

نانولوله‌های کربنی بارگذاری شده با داروهای ضدسرطانی: یک بستر برای درمان سرطان

میلاذ کاظم نژادی، علیرضا سرداریان، محسن اسماعیل پور*

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز

چکیده

نانولوله‌های کربنی (CNTs) به علت ساختار مویینه مانند و سطح بسیار زیادی که دارند، به آن‌ها خصوصیت ظرف به عنوان میزبان برای پرکننده‌های گوناگون و بارگذاری داروها بر روی سطح‌شان می‌دهد و بنابراین به عنوان یک ابزار جدید برای رساندن مولکول‌های درمانی به داخل سلول‌ها پدید آمده‌اند. دارورسانی هدفمند یکی از قابل‌اعتمادترین کاربردهای زیستی نانولوله‌های کربنی می‌باشد. کارهای بسیار گسترده‌ای بر روی تهیه CNTها و عامل‌دار کردن آن‌ها هم بصورت خارجی، یعنی اتصال عناصر عاملی به دیواره خارجی و هم درونی با پر کردن مواد مختلف می‌باشد. مخصوصاً ویژگی ظرف بودن نانولوله‌ها امکان پرکردن CNTها را با مواد مختلف می‌دهد. در مقاله پیش رو مروری می‌شود بر کاربرد نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل در درمان سرطان. مطالعات انجام گرفته بر روی عامل‌دار کردن یا پر کردن این نانوذرات با داروهایی مختلف و تأثیر آن در مقایسه با داروهای تنها و بدون حامل مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

واژه‌های کلیدی: پاکلیتاکسل، دوگزوروبیسین، سرطان، سیستم‌های دارورسانی، نانولوله‌های کربنی.

m1250m551085@yahoo.com : ایمیل نویسنده مسئول

۱-مقدمه

در این اواخر CNTها مورد توجه بسیار زیادی در تحقیقات زیست‌پزشکی پیدا کرده است. پایداری قابل توجه این دگرشکل از کربن به‌همراه پتانسیل بالای آن‌ها برای تغییرات شیمیایی و فیزیکی، پنجره وسیعی را برای توسعه حسگرهای زیست‌شیمیایی یا سیستم‌های دارورسانی باز می‌کند. CNTها می‌توانند با روش‌های مختلف بر روی دیواره بیرونی‌شان عامل‌دار شوند [۵-۱]. سیستم π در دیواره بیرونی و مکان‌هایی که نقص وجود دارد مخصوصاً در دو انتها یا در دیواره، گزینه‌های مختلفی را برای تغییر ساختار لوله فراهم می‌آورند. آن‌ها ممکن است باز شوند [۷ و ۶]، بریده شوند [۹ و ۸]، با گروه‌های عاملی مختلف عامل‌دار شوند [۱۰، ۱۱، ۵ و ۳] یا با اتصال غیرکووالانسی زنجیرهای مولکولی طویل، حول نانولوله پوشیده شوند [۱۲].

یک راه دیگر پر کردن حفره داخلی نانولوله‌ها می‌باشد؛ چرا که آن‌ها استوانه‌های توخالی می‌باشند و می‌توانند مواد را در حفره داخلی خود جای دهند و به عنوان یک ظرف ایمن و هوشمند برای پر کردن مواد به منظور انتقال آن‌ها از طریق سیستمی که آن‌ها را از محیط اطراف تا محل مقصد محافظت می‌کند، مورد استفاده قرار گیرند. تاکنون مقالات زیادی در رابطه با پر کردن MWCNT و SWCNT منتشر شده است. فلزات یا ترکیبات فلزی زیادی مثل فرومگناطیس‌ها [۱۴ و ۱۳]، چندین هالید [۱۶ و ۱۵] و ... بطور موفقیت‌آمیزی وارد حفره نانولوله شده‌اند. رایج‌ترین

روش برای استفاده از CNTها در کاربردهای زیست‌پزشکی، اتصال مولکول‌های فعال به دیواره بیرونی لوله می‌باشد. به‌رحال چندیدن کار توسط آجیما (Ajima) و همکارانش [۱۸ و ۱۷]، پر کردن SWCNT را با سیس‌پلاتین [سیس-دی‌آمین دی‌کلروپلاتین (II)] را نشان می‌دهد.

در مقایسه با MWCNT، SWCNT دارای چندین مزیت می‌باشد. به علت قطر کمتر و انرژی سطح بالاتر SWCNT، آن‌ها تمایل دارند تا بصورت دسته‌هایی متراکم شوند. MWCNTها معمولاً مجزا می‌باشند و بنابراین راحت‌تر از SWCNT دیسپرس می‌شوند. علاوه بر این MWCNT در برابر واکنش‌های شیمیایی پایداری دارند زیرا دارای چندین لایه گرافنی می‌باشند به‌گونه‌ای که پوشش قوی‌ای برای موادی که درونش پر شده‌اند در برابر محیط بیرونی ایجاد می‌کند. البته MWCNT قطر درونی بزرگتری نسبت به SWCNT دارد و بنابراین فضای بیشتری را برای ماده پرکننده فراهم می‌کند [۱۹].

یک مثال از این نوع وارد کردن کربوپلاتین به داخل MWCNT به روش شیمی مرطوب می‌باشد. کربوپلاتین [سیس-دی‌آمین (سیکلوپنتان-۱،۵-دی‌کربوکسیلاتو) پلاتین (II)] یک داروی نسل دوم سیتوستاتیک (cytostatic) می‌باشد که نسبت به هم‌تایش سیس‌پلاتین (سمیت عصبی و گوش و حلق و بینی کمتر و بدون سمیت نفرونی)، حلالیت آن در آب بیشتر و اثرات جانبی کمتری دارد، وارد MWCNT شده است. استفاده از این نانوحامل‌های بارگذاری شده با کربوپلاتین

نانوذرات طلای پوشیده شده با پلیمر [۲۸] برای دارورسانی مورد استفاده قرار گرفت. اخیراً نیز داروی ضد سرطانی Doxorubicin بر روی SWCNTهای عاملدار شده با پلی‌ساکارید بارگذاری شده است [۲۹].

از طرف دیگر روش‌های غیرکوالانسی پیوندهای با پایداری کمتری را ایجاد می‌کنند که بیشتر براساس برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک مثل نیروهای وان‌دروالس، برهم‌کنش‌های π -stacking بین مولکول‌ها می‌باشند. پیوندها به فاکتورهای محیط مثل pH و غلظت نمک حساس می‌باشد به گونه‌ای که برای کاربردهای درون بدن می‌تواند یک عیب محسوب شود چرا که شرایط مختلف درون و ریدی که بر روی سیستم دارورسانی برپایه حامل اثر می‌کند بایستی قبل از رسیدن به محل هدف مد نظر قرار بگیرند؛ از طرف دیگر برای رهاسازی دارو در محل هدف یک مزیت محسوب می‌شود [۳۰].

