

مروری بر نانوذرات و کاربرد آن‌ها در تشخیص و درمان سرطان سینه

سمیه نیکوحرف فاخر، فرشته جوکار کاشی*

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان

چکیده

افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه به تغییر در روش‌های غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیشرفت در روش‌های درمانی وابسته است. فناوری نانو یک فضای میان رشته‌ای را در جهت تشخیص، تصویربرداری، دارورسانی هدفمند و ژن درمانی فراهم می‌کند. نانوذرات در سه دسته‌ی یک بعدی، دو بعدی و سه بعدی قرار می‌گیرند که شامل میسل‌های پلیمری، دندریمرها، لیپوزوم‌ها، نانولوله‌های کربنی، نانوپوسته‌ها، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات طلا، کوانتوم دات‌ها و یون‌های لانتانیدی هستند. نانوذرات می‌توانند به عنوان حامل یا تقویت کننده‌ی اثر داروهای ضدسرطان و عوامل تصویربرداری استفاده شده و موجب تقویت حسگرها و بهبود روش‌های تشخیصی سرطان سینه شوند. فناوری نانو با چندین مکانیسم که شامل هدفگیری غیرفعال، فعال و تحویل مستقیم به تومور است، کارایی درمان سرطان سینه را از طریق تحویل هدفمند داروها به محل تومور افزایش می‌دهد. نانوذرات با خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی که دارند، سبب گردش خون طولانی‌تر، ظرفیت دارویی بالاتر و توزیع اختصاصی و تجمع دارو در غلظت‌های بالاتر، در بافت هدف می‌شوند و همچنین در غلبه بر عوارض ناشی از شیمی درمانی و مقاومت دارویی نقش دارند. با این حال گزارش‌های متعددی در جهت محدودیت روش‌های درمانی مبتنی بر فناوری نانو وجود دارد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، سرطان سینه، تشخیص و درمان.

ایمیل نویسنده مسئول: jookar@kashanu.ac.ir

۱- مقدمه

با وجود بهبود در روش‌های مبارزه با سرطان، این بیماری همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است [۱]. راه‌های تشخیصی و درمانی زیادی برای سرطان وجود دارد اما محدودیت‌هایی برای هریک از روش‌ها وجود دارد [۲،۳]. از طرفی افزایش بقای بیماران به تغییر در روش‌های غربالگری، تشخیص زود هنگام و پیشرفت در روش‌های درمانی وابسته است [۲]. در این میان فناوری نانو یک فضای میان‌رشته‌ای را برای تحقیق و پژوهش برای ارائه روش‌های امن‌تر و مؤثرتر در جهت تشخیص، تصویربرداری و درمان سرطان سینه فراهم می‌کند [۴،۲]. مواد در مقیاس نانو به طور متفاوتی عمل می‌کنند و خواص فیزیکی، نوری،

مغناطیسی، گرمایی و الکتریکی آن‌ها تغییر می‌کند [۵]. فناوری نانو یک رشته جدید نیست، بلکه رویکردی جدید در تمام رشته‌ها است. برای فناوری نانو کاربردهایی در حوزه‌های مختلف مانند غذا، دارو، تشخیص پزشکی و فناوری زیستی، الکترونیک، کامپیوتر، ارتباطات، حمل‌ونقل، انرژی، محیط زیست، مواد و اکتشافات فضایی وجود دارد [۶]. پیشگامی ملی فناوری نانو، نانو را در ابعاد ۱-۱۰۰ نانومتر تعریف می‌کند اما بسیاری در جوامع علمی نانوذرات را از نظر اندازه تا ۱۰۰۰ نانومتر هم می‌دانند [۷].

۲- ویژگی‌های نانوذرات

به طور کلی ویژگی‌های نانوذرات از طریق تعیین اندازه، شکل و بار سطحی‌شان مشخص می‌شود [۵].

۲-۱ اندازه ذرات

اندازه نانوذرات اثر مستقیم بر رفتار آن‌ها از قبیل توزیع‌شان در بدن، سرنوشت زیستی و سمیت، رهاسازی دارو، پایداری و توانایی هدف قرار دادن آن‌ها دارد. مشخص شده که ذرات کوچکتر جذب سلولی بالاتر داشته و رهاسازی دارو از آن‌ها سریع‌تر انجام می‌شود. اما، به عنوان یک نقطه ضعف، ذرات کوچکتر تمایل به تجمع دارند. بنابراین با تنظیم اندازه ذرات می‌توان رهاسازی دارو را کنترل کرد [۵،۸].

