نانوذرات فلزی و اکسید فلزی در درمان سرطان: از روابط ساختار- عملکرد تا راهبردهای طراحی نسل آینده

محمد الماسی کاشی[۱]، زهرا قادروند*[و۲]

[۱]فیزیک ماده چگال، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، ایران

[۲]نانوتکنولوژی، نانو فیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، ایران

چکیده

محدودیت‌های ذاتی درمان‌های متداول سرطان، از جمله سمیت سیستمیک، مقاومت دارویی و فقدان انتخاب‌پذیری توموری، ضرورت توسعه سامانه‌های درمانی را برجسته ساخته است. در این میان، نانوذرات فلزی و اکسید فلزی به دلیل قابلیت مهندسی دقیق ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، به عنوان پلتفرم‌های چندعملکردی با ظرفیت‌های درمانی پیشرفته مطرح شده‌اند. با این حال، فقدان یک بررسی مقایسه ای نظام‌مند از رابطه ساختار– عملکرد در میان انواع مختلف نانوذرات فلزی و اکسید فلزی، مانع از طراحی بهینه و هدفمند این سامانه‌ها شده است. این مقاله مروری، به بررسی عملکرد ضدسرطانی انواع نانوذرات فلزی و اکسید فلزی شامل سامانه های مبتنی بر طلا، نقره، اکسید آهن و اکسید روی در چارچوب مهندسی طراحی می پردازد و ارتباط میان پارامترهایی نظیر اندازه، مورفولوژی، بار سطحی، ترکیب و اصلاحات سطحی را با مکانیسم‌های زیستی از جمله تولید گونه‌های فعال اکسیژن، القای آپوپتوز، هایپرترمیای موضعی و کارایی دارورسانی هدفمند تبیین می‌نماید. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که پاسخ زیستی نانوذرات به‌شدت وابسته به تعامل پویا میان ویژگی‌های ساختاری و ریزمحیط تومور بوده و بهینه‌سازی هم‌زمان پارامترهای فیزیکوشیمیایی و راهبردهای هدفمندسازی می‌تواند نسبت درمان به عارضه را به طور معناداری بهبود بخشد. در عین حال، چالش‌هایی نظیر سمیت بلندمدت، تجمع زیستی و موانع ترجمه بالینی همچنان نیازمند چارچوب‌های استاندارد ارزیابی ایمنی و مدل‌های پیش‌بینی‌کننده دقیق‌تر هستند. که مبنایی برای طراحی نسل بعدی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی با کارایی درمانی بالاتر و ایمنی بهینه فراهم می‌سازد.

واژه‌های کلیدی: *درمان سرطان، نانوذرات فلزی و اکسید فلزی، مهندسی طراحی نانوذرات، رابطه ساختار– عملکرد، ریزمحیط تومور*

ایمیل نویسنده مسئول: Zgh605375@gmail.com

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۰۳/۲۸ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۷/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۸/۱۵

۱-مقدمه

سرطان به‌عنوان یکی از پیچیده‌ترین بیماری‌های چندعاملی، همچنان بار قابل‌توجهی بر نظام‌های سلامت جهانی تحمیل می‌کند و از منظر زیستی با ناهمگنی ژنتیکی، پویایی ریزمحیط تومور و توانایی سازگاری با فشارهای درمانی شناخته می‌شود [۱]. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در زیست‌شناسی مولکولی و توسعه درمان‌های هدفمند، رویکردهای متعارف نظیر جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همچنان ستون اصلی مدیریت سرطان را تشکیل می‌دهند [۱]. با این حال، این درمان‌ها اغلب با محدودیت‌هایی نظیر توزیع غیراختصاصی دارو، آسیب به بافت‌های سالم، بروز مقاومت دارویی، عود بیماری و کاهش کیفیت زندگی بیماران همراه هستند [۲]. افزون بر این، پیچیدگی ریزمحیط تومور شامل هیپوکسیا[1](کاهش سطح اکسیژن در بافت‌ها یا سلول‌ها نسبت به مقدار مورد نیاز برای عملکرد طبیعی)، pH اسیدی، فشار بین‌بافتی بالا و شبکه عروقی نابسامان، کارایی بسیاری از عوامل درمانی را کاهش می‌دهد [۲]. این چالش‌ها ضرورت توسعه سامانه‌های درمانی هوشمند، چندعملکردی و قابل تنظیم را برجسته ساخته است [۳].

در این چارچوب، نانوفناوری پزشکی به‌عنوان یکی از حوزه‌های پیشرو در درمان سرطان مطرح شده است [۳]. نانوذرات فلزی و اکسید فلزی، به دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد خود، جایگاه ویژه‌ای در این حوزه یافته‌اند [۴]. نسبت سطح به حجم بالا، امکان مهندسی دقیق اندازه و مورفولوژی، قابلیت اصلاح سطحی با لیگاندهای زیستی، و خواص نوری، پلاسمونیکی یا مغناطیسی قابل تنظیم، این نانوذرات را به پلتفرم‌هایی چندمنظوره برای کاربردهای درمانی و تشخیصی تبدیل کرده است [۴،۵،۳۰].

در سال‌های اخیر، تمرکز پژوهش‌ها از توسعه نانوذرات منفرد به طراحی نانوپلتفرم‌های هوشمند و چندعملکردی با قابلیت هدفمندسازی، پاسخ‌گویی به ریزمحیط تومور و ادغام هم‌زمان عملکردهای درمانی و تشخیصی تغییر یافته است؛ رویکردی که نقش طراحی مبتنی بر رابطه ساختار– عملکرد را در بهبود کارایی درمانی و قابلیت ترجمه بالینی بیش از پیش برجسته ساخته است [۲۷،۲۸].

این سامانه‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متعددی نظیر تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) [2] و القای استرس اکسیداتیو (عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ظرفیت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول که منجر به آسیب اکسیداتیو به اجزای سلولی می‌شود.)، فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز[3] (مجموعه‌ای از مسیرهای مولکولی تنظیم‌شده که موجب فعال‌سازی مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها می‌شوند.) وابسته و مستقل از میتوکندری، ایجاد هایپرترمیای[4] موضعی در پاسخ به تحریک نوری یا مغناطیسی، و همچنین به‌عنوان حامل‌های دارویی هدفمند عمل کنند [۵،۶]. هم‌افزایی این مکانیسم‌ها، امکان طراحی راهبردهای درمانی ترکیبی را فراهم ساخته است [۶].

با وجود گسترش مطالعات بر روی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی مختلف از جمله سامانه‌های مبتنی بر طلا، نقره، اکسید آهن و اکسید روی، بخش قابل توجهی از پژوهش‌ها رویکردی توصیفی یا موردی داشته و تمرکز آن‌ها عمدتاً بر ارزیابی کارایی یک نوع خاص از نانوذره در شرایط آزمایشگاهی بوده است [۷]. در بسیاری از این مطالعات، انتخاب پارامترهای ساختاری همچون اندازه، مورفولوژی، بار سطحی و اصلاحات شیمیایی سطح، عمدتاً بر پایه رویکردهای تجربی انجام شده و هنوز چارچوبی نظام‌مند برای تبیین رابطه ساختار– عملکرد و پیش‌بینی رفتار زیستی نانوذرات ارائه نشده است [۷،۸،۲۷]. در نتیجه، درک جامعی از «رابطه ساختار– عملکرد» و تعامل پویا میان ویژگی‌های نانوذره و ریزمحیط تومور شکل نگرفته است [۸].