Doxorubicin از طریق برهم‌کنش‌های π - π در یک روش وابسته به pH به سطح نانولوله متصل می‌شود. در یک pH بالاتر گروه آمینی موجود در قسمت قندی مولکول دپروتونه/تخلیه بار می‌شود که در نتیجه آن برهم‌کنش‌های آبریز با دیواره نانولوله را ارتقاء و باعث کاهش حلالیت در آب می‌شود. بهرحال در یک pH پایین‌تر، گروه‌های آمینی پروتونه و باردار می‌شوند به گونه‌ای که آبدوستی آن و حلالیت در آب را افزایش می‌دهد. این خصوصیت می‌تواند برای سیستم‌های دارورسانی بر پایه حامل که از طریق مسیر اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند مورد استفاده قرار بگیرد. pH کمی اسیدی درون لیزوزوم‌ها، رهایش دارو را از نانولوله مطابق با مکانیسمی که در بالا شرح داده شد انجام می‌دهد. یک روش متفاوت برای عاملدار کردن نانولوله‌های کربنی با دارو پر کردن حفره داخلی نانولوله می‌باشد به گونه‌ای که امکان محافظت داروهای ناپایدار و رهایش کنترل شده دارو را در محل وابسته به قطر لوله فراهم می‌کند. بهرحال، اگرچه نانولوله‌های کربنی قبلاً بطور موفقیت آمیزی با مولکول‌های مختلف مثل فولرن‌ها، فلزات، DNA/RNA یا نانوذرات پلیمری [۳۱] پر شده‌اند، اما پر کردن نانولوله‌ها با عوامل درمانی روشی است که هنوز در مراحل ابتدایی خود می‌باشد. هیلدر (Hilder) و همکارانش کار تئوری بزرگی را بر روی پر کردن نانولوله‌های کربنی با داروها انجام داده‌اند. در اولین مقاله‌شان در این موضوع، آن‌ها با ملاحظه به رفتار مکش سیس‌پلاتین که داروی برپایه پلاتین می‌باشد که میزان وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد، نتیجه گرفتند که یک نانولوله کربنی بایستی قطری حول و حوش ۱ نانومتر و بیشینه انرژی مکش را داشته باشد [۳۲]. در مقاله‌ای دیگر آن‌ها کپسوله کردن Doxorubicin و paclitaxel را که دو داروی ضدسرطانی با ساختارهای پیچیده می‌باشند را مورد تحقیق و

مورد بررسی قرار گرفته است و اثراتش بر روی سلول‌های تخرمدانی انسان نیز در شرایط آزمایشگاهی روشن شده است [۱۹]. بنابراین هم سطح و هم حفره داخلی آن امکان بارگذاری دارو و دیگر عوامل درمانی و تشخیصی را فراهم می‌کند، مثل عوامل هدفدار کننده و تشخیصی.

علاوه بر این، نانولوله‌های کربنی قادرند تا از غشاهای سلولی پستانداران عبور کنند و نشان داده شده است که می‌توانند یک طیف بسیار وسیعی از مولکول‌ها را به همراه خود از غشا عبور دهند مثل پپتیدها [۲۰]، پروتئین‌ها [۲۱]، ژن‌ها [۲۳ و ۲۲]، و داروها [۲۴ و ۲۳]. مکانیسم ورود نانولوله‌های کربنی و مزدوج شدن نانولوله‌های کربنی با ترکیبات هنوز مورد بحث می‌باشد و به نظر می‌رسد که وابسته به خواص فیزیکی-شیمیایی نانولوله‌ها و نوع عاملدار کردن می‌باشد. برخی از محققین بر این باورند که چون فرایند ورود غیرفعال (Passive) و وابسته به اندوسیتوز می‌باشد، مکانیسمی که در آن نانولوله‌ها همانند "سوزن" عمل می‌کند و از این طریق از غشا عبور می‌کند مورد قبول می‌باشد [۲۰]، در حالیکه دیگر محققین مسیر ورود اندوسیتوز و وابسته به clathrin را پیشنهاد کرده‌اند [۲۴].

۲- نتایج و بحث

۲-۱- عاملدار کردن نانولوله‌های کربنی با عوامل ضدسرطانی

برای عاملدار کردن مطابق با نیازهای درمانی روش‌های متفاوتی توسعه یافته است. روش‌های عاملدار کردن سطح نانولوله‌های کربنی می‌تواند به دو دسته روش‌های کوالانسی و غیرکوالانسی تقسیم شود؛ که هر کدام مزایا و معایب مخصوص به خود را دارد. به عنوان مثال روش‌های کوالانسی پیوندهای شیمیایی محکم و قوی ایجاد می‌کند. این مزیت هنگامی که می‌خواهیم مولکول در همه شرایط به حامل متصل باقی بماند مفید می‌باشد؛ بهرحال مولکول‌هایی که بایستی در یک مرحله‌ای رها شوند نیاز به این دارند تا با پیوندی متصل شوند که قادر باشند در محل هدف رها شوند. یک نمونه از این مورد پیوند دی‌سولفیدی می‌باشد که براحتی در محیط کاهش‌یافته در سیتوپلاسم رها و به گروه‌های سولف‌هیریل (sulfhydryl) تبدیل می‌شوند؛ این نمونه توسط چن (Chen) و همکارانش و کام (Kam) و همکارانش برای اتصال داروی ضدسرطانی تاکسان (taxane) [۲۵] و siRNA [۲۶] به نانولوله کربنی نشان داده شد. گزینه دیگر پیوندهای هیدرازون می‌باشند که در شرایط ملایم اسیدی مثل درون لیزوزوم‌ها قابل گسست می‌باشند. این روش توسط لای (Lia) برای اتصال داروی ضدسرطانی Doxorubicin به درخت‌سان‌های پلی آمیدوآمین (PAMAM) [۲۷] و همچنین توسط پاراباهاران (Parabaharan) برای اتصال همان دارو به

بررسی قرار دادند [۳۳]. در این موارد بالاترین احتمال مربوط به هم کپسوله کردن و هم ماکزیمم ورود (یا انرژی مکش) در قطری بین ۲.۵۴-۱.۸۳ نانومتر برای paclitaxel و ۲.۱۰-۱.۷۷ نانومتر برای doxorubicin رخ می‌دهد.