۲-۱-۱ اثر اندازه روی خواص مغناطیسی نانوذرات

مواد مغناطیسی دارای مناطقی به نام دمین هستند. در هر دمین تمام الکترون‌ها در یک جهت قرار می‌گیرند. مثلاً نانوذرات اکسید آهن که قطر آن‌ها کمتر از ۲۰ نانومتر است یک دمین دارند، در مقابل ذرات بزرگ‌تر از ۲۰ نانومتر دارای دمین‌های مختلفی هستند که میدان مغناطیسی ایجاد شده از طریق هر دمین به وسیله دمین دیگر که در جهت مخالف آن است خنثی می‌شود. از آن جا که قدرت مغناطیسی یک ماده برابر مجموع میدان‌های

مغناطیسی الکترون‌های فردی آن است، پس این نانوذرات میدان مغناطیسی قوی‌تری دارند [۹].

۲-۱-۲ اثر اندازه روی خواص نوری

در صورتی که اندازه نانوذره بزرگ‌تر شود فاصله بین سطوح انرژی کاهش می‌یابد که این امر روی طول موج نشر یافته اثر دارد [۹].

۱-۳ بار سطحی ذرات

ماهیت و شدت بار سطحی نانوذرات می‌تواند در تعامل آن‌ها با محیط اطراف و ترکیبات فعال زیستی اثر داشته باشد. تعیین پتانسیل زتا یک اندازه‌گیری مستقیم از بار سطحی نانوذرات است [۵]. مشخص شده که نانوذرات باردار مثل نانوذرات طلا نسبت به شکل خنثی نانوذرات اثر سلول‌کشی قوی‌تری دارند. از طرفی نانوذراتی که بار مثبت در سطح خود دارند اثر سلول‌کشی بیشتری نسبت به انواع آن‌ها با بار منفی در اندازه مشابه دارند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که نانوذرات طلا با بار مثبت، بهتر به سلول‌های سرطانی سینه نفوذ می‌کنند [۱۰،۱].

۱-۴ آبریزی سطحی نانوذرات

سرنوشت نانوذرات داخل بدن با آبریزی سطحی آن‌ها تعیین می‌شود. می‌توان با کنترل این ویژگی، اپسونیزاسیون آن‌ها از طریق سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای در خون به حداقل رساند که در نتیجه باعث حضور طولانی‌تر آن‌ها در گردش خون و در نهایت موفقیت در هدف‌گیری داروها شد. برای این منظور سطح نانوذرات را با پلیمرهای هیدروفیل مانند پلی‌اتیلن‌گلیکول، پلی‌ساکاریدها و پولوکس‌آمین‌ها پوشش می‌دهند [۱۱،۸].

۳- انواع نانوذرات

به طور کلی نانوذرات شامل اتم‌های فلزی، غیرفلزی و یا مخلوطی از فلز و غیرفلز هستند که سطح آن‌ها به منظور بهبود زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و هدفمند کردن آن‌ها اصلاح می‌شود [۹]. نانوذرات در دو دسته اصلی شامل نانوذرات آلی مانند لیپوزوم‌ها، دندریمرها، میسل‌ها و نانوذرات غیرآلی (معدنی) مانند نانوذرات طلا، اکسید آهن، لانتانیدها و کوآنتوم‌دات‌ها قرار می‌گیرند [۱۳،۱۲].

۱-۳ میسل‌های پلیمری

ساختارهای کروی با یک ساختار پوسته - هسته هستند [۴]. قطر این ذرات ۱۰۰-۱۰ نانومتر است. هسته میسل خواص آبریزی دارد که به آن اجازه می‌دهد تا برای حمل داروهای آبریز استفاده شوند و از طرفی هر میسل خواص آبدوستی داشته که به آن اجازه می‌دهد که از سیستم رتیکولودوتلیال فرار کند [۸].

۲-۳ دندریمرها

دندریمر از کلمه یونانی دندرون می‌آید و به معنای ساختارهای درخت‌مانند است [۴]. این ساختار شاخه‌مانند در اندازه نانو بوده و شامل سه قسمت هسته کانونی، شاخه‌های درخت‌مانند و گروه‌های عاملی در اطراف هستند. این گروه‌های انتهایی به طور عمده تعاملات دندریمرها را با ملکول‌هایی که در محیط هستند کنترل می‌کنند [۸]. ویژگی‌های بی‌نظیر دندریمرها مانند اندازه کنترل شده و یکسان، بالاترین درجه ایجاد شاخه، حلالیت در آب، وجود حفره‌های درونی، گروه‌های سطحی تغییرپذیر، سهولت

آماده‌سازی و عامل‌دار کردن، آن‌ها را برای سیستم‌های دارورسانی و تصویربرداری جذاب کرده است [۸،۲].

۳-۳ لیپوزوم‌ها

وزیکول‌هایی کروی شامل دو لایه لیپیدی بوده و یک سر آبدوست و یک دم آبریز دارند [۲]. البته گاهی کلسترول هم اضافه می‌کنند تا خواص سیالیت غشا را کنترل کنند. خواص لیپوزوم‌ها با ترکیب لیپیدی، اندازه، بار سطحی و روش آماده‌سازی آن‌ها تغییر می‌کند و البته تغییر در هر یک از آن‌ها به راحتی قابل اصلاح است [۸].