از منظر مهندسی طراحی، عملکرد زیستی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی نه‌تنها تابع ترکیب شیمیایی آن‌ها، بلکه حاصل برهم‌کنش پیچیده میان پارامترهای فیزیکوشیمیایی و شرایط زیستی میزبان است [۸،۹،۳۰،۳۱]. اندازه نانوذره بر الگوی زیست‌توزیع و پاکسازی کلیوی اثر می‌گذارد [۹]. مورفولوژی می‌تواند بر میزان جذب سلولی و پاسخ ایمنی تأثیرگذار باشد [۱۰]. بار سطحی در تعامل با غشای سلولی و تشکیل «پوشش پروتئینی» نقش تعیین‌کننده دارد [۱۰،۱۱]. و اصلاحات سطحی هدفمند، اختصاصیت اتصال به گیرنده‌های توموری را تنظیم می‌کند [۱۱]. همچنین، شواهد اخیر نشان می‌دهد که مهندسی سطح و اصلاحات هدفمند نانوذرات، علاوه بر بهبود هدفمندسازی تومور، می‌تواند قابلیت‌های درمانی و

1 Hypoxia

2 Reactive Oxygen Species
3 Apoptosis
4 Hyperthermia

تصویربرداری را به‌صورت هم‌زمان ارتقا دهد [۳۱]. از این رو، طراحی نانوذرات مستلزم رویکردی یکپارچه است که بتواند این پارامترها را در قالب یک مدل مقایسه‌ای ارزیابی کند [۱۲،۳۱]. با توجه به این موضوع، مقاله حاضر با مرور مطالعات صورت گرفته، به بررسی نظام‌مند انواع مختلف نانوذرات فلزی و اکسید فلزی در درمان سرطان می‌پردازد و تلاش می‌کند با تلفیق شواهد تجربی موجود، چارچوبی مبتنی بر مهندسی طراحی برای تبیین رابطه ساختار- عملکرد ارائه دهد. در این راستا، مکانیسم‌های زیستی غالب، الگوهای زیست‌توزیع، چالش‌های ایمنی و قابلیت ترجمه بالینی در میان انواع مختلف نانوذرات مقایسه می‌شوند. هدف نهایی این بررسی، استخراج اصول طراحی نسل بعدی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی با کارایی درمانی بالاتر، انتخاب‌پذیری دقیق‌تر و ایمنی بهینه است. اصولی که بتوانند گذار از مطالعات پیش‌بالینی به کاربردهای بالینی را تسهیل کنند.

به‌منظور ارائه یک دیدگاه مقایسه‌ای و ایجاد چارچوبی منسجم برای بررسی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی، مهم‌ترین ویژگی‌های ساختار- عملکرد، پیامدهای درمانی، محدودیت‌های ترجمه بالینی و راهبردهای بهینه‌سازی عملکرد این سامانه‌ها در جدول (۱) به‌صورت خلاصه ارائه شده است.

جدول ۱. چارچوب تطبیقی نانوسامانه‌های فلزی و اکسید فلزی ضدسرطان: از مبانی ساختار- عملکرد تا راهبردهای بهینه‌سازی عملکرد

نوع نانوذره	مؤلفه غالب ساختار-عملکرد	پیامد درمانی شاخص	محدودیت غالب ترجمه بالینی	راهبردهای بهینه‌سازی عملکرد	رفرنس
Au NPs	تشدید پلاسمون سطحی موضعی	درمان فوتوترمال، انتقال هدفمند عوامل درمانی، توسعه درمان‌های ترکیبی	ماندگاری زیستی طولانی‌مدت، عدم حذف کامل از بدن	طراحی ساختارهای با قابلیت حذف زیستی و هدفمندسازی پیشرفته	[۵،۲۰،۲۱،۲۹]
Ag NPs	آزاد سازی یون Ag^+، فعالیت اکسیداتیو سطحی	القای استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی	عدم توازن میان اثربخشی و سمیت	کنترل آزادسازی یون و بهبود انتخاب‌پذیری توموری	[۱۶،۲۳،۲۴،۲۹]
Fe_3O_4 NPs	پاسخ مغناطیسی وابسته به میدان مغناطیسی خارجی	هایپرترمی مغناطیسی، هدفمندسازی فعال، تصویربرداری تشخیصی	برداشت سریع توسط سامانه فاگوسیتی و ناهمگنی توزیع در بافت توموری	بهینه‌سازی زیست‌توزیع و کاهش برداشت فاگوسیتی	[۱۷،۲۵،۲۶،۲۹]
ZnO NPs	آزاد سازی یون Zn^{2+}، انحلال وابسته به pH	تولید گونه‌های فعال اکسیژن، تخریب انتخابی سلول‌های توموری	تنظیم دشوار سینتیک آزادسازی یون Zn^{2+}	توسعه سامانه‌های پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور	[۱۸،۲۷،۲۸،۳۳]

۲- دسته‌بندی و مقایسه انواع نانوذرات فلزی و اکسید فلزی

با توجه به تنوع ساختاری و عملکردی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی مورد استفاده در درمان سرطان، بررسی آن‌ها مستلزم یک چارچوب مقایسه‌ای مبتنی بر مهندسی طراحی است که بتواند ارتباط میان ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پیامدهای زیستی را به‌صورت نظام‌مند تبیین کند. در این راستا، مقاله حاضر، نانوذرات فلزی و اکسید فلزی پرکاربرد شامل سامانه‌های مبتنی بر طلا، نقره، اکسید آهن و اکسید روی را بر اساس پارامترهایی نظیر اندازه، مورفولوژی، ترکیب، اصلاحات سطحی، مکانیسم‌های غالب ضدسرطانی، الگوی زیست‌توزیع و چالش‌های ایمنی مورد مقایسه قرار می‌دهد. این رویکرد امکان شناسایی نقاط قوت و محدودیت‌های هر سامانه را در چارچوب رابطه ساختار- عملکرد فراهم ساخته و زمینه را برای استخراج اصول طراحی بهینه در توسعه نسل آینده نانوذرات فلزی و اکسید فلزی فراهم می‌کند.

۲-۱- چارچوب طراحی و عملکرد ضد سرطانی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی

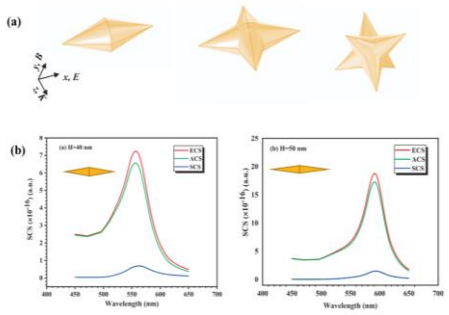
۲-۱-۱- نانوذرات طلا (Au NPs)[5]

نانوذرات طلا (AuNPs) به دلیل برخورداری از مجموعه‌ای منحصربه‌فرد از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی شامل پایداری شیمیایی بالا، قابلیت گسترده مهندسی سطح و خواص پلاسمونیکی وابسته به ساختار، به یکی از برجسته‌ترین نانوسامانه‌ها در حوزه نانوزیست‌پزشکی و درمان سرطان تبدیل شده‌اند [۴،۵]. برخلاف بسیاری از عوامل درمانی متداول که عملکرد آن‌ها محدود به ویژگی ذاتی ماده است، AuNPها امکان تنظیم هدفمند خصوصیات ساختاری و سطحی را فراهم می‌کنند؛ به‌گونه‌ای که پارامترهایی نظیر اندازه، مورفولوژی، بار سطحی و نوع پوشش، می‌توانند رفتار زیستی، الگوی زیست‌توزیع، میزان جذب سلولی و تعامل با سیستم ایمنی را به‌طور مستقیم تحت تأثیر قرار دهند [۸،۱۲].