اولین مطالعه بر روی دارورسانی در شرایط آزمایشگاهی با نانولوله‌های کربنی توسط وو (Wu) و همکارانش صورت گرفت [۳۴]. آن‌ها داروی آنتی‌بیوتیک B amphotericin را بر روی نانولوله‌های کربنی چند دیواره قرار دادند؛ دارویی که به علت حلالیت آبی پایین و شاخصه درمانی باریک، مشکلات زیادی دارد. این مشکلات می‌تواند با رساندن دارو بوسیله حامل نانولوله کربنی مرتفع شود؛ به گونه‌ای که منجر به سمیت کاهش یافته در برابر سلول‌ها می‌شود، درحالی‌که فعالیت ضدقارچی دارو را نیز حفظ می‌کند [۳۴]. یک سال بعد همین گروه رساندن اولین داروی ضدسرطانی را به لیمفوسیت‌های T انسان گزارش دادند. داروی methotrexate بطور وسیعی در شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد اما توانایی خوبی برای ورود به سلول ندارد و سبب تحریک مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی می‌شود. ورود آن می‌تواند با مزدوج شدن با نانولوله‌های کربنی تسهیل شود، اگرچه فعالیت ضدتوموری آن ارزیابی نشده است. در هر دو مطالعه دارو از طریق پیوند کووالانسی به نانولوله متصل شده‌اند. یکی از اولین مطالعات که اتصال غیرکووالانسی را مورد استفاده قرار داده است توسط علی-بوستا (Ali-Boucetta) و همکارانش انجام شده است که در آن داروی ضدسرطانی doxorubicin را همانطور که در قسمت قبل نیز شرح داده شد، از طریق برهم‌کنش‌های π - π به دیواره نانولوله کربنی چنددیواره متصل کرده‌اند. یک آزمایش ساده شده بر روی سلول‌های سرطانی سینه انسان نشان داد که ترکیب نانولوله-doxorubicin سمیت را نسبت به زمانی که به تنهایی از دارو استفاده کنیم بطور قابل توجهی افزایش می‌دهد، نشان می‌دهد که نانولوله‌های کربنی یک گزینه قابل اعتماد برای رساندن داروها به سلول‌ها است و سبب افزایش راندمان درمانی داروها می‌شود [۳۵].

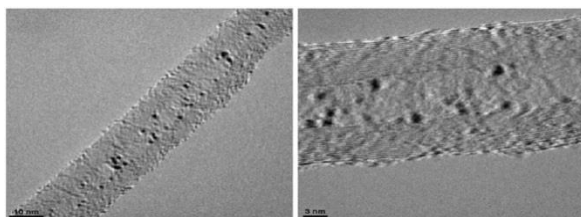
این مطالعات یک بستر را برای مطالعات دارورسانی در آینده فراهم می‌کند ولی با این وجود هنوز جنبه هدف‌دار کننده آن مورد توجه قرار نگرفته است. اولین مرحله در این زمینه توسط فازل (Feazel) و همکارانش انجام گرفت که در آن یک شبه داروی پلاتین (IV) از طریق پیوندهای قابل‌گسست دی‌سولفیدی به نانولوله‌های کربنی تک دیواره متصل شدند [۳۶]. استفاده از شبه دارو امکان اجتناب از مسیرهای مختلف در بدن که سبب غیرفعال کردن داروی ضدسرطانی برپایه پلاتین (II) می‌شود را فراهم می‌کند. در یک آزمایش سمیت سیتوپلاسمی، یک خط سلولی سرطانی آزمایشی برای

مقایسه راندمان دارو با شبه داروی پلاتین (IV) آزاد و پلاتین متصل شده به نانولوله کربنی مورد واکنش قرار گرفت. در حالیکه شبه داروی پلاتین (IV) اثر قابل توجهی بر روی بقای سلول نداشت، داروی متصل به نانولوله کربنی افزایش قابل توجهی در سمیت سیتوپلاسمی نسبت به cisplatin تنها، نشان داد.

در مقایسه با روش ساده و غیر فعال در آن مطالعه، متعاقباً در یک مطالعه توسط لیو (Liu) و همکارانش [۳۷]، یک روش هدفمند بسیار پیشرفته را بکار گرفتند. آن‌ها نانولوله‌های کربنی تک دیواره خام را با یک سورفاکتانت بر پایه فسفولیپید-PEG با انتهای آمینی دیسپرس کردند و Doxorubicin را با روشی مشابه که قبلاً گفته شد، بر روی آن بارگذاری کردند. سپس یک پپتید RGD حلقه‌ای را به گروه‌های آمینی سورفاکتانت به عنوان یک لیگاند به گیرنده‌های $\alpha v \beta 3$ integrin متصل کردند به گونه‌ای که برای یک دامنه بسیار وسیعی از تومورهای جامد تنظیم شدند. آزمون بقای سلول با استفاده از سلول‌های سرطانی integrin $\alpha v \beta 3$ U87MG human glioblastoma نشان داد که doxorubicin آزاد بالاترین سمیت سیتوپلاسمی را با یک IC_{50} تقریباً ۲ میکرومولار، هیبرید دارو-نانولوله هدفمند با یک IC_{50} از تقریباً ۳ میکرومولار doxorubicin و در نهایت هیبرید دارو-نانولوله غیرهدفمند با یک IC_{50} تقریباً ۸ میکرومولار اعمال می‌کند (شکل ۱). این نشان می‌دهد که هدف‌دار کردن گیرنده‌های integrin با یک پپتید RGD یک روش قابل اعتماد و معتبر برای آزمایشات آزمایشگاهی می‌باشد. اگرچه داروهای آزاد مؤثرتر از نمونه‌های مشابه هیبریدی‌شان می‌باشد، اما این نتایج برای آزمون‌های آزمایشگاهی که در آن هیچ‌گونه دیواره واقعی برای داروهای با نفوذپذیری از غشا وجود ندارد مفید می‌باشد. به‌رحال در یک آزمایش درون بدن داروها قبل از اینکه به هدف برسند در معرض محیط‌های مختلف و تحت تأثیر عوامل مختلف قرار دارند و از این رو اتصال و رساندن آن‌ها بوسیله یک حامل مزیت بزرگی به شمار می‌رود.