۴-۳ نانولوله‌های کربنی

آلوتروپ‌های کربنی با ساختار نانو و سیلندری هستند. ابعاد کوچک نانولوله‌های کربنی همراه با خواص فیزیکی، مکانیکی و الکتریکی قابل‌توجه‌شان، آن‌ها را منحصر به فرد می‌کند. چگالی جریانی نانولوله‌ها بسیار بالاست و می‌تواند به یک بیلیون آمپر در هر مترمربع برسد و از آن یک ابررسانا بسازد. همچنین استحکام مکانیکی نانولوله‌ها ۶۰ بار بیشتر از بهترین فولادها است [۵]. ویژگی‌های نانولوله‌های کربنی مانند ساختار شیمیایی و زیستی منحصر به فرد، ساختار یکپارچه توخالی، شکل سوزنی (برای تسهیل نفوذ)، ظرفیت زیاد برای جذب ملکولی و قابلیت اتصال به گروه‌های عاملی باعث شده در دارورسانی، تصویربرداری و ژن درمانی نقش داشته باشند [۴،۱۴]. حلالیت و زیست‌سازگاری نانولوله‌های کربنی با عامل‌دار کردن آن‌ها افزایش می‌یابد [۸].

۱-۴-۳ انواع نانولوله‌های کربنی

نانولوله‌های تک دیواره که شامل یک لایه از صفحه گرافن با قطر ۱-۲ نانومتر و طول‌های متفاوت از ۵۰ تا چند صد نانومتر هستند و نانولوله‌های چند دیواره که شامل چند لایه از تک دیواره‌ها بوده و به صورت متحدالمرکز با قطرهای متنوع از ۱۰۰-۵ نانومتر مرتب شده‌اند [۴،۱۵].

۵-۳ نانوپوسته‌ها

نانوپوسته‌ها نوعی از نانوذرات کروی هستند که شامل یک هسته دی الکتریک بوده که به وسیله یک پوسته فلزی نازک پوشیده می‌شوند [۱۶،۱۷]. در میان انواع گوناگون از نانوپوسته‌های فلزی، نانوپوسته‌های طلا به دلیل زیست‌سازگاری، کاربردهای گسترده‌ای دارند [۱۸]. آن‌ها نور را در محدوده مادون قرمز نزدیک به شدت جذب می‌کنند. این پرتوها قدرت نفوذ به قسمت‌های عمیق بافت‌ها را دارد [۲]. خواص نوری نانوپوسته‌های طلا به مقدار زیادی به اندازه هسته نانوذره و ضخامت پوسته طلا بستگی دارد. کم شدن ضخامت نانوپوسته از ۲۰ نانومتر به ۵ نانومتر منجر به شیفت قرمز در حدود ۳۰۰ نانومتر می‌شود [۱۹].

۵-۳ نانوذرات طلا

نانوذرات طلا به دلیل ویژگی‌های خاص خود مانند خواص نوری و الکترونیکی فوق‌العاده، پایداری و زیست‌سازگاری بالا، قابلیت کنترل شکل و اندازه‌شان و سهولت عامل‌دار کردن آن‌ها، مورد توجه هستند [۲۰]. خواص نوری منحصر به فرد نانوذرات طلا در اثر تعامل نور با الکترون‌های آزاد روی سطح نانوذرات طلا است که به آن رزونانس پلاسمون سطحی می‌گویند [۲۱].

۶-۳ نانوذرات مغناطیسی

مشکلاتی که مربوط به استفاده از پروب‌های فلورسنت معمول است، وجود ندارد و می‌تواند نشانگرهای متعدد را با یک حساسیت بالا (۹۵٪) و آستانه تشخیص پایین ۱۸-۱۰ مولار تشخیص دهد [۹].