در میان این پارامترها، اندازه نانوذرات نقش مهمی در عملکرد زیستی و توانایی تجمع آن‌ها در بافت توموری دارد. در بسیاری از AuNPهای با ابعاد تقریبی ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر، به دلیل بهره‌مندی از اثر EPR[6] (اثر نفوذ و ماندگاری افزایش‌یافته: پدیده‌ای وابسته به ویژگی‌های عروقی و ریزمحیط تومور که در برخی شرایط باعث افزایش تجمع نانوذرات در بافت‌های توموری به دلیل نفوذپذیری بالاتر عروق و اختلال در تخلیه لنفاوی می‌شود)، قابلیت تجمع مطلوب‌تری در ریزمحیط تومور نشان می‌دهند؛ بااین‌حال، میزان این تجمع به‌طور قابل‌توجهی به ویژگی‌های تومور، از جمله نفوذپذیری عروقی، معماری بافتی، تراکم استروما، فشار بینابینی و ناهمگنی زیستی وابسته است. ذرات خارج از این محدوده ممکن است با پاکسازی سریع‌تر توسط RES[7] (سیستم رتیکولواندوتلیال: شبکه‌ای از سلول‌های ایمنی، به‌ویژه ماکروفاژها در کبد، طحال و مغز استخوان، که مسئول شناسایی و حذف ذرات خارجی و نانوذرات از جریان خون هستند.) یا تجمع ناخواسته در اندام‌های غیرهدف همراه باشند [۹].

علاوه بر اندازه، اصلاح شیمی سطح AuNPها با استفاده از لیگاندهای زیستی، پلیمرهای آبدوست و مولکول‌های هدفمند، امکان کنترل پایداری کلوئیدی، افزایش انتخاب‌پذیری سلولی و انتقال مؤثرتر عوامل درمانی را فراهم می‌سازد [۱۱،۱۲].

در کنار ویژگی‌های ابعادی و شیمی سطح، مهندسی مورفولوژی و تنظیم پارامترهای هندسی AuNPها از مهم‌ترین راهبردها برای کنترل رفتار پلاسمونیکی و در نتیجه بهینه‌سازی عملکرد

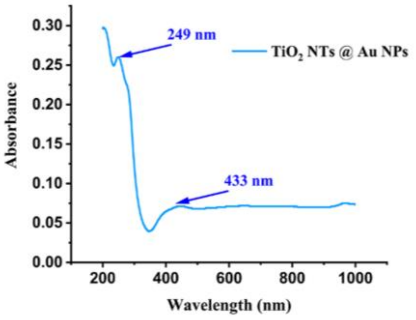


شکل ۱. تأثیر پارامترهای هندسی نانوذرات طلا بر پاسخ پلاسمونیکی. (a) **نمایش شماتیک نانوساختارهای مخروطی با ابعاد مختلف و جهت قطبش میدان الکتریکی فرودی در امتداد محور طولی نانوذره.** (b) **طیف مقطع پراکندگی** (SCS) **نانوذرات با قطر ثابت و ارتفاع‌های متفاوت و تغییر متناظر در موقعیت قله تشدید پلاسمون سطحی موضعی** (LSPR). **اقتباس‌شده از مرجع [۱۹].**

5 Au Nanoparticles

6 Enhanced Permeability and Retention

7 Reticuloendothelial System



شکل۲. طیف جذب UV-Vis نانوساختارهای $Au-H_2Ti_3O_7$ و نمایش باند تشدید پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) نانوذرات طلا در حدود ٤٣٣ نانومتر [۲۰].

درمانی آن‌ها به شمار می‌رود. تغییر در شکل و نسبت ابعادی نانوذرات، به‌ویژه در ساختارهای ناهمسانگرد، می‌تواند از طریق تنظیم تشدید پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) [۸]، ویژگی‌های اپتیکی شامل جذب، پراکندگی و توزیع میدان الکتریکی موضعی را به‌طور چشمگیری تغییر دهد. به‌عنوان نمونه، در نانوساختارهای طلای دو مخروطی، افزایش ارتفاع ساختار درحالیکه قطر ثابت باقی می‌ماند، موجب انتقال طول موج LSPR به ناحیه طول موج‌های بلندتر و تقویت پاسخ پلاسمونیکی می‌شود شکل (۱) [۱۹]؛ پدیده‌ای که ناشی از تغییر در برهم‌کنش نور با نوسانات جمعی الکترون‌های سطحی است. این یافته نشان می‌دهد که حتی تغییرات ظریف در هندسه نانوذره نیز می‌تواند رفتار فوتونیکی آن را به‌طور دقیق تنظیم کرده و امکان طراحی AuNPهایی با پاسخ نوری بهینه برای کاربردهای درمانی مبتنی بر نور را فراهم سازد.

یکی از مهم‌ترین پیامدهای کنترل خواص پلاسمونیک AuNPها، توسعه درمان‌های مبتنی بر تحریک نوری، به‌ویژه فوتوترمال‌تراپی (PTT)[۹] و فوتودینامیک‌تراپی (PDT)[۱۰] است. در یکی از مهم‌ترین پیامدهای کنترل خواص پلاسمونیک AuNPها، توسعه درمان‌های مبتنی بر تحریک نوری، به‌ویژه فوتوترمال‌تراپی (PTT) و فوتودینامیک‌تراپی (PDT) است. در نانوسامانه‌های هیبریدی مبتنی بر طلا، این قابلیت با ظهور پیک تشدید پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) در طیف جذب قابل مشاهده است، که بیانگر برهم‌کنش مؤثر نور با نانوساختار و ظرفیت آن برای کاربردهای فوتودرمانی است شکل (۲) [۲۰]؛ جذب انرژی نور توسط نانوذرات طلا می‌تواند به تبدیل مؤثر انرژی فوتونی به گرما و در سامانه‌های هیبریدی، به تقویت فرآیندهای فوتوشیمیایی و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) منجر شود. برهم‌کنش هم‌زمان اثرات حرارتی و اکسیداتیو، موجب القای آسیب مولکولی، اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی می‌شود. در همین راستا، مطالعات اخیر بر روی نانوسامانه‌های مبتنی بر طلا، مانند $Au-H_2Ti_3O_7$، نشان داده‌اند که ادغام هم‌زمان PTT و PDT در یک پلتفرم واحد می‌تواند راهبردی غیرتهاجمی و کارآمد برای افزایش تخریب انتخابی سلول‌های سرطانی و بهبود پاسخ درمانی فراهم کند [۲۰].

علاوه بر قابلیت‌های فوتون‌محور، ویژگی‌های منحصربه‌فرد AuNPها در اصلاح سطح و بارگذاری مولکول‌های فعال زیستی، آن‌ها را به حامل‌هایی چندمنظوره برای دارورسانی هدفمند تبدیل کرده است. این ویژگی امکان هدایت انتخابی عوامل درمانی به سمت ریزمحیط تومور و جمعیت‌های سلولی مقاوم را فراهم می‌سازد؛ رویکردی که در مقابله با ناهمگنی توموری و مقاومت درمانی اهمیت ویژه‌ای دارد. یکی از کاربردهای برجسته این راهبرد، هدف‌گیری سلول‌های بنیادی سرطان پستان (BCSCs) [۱۱] است؛ به‌طوری‌که سامانه‌های مبتنی برAuNP ها با افزایش انتقال عوامل درمانی به این سلول‌ها و تعدیل مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و ویژگی‌های بنیادی، می‌توانند تشکیل ماموسفر (ساختارهای کروی سه‌بعدی حاصل از رشد سلول‌های بنیادی سرطان پستان در شرایط کشت غیرچسبنده برای بررسی قابلیت تکثیر و ویژگی‌های بنیادی سلولی)، ظرفیت تومورزایی و مقاومت درمانی را کاهش دهند شکل (۳) [۲۲]. از این‌رو، ترکیب قابلیت‌های دارورسانی هدفمند، پاسخ‌های پلاسمونیکی قابل تنظیم و مکانیسم‌های چندگانه مرگ سلولی، AuNPها را به بستری امیدبخش برای توسعه درمان‌های ترکیبی و دقیق سرطان تبدیل کرده است [۶،۱۴،۲۲].

