هایی مثل گلوکز یا فولیک‌اسید، عملکرد متابولیکی افزایش‌یافته‌ی سلول‌های سرطانی مورد هدف قرار می‌گیرد. در اینجا برهمکنش اختصاصی بین لیگاند هدفمند و گیرنده‌ی سطح سلول به برهمکنش غیراختصاصی بین SPION و سلول‌ها ارجحیت دارد. بنابراین هسته SPION باید به قدر کافی پوشش داده شود تا از اتصال سلولی غیراختصاصی جلوگیری شود. به‌علاوه بار پوشش باید حدود خنثی باشد تا از برهمکنش‌های الکتروستاتیک غیراختصاصی بین سلول‌ها و SPION جلوگیری شود. PEG عموماً به عنوان ماده پوششی SPIONs استفاده می‌شود؛ زیرا زمان گردش در جریان خون را افزایش داده و عوامل هدفمندی را برای شناسایی سلولی در معرض می‌گذارد. وابسته به لیگاند هدفمند مورد استفاده، SPIONs می‌توانند به سلول‌های خاصی در میکرومحیط تومور هدفگیری شوند. بنابراین انتخاب لیگاند هدف مناسب برای رهایش داروهای درمانی یا بیومولکول‌ها نیاز به انطباق لیگاند با هدف موردنظر را دارد.

۳- کاربردهای نانوذرات مغناطیسی

۳-۱- برچسب سلولی/جداسازی سلولی

برچسب سلولی با مواد فرو/پارامغناطیس یک روش برای تفکیک سلولی in vivo است که سلول‌های نشاندار شده به‌وسیله‌ی MRI شناسایی می‌شوند.

اکثر روش‌های برچسب‌گذاری سلولی مبنی بر رویکردهای زیر است:

۱- اتصال ذرات مغناطیسی به‌سطح سلول [۱۸] ۲- داخل کردن ذرات مغناطیسی زیست‌سازگار به‌وسیله اندوسیتوز فاز سیال [۱۹]، اندوسیتوز با واسطه گیرنده [۲۰] یا فاگوسیتوز [۲۱].

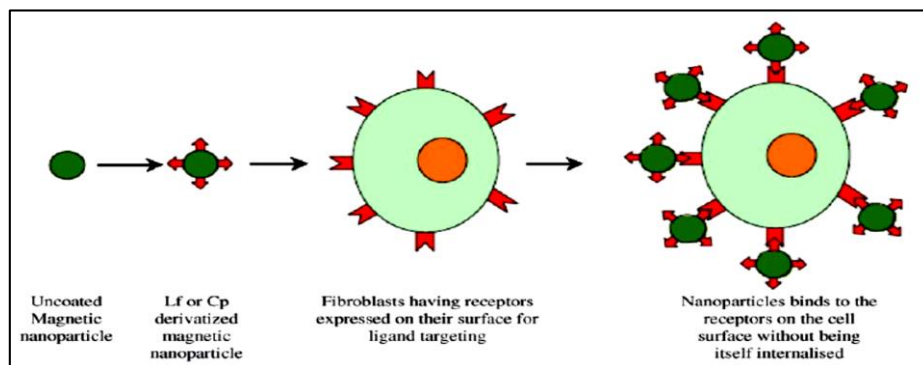
یک استراتژی برای برچسب‌گذاری سلولی خاص و مؤثر، اصلاح سطح نانوذرات بالیگاند است که به طور مؤثری به‌وسیله سلول هدف جذب می‌شود (شکل ۵). لیگاندهای هدفی مثل آلبومین، انسولین و فاکتورهای رشد سلول را مورد هدف قرار می‌دهند؛ زیرا گیرنده‌های این لیگاندها روی سطح سلول استاندارد وجود دارد. این گیرنده‌ها نه تنها نشانگر سلولی هستند بلکه مولکول‌های جفت‌شده به خویش را به درون سلول هدایت می‌کنند.