۲-۴ تصویربرداری

از نانوذرات به عنوان عوامل کنتراست و پروب‌های تصویربرداری یا به عنوان نانوحامل‌هایی برای حمل این عوامل استفاده می‌شود [۱۳]. نانوذراتی که به طورگسترده در تصویربرداری استفاده می‌شوند در دو دسته اصلی شامل نانوپروب‌های لومینسانس مانند نانوذرات طلا و کوانتوم‌دات‌ها و نانوذرات مغناطیسی مانند نانوذرات سوپراپارامگناطیس اکسید آهن قرار می‌گیرند که می‌توان در انواع تصویربرداری‌ها مانند MRI، SPECT، PET، سی‌تی‌اسکن، تصویربرداری نوری و سونوگرافی استفاده کرد [۵۱۳]. نمونه‌هایی از کاربرد نانوذرات در تصویربرداری سرطان سینه شامل استفاده از نانولوله‌های مجاور شده با یوروپیم به عنوان پروب‌های تصویربرداری، استفاده از میسل‌های پلیمری در سی‌تی‌اسکن و MRI به عنوان حامل، استفاده از نانوپوسته‌ها در تصویربرداری اولتراسونیک، استفاده از مگنولیپوزوم‌های متصل به ترانستوزوماب برای انتقال هدفمند [۴،۲]، استفاده از دندیرم‌های هدفمند شده با پروتئین ترانس‌لوکاتور که استفاده از این پروتئین به منظور هدف قرار دادن ملکولی است، چون تراکم بالایی در تومور دارد [۲۵]. همچنین استفاده از لیپوزوم‌های حاوی رادیوداروی (HMPAO-TC 99m) که روی سطح آن‌ها گیرنده‌های هورمون پپتید وازواکتیو روده‌ای قرار گرفته است [۴] که سه نوع اصلی گیرنده‌های آن شامل VPAC(1)، VPAC(2) و PAC(1) هستند. که VPAC(1) در تراکم بالا در سلول‌های سرطانی ریه و سینه وجود دارد [۲۶،۲۷]. با مقایسه استفاده نانوذرات به عنوان پروب‌های تصویربرداری و عوامل کنتراست با عواملی، مانند گادولینیم III، که به طور معمول استفاده می‌شوند به این نتیجه می‌رسیم که نانوذرات دارای سمیت کمتری بوده و زیست سازگارتر هستند و در بافت هدف سریع‌تر تجمع می‌یابند [۱۳]. همچنین حساسیت و اختصاصیت تشخیصی، میزان بقای آن‌ها در تومور، قدرت تفکیک فضایی و قابلیت انتقال اطلاعات سلولی و ملکولی از سطح تومورها افزایش می‌یابد [۹۱۲و۱۳].

۳-۴ دارورسانی

به دلایل مختلف از جمله عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی، طراحی سیستم‌های دارورسانی جدیدی مورد نیاز است که دارورسانی را به طور هدفمند انجام دهد [۲]. دارورسانی هدفمند می‌تواند با مکانیسم‌های هدفگیری غیرفعال، فعال و درمان مستقیم تومور انجام شود [۱۳].

۱-۳-۴ هدفگیری غیرفعال

در این نوع هدفگیری از خواص فیزیکی و شیمیایی بافت سرطان بهره می‌گیرند. الف) عروق نشت کننده و سوراخدار تومور: در رگ‌های خونی موجود در محل تومور سوراخ‌های بزرگی ناشی از عدم تعادل در آنژیوژنز وجود دارد که این نفوذپذیری عروق به اثر نفوذ پذیری و نگهداری افزایش یافته (EPR) اشاره دارد که اولین بار در سال ۱۹۸۶ توسط مائیدا و ماتسومورا بیان شد

دسته مهمی از نانوذرات هستند که می‌توانند در تصویربرداری، نشاندارکردن سلولی، دارورسانی، ژن‌درمانی (مانند انتقال اسیدهای نوکلئیک و پلازمیدها و siRNA) و هایپرترمیا نقش داشته باشند. آن‌ها به سه صورت فلزی، آلیاژ و یا اکسید هستند و به طورکلی مبتنی بر عناصری مثل آهن، کبالت، نیکل و منگنز هستند. در این میان نانوذرات مبتنی بر آهن، به دلیل زیست سازگاری بیشتر و سمیت کمتر بیشتر مورد توجه هستند [۱۲]. نانوذرات اکسید آهن شامل مگنتیت (Fe_3O_4) و مگهمیت Fe_2O_3 است [۲۰]. نانوذرات مغناطیسی می‌توانند موجب تقویت داروهای ضد سرطان برای کشت سلول‌های سرطانی شوند. به این صورت که سطح نانوذرات اکسید آهن قادرند گونه‌های فعال اکسیژن را از طریق واکنش فنتون و هابر-وایس تولید کنند و یا موجب اختلال در عملکرد میتوکندری و تنظیمات چرخه سلولی شوند و همچنین در تجمع مناسب دارو در این سلول‌ها نقش داشته باشند [۲۲،۱۰،۲۳].

۷-۳ کوانتوم‌دات‌ها

نانوکریستال‌های نیمه‌هادی کلئیدی هستند که اندازه آن‌ها بین ۲-۱۰ نانومتر است. معمول‌ترین کوانتوم‌دات‌ها که استفاده می‌شوند شامل سلنیدکادمیوم، تلوریدکادمیوم، فسفیدایندیوم، آرسنیدایندیوم است [۵]. رایج‌ترین آن‌ها شامل یک هسته کادمیم-سلنید با یک پوسته روی-سولفید است که به وسیله یک لیگاند مناسب و پلیمرآمفی‌فیلیک احاطه می‌شود [۱۳].