با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه، استفاده بالینی از AuNPها همچنان با چالش‌هایی نظیر سمیت طولانی‌مدت، تجمع در اندام‌های حیاتی، پاسخ‌های ایمنی ناخواسته و دشواری پیش‌بینی رفتار زیستی آن‌ها در شرایط بدن مواجه است [۱۳]. بنابراین، توسعه نسل آینده نانوذرات طلای درمانی نیازمند رویکردی

8 Localized Surface Plasmon Resonance
9 Photothermal Therapy
10 Photodynamic Therapy
11 Breast Cancer Stem Cells

مبتنی بر درک عمیق رابطه ساختار- عملکرد است؛ رویکردی که با مهندسی هم‌زمان اندازه، مورفولوژی، شیمی سطح و ویژگی‌های الکتریکی، می‌تواند تعادل میان اثربخشی درمانی، هدفمندی و ایمنی زیستی را بهینه سازد [۳۰].

۲-۱-۲- نانوذرات نقره (Ag NPs)[12]

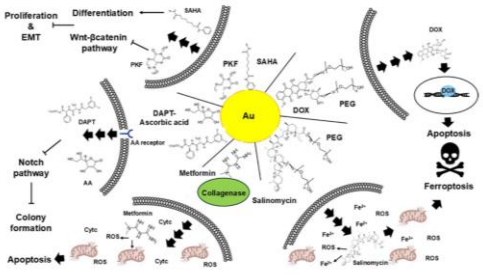
نانوذرات نقره (AgNPs) در مقایسه با بسیاری از نانوذرات فلزی دیگر، دارای فعالیت زیستی ذاتی هستند که آن‌ها را به سامانه‌هایی با پتانسیل درمانی مستقل از بارگذاری دارو تبدیل می‌کند [۴،۱۶]. این ویژگی عمدتاً ناشی از توانایی AgNPها در آزادسازی کنترل‌نشده یا کنترل‌شده یون‌های Ag^{+} و القای استرس اکسیداتیو در سطح سلولی است [۶،۱۶]. از منظر مهندسی طراحی، همین خاصیت دوگانه ی کارایی درمانی بالا در کنار خطر سمیت سیستمیک، ضرورت بهینه‌سازی دقیق پارامترهای فیزیکوشیمیایی را برجسته می‌سازد [۸،۱۲].

اندازه نانوذرات نقره نقش تعیین‌کننده‌ای در سینتیک آزادسازی یون Ag^{+}، شدت تولید گونه‌های فعال اکسیژن و میزان جذب سلولی ایفا می‌کند. کاهش اندازه به زیر ۵۰ نانومتر معمولاً با افزایش سطح فعال، تسریع آزادسازی یون و تشدید استرس اکسیداتیو همراه است [۹،۱۶]. با این حال، این افزایش واکنش‌پذیری می‌تواند خطر سمیت خارج هدف و آسیب به سلول‌های سالم را نیز افزایش دهد. بنابراین، در چارچوب رابطه ساختار- عملکرد، کنترل دقیق اندازه به‌عنوان یک متغیر بحرانی طراحی، مطرح می‌شود. مورفولوژی AgNPها نیز بر توزیع بار سطحی، میزان تماس با غشای سلولی و کارایی آندوسیتوز تأثیرگذار است [۱۰]. ساختارهای منشوری یا چندوجهی با لبه‌های فعال می‌توانند فعالیت سطحی بیشتری نشان دهند و تعاملات الکترواستاتیک قوی‌تری با غشای سلولی برقرار کنند [۱۰،۱۶]. در عین حال، اصلاح سطحی با پلیمرهای زیست سازگار یا لیگاندهای هدفمند، می‌تواند تشکیل پوشش پروتئین را تعدیل کرده و زیست‌توزیع و پاسخ ایمنی را تنظیم کند [۱۱،۱۲]. این ملاحظات نشان می‌دهد که طراحی AgNPها باید نه‌تنها بر ویژگی‌های هسته فلزی، بلکه بر دینامیک تعامل آن‌ها با محیط زیستی متمرکز باشد.

از نظر مکانیسم‌های ضدسرطانی، نانوذرات نقره عمدتاً از طریق افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی وابسته به کاسپاز[13](آنزیم‌های دخیل در فعال‌سازی مسیر آپوپتوز)، آسیب DNA و مهار چرخه سلولی عمل می‌کنند. برخلاف نانوذرات طلا که غالباً به‌عنوان پلتفرم حامل یا عامل هایپرترمیا استفاده می‌شوند، نانوذرات نقره خود به‌عنوان عامل سیتوتوکسیک فعال عمل می‌کنند. این تفاوت بنیادی، جایگاه آن‌ها را در طراحی راهبردهای درمانی تغییر می‌دهد: در حالی که AuNPها بیشتر به‌عنوان سامانه‌های مهندسی‌شده برای تقویت درمان‌های ترکیبی به‌کار می‌روند، AgNPها می‌توانند به‌عنوان عامل درمانی مستقیم با بارگذاری یا بدون دارو مورد استفاده قرار گیرند [۲۴].

با وجود اثربخشی قابل توجه در مطالعات پیش‌بالینی، چالش‌های ایمنی همچنان مانع اصلی توسعه بالینی AgNPها محسوب می‌شود. آزادسازی کنترل‌نشده یون Ag^{+}، تجمع در کبد و طحال، القای التهاب سیستمیک و اختلال در هموستاز اکسیداتیو (تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول) از جمله نگرانی‌های عمده هستند [۱۳،۱۶]. از این رو، راهبردهای نوین طراحی شامل پوشش‌های هوشمند حساس به pH ، سیستم‌های آزادسازی پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور و مهندسی سطح برای کاهش تعاملات ناخواسته با پروتئین‌های پلاسما، به‌عنوان مسیرهای امیدوارکننده مطرح شده‌اند [۱۵].

در مجموع، تحلیل مقایسه‌ای نشان می‌دهد که عملکرد درمانی AgNPها بیش از آنکه وابسته به ویژگی‌های نوری یا



شکل۳. شماتیک عملکرد AuNPهای عامل‌دار در انتقال هدفمند عوامل درمانی به سلول‌های بنیادی سرطان پستان (BCSCs)[۲۲].

پلاسمونیکی باشد، تابع سینتیک آزادسازی یون و شدت استرس

12 Ag Nanoparticles

13 Caspase-dependent apoptosis

اکسیداتیو القاشده است. بنابراین، در چارچوب طراحی عقلانی، تنظیم دقیق تعادل میان کارایی سیتوتوکسیک[14] (توانایی یک عامل درمانی در مهار رشد یا القای مرگ سلولی) و ایمنی زیستی، محور اصلی توسعه نسل آینده نانوذرات نقره برای کاربردهای انکولوژیک خواهد بود.

۲-۱-۳- نانوذرات اکسید آهن (Fe_3O_4 NPs)[15]

نانوذرات اکسید آهن، به‌ویژه ساختارهای مگنتیت (Fe_3O_4)، به دلیل ویژگی‌های سوپرپارامغناطیسی، زیست‌سازگاری نسبی و قابلیت استفاده هم‌زمان در درمان و تصویربرداری، جایگاه ویژه‌ای در نانوانکولوژی یافته‌اند [۴،۱۷،۲۵،۲۶]. برخلاف نانوذرات طلا و نقره که عمدتاً بر پایه واکنش‌های شیمیایی یا پلاسمونیکی عمل می‌کنند، عملکرد درمانی Fe_3O_4 مبتنی بر پاسخ فیزیکی آن‌ها به میدان مغناطیسی خارجی است. این ویژگی امکان کنترل فضایی و زمانی دقیق‌تری بر مداخله درمانی فراهم می‌کند.