مقادیر مغناطش اشباع وابسته به دما و خصوصیات سطحی نانوذرات است. یافت شده است که بالای دمای انسداد (TB)، وقتی MV/KT بزرگتر از ۱ باشد، نانوذرات سوپرپارامغناطیس، از لحاظ گرمایی ناپایدار شده و مقادیر مغناطش به صورت نمایی کاهش پیدا می‌کند ($M =$ مقدار مغناطش، $V =$ حجم ذره، $K =$ ثابت بولتزمن و $T =$ دمای مطلق است). ذرات سوپرپارامغناطیس به سمت میدان قوی گرادیان مغناطیسی منحرف می‌شود؛ ولی این رفتار با افزایش دما، کاهش پیدا می‌کند. وقتی ذرات با سدیم‌اولنات پوشیده می‌شوند، دمای انسداد کم می‌شود. در غیاب پوشش، به دلیل افزایش نسبت سطح به حجم، نیروهای جاذبه بین نانوذرات افزایش یافته و آگلومره شدن ذرات رخ می‌دهد. این ذرات آگلومره شده مثل کلاستر عمل کرده و منجر به افزایش دمای انسداد می‌شوند [۱۶]. در مقابل ذرات پوشیده شده به‌صورت آزادانه‌تری قرار گرفته و نیروی دافعه بین مولکول‌های سورفاکتانت آب‌گریز مانع از آگلومره شدن ذرات می‌شود [۱۷]. همان‌مغناطیسی کل چنین ذرات پوشش‌داری به‌دلیل ساختار اسپینی غیر موازی ناشی از به دام افتادن اسپین‌های سطحی و پوشش سورفاکتانت در سطح مشترک نانوذرات کاهش می‌یابد.

۲-۳-۲- اصلاح سطح با مولکول‌های معدنی

ساختارهای هسته/پوسته با هسته اکسید آهن و پوسته فلزی از مواد معدنی مثل طلا یا سیلیکا مورد مطالعه قرار گرفته است. این پوشش‌ها نه تنها باعث پایداری نانوذرات در محلول می‌شوند بلکه اتصال لیگاندهای بیولوژیکی مختلف به سطح نانوذرات برای کاربردهای زیست‌پزشکی مختلف را امکان‌پذیر می‌سازند. Au، سطح مناسبی را برای عامل‌دار کردن متعاقب با عوامل بیولوژیکی و شیمیایی فراهم می‌کند. اگرچه پوشش Au، برای حفظ ذرات از آگلومره شدن به قدر کافی ضخیم نیست. بنابراین لیگاندهای پوششی یونی در طی سنتز نانوذرات اضافه می‌شوند تا به سطح ذرات متصل شوند. جاذبه‌های مغناطیسی باعث جذب ذرات به سوی یکدیگر می‌شود و بارهای الکتروستاتیکی لیگاند باعث دفع ذرات از یکدیگر می‌شود.

پوشش سیلیکا نه تنها از هسته مغناطیسی محافظت می‌کند؛ بلکه از تماس مستقیم هسته مغناطیسی با عوامل متصل به سیلیکا که منجر به برهمکنش‌های نامناسب می‌شود؛ جلوگیری می‌کند. به‌عنوان مثال اتصال مستقیم مولکول‌های رنگینه به نانوذرات منجر به خاموشی لومینسانس می‌شود. برای جلوگیری از بروز این مشکل، ابتدا پوشش سیلیکا روی هسته مغناطیسی روکش شده و سپس رنگینه روی سیلیکا قرار می‌گیرد. پوشش سیلیکا دارای مزایایی مثل پایداری تحت شرایط محلول (حداقل اگر مقدار pH به مقدار کافی کم باشد)، اصلاح سطح آسان، کنترل آسان برهمکنش‌های بین ذره‌ای هم در محلول و هم در بین ساختارها از طریق تغییر ضخامت پوسته است. سطح نانوذرات مغناطیسی پوشیده‌شده با سیلیکا هیدروفیل است و به آسانی با دیگر گروه‌های عاملی اصلاح می‌شود. عامل‌دار کردن مجدد با دیگر مواد باعث ایجاد سطوحی می‌شود که استفاده نانوذرات را برای برچسب‌گذاری بیویی و رهایش دارو مجاز می‌کند. پوشش سیلیکا به آسانی روی سطح اکسیدفلزات قرار می‌گیرد؛ زیرا امکان ایجاد پیوند بین سیلیکا و گروه‌های OH روی سطح اکسیدفلز وجود دارد. بنابراین سطح ذرات اکسید آهن تمایل شدیدی به پیوند با سیلیکا داشته و عامل‌دار کردن اولیه‌ی سطح هسته اکسید آهن برای بهبود نشست و چسبندگی سیلیکا نیاز نیست. به‌دلیل بارهای منفی روی پوسته سیلیکا، این نانوذرات مغناطیسی پوشش‌دار شده بدون اضافه کردن دیگر سورفاکتانت‌ها، قابل‌پخش در آب هستند. از



شکل (۵) برچسب‌گذاری سلولی.