۸-۳ نانوذرات لاتنانیدی

دسته‌ای از نانوذرات فلورسنت هستند که نور با انرژی کم، مانند مادون قرمز نزدیک را از طریق یک فرایند نوری غیرخطی به نور با انرژی بالاتر تبدیل می‌کنند که این اثر را، اثر تبدیل می‌گویند و این ذرات، نانوذرات مبدل نام دارند [۱۲،۲۴]. با اینکه کوانتوم‌دات‌ها کاربرد زیادی دارند اما نگرانی‌هایی هم در مورد آن‌ها وجود دارد مانند سمیت سلولی ذاتی، ناپایداری شیمیایی و اینکه برای تحریک آن‌ها (مانند رنگ‌های آلی و پروتئین‌های فلورسنت) نیاز به پرتوهای فرابنفش یا پرتوهایی با طول موج کوتاه است. از این رو، به تازگی استفاده از نانوذرات مبدل علاقه زیادی از محققان را جلب کرده است [۲۴].

۴- کاربرد نانوذرات در تشخیص و درمان سرطان سینه

۱-۴ تشخیص

تشخیص زودهنگام سرطان، مهمترین عامل تعیین‌کننده موفقیت در درمان سرطان است. مشخص شده است که استفاده از نانوذرات گام بسیار مؤثری در این مسیر است [۵]. از قبیل استفاده از نانوذرات طلا به عنوان پروب‌های فلورسنت بسیار حساس برای تشخیص نشانگرهای زیستی سرطان در خون انسان [۵]، بهبود در روش ایمنوهایستوشیمی و روش هیپریداسیون فلورسنت درجا [۱۳] و همچنین از آن‌ها به عنوان برچسب برای تقویت پیام‌های تشخیصی در ابزارهای تشخیصی استفاده می‌شود. چون در این مورد، نیاز به حجم کم از نمونه مورد نظر است پس بدون نیاز به PCR، اما با یک حساسیت تشخیصی معادل با PCR است. این فناوری به وسیله سازمان مواد غذایی و دارویی آمریکا برای غربالگری ژنتیکی تأیید شده است [۶] و در این روش

[۱،۲،۲۸]. این اثر برپایه دو فاکتور است: ۱) سیستم اندوتلیوم مویرگی در بافت تومور که باعث شده که نفوذپذیری بیشتری نسبت به بافت‌های نرمال داشته باشد. ۲) فقدان تخلیه لنفاوی در تومور که باعث می‌شود داروی بیشتری در تومور جمع شود [۴].

ب) ریزمحیط تومور: در محیط تومور دما تا اندازه‌ای از محیط طبیعی بدن بالاتر بوده و همچنین pH در اطراف سلول‌های سرطانی به علت سوخت و ساز بالا و تجمع محصولات اسیدی، حدود ۶/۷ (اسیدی) است [۲،۴].

۲-۳-۴ هدفگیری فعال

این نوع هدفگیری مبتنی بر تشخیص ملکولی است، پس سطح نانوذرات به منظور هدفگیری اختصاصی سلول‌های سرطانی اصلاح می‌شود [۲۹]. این سیستم دارو رسانی سه جزء اصلی دارد که شامل عامل الفاکندنه آپاتوز که می‌تواند داروی ضد سرطان باشد، یک عامل برای افزایش انتقال هدفمند، که شامل آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌ها و ملکول‌های کوچک است و حامل که نانوذره است [۲۹]. تعاملات اختصاصی نانوذرات با سلول‌های سرطانی شامل هدفگیری علیه کربوهیدرات، هدفگیری علیه گیرنده و هدفگیری به وسیله آنتی‌بادی است [۳۰،۲۹،۴]. همچنین می‌توان با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی هدفگیری فعال انجام داد [۲۳].

۳-۳-۴ درمان مستقیم تومور

این روش شامل روش‌های غیرتهاجمی و یا با حداقل تهاجم است. استراتژی‌هایی که در این زمینه وجود دارد شامل تزریق مستقیم تومور، فرسایش فرکانس رادیویی، گرمانوری، فوتودینامیک‌تراپی و سرمادرمانی است. نانوذرات می‌توانند اثرات درمانی را در هر رویکرد از طریق افزایش در اختصاصیت و شدت درمان، افزایش دهند و آسیب به بافت‌های سالم اطراف تومور را کاهش دهند [۱۳].

۱-۳-۳-۴ فرسایش فرکانس رادیویی

اگر چه این روش در نکرور نسبی تومور موفق بوده اما می‌تواند باعث بهبود گردش خون و در نتیجه تحریک توسعه بیشتر تومور شوند [۳۱ و ۳۲] و همچنین به تومورهای کمتر از ۴ سانتی‌متر محدود شده و هیچ مکانیسمی که بافت تومور را به طور انتخابی مورد هدف قرار دهد وجود ندارد [۳۳، ۱۳]. نانوذرات طلا و نانولوله‌های کربنی به عنوان نامزدهایی برای این کار هستند چون یک جذب قوی در محدوده فرکانس‌های رادیویی دارند [۳۲].