در ابعاد زیر حدودا ۳۰-۲۰ نانومتر، نانوذرات Fe_3O_4 رفتار سوپرپارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند. به این معنا که در غیاب میدان مغناطیسی، فاقد مغناطش باقیمانده هستند و در نتیجه خطر تجمع مغناطیسی دائمی و آمبولی عروقی کاهش می‌یابد. اندازه هسته مغناطیسی مستقیماً بر ظرفیت تولید گرما تحت میدان مغناطیسی متناوب تأثیر می‌گذارد. افزایش قطر هسته مغناطیسی موجب تقویت ممان مغناطیسی و افزایش نرخ جذب انرژی ویژه (SAR)[16] می‌شود. با این حال بزرگ‌تر شدن ابعاد ذره، احتمال اپسونیزاسیون[17] (فرایندی که طی آن پروتئین‌های موجود در خون به سطح ذرات متصل شده و شناسایی و حذف آن‌ها توسط سلول‌های ایمنی را تسهیل می‌کنند)، شناسایی توسط سیستم فاگوسیتی تک‌هسته‌ای و تجمع در کبد و طحال را افزایش داده و زمان ماندن ذره در گردش خون را کاهش می‌دهد [۹،۱۳،۱۷]. از این‌رو، بهینه‌سازی اندازه هسته یک تعادل مهندسی میان کارایی حرارتی و ایمنی زیستی ایجاد می‌کند.

در حضور میدان مغناطیسی متناوب، نانوذرات Fe_3O_4 از طریق اتلاف انرژی ناشی از ریلکسیشن نیل و براونی، گرما تولید می‌کنند. افزایش دمای موضعی تومور به حدود ۴۵-۴۲ درجه سانتی‌گراد می‌تواند نفوذپذیری غشای سلولی را افزایش دهد. حساسیت سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را بالا ببرد. مسیرهای آپوپتوزی را فعال کند و در دماهای بالاتر، نکروز موضعی القا نماید [۱۴،۱۷]. برتری اصلی این روش، کنترل‌پذیری خارجی آن است؛ به‌گونه‌ای که با تنظیم شدت و فرکانس میدان مغناطیسی، می‌توان میزان گرمایش را دقیقاً تنظیم کرد. این ویژگی، Fe_3O_4 را به یک پلتفرم مناسب برای درمان‌های ترکیبی تبدیل می‌کند.

نانوذرات اکسید آهن به‌عنوان عوامل کنتراست در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)[18] نیز کاربرد گسترده دارند. حضور آن‌ها موجب کاهش زمان آسایش T_2[19] و افزایش کنتراست در تصاویر MRI می شود. این ویژگی امکان پایش هم‌زمان توزیع نانوذره، تجمع در تومور و پاسخ درمانی را فراهم می‌کند. قابلیتی که مفهوم ترانوستیک (ترکیب درمان و تشخیص) را محقق می‌سازد [۴،۱۵]. از منظر طراحی، پوشش‌های سطحی مانند دکستران، پلی‌اتیلن‌گلیکول یا لیگاندهای هدفمند می‌توانند زمان ماندن در گردش خون را افزایش داده و انتخاب‌پذیری توموری را بهبود بخشند [۱۱،۱۲،۲۶].

با وجود مزایای قابل توجه، نانوذرات Fe_3O_4 با چالش‌هایی همچون تجمع در کبد و طحال، تغییر در هموستاز آهن و القای پاسخ‌های التهابی مواجه‌اند. علاوه بر این، کارایی هایپرترمیا به یکنواختی توزیع ذرات در بافت تومور وابسته است. عاملی که در تومورهای ناهمگن می‌تواند محدودکننده باشد [۱۳]. از این رو، طراحی نسل جدید این نانوذرات به سمت ساختارهای هسته-پوسته، سامانه‌های چندجزئی و پوشش‌های پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور سوق یافته است.

در مقایسه با AuNP ها که عمدتاً بر هایپرترمیای نوری و نقش حامل دارویی تکیه دارند و AgNP ها که اثر سیتوتوکسیک ذاتی[20] (توانایی ذاتی یک ماده یا نانوساختار در ایجاد آسیب یا القای مرگ سلولی بدون نیاز به تحریک یا عامل درمانی اضافی) دارند، Fe_3O_4 یک پلتفرم فیزیکی- مغناطیسی با قابلیت کنترل خارجی و کاربرد ترانوستیک محسوب می‌شود. بنابراین، در چارچوب رابطه ساختار-عملکرد، کارایی درمانی این نانوذرات بیش از آنکه وابسته به واکنش‌های شیمیایی سطحی باشد، تابع

14 Cytotoxic Activity
15 Iron Oxide Nanoparticles
16 Specific Absorption Rate
17 Opsonization
18 Magnetic Resonance Imaging
19 T_2 Relaxation Time
20 Natural Cytotoxicity

ویژگی‌های مغناطیسی هسته، یکنواختی توزیع در تومور و طراحی پوشش سطحی است.

۲-۱-٤- نانوذرات اکسید روی (ZnO NPs)[21]

نانوذرات اکسید روی (ZnO) به‌عنوان نانوساختارهای نیمه‌هادی با گاف انرژی پهن (~3.3 eV)، رفتار زیستی متمایزی نسبت به نانوذرات فلزی نجیب یا مغناطیسی نشان می‌دهند. عملکرد ضدسرطانی ZnO عمدتاً مبتنی بر دو ویژگی بنیادی است: توانایی تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و انحلال وابسته به محیط با آزادسازی یون Zn^{2+} [۶،۱۸]. این دو مؤلفه که هر دو به‌شدت وابسته به اندازه، مورفولوژی و ویژگی‌های سطحی ذره هستند، چارچوب اصلی تحلیل ساختار- عملکرد در این سامانه را شکل می‌دهند.

کاهش اندازه ZnO به مقیاس نانومتری موجب افزایش نسبت سطح به حجم و افزایش تعداد نقص‌های سطحی می‌شود. این نقص‌های بلوری نقش مراکز فعال را برای انتقال الکترون ایفا کرده و تولید ROS را حتی در غیاب تحریک نوری تقویت می‌کنند [۹،۱۸]. در محیط توموری که اغلب با استرس اکسیداتیو پایه بالاتر و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مختل‌شده همراه است، این افزایش ROS می‌تواند تعادل ردوکس سلولی[22] (مجموعه واکنش‌های اکسایش-کاهش درون سلول که تعادل میان مولکول‌های اکسیدکننده و آنتی‌اکسیدان‌ها را تنظیم می‌کند). را به سمت آپوپتوز سوق دهد. با این حال، افزایش واکنش‌پذیری سطحی، هم‌زمان خطر سمیت خارج‌هدف را افزایش می‌دهد [۱۳]. بنابراین، همانند AgNPها، کاهش اندازه اگرچه کارایی سیتوتوکسیک را افزایش می‌دهد، اما نیازمند کنترل دقیق برای جلوگیری از آسیب به بافت‌های سالم است. یکی از ویژگی‌های کلیدی ZnO، رفتار انحلال‌پذیر آن در محیط‌های اسیدی است. در ریزمحیط تومور (pH ~6.5-6.8) و به‌ویژه در اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌های سلولی (pH ~5-6)، ZnO به‌تدریج حل شده و یون Zn^{2+} آزاد می‌کند. این یون‌ها می‌توانند تعادل یونی داخل سلولی را مختل کنند. عملکرد میتوکندری را تضعیف نمایند. مسیرهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم و کاسپاز را فعال کنند و در نهایت آپوپتوز وابسته به میتوکندری را القا نمایند [۱۸]. این انحلال وابسته به pH یک مزیت درمانی محسوب می‌شود. زیرا آزادسازی یون در محیط اسیدی تومور تشدید شده و در بافت‌های سالم با pH فیزیولوژیک، محدودتر است. با این حال، کنترل سینتیک انحلال برای جلوگیری از آزادسازی ناگهانی و سمیت سیستمیک، یک چالش کلیدی طراحی است. به‌دلیل ماهیت نیمه‌هادی ZnO تحت تابش فرابنفش یا نور مرئی اصلاح‌شده می‌تواند تولید ROS را از طریق برانگیختگی الکترون-حفره تشدید کند. هرچند کاربرد مستقیم نور UV در درمان بالینی محدود است، مهندسی دوپینگ (Doping) یا ترکیب با ساختارهای هسته-پوسته می‌تواند پاسخ نوری را به ناحیه مرئی یا فروسرخ منتقل کند [۱۵،۱۸،۲۷]. این رویکرد امکان توسعه پلتفرم‌های ترکیبی فوتودینامیک-شیمی‌درمانی را فراهم می‌سازد.