۲-۳- ترمیم بافت

siRNA تنها نیاز به دستیابی به سیتوپلاسم سلول دارد تا از ترجمه mRNA جلوگیری کند. مواد کاتیونی و پپتیدها استقرار هسته‌ای خوبی را نشان داده و به مراتب استفاده می‌شوند [۲].

۴-۳- شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی از طریق رهایش بازدارنده‌های مولکولی کوچک که مانع از عملکرد طبیعی سلول می‌شود، از رشد سلول سرطانی جلوگیری می‌کند. بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی از اصلاح یا رونوشت DNA جلوگیری می‌کند؛ بنابراین برای انجام وظیفه خود باید به فضای درون هسته دسترسی یابند. مابقی از فعالیت میتوکندری، تحرک و تقسیم سلولی جلوگیری می‌کنند. انتقال درون سلولی این مولکول‌های رها شده به سایت عملکردشان به‌طور قابل‌توجهی احتمال درمان را بهبود می‌بخشد. عیب شیمی‌درمانی آن است که به دلیل سمیت خارج از هدف و مقاومت دارویی اکتسابی در سلول‌های سرطانی، عموماً امکان استفاده از دوز محدودی از دارو وجود دارد. محتمل‌ترین کاربرد نانوذرات مغناطیسی کلوییدی، رهایش دارو به سایت خاص است. به‌طور ایده‌آل آنها می‌توانند روی سطح یا درون توده خود، دارویی را ذخیره کرده و آن را به بافت هدف حمل و رها کنند. برای این موارد کاربردی، سایز، بار و شیمی سطح ذرات مغناطیسی اهمیت داشته و هم در زمان گردش در خون و هم در مورد در دسترس‌پذیری زیستی ذرات در بدن تأثیرگذار است. به‌علاوه خواص مغناطیسی و درون‌سازی ذرات، قویاً وابسته به سایز آنهاست. ذرات با اندازه‌ی 10-100 nm برای تریق درون‌وریدی مناسب بوده و بیشترین زمان گردش در خون را دارند. ذرات با این دامنه سایز، به اندازه کافی کوچک هستند تا از سیستم RES رهایی یابند و همچنین از منافذ بسیار کوچک در بافت‌ها نفوذ کنند و بنابراین مؤثرترین توزیع را در بافت خاص خواهند داشت. به دلیل نسبت سطح به حجم زیاد، نانوذرات مغناطیسی تمایل به آلوده شدن و جذب پروتئین‌های پلاسما را دارند. RES بدن به‌خصوص سلول‌های کوپفر در کبد به دلیل سطح آب‌گریز آنها، این مواد را جذب می‌کنند. پوشش‌دار کردن سطحی با سورفاکتانت‌های پلیمری آمفی‌فیلیک مثل PEG و غیره روی سطح نانوذرات، به‌طور قابل‌توجهی با کم کردن یا حذف جذب سطحی پروتئین روی نانوذرات، زمان گردش در خون را افزایش می‌دهد. اتصال دارو به نانوذرات مغناطیسی، مقدار دوز دارو و اثرات جانبی زیانبار به بافت‌های سالم و هزینه درمانی را کم می‌کند. استفاده از نانوذرات برای رهایش داروی شیمی‌درمانی مزایای قابل‌توجهی نسبت به استفاده از دارو به‌تنهایی دارد. چندان‌میلیت بودن نانوذرات، توزیع بی‌وی دارو را بهتر می‌کند که استفاده از دوز بیشتری از دارو را مجاز می‌کند [۲۳]. به علاوه داروی متصل به نانوذره می‌تواند به مقاومت چنددارویی (MDR)