۲-۳-۳-۴ درمان گرمانوری

نانوذراتی مانند طلا یا نانولوله‌های کربنی تابش‌های مادون قرمز نزدیک را به شدت جذب می‌کنند، سپس نور به گرما تبدیل شده و باعث کشته شدن سلول‌های سرطانی می‌شود [۳۴]. طیف گسترده‌ای از طول‌موج‌ها برای درمان با نانولوله‌های تک دیواره استفاده می‌شود در حالی که در روش‌های معمول گرمانوری تنها یک طول موج معین انتخاب می‌شود [۳۵].

۳-۳-۳-۴ فوتودینامیک‌تراپی

در این فناوری نانوذرات به یک ماده شیمیایی متصل می‌شوند. این ماده شیمیایی که در حضور نور فعال می‌شود، حساسگر نام دارد. این حساسگر، نور را در یک طول موج خاص جذب کرده و

برای کشتن سلول‌های سرطانی گونه‌های سمی را تولید می‌کند. این گونه‌های سمی از چندین مکانیسم مانند آپاتوز، نکرور و اتوفاژی سلول‌های سرطانی را می‌کشند [۳۴]. نانوذراتی که در فوتودینامیک‌تراپی استفاده می‌شوند از لحاظ عملکردی به دو دسته نانوذرات غیرفعال و فعال تقسیم می‌شوند. الف) نانوذرات غیرفعال: این‌ها در واقع حامل‌هایی برای حساسگرها هستند. ب) نانوذرات فعال: این‌ها خودشان می‌توانند گونه‌های انفعالی و واکنشی را بدون حضور یک حساسگر تولید کنند. مانند کوانتوم‌دات‌ها که می‌توانند گونه‌های اکسیژن سینگلت را به تتهایی از طریق انتقال انرژی به تری‌پلت، البته با یک راندمان کمتر تولید کنند [۳۶]. با استفاده از نانوذرات مبدل دسترسی فوتودینامیک‌تراپی به بافت تومور تا چند سانتی‌متر زیر سطح پوست میسر می‌شود.

۴-۳-۴ ژن‌درمانی

هدف از ژن‌درمانی تحویل یک داروی بر پایه نوکلئیک‌اسید برای اصلاح یا تخریب سلول‌های موردنظر است [۱۸]. ژن‌درمانی شامل استفاده از پلازمید DNA، آنتی‌سنس‌های الیگونوکلوئید یا siRNAها است [۳۴]. مثلاً نانولوله‌های تک‌دیواره که با -DSPE- amin-PEG عاملدار شده‌اند را برای انتقال siRNA استفاده کردند و یک افزایش جذب تقریباً ۸۳/۵۵٪ به سلول‌های سرطان‌سینه B-cap-37 را مشاهده کردند [۴]. همچنین با نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن ناقل siRNA، ژن آنتی‌آپاتوز سرطانی BIRC5 را هدفگیری کردند که موجب افزایش نکرور تومور و کوچک شدن اندازه تومور در طول درمان شد [۱۳].

۵- مزایای استفاده از نانوذرات در تشخیص و درمان سرطان سینه

با استفاده از نانوذرات می‌توان بر محدودیت‌های شیمی‌درمانی غلبه کرد. حتی پیشرفته‌ترین عوامل شیمی‌درمانی بین سلول‌های سالم و سرطانی اختلاف مؤثری قائل نمی‌شوند، پس موجب توزیع غیراختصاصی دارو در بدن شده و سلول‌های سالم که سرعت تقسیم بالا دارند مانند سلول‌های مغز استخوان، ماکروفاژها، دستگاه گوارش و فولیکول‌های مو را هم تخریب می‌کنند و موجب عوارض جانبی مانند ریزش مو، اختلال دستگاه گوارش، نوتروپنی و کاهش ایمنی بدن می‌شوند. پس به منظور کاهش این عوارض حداکثر دوز مجاز دارو محدود شده و موجب تأخیر یا عدم درمان می‌شود [۳۰، ۸، ۴]. همچنین این داروها از طریق سیستم رتیکولواندوتلیال سریع از خون پاک می‌شوند و نمی‌توانند تعامل کارآمدی را با سلول‌های سرطانی داشته باشند [۲، ۵، ۹، ۳۰]. مشکل دیگر این داروها حلالیت پایین آن‌ها است که آن‌ها را برای نفوذ به غشاهای زیستی ناتوان می‌کند [۳۰، ۵]. ایجاد مقاومت دارویی هم از مشکلات دیگر این داروها است که فناوری‌نانو روش‌های امیدوارکننده‌ای را برای غلبه بر این محدودیت‌ها ارائه می‌کند [۳۰]. از طرفی نانوذرات ظرفیت دارویی بالاتری داشته [۲، ۵، ۴، ۹] و داروها بدون انجام هیچ واکنش شیمیایی به محل موردنظر منتقل شده که این برای حفظ فعالیت دارو مهم است [۵]. دستکاری نانوذرات برای اصلاح اندازه و ویژگی‌های سطحی آن‌ها به سهولت انجام می‌شود. و این‌که می‌توان آن‌ها را از راه‌های