برخلاف AuNP ها که عمدتاً زیست خنثی‌اند و Fe_3O_4 که پاسخ فیزیکی القاشده دارند، ZnO یک سامانه واکنش‌پذیر شیمیایی است. این واکنش‌پذیری مزیت اصلی آن در القای سیتوتوکسیسیته انتخابی است. اما هم‌زمان خطر التهاب، استرس اکسیداتیو سیستمیک و اختلال در هموستاز فلزی را افزایش می‌دهد. بنابراین، طراحی سطحی پوشش‌های زیست‌سازگار، اصلاحات پلیمری یا لیگاندهای هدفمند برای تنظیم سرعت انحلال و کاهش برهم‌کنش ناخواسته با سلول‌های سالم ضروری است.

در چارچوب رابطه ساختار- عملکرد، کارایی درمانی ZnO بیش از هر چیز تابع تعامل میان سه متغیر کلیدی است، اندازه ذره، چگالی نقص‌های سطحی و سینتیک آزادسازی Zn^{2+}. تنظیم هم‌زمان این پارامترها می‌تواند تعادل میان اثربخشی اکسیداتیو و ایمنی زیستی را برقرار کند. این تعادل، مشابه آنچه درAgNP ها مشاهده می‌شود، یک تعارض طراحی بنیادین ایجاد می‌کند که تنها از طریق مهندسی دقیق سطح و کنترل انحلال قابل مدیریت است.

مقایسه جامع نانوساختارهای فلزی و اکسید فلزی از نظر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، سازوکارهای درمانی و کاربردهای زیست‌پزشکی در درمان سرطان در جدول (۲) خلاصه شده است.

21 Zinc Oxide Nanoparticles
22 Cellular Redox

جدول ۲. مقایسه ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، سازوکارهای درمانی و کاربردهای زیست‌پزشکی نانوساختارهای فلزی و اکسید فلزی در درمان سرطان

نانوساختار	روش سنتز	اندازه	نوع مطالعه	نوع سرطان	راهبرد درمانی	شاخص‌های درمانی	رفرنس
Au-$H_2Ti_3O_7$ NTs	هیدروترمال + رسوب‌دهی Au روی نانولوله‌های $H_2Ti_3O_7$	Au NPs: 21.75± 0.28 nm (decorated on $H_2Ti_3O_7$ NTs)	In vitro	ریه، پروستات	فوتوترمال و فوتودینامیک تراپی (PTT/PDT) ترکیبی	سمیت سلولی وابسته به تابش، کاهش زنده‌مان سلول‌های توموری و افزایش پاسخ اکسیداتیو	[20]
Au NPs	رشد هسته‌ای کنترل‌شده (controlled seed-mediated growth)	80 nm	In vitro; In vivo	ریه	فوتوترمال تراپی (PTT)	افزایش جذب سلولی در سلول‌های توموری، القای مرگ سلولی وابسته به فوتوترمال، کاهش رشد تومور در مدل حیوانی	[21]
Ag-$H_2Ti_3O_7$ nanocomposite	هیدروترمال + رسوب‌دهی Ag روی نانولوله‌های $H_2Ti_3O_7$	Ag NPs: 15.9± 0.1 nm (decorated on $H_2Ti_3O_7$ NTs)	In vitro	ریه	فوتوترمال و فوتودینامیک تراپی (PTT/PDT) ترکیبی	سمیت سلولی وابسته به تابش، کاهش زنده‌مان سلول‌های توموری	[23]
Ag NPs	احیای شیمیایی همزمان (Chemical co-reduction)	10-20 nm	In vitro	گلیوبلاستوما، پروستات	درمان مستقیم مبتنی بر فعالیت زیستی و سیتوتوکسیک Ag NPs	اثرات سیتوتوکسیک وابسته به دوز علیه سلول‌های توموری	[24]
FVIOs (Ferrimagnetic vortex-domain Fe3O4 nanorings)	هیدروترمال کنترل شده	~53 nm	In vitro; In vivo	کبد	هایپرترمیای مغناطیسی همراه با القای فروپتوز	افزایش تولید ROS و لیپید پراکسیداسیون، کاهش زنده‌ماندن سلول‌های توموری، مهار رشد تومور در مدل حیوانی و ایجاد اثر درمانی هم‌افزا با داروی سورافنیب بدون سمیت سیستمیک	[25]
Fe_3O_4 nanocubes	تجزیه حرارتی و تبادل لیگاند	~80 nm	In vitro	پستان	هایپرترمیای مغناطیسی	افزایش بازده گرمادهی مغناطیسی، افزایش اثر سیتوتوکسیک علیه سلول‌های توموری	[26]
Cu doped ZnO NPs	رسوب دهی شیمیایی	18-68 nm	In vitro; In vivo	استخوان	درمان مستقیم مبتنی بر فعالیت سیتوتوکسیک Cu-ZnO	افزایش سمیت انتخابی علیه سلول‌های توموری، مهار تکثیر سلولی و عدم بروز سمیت سیستمیک قابل‌توجه در مدل حیوانی	[27]
ZnO NCs	سل-ژل	<100 nm	In vitro	کبد، کولورکتال	درمان مستقیم مبتنی بر فعالیت سیتوتوکسیک ZnO NCs	القای آپوپتوز وابسته به ROS، کاهش زنده‌ماندن سلول‌های سرطانی و فعالیت ضدتوموری وابسته به اندازه نانوذرات	[28]

۳- ملاحضات طراحی و مسیرهای آینده در توسعه نانوذرات فلزی و اکسیدفلزی در درمان سرطان

مطالعات انجام‌شده بر روی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی نشان می‌دهد که موفقیت یک سامانه نانومقیاس در درمان سرطان صرفاً به ماهیت فلز تشکیل‌دهنده آن وابسته نیست، بلکه حاصل تعامل پیچیده‌ای میان ویژگی‌های ساختاری نانوذره، شرایط زیستی میزبان و خصوصیات ریزمحیط تومور است [۸،۱۲]. از این رو، ارزیابی کارایی درمانی نانوذرات فلزی و اکسید فلزی نیازمند نگاهی فراتر از مقایسه مستقیم انواع مختلف نانوذرات و مبتنی بر درک روابط چندبعدی میان طراحی و عملکرد آن‌ها است.