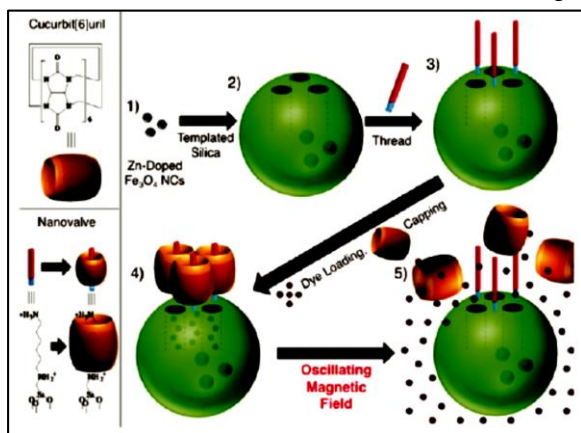
ترمیم بافت به وسیله نانوذرات اکسید آهن از طریق جوشکاری یا لحیم‌کاری انجام می‌شود. در جوشکاری، سطوح بافت نزدیک یکدیگر قرار گرفته، سپس بافت‌ها به مقدار کافی گرم می‌شود تا به هم متصل شوند. در لحیم‌کاری، پروتئین‌ها یا نانوذرات پوشیده شده با پلیمرها بین دو بافت قرار می‌گیرد تا بافت‌ها به هم متصل شوند. دماهای بالاتر از ۵۰°C باعث اتصال بافت‌ها می‌شود. نانوذراتی که قادر به جذب نور هستند؛ مثل نانوذرات اکسید آهن پوشیده شده با طلا یا سیلیکا برای فرآیند ترمیم بافت مفید هستند. نانوذرات روی سطوح بافت که اتصال مطلوب است، روکش می‌شوند. سلول‌های بنیادی، سلول‌های اصلی بدن هستند که توانایی منحصربه‌فردی در تکثیر خود دارند که منجر به ایجاد انواع دیگر سلول‌ها می‌شوند. بنابراین این سلول‌ها قابلیت استفاده در اهداف پیوندی را دارند؛ به عنوان مثال، جایگزین سلول‌های تباهیده شوند یا بافت‌های آسیب‌دیده را ترمیم کنند. مشروط بر اینکه سیگنالی داشته باشیم که نشان دهد که سلول‌های بنیادی می‌توانند انواع سلولی مناسب را برای ایجاد بافت تولید کنند [۲۲]. نانوذرات سوپراپارامغناطیس می‌توانند به سلول، جفت شده و برای هدفگیری سلول‌ها در سایت مطلوب در بدن استفاده شوند. به‌علاوه پروتئین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف می‌توانند به این نانوذرات متصل شده و به بافت آسیب دیده منتقل شوند.

۳-۳- ژن‌درمانی

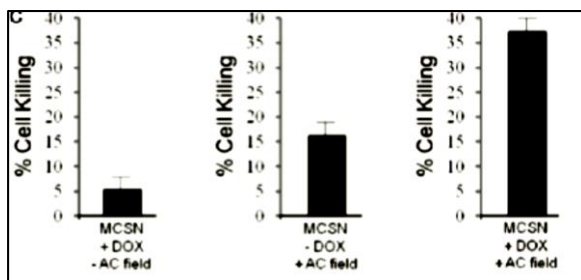
ژن‌درمانی، سرطان را از طریق درمان ریشه‌ی بیماری کنترل می‌کند؛ به‌عنوان مثال عیوب DNA را که منجر به تعبیر نابجای پروتئین‌هایی که در مسیرهای تنظیمی، کلیدی هستند، تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ بنابراین رفتار سلولی نرمال از طریق انتقال DNA برای جایگزینی ژن‌های آسیب‌دیده باز یابی می‌شود. به‌طور مشابه ازدیاد ژن آسیب‌دیده‌ای که گسترش سرطان را زیاد می‌کند، می‌تواند از طریق دخالت RNAi (RNA) به وسیله رهایش RNAs مداخله‌گر کوچک (siRNA)، کم شود. از میان بسیاری مواد که تولید حامل‌های غیرویروسی می‌کنند (مثل لیپوزوم‌ها، پلیمرهای کاتیونی و دندریمرها)، هسته جامد نانوذرات مثل SPIONs، مزایایی مثل سایز کوچک و کنترل‌پذیری دارند. هسته SPION به‌عنوان قالبی برای سازماندهی پوشش پلیمری استفاده می‌شود که یا با نوکلئیک اسید پیوند می‌دهد یا آن را کپسوله می‌کند.