7. SH, Mousa; D, Bharali; Nanotechnology-Based Detection and Targeted Therapy in Cancer: Nano-Bio Paradigms and Applications. *cancers*. 3(3): 2888-2903, 2011.
8. S, Caban; E, Aytekin; A, Sahin; Y, Capan; Nanosystems for drug delivery. *OA Drug Design & Delivery*. 2(1): 2, 2014.
9. B, Kim; J, Rutka; W, Chan; Nanomedicine. *N Engl J Med*. 363: 2434-2443. 2010.
10. E, Fröhlich; The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 7: 5577-91, 2012.
11. E, Blanco; H, Shen; M, Ferrari; Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*. 33(9): 941-51, 2015.
12. M, Srinivasan; M, Rajabi; SH, Mousa; Multifunctional Nanomaterials and Their Applications in Drug Delivery and Cancer Therapy. *Nanomaterials*. 5: 1690-1703, 2015.
13. Y, Saadeh; T, Leung; A, Vyas; L, Chaturvedi; O, Perumal; D, Vyas; Applications of Nanomedicine in Breast Cancer Detection, Imaging, and Therapy. *J Nanosci Nanotechnol*. 1: 913-923. 2014.
14. A, Eatemadi; H, Daraee; H, Karimkhanloo; M, Kouhi; N, Zarghami; A, Akbarzadeh; M, Abasi; Y, Hanifehpour; S, Joo; Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Res Lett*. 9(1): 393, 2014.
15. V, Rastogi; P, Yadav; P, Bhattacharya; A, Mishra; N, Verma; A, Verma; J, Pandit; Carbon Nanotubes: An Emerging Drug Carrier for Targeting Cancer Cells. *Journal of Drug Delivery*. 23, 2014.
16. C, Loo; A, Lin; L, Hirsch; MH, Lee; J, Barton; N, Halas; J, West; R, Drezek; Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 3(1): 33-40. 2004.
17. L, Gao; T, Vadakkan; V, Nammalvar; Nanoshells for In Vivo Imaging Using Two-photon Excitation Microscopy. *Nanotechnology*. 22(36): 365102, 2011.
18. C.M, McCrudden; H.O, McCarthy; Current status of gene therapy for breast cancer: progress and challenges. *Appl Clin Genet*. 7: 209-220, 2014.
19. K, Huh; Y, Cho; K, Park; PLGA-PEG Block Copolymers for Drug Formulations. *Drug Development & Delivery*. 3(5), 2003.
20. J, Conde; J, Dias; V, Grazú; M, Moros; P, Baptista; J, Fuente; Revisiting 30 years of biofunctionalization and

گوناگون مانند دهانی، بینی، تزریقی و داخل چشمی تجویز کرد. [۵].

۶- بحث و نتیجه‌گیری

این‌که فناوری نانو به دلیل خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی منحصر به فرد نانوذرات، انواعی از گزینه‌های تشخیصی و درمانی جدید را در رابطه با سرطان سینه ارائه می‌کند، غیر قابل انکار است اما باید توجه داشت که گزارش‌های متعددی در مورد محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر فناوری نانو ارائه شده است. خواص فیزیکی و شیمیایی نانوذرات (به عنوان مثال اندازه، خواص سطحی و پتانسیل زتا) روی پایداری آن‌ها در مایعات فیزیولوژیک، اتصال آن‌ها به پروتئین‌های خون اثر دارد و از طرفی تجمع آن‌ها در محل تومور و خواص فارماکوکینتیکی آن‌ها به این آسانی قابل پیش‌بینی نیست. از طرفی خواص منحصر به فرد آن‌ها تنها در جهت هدف ما عمل نمی‌کنند بلکه ممکن است اثرات سمی هم داشته باشند. مثلاً نانوذرات سوپرپارامگناطیس اکسید آهن می‌توانند از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و اختلال در عملکرد میتوکندری موجب سمیت برای سلول شده و از طرفی باعث تغییر در بیان ژن و هموستاز آهن و اختلال در تنظیمات چرخه سلولی شوند. پس قبل از مطالعات روی کاربردهای بالینی نانوذرات آنالیز دقیق خواص فیزیکی و شیمیایی و ایمنی نانوذرات ضروری است. با این وجود علاقه رو به رشدی در جهت به کارگیری روش‌های مبتنی بر فناوری نانو وجود دارد.