روش هدف‌دار فعال دیگر بوسیله چن (Chen) و همکارانش انجام گرفته است که در آن، آن‌ها یک شبه‌داروی taxane را با استفاده از پیوندهای دی‌سولفیدی قابل‌گسست به نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره متصل کردند به گونه‌ای که دارو را پس از ورود رها می‌کند و به شکل فعالش تبدیل می‌کند [۲۵]. بعلاوه، آن‌ها ویتامین بیوتین را نیز به عنوان عامل هدف‌دار کننده متصل کردند. این ایده بر مبنای مطالعه‌ای می‌باشد که توسط راسل-جونز (Russell-Jones) [۳۸] صورت گرفته است؛ آن‌ها گزارش کردند که گیرنده‌های بیوتین بر روی محدوده بسیار وسیعی از انواع تومورها پخش

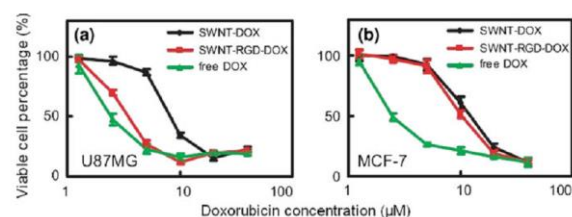
مطالعه‌ای دیگر توسط او (Ou) و همکارانش [۴۱] منتشر شده است که آن‌ها فقط بر روی جنبه هدف‌دار کردن تمرکز کرده‌اند و نه رساندن یک دارو. روش هدف‌دار کردن بر اساس گیرنده‌های $\alpha v \beta_3$ integrin می‌باشد، به‌رحال محققین بیان کردند که پپتیدهای RGD اگرچه لیگندهای هدف‌دار کننده رایج برای گیرنده‌های integrin به شمار می‌رود ولی به علت توانایی هدف‌دار کنندگی همه‌جانبه آن‌ها نسبت به دیگر integrin ها، انتخاب‌پذیری آن‌ها پایین می‌باشد. علاوه بر این آن‌ها بیان کردند که چند پپتید RGD مستعدند تا به سرعت در درون بدن تجزیه شوند؛ بنابراین تصمیم گرفتند تا از آنتی‌بادی مونوکلونال بجای $\alpha v \beta_3$ integrin استفاده کنند. آنتی‌بادی از طریق پروتئین A به نانولوله کربنی متصل می‌شود. این یک روش هوشمندانه می‌باشد، چرا که برخلاف اتصال تصادفی و غیر ویژه از طریق شیمی EDC/NHS، اتصال به محل ویژه آنتی‌بادی را تضمین می‌کند. پروتئین A (که در دیواره سلولی باکتری دیده می‌شود و توانایی اتصال به ناحیه Fc در گلوبول‌های ایمنی را دارد) به عنوان یک اتصال دهنده بین نانولوله‌ها و آنتی‌بادی، جهت‌گیری صحیح را بدون بستن مکان اتصالش مطمئن می‌سازد.



شکل ۲: نانولوله‌های کربنی چند دیواره پر شده با خوشه‌های کربوپلاتین

آخرین مطالعه بحث شده در این قسمت توسط ژنگ (Zhang) و همکارانش انجام شده است [۴۲]. این مطالعه فقط شامل گزینه هدف‌دار کردن بر مبنای سیستم فولیت می‌باشد اما در آن رهاسازی کنترل شده دارو نیز مورد بررسی قرار گرفته است. برای پوشاندن سطح اکسید شده نانولوله‌های کربنی تک دیواره دو پلی‌ساکارید مورد استفاده قرار گرفتند: چیتوزان کاتیونی و آلژینات آنیونی. استفاده از آن‌ها در ترکیب با نانولوله‌های کربنی امکان دستکاری سطح نانولوله را فراهم می‌کند؛ به‌گونه‌ای که نتنها راندمان بارگذاری داروی ضدسرطانی doxorubicin را بر روی لوله کنترل می‌کند، بلکه سرعت رهاسازی دارو را به درون سلول نیز کنترل می‌کند. در حقیقت سیستم دارورسانی پایداری بسیار خوبی را در شرایط فیزیولوژیکی با راندمان خوب رهاسازی در pH کاهش یافته (معمولاً محیط تومور یا لیزوزوم‌های درون سلولی) به‌مراه مرگ سلول از خود نشان می‌دهند.

شده‌اند و بنابراین می‌توانند به عنوان یک عامل هدف‌دار کننده جدید مشابه با روش گیرنده‌های فولیت، به خدمت گرفته شوند. یک آزمایش سمیت سیتوپلاسمی MTT نشان داد که هیبرید دارو-نانولوله هدفمند نسبت به خود دارو، در برابر سلول‌های سرطانی خون L1210، سمیت سیتوپلاسمی بیشتری دارند. در ادامه‌ی کار فازل و همکارانش، در مطالعه‌ای دیگر بوسیله دار (Dhar) و همکارانش [۳۹]، رساندن شبه داروی پلاتین (IV) را بوسیله نانولوله‌های کربنی به تصویر کشیدند؛ البته بدون استفاده از استراتژی هدف‌دار کننده. به‌رحال در مطالعه دیگرشان که شامل کمپلکس‌های دارو-نانولوله کربنی می‌باشد از فولیک اسید به عنوان لیگاند هدف‌دار کننده برای گیرنده‌های فولیت استفاده کردند [۳۹]. استراتژی هدف‌دار کننده بر پایه این حقیقت است که گیرنده‌های فولیت بر روی یک طیف وسیعی از سلول‌های سرطانی انسان قرار گرفته است، بنابراین ورود نانوحامل مزدوج شده با فولیت توسط اندوسیتوز با واسطه گیرنده، تسهیل می‌شود. در حقیقت سمیت سیتوپلاسمی هیبرید دارو-نانولوله هدفمند شده ۶-۸ برابر داروهایی می‌باشد که فقط شامل دارو و عامل هدف می‌باشند.



شکل ۳: منحنی‌های بقای وابسته به غلظت در سلول‌های مثبت $\alpha v \beta_3$ integrin U87MG (a) و سلول‌های منفی $\alpha v \beta_3$ integrin MCF-7 (b) که با نمونه‌های مختلفی که نشان داده شده است، هدف‌دار شده‌اند. هیبرید دارو-نانولوله سمیت کمتری در برابر هر دو نوع سلول نسبت به داروی آزاد دارد، در حالیکه هیبرید دارو-نانولوله هدف‌دار شده سمیت بیشتری را نسبت به سلول‌های U87MG نشان می‌دهد ولی نه برای سلول‌های MCF-7؛ بنابراین نشان می‌دهد که پپتیدهای RGD بطور انتخابی رساندن doxorubicin را توسط SWCNT ها سمیت را در برابر سلول‌های مثبت $\alpha v \beta_3$ بهبود می‌بخشند.