یکی از چالش‌های اساسی در این حوزه، ایجاد تعادل میان اثربخشی درمانی و ایمنی زیستی است. ویژگی‌هایی که غالباً موجب افزایش پاسخ ضدسرطانی می‌شوند، در بسیاری از موارد

می‌توانند خطر بروز سمیت ناخواسته را نیز افزایش دهند [۱۲،۱۳]. به همین دلیل، طراحی نانوذرات درمانی همواره با نوعی مصالحه مهندسی همراه است؛ به‌گونه‌ای که افزایش کارایی نباید به قیمت کاهش زیست‌سازگاری یا اختلال در عملکرد بافت‌های سالم حاصل شود. این مسئله به‌ویژه در سامانه‌هایی که بر پایه تولید گونه‌های فعال اکسیژن یا آزادسازی یون‌های فلزی عمل می‌کنند، اهمیت بیشتری پیدا می‌کند [۶،۱۶،۱۸]. از سوی دیگر، شواهد فزاینده نشان می‌دهد که رفتار واقعی نانوذرات در محیط زیستی، لزوماً با ویژگی‌های تعریف‌شده در شرایط آزمایشگاهی مطابقت کامل ندارد. برهم‌کنش با پروتئین‌های پلاسما، تغییر ویژگی‌های سطحی پس از ورود به جریان خون، ناهمگنی ریزمحیط تومور و تفاوت‌های زیستی میان بیماران، همگی عواملی هستند که می‌توانند عملکرد نهایی نانوذرات را تحت تأثیر قرار دهند [۱۱،۱۳]. این موضوع بیانگر آن است که طراحی موفق نانوذرات مستلزم توجه هم‌زمان به ملاحظات فیزیکوشیمیایی و پیچیدگی‌های زیستی است. چالش مهم دیگر، فاصله قابل توجه میان نتایج امیدوارکننده پیش‌بالینی و موفقیت بالینی است. اگرچه بسیاری از نانوذرات فلزی اکسید فلزی در مطالعات سلولی و حیوانی عملکرد مطلوبی از خود نشان داده‌اند، اما انتقال این دستاوردها به کاربردهای بالینی همچنان با موانع متعددی مواجه است [۱۳]. محدودیت در نفوذ توموری، تجمع در اندام‌های برداشت‌کننده، نگرانی‌های مرتبط با سمیت بلندمدت و دشواری تولید در مقیاس صنعتی از جمله عواملی هستند که روند تجاری‌سازی این فناوری‌ها را کند کرده‌اند.

در مواجهه با این محدودیت‌ها، رویکردهای نوین پژوهشی به‌تدریج از توسعه نانوذرات منفرد به سمت طراحی سامانه‌های هوشمند، چندعملکردی و قابل‌برنامه‌ریزی سوق یافته‌اند. در این چارچوب، نانوساختارهای پاسخ‌گو به محرک‌های اختصاصی ریزمحیط تومور، نظیر تغییرات pH ، غلظت گونه‌های احیاکننده و فعالیت آنزیمی، به‌عنوان راهکاری برای افزایش اختصاصیت درمانی و کاهش اثرات ناخواسته مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۲،۱۵]. همچنین، ادغام قابلیت‌های تشخیصی و درمانی در قالب سامانه‌های ترانوستیک، امکان پایش هم‌زمان توزیع نانوذره، ارزیابی پاسخ درمانی و اعمال مداخلات هدفمند را فراهم ساخته و افق‌های جدیدی را در پزشکی دقیق گشوده است [۱۵،۱۷].

علاوه بر این، پیشرفت‌های اخیر در حوزه مدل‌سازی محاسباتی، شبیه‌سازی چندمقیاسی و روش‌های مبتنی بر هوش مصنوعی، رویکرد سنتی طراحی مبتنی بر آزمون و خطا را به سمت طراحی عقلانی و داده‌محور سوق داده‌اند. این ابزارها با فراهم کردن امکان پیش‌بینی رفتار زیستی، برهم‌کنش با ریزمحیط تومور، الگوهای زیست‌توزیع و پیامدهای درمانی، می‌توانند فرایند بهینه‌سازی نانوذرات را تسریع کرده و احتمال موفقیت آن‌ها را در مراحل پیش‌بالینی و بالینی افزایش دهند [۲۹]. از این منظر، آینده نانوانکولوژی بیش از آنکه بر توسعه مواد جدید استوار باشد، بر طراحی سامانه‌های یکپارچه‌ای متمرکز خواهد بود که بتوانند میان کارایی درمانی، انتخاب‌پذیری زیستی، ایمنی و قابلیت ترجمه بالینی توازن برقرار کنند [۱۲،۱۳،۱۵].

٤- نتیجه گیری

نانوذرات فلزی و اکسید فلزی با فراهم‌کردن امکان مداخله در سطوح مولکولی و سلولی، افق‌های تازه‌ای را در درمان سرطان گشوده‌اند. با این حال، شواهد موجود نشان می‌دهد که کارایی این سامانه‌ها بیش از آنکه به ماهیت فلز وابسته باشد، تابع طراحی هوشمندانه و برهم‌کنش آن‌ها با ریزمحیط پیچیده تومور است. از این منظر، رابطه ساختار–عملکرد به‌عنوان هسته مرکزی توسعه نانوداروهای نوین مطرح می‌شود و تعیین‌کننده سرنوشت زیستی و درمانی نانوذرات خواهد بود. مرور مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که هیچ نانوساختاری به‌تنهایی تمامی الزامات یک سامانه درمانی ایده‌آل را برآورده نمی‌کند. ازاین‌رو، رویکردهای آینده بیش از آنکه بر برتری یک نانوذره خاص استوار باشند، بر تلفیق قابلیت‌های مکمل، افزایش اختصاصیت زیستی و بهینه‌سازی هم‌زمان کارایی و ایمنی متمرکز خواهند بود. بر این اساس، آینده نانوداروهای فلزی را باید در بهینه‌سازی هدفمند رابطه میان ساختار، عملکرد و پاسخ زیستی جست‌وجو کرد؛ رویکردی که می‌تواند بسیاری از محدودیت‌های کنونی را برطرف سازد و مسیر توسعه سامانه‌های درمانی مؤثرتر و ایمن‌تر را هموار کند. هرچند چالش‌های متعددی همچنان بر سر راه کاربرد گسترده این فناوری‌ها قرار دارد، اما شواهد موجود نشان می‌دهد که نانوذرات فلزی و اکسید فلزی همچنان از امیدبخش‌ترین بسترهای نوین برای ارتقای درمان‌های ضدسرطان به شمار می‌روند.