نانوذرات طراحی شده برای ژن‌درمانی عموماً کاتیونی هستند زیرا نانوذرات کاتیونی با نوکلئیک‌اسید با بار منفی واکنش داده و تشکیل یک کمپلکس پایدار می‌دهد. وقتی که SPION متصل به نوکلئیک اسید وارد سلول می‌شود، رهایش DNA نیاز به دستیابی به هسته سلول دارد؛ در حالیکه

دستیابی به وسیله های پیرترمیای مغناطیسی سرپوش جدا شده و اغلب دارو رها می شود. در این رهایش کنترل شده، در مقایسه با عدم وجود رهایش های پیرترمیایی *in vitro*، زوال سلولی ۷ برابر بیشتر است (شکل ۷). در محیط بالینی، این نانودارو نسبت به شیمی درمانی معمولی مزایای قابل توجهی دارد؛ زیرا رهایش دارو محدود به بزرگی میدان مغناطیسی می شود که از اثرات خارج از هدف نامطلوب جلوگیری می کند [۲۴].



شکل ۶ شماتیک سیستم رهایش فعال شده ی مغناطیسی (MARS) [۲۴].



شکل ۷ زوال سلولی در شرایط مختلف [۲۴].

۴- نتیجه گیری

مفهوم رهایش دارو با استفاده از نانوذرات مغناطیسی، با پیشرفت نانو تکنولوژی ظهور پیدا کرده است. با استفاده از نانو تکنولوژی می توان نانوذرات مغناطیسی با توزیع اندازه باریک و خاصیت سوپراپارامغناطیسی سنتز نمود. همچنین می توان سطح ذرات را به نحوی مهندسی نمود که رهایش دارو به ناحیه خاص امکان پذیر باشد. نانوذرات مغناطیسی به مقدار زیاد در بیولوژی و به خصوص در رهایش دارو به سایت هدف استفاده شده است. سایز، بار و شیمی سطح ذرات مغناطیسی به مقدار زیادی روی توزیع بیوی ذرات تأثیرگذار است. نکته قابل توجه دیگر آن است که خواص مغناطیسی به مقدار زیادی به سایز ذرات وابسته است. SPIONs به مقدار زیادی به عنوان عامل کنتراست در MRI و به عنوان حامل های دارویی مطالعه شده اند. سایز، شکل و بلورینگی هسته اکسید آهن در تولید کنتراست بهتر در MRI مؤثر بوده و پوشش سطحی، پایداری ذره و استفاده نهایی SPION برای نوع درمان مورد نظر را تعیین می کند.

۵- منابع

- 1- K. Gupta, M. Gupta; "Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications", *Biomaterials*, 26, 2005, 3995-4021.

حاصل شده به وسیله ی بسیاری از سرطان ها غلبه کند. پلیمر آگریز پوشش داده شده روی SPION می تواند برای بارگیری داروی آگریز به کار گرفته شود یا اگر دارو دارای گروه عاملی است می تواند به طریق کووالانسی به SPIONs متصل شود. داروی آگریز بارگیری شده روی SPIONs می تواند بازدهی بارگیری دارو را بالا برده و پایداری دارو تحت شرایط فیزیولوژیکی را افزایش دهد. اتصال مستقیم دارو به SPIONs کنترل بهتری روی بارگیری و رهایش دارو دارد ولی به دلیل تعداد کم گروه های عاملی روی سطح SPIONs در مقایسه با پوشش آگریز ضریب بارگیری کم است. برای دستیابی به بارگیری دارویی بیشتر، یک مولکول بارانداز برای اتصال مقادیر زیاد دارو قبل از اتصال به SPIONs استفاده می شود.