۷. منابع

1. E, Piktel; K, Niemirowicz; M, Wątek; T, Wollny; P, Deptuła; R, Bucki; Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy. *J. Nanobiotechnology*. 14(1): 39, 2016.
2. M, Nounou; F, Elamrawy; N, Ahmed; K, Abdelraouf; S, Goda; H, Syed-Sha-Qhattal; Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Libertas Journals*. 9(2): 17-34, 2015.
3. D, Özdemir; E, Gündoğdu; M, Ekinci; M, Aşikoğlu; Nanoparticles: From Diagnosis to Therapy. *International Journal of Medical Nano Research*. 3(1), 2016.
4. A, Sharma; N, Jain; R, Sareen; Nanocarriers for Diagnosis and Targeting of Breast Cancer. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2013/960821, 2013.
5. K, Ranjit; A, AbdulBaquee; Nanoparticle: An overview of preparation, characterization and application. *IRJP*. 4(4): 47-57, 2013.
6. AP, Nikalje; Nanotechnology and its Applications in Medicine. *Med chem*. 5:2, 2015.

- Timoshenko; Radio frequency radiation-induced hyperthermia using Si nanoparticle-based sensitizers for mild cancer therapy. *Sci Rep.* 4:7034, 2014.
33. J, Cardinal; J.R, Klune; E, Chory; G, Jeyabalan; J.S, Kanzius; M, Nalesnik; D.A, Geller; Noninvasive radiofrequency ablation of cancer targeted by gold nanoparticles. *Surgery.* 144(2): 125-32, 2008.
34. A.S, Thakor; S.S, Gambhir; Nanooncology: The future of cancer diagnosis and therapy. *CA Cancer J Clin.* 63(6): 395-418, 2013.
35. N, Huang; H, Wang; J, Zhao; H, Lui; M, Korbelik; H, Zeng; Single-wall carbon nanotubes assisted photothermal cancer therapy: animal study with a murine model of squamous cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* 42(9): 638-48, 2010.
36. A, Ahmad; J, Equbal; J, Masood Khan; Nanotechnology as a next generation therapeutics: Hope for cancer treatment. In: *Modern Technology: Present and Future of Cancer.* Edited by: Muzafar Ahmad Macha. Publisher by OMICS International. pp.1-32, 2015.
- surface chemistry of inorganic nanoparticles for nanomedicine. *Front Chem.* 2: 48, 2014.
21. X, Huang; M, El-Sayed; Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *JAR.* 1(1): 13–28, 2010.
22. R, Wydra; C, Oliver; K, Anderson; TH, Dziubla; Z, Hilt; Accelerated generation of free radicals by iron oxide nanoparticles in the presence of an alternating magnetic field. *RSC Adv.* 5(24): 18888–18893, 2015.
23. T, Lunnoo; T, Puangmali; Capture Efficiency of Biocompatible Magnetic Nanoparticles in Arterial Flow: A Computer Simulation for Magnetic Drug Targeting. *Nanoscale Res Lett.* 10(1): 426, 2015.
24. W, Meng; G, Abbineni; A, Clevenger; CH, Mao; SH, Xu; Upconversion nanoparticles: synthesis, surface modification and biological applications. *Nanomedicine.* 7(6): 710–729, 2011.
25. LE, Samuelson; MJ, Dukes; CR, Hunt; J, Casey; D, Bornhopm; TSPO targeted dendrimer imaging agent: synthesis, characterization, and cellular internalization. *Bioconjug Chem.* 20(11): 2082-9, 2009.
26. S, Dagar; A, Krishnadas; I, Rubinstein; M, Blend; H, Onyüksel; VIP grafted sterically stabilized liposomes for targeted imaging of breast cancer: in vivo studies. *J. Control. Release.* 91(1-2): 123–133, 2003.
27. T.W, Moody; I, Gozes; Vasoactive intestinal peptide receptors: a molecular target in breast and lung cancer. *Curr Pharm Des.* 13(11): 1099-104, 2007.
28. R, Bazak; M, Houri; S, Elachy; W, Hussein; T, Refaat; Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2(6): 904–908, 2014.
29. C, Thorn; C, Oshiro; SH, Marsh; T, Boussard; H, McLeod; T, Klein; R, Altman; Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics.* 21(7): 440–446, 2011.
30. K, Sutradhar; L, Amin; Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting. *Int Sch Res Notices.* 1:12, 2014.
31. V, Sanna; N, Pala; M, Sechi; Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Int J Nanomedicine.* 9: 467–483, 2014.
32. K.P, Tamarov; L.A, Osminkina; S.V, Zinovyev; K.A, Maximova; J.V, Kargina; M.B, Gongalsky; Y, Ryabchikov; A, Al-Kattan; A.P, Sviridov; M, Sentis; A.V, Ivanov; V.N, Nikiforov; A.V, Kabashin; V.Y,