اولین مطالعه آزمایشگاهی در این مورد توسط همپل (Hempel) و همکارانش [۴۰] انجام گرفته است که در آن استراتژی‌های مختلف سوار کردن دارو را بکار گرفته‌اند. آن‌ها داروی ضدسرطانی کربوپلاتین را به روش شیمی مرطوب درون نانولوله‌های کربنی چند دیواره جای دادند (شکل ۲) [۴۰]. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که نانولوله‌های پر شده با کربوپلاتین یک اثر سمیت وابسته به غلظتی را به سلول‌های سرطانی تخمدانی انسان اعمال می‌کند در حالیکه نانولوله‌های پر نشده هیچ اثری بر روی بقای سلول ندارند.

۲-۲- مطالعات درون بدن

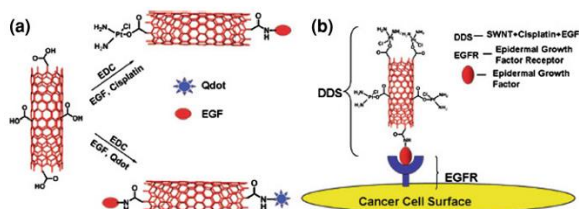
پس از دست یافتن به موفقیت‌های در شرایط آزمایشگاهی که در این بخش مورد بحث قرار گرفت، اخیراً محققین بر روی سیستم درون بدن متمرکز شده‌اند. تاکنون چند مطالعه قابل توجه با استفاده از نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل دارورسان برای کاربردهای درمانی انجام گرفته است؛ که شامل چهار داروی ضدسرطانی و یک پرتوهسته (radionuclide) می‌باشند.

در اولین مطالعه مک دویت (Mc Devitt) و همکارانش [۴۳] یک آنتی‌بادی SWCNT-CD20 را طراحی کردند تا یک پرتوهسته (radionuclide) را برای عکسبرداری از غدد لنفاوی موش برسانند. جدای جنبه هدفدار کنندگی و میزان کمی ورود به تومور، این مطالعه یکی از اولین نتایج خوب درباره حذف از خون و توزیع کمپلکس‌های نانولوله در اندام‌های کلیدی می‌باشد. آنتی‌بادی anti-CD20 که یک "rituximab" شناخته شده می‌باشد، نیز مورد استفاده قرار گرفت تا اینکه در سال ۱۹۹۷ تأیید FDA (Food and Drug Administration) را به عنوان یک آنتی‌بادی درمانی برای درمان B-cell non-Hodgkin lymphoma resistant نسبت به دیگر عامل شیمی درمانی کسب کند [۴۴]. مطالعه نشان داد که اتصال کووالانسی آنتی‌بادی به هیبرید نانولوله-پرتوهسته بطور قابل توجهی توزیع زیستی و سینتیک دارویی آن را بطور قابل توجهی در مقایسه با موش‌های دارای تومور و موش‌های بدون تومور، تغییر می‌دهد، بنابراین نشان می‌دهد که اثر هدفدار کنندگی با واسطه آنتی‌بادی می‌باشد و مربوط به CNT نمی‌باشد.

در سال ۲۰۰۸ لیو (Liu) و همکارانش اولین مطالعه موفقیت‌آمیز را برای درمان درون بدنی موش با استفاده از نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل دارورسان انجام دادند [۴۵]. اتصال داروی ضدسرطانی paclitaxel از طریق پیوند قابل گسست استری به زنجیرهای شاخه‌دار پلی‌اتیلن گلیکول متصل به نانولوله کربنی تک دیواره صورت گرفت. این هیبرید زمان در گردش خون بیشتری نسبت به داروی تنها یا داروی به همراه پلی‌اتیلن گلیکول دارد که منجر به ورود ده برابری به تومور می‌شود؛ چیزی که بیشتر در مورد اثر EPR مشاهده می‌شود. علاوه بر این، آن‌ها راندمان مشابهی از paclitaxel تنها در شرایط آزمایشگاهی و یک راندمان بالاتر در سرکوب کردن رشد تومور در مدل سرطان سینه 4T1 در موش بدست آوردند. کار بعدی آن‌ها طراحی شد تا راندمان درمان را با اتصال لیگندهای هدفدار به هیبریدشان بالا برد به گونه‌ای که می‌تواند با یک استراتژی هدفدار کننده فعال و یک غیرفعال همراه شود.

در همان سال ویلا (Villa) و همکارانش [۴۶] ساختاری را با استفاده از نانولوله‌های کربنی تک دیواره عامل‌دار شده با الیگونوکلوئوتیدهای تک رشته‌ای، قسمت‌های قابل ردیابی با پرتو و یک پپتید RGD به عنوان عامل هدفدار کننده-البته نه به منظور هدفدار کردن دارو، بلکه به عنوان یک ماکت (prototype) برای بسترهای قابل ردیابی نانولوله که قادرند مکان‌های cDNA را پیوند بزنند، طراحی کردند. با این وجود آزمایشات درون بدن آن‌ها اطلاعات مفیدی را در رابطه با رفتار توزیع زیستی کمپلکس‌ها در اختیار قرار می‌دهد و نشان می‌دهد که SWCNT-الیگونوکلوئوتید برچسب‌دار شده با پرتو با اینکه فقط در کلیه، طحال و جگر بقای قابل توجهی دارند، به سرعت از جریان خون حذف می‌شوند.

کمی بعد، بیرد (Bhird) و همکارانش اولین مطالعه را بر روی دارورسانی درون بدن با استفاده از یک روش هدفدار فعال منشر کردند [۴۷]. آن‌ها SWCNT‌ها را با داروی ضدسرطانی سیس‌پلاتین، فاکتور رشد پوستی (EGF) به عنوان یک عامل هدفدار کننده و نقاط کوانتومی برای اهداف تصویربرداری با استفاده از شیمی جفت کردن کووالانسی عامل‌دار کردند (شکل ۳). روش هدفدار کردن برای سرطان‌های پولکی سر و گردن طراحی شده است و بر مبنای این حقیقت استوار است که بیشتر سلول‌های سرطانی پولکی بر روی آن‌ها به میزان زیادی گیرنده‌های فاکتور رشد پوستی پخش شده است. مطالعات مقدماتی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که دیسپرس‌های SWCNT-cisplatin-EGF با ۱.۳ میکرومولار از سیس‌پلاتین، به میزان ۱۰ میکرومولار از سیس‌پلاتین آزاد سمی‌تر می‌باشد. در ادامه مطالعه درون بدن، به موش‌های دارای تومور، ترکیب‌های نانولوله کربنی تزریق شد و رشد تومور به مدت دو هفته مورد نظارت قرار گرفت. موش‌های تیمار شده با یک هیبرید نانولوله-سیس‌پلاتین غیر هدفمند، هیچ‌گونه سرکوب تومور از خود نشان ندادند در حالیکه موش‌های تیمار شده با هیبریدهای هدفدار، کاهش سریع در اندازه تومور از خود نشان دادند.