۳-۵ پروتئین درمانی

هدف پروتئین درمانی، رهایش دوز کافی از پروتئین های درمانی درون سلول های سرطانی است که این روش یکی از مستقیم ترین و ایمن ترین روش ها برای درمان سرطان در نظر گرفته می شود. در پروتئین درمانی با گیرنده ی سطح سلول درگیر در تولید سرطان مسدود می شود یا پروتئین ها به درون سلول انتقال یافته و سیگنالی به سلول می دهند که رشد و تعرض سلول را کم می کند یا مرگ سلولی برنامه ریزی شده (فرآیند طبیعی که در آن یک سلول بعد از رسیدن به زمان خاص یا به دلیل سلامت سلولی کم متلاشی می شود) را به سلول القا می کند. باین وجود انتقال و رهایش پروتئین ها بسیار چالش انگیز است. پروتئین های درمانی اغلب قبل از رسیدن به سلول هدف به صورت *in vivo* از طریق متابولیزم بدن پاک سازی می شود. نانوذرات می توانند به طور قابل توجهی رهایش پروتئین را به وسیله ی حفاظت آنها از تخریب پروتئاز بهبود بخشند و به عنوان حاملی برای دستیابی و تبادل درون سلولی عمل کنند. به علاوه درمان می تواند از طریق اثر چندوالانسی افزایش یابد؛ بطوریکه چندین مولکول پروتئینی روی سطح نانوذره قرار می گیرند که در این حالت مؤثرتر از یک پروتئین منفرد عمل می کنند.

۳-۶ هایپرترمیای مغناطیسی

خواص مغناطیسی SPIONs برای درمان از طریق هایپرترمیا مورد استفاده قرار می گیرد. در یک میدان مغناطیسی متناوب، SPIONs گرما را از طریق نوسانات Neel و حرکات براونی تولید می کنند که می تواند منجر به دماهای موضعی بسیار بالا شود. جردن و همکارانش از این خاصیت برای درمان سرطان استفاده کردند. آنها نشان دادند که تزریق درون توموری SPIONs پوشش داده شده با آمینوسیلان و گرمادرمانی متعاقب، حیات را در موش های با تومورهای مغزی افزایش می دهد. احتمالاً پوشش آمینوسیلان برهمکنش های الکتروستاتیک بین SPION و غشای سلولی را افزایش داده و تراوش به خارج از تومور را محدود می کند [۵]. به هر حال غلظت بالای SPION مورد نیاز در بافت تومور، کاربردهای گسترده ی این تکنولوژی را به تومورهای جامد که می توانند از طریق تزریق قابل دسترس باشند، محدود می کند.

هایپرترمیای مغناطیسی می تواند برای رهایش دارو به طور گزینش پذیر استفاده شود. توماس و همکارانش نانوذرات سیلیکای مزوپور را با DOX و SPIONs بارگیری کرده و حفرات سیلیکا را با مولکول های ناپایدار در برابر گرما پوشش دار کردند (شکل ۶). در دمای اتاق رهایش دارو رخ نمی دهد زیرا حفرات سیلیکای مزوپور، پوشش دار باقی می ماند ولی در دماهای بالاتر قابل

- 20- Kim, G. Han, B. J. Toley, C. k. Kim, V. M. Rotello, N. S. Forbes; "Tuning payload delivery in tumor cylindroids using gold nanoparticles", *Nat. Nanotechnol.*, 5, 2010, 465-472.
- 21- H. Mok, O. Veisheh, C. Fang, F. M. Kievit, F. Y. Wang, J. O. Park, M. Zhang, "pH-Sensitive siRNA Nanovector for Targeted Gene Silencing and Cytotoxic Effect in Cancer Cells", *Mol. Pharmaceutics*, 7, 2010, 1930-1939.
- 22- H. Mok, J. W. Park, T. G. Park, "Enhanced intracellular delivery of quantum dot and
- 23- adenovirus nanoparticles triggered by acidic pH via surface charge reversal", *Bioconjugate*
- 24- *Chem.*, 19, 2008, 797-801.
- 25- Gru"ttner , J. Teller, W. Schu"tt, F. Westphal, C. Schu"michen, B. R. Paulke, "Preparation and characterization of magnetic nanospheres for in vivo application", In: U. O. Ha feli, W. Schu"tt, J. Teller, M. Zborowski, editors. "Scientific and clinical applications of magnetic carriers", New York: Plenum Press, 1997, 53-68.
- 1- K. Gupta, A. S. G. Curtis, "Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors", *Biomaterials*, 25, 2004, 3029-40.
- 26- R. Handgretinger, P. Lang, M. Schumm, G. Taylor, S. Neu, E. Koscielnak, D. Niethammer, T. Klingebiel, "Isolation and transplantation of autologous peripheral CD34+ progenitor cells highly purified by magnetic-activated cell sorting", *Bone Marrow Transplant*, 21, 1998, 987-93.
- 27- U. Schoepf, E. Marecos, R. Jain, R. Weissleder, "Intracellular magnetic labelling of lymphocytes for in vivo trafficking studies", *BioTechniques*, 24, 1998, 642-51.
- 28- P. Cuatrecasas, T. F. Roth, editors, "Receptor-mediated endocytosis", Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1983 [Hardbound, ISBN 0-412-24820-4].
- 29- R. Weissleder, H. C. Cheng, A. Bogdanova, A. Bogdanov, "Magnetically labelled cells can be detected by MR imaging", *J. Magn. Reson. Imaging*, 7, 1997, 258-63.
- 30- A. Kiessling, S. C. Anderson, "Human embryonic stem cells, an introduction to the science and therapeutic potential" USA: Jones & Bartlett Publishers, 2003.
- 31- M. Y. Hua, H. W. Yang, C. K. Chuang, R. Y. Tsai, W. J. Chen, K. L. Chuang, Y. H. Chang, H. C. Chuang, S. T. Pang, "Magnetic-nanoparticle-modified paclitaxel for targeted therapy for prostate cancer", *Biomaterials*, 2010, 31, 7355-7363.
- 32- R. Thomas, D. P. Ferris, J. H. Lee, E. Choi, M. H. Cho, E. S. Kim, J. F. Stoddart, J. S. Shin, J. Cheon, J. I. Zink, "Noninvasive remote-controlled release of drug molecules in vitro using magnetic actuation of mechanized nanoparticles", *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 2010, 10623-10625.
- 2- F. M. Kievit, M. Zhang; "Surface Engineering of Iron Oxide Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy", *Acc. Chem. Res.*, 44, 2011, 853-862
- 3- S. T. Selvan, T. T. Yang Tan, D. K. Yi, N. R. Jana; "Functional and Multifunctional Nanoparticles for Bioimaging and Biosensing", *Langmuir*, 26, 2010, 11631-11641.
- 4- T. K. Jain, S. P. Foy, B. Erokwu, S. Dimitrijevic, C. A. Flask, V. Labhasetwar, "Magnetic resonance imaging of multifunctional pluronic stabilized iron-oxide nanoparticles in tumor-bearing mice", *Biomaterials*, 30, 2009, 6748-6756.
- 5- Jordan, R. Scholz, K. Maier-Hauff, F. K. H. van Landeghem, N. Waldoefner, U.
- 6- Teichgraeber, J. Pinkernelle, H. Bruhn, F. Neumann, B. Thiesen, A. von Deimling, R.
- 7- Felix, "The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma",
- 8- *J. Neuro-Oncol.*, 78, 2006, 7-14.
- 9- E. S. Day, J. G. Morton, J. L. West, "Nanoparticles for thermal cancer therapy", *J. Biomech.*
- 10- *Eng.*, 131, 2009, 074001-5.
- 11- J. H. Lee, Y. M. Huh, Y. W. Jun, J. W. Seo, J. T. Jang, H. T. Song, S. Kim, E. J. Cho, H. G.
- 12- Yoon, J. S. Suh, J. Cheon, "Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging", *Nat. Med.*, 13, 2007, 95-99.
- 13- H. Lu, E. L. Salabas, F. Schuth; "Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 2007, 1222-1244.
- 14- M. Longmire, P. L. Choyke, H. Kobayashi, "Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: Considerations and caveats", *Nanomedicine (London, U.K.)*, 3, 2008, 703-717.
- 15- S. Guerrero, E. Araya, J. L. Fiedler, J. I. Arias, C. Adura, F. Albericio, E. Giralt, J. L. Arias, M. S. Fernandez, M. J. Kogan, "Improving the brain delivery of gold nanoparticles by conjugation with an amphipathic peptide", *Nanomedicine (London, U.K.)*, 5, 2010, 897-913.
- 16- O. Veisheh, C. Sun, C. Fang, N. Bhattarai, J. Gunn, F. Kievit, K. Du, B. Pullar, D. Lee, R. G. Ellenbogen, J. Olson, M. Zhang, "Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier", *Cancer Res.*, 69, 2009, 6200-6207.
- 17- J. Hombach, A. Bernkop-Schnurch, "Chitosan solutions and particles: Evaluation of their
- 18- permeation enhancing potential on MDCK cells used as blood brain barrier model", *Int. J.*
- 19- *Pharm.*, 376, 2009, 104-109.