شکل ۳: سیستم دارورسانی که توسط Bhird و همکارانش انجام شده است [۴۷]. a. واکنش‌های شیمیایی استفاده شده برای اتصال EGF، سیس‌پلاتین، و نقاط کوانتومی به SWCNT‌های کربوکسیله شده (رنگ قرمز) با استفاده از EDC به عنوان کوپل کننده. b. دسته‌های SWCNT عامل‌دار شده با EGF و سیس‌پلاتین را نشان می‌دهد که گیرنده‌های

دارای تومور H22 hepatic نشان داد که هیپریدهای دارو- نانولوله بطور مؤثرتری نسبت به تزریق به تنهایی HCPT از رشد تومور جلوگیری می‌کند (شکل ۴). این بهبود به علت افزایش میزان سرعت ورود دارو به دستگاه گردش خون و افزایش مدت زمان در گردش خون نانولوله‌ها می‌باشد؛ که علاوه بر این خود نانولوله‌ها ورود به سلول را تقویت می‌کند و به علت حضور چند ظرفیتی مولکول‌های دارو بر روی یک تک دیواره، فعالیت دارو را افزایش می‌دهد. توجه کنید که این مطالعه بدون استفاده از استراتژی هدف‌دار کردن می‌باشد.

۳- نتیجه گیری

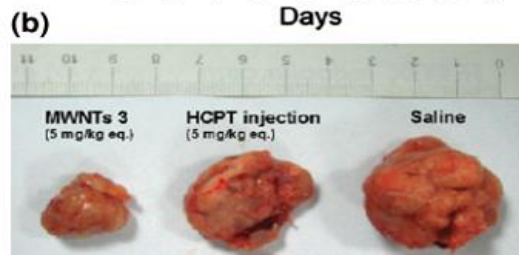
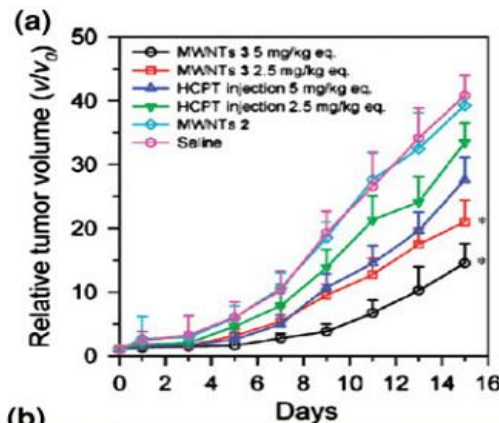
نانولوله‌های کربنی نشان داده‌اند که می‌توانند الگوهای قابل اعتمادی برای سیستم‌های حامل نانو برای دارورسانی باشند. نتایج قابل اعتماد از مطالعات درون بدن بطور برجسته توسعه نانولوله‌های کربنی را به عنوان عوامل درمانی در پزشکی نشان می‌دهد. نانولوله‌های کربنی چندین مزیت نسبت به دیگر حامل‌ها دارند: مساحت سطح بسیار بالای آن‌ها، بارگذاری بسیار بالاتر دارو را بر روی سطح‌شان در مقایسه با سایر حامل‌ها ممکن می‌سازد، بنابراین مقدار excipient لازم برای فرمولاسیون‌های دارویی را کاهش می‌کند. علاوه بر این نانولوله‌های کربنی که از طریق مکانیسم وابسته به اندوسیتوز غیرفعال وارد سلول می‌شوند، امکان رساندن سیئوپلاسمی داروها را با اجتناب از مسیر لیزوزومی تنزلی را فراهم می‌کنند. در نهایت وارد کردن داروها به حفره داخلی نانولوله‌های کربنی سبب می‌شود داروهایی که پایداری کمی دارند از محیط اطراف محافظت شوند و همچنین رهاسازی کنترل شده دارو را نیز ممکن می‌سازد.

از طرف دیگر نانولوله‌های کربنی به لحاظ زیستی زیست‌تخریب‌پذیر نمی‌باشند، بنابراین حذف از بدن پس از تزریق وریدی یا کاربرهای درون توموری، نیازمند این می‌باشد که آن‌ها بخوبی درک و کنترل شوند. این امر می‌تواند با تشخیص‌های سمییتی طی آزمایشات درمانی و مطالعات درمانی درون بدن انجام شود. با این وجود دارورسانی مشخصاً یکی از قابل اعتمادترین کاربرهای زیستی نانولوله‌های کربنی می‌باشد و گذشت زمان نیز قابلیت این نانوذره را در مقایسه با بسیاری از سیستم‌های دارورسانی مثل لیپوزوم‌ها نشان خواهد داد.

۴. تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی محققان آزمایشگاه دکتر علیرضا سرداریان و تمامی کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

سلولی EGFR بر روی سلول‌های سرطانی پولکی یک سر یا گردن را مورد هدف قرار می‌دهد.



شکل ۴: a مطالعه دارورسانی انجام شده بوسیله Wu و همکارانش [۴۹]. اثر ضدسرانی داروی ضدسرطانی HCPT و هیپریدهای HEPT- نانولوله کربنی (MWNTs 3)، بصورت مقادیر میانگین از حجم نسبی تومور v/v_0 (که در آن v حجم تومور را در نقاط زمانی آزمایش نشان می‌دهد و v_0 مطابق با حجم اولیه تومور در شروع آزمایش می‌باشد). $P < 0.05$ (در برابر تزریق H در دوز برابر از پنجمین روز. MWNTs 2، MWNTs 3 و 5 mg/kg eq. را به عنوان کنترل نشان می‌دهد. b توپوگراف‌های نوعی از sacromas بریده شده از موش ۱۶ روز پس از تیمار شدن با MWNTs 3 (هم‌ارز ۵ mg/Kg)، تزریق HCPT (هم‌ارز ۵ mg/Kg) و سالین.

یکی از مطالعات انجام گرفته بر روی دارورسانی در درون بدن با استفاده از نانولوله‌های کربنی توسط وو (Wu) و همکارانش [۴۸] گزارش شده است. آن‌ها عامل ضدسرطانی هیدروکسی کامپتودسین (hydroxycamptothecin) (HCPT) را از طریق اتصال دهنده دی‌آمینوتری‌اتیلن گلیکول، که یک مولکول PEG با طول زنجیره بسیار کوتاه ۳ می‌باشد، به نانولوله‌های کربنی چند دیواره متصل کردند. این روش بر پایه این حقیقت می‌باشد که اگرچه PEG دار کردن به عنوان یک روش مفید برای اجتناب از ورود برای سیستم reticuloendothelial و افزایش مدت زمان در جریان خون می‌باشد ولی گزارش شده است که آن جلوی برهم‌کنش‌های سلول و نانولوله را می‌گیرد [۴۹]. از این رو این گروه به این نتیجه رسیدند که با انتخاب یک فاصله دهنده PEG با جرم پایین استفاده کنند به گونه‌ای که توسط یک پیوند استری قابل گسست در شرایط زیستی متصل شود. درمان موش‌های



۵. منابع

- with ferromagnetic properties," *Carbon*, vol. 44, pp. 2316-2322, 2006.
- [14] A. Leonhardt, I. Mönch, A. Meye, S. Hampel, and B. Büchner, "Synthesis of ferromagnetic filled carbon nanotubes and their biomedical application," *In Advances in Science and Technology*, vol. 49, pp. 74-78, 2006.
- [15] G. Chen, J. Qiu, and H. Qiu, "Filling double-walled carbon nanotubes with AgCl nanowires," *Scripta Materialia*, vol. 58, pp. 457-460, 2008.
- [16] B. C. Satishkumar, A. Taubert, and D. E. Luzzi, "Filling single-wall carbon nanotubes with d-and f-metal chloride and metal nanowires," *Journal of nanoscience and nanotechnology*, vol. 3, pp. 159-163, 2003.
- [17] K. Ajima, Kumiko, M. Yudasaka, T. Murakami, A. Maigné, K. Shiba, and S. Iijima, "Carbon nanohorns as anticancer drug carriers," *Molecular pharmaceuticals*, vol. 2, pp. 475-480, 2005..
- [18] K. Ajima, M. Yudasaka, A. Maigné, J. Miyawaki, and S. Iijima, "Effect of functional groups at hole edges on cisplatin release from inside single-wall carbon nanohorns," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 110, pp. 5773-5778, 2006.
- [19] I. Gott, and R. Gust, "Besonderheiten anorganischer Zytostatika-Medizinische Chemie der Platinkomplexe," *Pharm. Unserer Zeit*, vol. 2, pp. 124-129, 2006.
- [20] D. Pantarotto, J.P. Briand, M. Prato, and A. Bianco, "Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes," *Chemical Communications*, vol. 1, pp. 16-17, 2004.
- [21] S. Kam, N. Wong, T. C. Jessop, P.A. Wender, and H. Dai, "Nanotube molecular transporters: internalization of carbon nanotube-protein conjugates into mammalian cells," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, pp. 6850-6851, 2004.
- [22] D. Pantarotto, R. Singh, D. McCarthy, M. Erhardt, J.P. Briand, M. Prato, K. Kostarelos, and A. Bianco, "Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery," *Angewandte Chemie*, vol. 116, pp. 5354-5358, 2004.
- [23] L. Gao, L. Nie, T. Wang, Y. Qin, Z. Guo, D. Yang, and X. Yan, "Carbon nanotube delivery of the GFP gene into mammalian cells," *ChemBioChem*, vol. 7, pp. 239-242, 2006.
- [24] N.W.S. Kam, Z. Liu, and H. Dai, "Carbon nanotubes as intracellular transporters for proteins and DNA: an investigation of the uptake mechanism and pathway," *Angewandte Chemie*, vol. 118, pp. 591-595, 2006.
- [25] J. Chen, S. Chen, X. Zhao, L.V. Kuznetsova, S. S. Wong, and I. Ojima, "Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 16778-16785, 2008.
- [1] K. Balasubramanian, and M. Burghard, "Chemically functionalized carbon nanotubes," *Small*, vol. 1, pp. 180-192, 2005.
- [2] Y. L. Hsin, J.Y. Lai, K.C. Hwang, S.C. Lo, F.R. Chen, and J. J. Kai, "Rapid surface functionalization of iron-filled multi-walled carbon nanotubes," *Carbon*, vol. 44, pp. 3328-3335, 2006.
- [3] C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato, and A. Bianco, "Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* vol. 1758, pp. 404-412, 2006.
- [4] M. W. Marshall, S. Popa-Nita, and J. G. Shapter, "Measurement of functionalised carbon nanotube carboxylic acid groups using a simple chemical process," *Carbon*, vol. 44, pp. 1137-1141, 2006.
- [5] G. Pastorin, W. Wu, S. Wieckowski, J.P. Briand, K. Kostarelos, M. Prato, and A. Bianco, "Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery," *Chemical communications*, vol. 11 pp. 1182-1184, 2006.
- [6] H. Z. Geng, X. B. Zhang, S. H. Mao, Alfred Kleinhammes, H. Shimoda, Yue Wu, and O. Zhou, "Opening and closing of single-wall carbon nanotubes," *Chemical physics letters*, vol. 399, pp. 109-113, 2004.
- [7] S. C. Tsang, Y. K. Chen, P. J. Harris, and M. L. Green, "A simple chemical method of opening and filling carbon nanotubes," *Nature*, vol. 372, pp. 159-162, 1994.
- [8] J. Li, and Y. Zhang, "Cutting of multi walled carbon nanotubes," *Applied surface science*, vol. 252, pp. 2944-2948, 2006.
- [9] M. Q. Tran, C. Tridech, A. Alfrey, A. Bismarck, and M. SP Shaffer, "Thermal oxidative cutting of multi-walled carbon nanotubes," *Carbon*, vol. 45, pp. 2341-2350, 2007.
- [10] G. Gabriel, G. Sauthier, J. Fraxedas, M. Moreno-Manas, M. T. Martinez, C. Miravittles, and J. Casabo, "Preparation and characterisation of single-walled carbon nanotubes functionalised with amines," *Carbon*, 44, pp. 1891-1897, 2006.
- [11] I. Montesa, E. Muñoz, A. M. Benito, W. K. Maser, and M. T. Martinez, "FTIR and thermogravimetric analysis of biotin-functionalized single-walled carbon nanotubes," *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 7, pp. 3473-3476, 2007.
- [12] M. C. Kum, K. A. Joshi, W. Chen, N. V. Myung, and A. Mulchandani, "Biomolecules-carbon nanotubes doped conducting polymer nanocomposites and their sensor application," *Talanta*, vol. 74, pp. 370-375, 2007.
- [13] S. Hampel, A. Leonhardt, D. Selbmann, K. Biedermann, D. Elefant, Ch Müller, T. Gemming, and B. Büchner, "Growth and characterization of filled carbon nanotubes



- nanotubes for drug loading and delivery," *Acs Nano*, vol. 4, pp. 7726-7726, 2010.
- [38] G. Russell-Jones, K. McTavish, J. McEwan, J. Rice, and D. Nowotnik, "Vitamin-mediated targeting as a potential mechanism to increase drug uptake by tumours," *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 98, pp. 1625-1633, 2004.
- [39] S. Dhar, Z. Liu, J. Thomale, H. Dai, and S.J. Lippard, "Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt (IV) prodrug delivery using folate as a homing device," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 11467-11476, 2008.
- [40] S. Hampel, D. Kunze, D. Haase, K. Krämer, M. Rauschenbach, M. Ritschel, A. Leonhardt, J. Thomas, S. Oswald, V. Hoffmann, and B. Büchner, "Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: a nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth," *Nanomedicine*, vol. 3, pp. 175-182, 2008.
- [41] Z. Ou, B. Wu, D. Xing, F. Zhou, H. Wang, and Y. Tang, "Functional single-walled carbon nanotubes based on an integrin $\alpha v \beta 3$ monoclonal antibody for highly efficient cancer cell targeting," *Nanotechnology*, vol. 20, pp. 105102, 2009.
- [42] X. Zhang, L. Meng, Q. Lu, Z. Fei, and P.J. Dyson, "Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes," *Biomaterials*, vol. 30, pp. 6041-6047, 2009.
- [43] M. R. McDevitt, D. Chattopadhyay, B.J. Kappel, J.S. Jaggi, S.R. Schiffman, C. Antczak, J.T. Njardarson, R. Brentjens, and D.A. Scheinberg, "Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48, pp. 1180-1189, 2007.
- [44] S.D. Scott, "Rituximab: A New Therapeutic Monoclonal Antibody for Non-Hodgkin's Lymphoma," *Cancer practice*, vol. 6, pp. 195-197, 1998.
- [45] Z. Liu, K. Chen, C. Davis, S. Sherlock, Q. Cao, X. Chen, and H. Dai, "Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment," *Cancer research*, vol. 68, pp. 6652-6660, 2008.
- [46] C.H. Villa, M.R. McDevitt, F.E. Escorcía, D.A. Rey, M. Bergkvist, C.A. Batt, and D.A. Scheinberg, "Synthesis and biodistribution of oligonucleotide-functionalized, tumor-targetable carbon nanotubes," *Nano letters*, vol. 8, pp. 4221-4228, 2008.
- [47] A.A. Bhirde, V. Patel, J. Gavard, G. Zhang, A.A. Sousa, A. Masedunskas, R.D. Leapman, R. Weigert, J.S. Gutkind, and J.F. Rusling, "Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery," *ACS nano*, vol. 3, pp. 307-316, 2009.
- [48] W. Wu, R. Li, X. Bian, Z. Zhu, D. Ding, X. Li, Z. Jia, X. Jiang, and Y. Hu, "Covalently combining carbon nanotubes
- [26] N.W.S. Kam, Z. Liu, and H. Dai, "Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, pp. 12492-12493, 2005.
- [27] P.S. Lai, P.J. Lou, C.L. Peng, C.L. Pai, W.N. Yen, M.Y. Huang, T.H. Young, and M.J. Shieh, "Doxorubicin delivery by polyamidoamine dendrimer conjugation and photochemical internalization for cancer therapy," *Journal of Controlled Release*, vol. 122, pp. 39-46, 2007.
- [28] M. Prabakaran, J.J. Grailer, S. Pilla, D.A. Steeber, and S. Gong, "Gold nanoparticles with a monolayer of doxorubicin-conjugated amphiphilic block copolymer for tumor-targeted drug delivery," *Biomaterials*, vol. 30, pp. 6065-6075, 2009.
- [29] Y. Mo, H. Wang, J. Liu, Y. Lan, R. Guo, Y. Zhang, W. Xue, and Y. Zhang, "Controlled release and targeted delivery to cancer cells of doxorubicin from polysaccharide-functionalised single-walled carbon nanotubes," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 3, pp. 1846-1855, 2015.
- [30] A. Leonhardt, S. Hampel, C. Mueller, I. Moench, R. Koseva, M. Ritschel, D. Elefant, K. Biedermann, and B. Buechner, "Synthesis, Properties, and Applications of Ferromagnetic-Filled Carbon Nanotubes," *Chemical vapor deposition*, vol. 12, pp. 380-387, 2006.
- [31] B.M. Kim, S. Qian, and H.H. Bau, "Filling carbon nanotubes with particles," *Nano letters*, vol. 5, pp. 873-878, 2005.
- [32] T.A. Hilder, and J.M. Hill, "Carbon nanotubes as drug delivery nanocapsules," *Current Applied Physics*, vol. 8, pp. 258-261, 2008.
- [33] T.A. Hilder, and J.M. Hill, "Probability of encapsulation of paclitaxel and doxorubicin into carbon nanotubes," *IET Micro & Nano Letters*, vol. 3, pp. 41-49, 2008.
- [34] W. Wu, S. Wieckowski, G. Pastorin, M. Benincasa, C. Klumpp, J.P. Briand, R. Gennaro, M. Prato, and A. Bianco, "Targeted delivery of amphotericin B to cells by using functionalized carbon nanotubes," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 44, pp. 6358-6362, 2005.
- [35] H. Ali-Boucetta, K.T. Al-Jamal, D. McCarthy, M. Prato, A. Bianco, and K. Kostarelos, "Multiwalled carbon nanotube-doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics," *Chemical Communications*, vol. 4, pp. 459-461, 2008.
- [36] R.P. Feazell, N. Nakayama-Ratchford, H. Dai, and S. J. Lippard, "Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum (IV) anticancer drug design," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 129, pp. 8438-8439, 2007.
- [37] Z. Liu, X. Sun, N. Nakayama-Ratchford, and H. Dai, "Supramolecular chemistry on water-soluble carbon



carbon nanotubes to cancer cells," *Nano letters*, vol. 9, pp. 751-757, 2009.

with anticancer agent: preparation and antitumor activity," *Acs Nano*, vol. 3, pp. 2740-2750, 2009.

[49]R. Zeineldin, M. Al-Haik, and L.G. Hudson, "Role of polyethylene glycol integrity in specific receptor targeting of