۵- منابع

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024 May;74(3):229-63. https://doi.org/10.3322/caac.21834

[2] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer discovery. 2022 Jan 1;12(1):31-46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

[3] He J, Xue W, Li Y. Tumor microenvironment-responsive nanomedicine: monitoring and modulating the tumor microenvironment for precision cancer therapy. International Journal of Nanomedicine. 2026 Dec 31:560983. https://doi.org/10.2147/IJN.S560983

[4] Bhatia SN, Chen X, Dobrovolskaia MA, Lammers T. Cancer nanomedicine. Nature Reviews Cancer. 2022 Oct;22(10):550-6. https://doi.org/10.1038/s41568-022-00496-9

[5] Koc SN, Benam SR, Aral IP, Shahbazi R, Ulubayram K. Gold nanoparticles-mediated photothermal and photodynamic therapies for cancer. International Journal of Pharmaceutics. 2024 Apr 25;655:124057. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124057

[6] Ahmed YW, Tsai HC, Wu TY, Darge HF, Chen YS. Role of thermal and reactive oxygen species-responsive synthetic hydrogels in localized cancer treatment (bibliometric analysis and review). Materials Advances. 2023;4(23):6118-51. https://doi.org/10.1039/D3MA00341H

[7] Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nature Nanotechnology. 2007 Des; 2(12):751–760. https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387

[8] Nel AE, Mädler L, Velegol D, Xia T, Hoek EM, Somasundaran P, Klaessig F, Castranova V, Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. Nature materials. 2009 Jul;8(7):543-57. https://doi.org/10.1038/nmat2442

[9] Domingues C, Santos A, Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A, Jarak I, Veiga F, Barbosa I, Dourado M, Figueiras A. Where is nano today and where is it headed? A review of nanomedicine and the dilemma of nanotoxicology. ACS nano. 2022 Jun 22;16(7):9994-10041. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c00128

[10] Fadeel B, Farcal L, Hardy B, Vázquez-Campos S, Hristozov D, Marcomini A, Lynch I, Valsami-Jones E, Alenius H, Savolainen K. Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. Nature nanotechnology. 2018 Jul;13(7):537-43. https://doi.org/10.1038/s41565-018-0185-0

[11] Rampado R, Crotti S, Caliceti P, Pucciarelli S, Agostini M. Recent advances in understanding the protein corona of nanoparticles and in the formulation of “stealthy” nanomaterials. Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2020 Apr 3;8:166. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00166

[12] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. Nature reviews cancer. 2017 Jan;17(1):20-37. https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108

[13] Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, Ohta S, Audet J, Dvorak HF, Chan WC. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. Nature reviews materials. 2016 Apr 26;1(5):16014. https://ui.adsabs.harvard.edu/link_gateway/2016NatRM...116014W/doi:10.1038/natrevmats.2016.14

[14] Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2020 Nov;17(11):657-74. https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2

[15] Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. Nanomaterials and neoplasms. 2014 53(46):12320-12364. https://doi.org/10.1002/anie.201403036

[16] Dawood NM, Sabri LA. Overview on silver nanoparticles: properties, preparation and application for cancer therapy. Maaen Journal for Medical Sciences. 2024;3(1):10. https://doi.org/10.55810/2789-9136.1044

[17] Rajan A, Laha SS, Sahu NK, Thorat ND, Shankar B. Recent advancements and clinical aspects of engineered iron oxide nanoplatforms for magnetic hyperthermia-induced cancer therapy. Materials Today Bio. 2024 Dec 1;29:101348. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101348

[18] Tseriotis VS, Ampazis D, Karachrysafi S, Papamitsou T, Petrakis G, Kouvelas D, Mavropoulos P, Lallas K, SiČ A, Fouskas V, Stergiou K. ZnO-based nanoparticles for targeted cancer chemotherapy and the role of tumor microenvironment: a systematic review.

Jafarinejad S. Synthesis, characterization, and evaluation of copper-doped zinc oxide nanoparticles anticancer effects: in vitro and in vivo experiments. BMC cancer. 2025 Jan 8;25(1):37.
https://doi.org/10.1186/s12885-024-13398-w
[28] Eren B, Gunduz MK, Kaymak G, Berikten D, Bahsi ZB. Therapeutic Potential of Sol–Gel ZnO Nanocrystals: Anticancer, Antioxidant, and Antimicrobial Tri-Action. ACS omega. 2024 Mar 20;9(13):14818.
https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07191
[29] Singh P, Pandit S, Balusamy SR, Madhusudanan M, Singh H, Amsath Haseef HM, Mijakovic I. Advanced nanomaterials for cancer therapy: gold, silver, and iron oxide nanoparticles in oncological applications. Advanced Healthcare Materials. 2025 Feb;14(4):2403059.
https://doi.org/10.1002/adhm.202403059
[30] Angelopoulou A, Ferrari M, Mu Q. Physicochemical design of nanobiomaterials in oncology: structure-to-function principles for sequential transport and delivery. Frontiers in Oncology. 2026 Apr 29;16:1817437.
https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1817437
[31] Mehmood S, Iraqui S, Ojha RK, Sharma N, Marlinda AR. Therapeutic potential and toxicological challenges of metal nanoparticles in drug delivery: A comprehensive review. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2025 Oct 9:102862.
https://doi.org/10.1016/j.nano.2025.102862
[32] Hheidari A, Mohammadi J, Ghodousi M, Mahmoodi M, Ebrahimi S, Pishbin E, Rahdar A. Metal-based nanoparticle in cancer treatment: lessons learned and challenges. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2024 Jul 11;12:1436297.
https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1436297
[33] Sidhic J, Aswathi MK, Prasad A, Tom A, Mohan P, Sarbadhikary P, Narayanankutty A, George S, Abrahamse H, George BP. Advancements in metal and metal oxide nanoparticles for targeted cancer therapy and imaging: Mechanisms, applications, and safety concerns. Journal of drug delivery science and technology. 2025 Mar 1;105:106622.
https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.106622
International Journal of Molecular Sciences. 2025 Aug 29;26(17):8417.
https://doi.org/10.3390/ijms26178417
[19] Bogheiri H, Aliannezhadi M, Naderi L, Sovizi M. Theoretical investigation and numerical optimization of multi-cone Au nanostructures for plasmonic resonance and SERS sensitivity. Results in Optics. 2026 Apr 8:101017.
https://doi.org/10.1016/j.rio.2026.101017
[20] Al-Shemri MI, Aliannezhadi M, Ghaleb RA, Al-Awady MJ. Au-H2Ti3O7 nanotubes for non-invasive anticancer treatment by simultaneous photothermal and photodynamic therapy. Scientific Reports. 2024 Oct 29;14(1):25998.
https://doi.org/10.1038/s41598-024-75862-8
[21] Menendez JB, Fusco M, Piccioni F, Benitez CA, Rizzo MM, Andreozzi P, Moya SE, Cardinal MF, Malvicini M. Glucose-functionalized gold nanoparticles for effective photothermal therapy in lung cancer. Scientific Reports. 2025 Nov 20;15(1):41006.
https://doi.org/10.1038/s41598-025-24797-9
[22] Application of metal-based nanoparticles in targeted drug delivery to breast cancer stem cells. Discover Nano. 2026 Jul 4;21(1):318.
https://doi.org/10.1186/s11671-026-04772-7
[23] AL-Shovili A, Aliannezhadi M, Al-Awady MJ, Ghaleb RA. Towards enhanced lung cancer therapy: development and evaluation of an Ag–H2Ti3O7 nanocomposite in dark and laser irradiation conditions. Optical and Quantum Electronics. 2025 Nov 3;57(11):614.
https://doi.org/10.1007/s11082-025-08545-x
[24] Santos IC, de Oliveira ML, Silva RC, Sant'Anna C. Assessment of silver nanoparticles' antitumor effects: Insights into cell number, viability, and morphology of glioblastoma and prostate cancer cells. Toxicology in Vitro. 2024 Aug 1;99:105869.
https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105869
[25] Tang Q, Wang Y, Yan B, Zhang J, Wang T, Fang Y, Ye Z, Zhang N, Zhang N, Wu Z, Fan H. Intracellular magnetic hyperthermia sensitizes sorafenib to orthotopic hepatocellular carcinoma via amplified ferroptosis. ACS nano. 2024 Oct 21;18(43):29804-19.
https://doi.org/10.1021/acsnano.4c09500
[26] Rajan A, Shankar B, Sahu NK. Magnetically inductive Fe3O4 nanocubes: Ligand exchange, hyperthermia and anti-cancer activity. Ceramics International. 2025 Jul 1;51(17):23157-67.
https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2025.03.005
[27] Ghaznavi H, Hajinezhad MR, Hesari Z, Shirvaliloo M, Sargazi S, Shahraki S, Saberi EA, Sheervalilou R,

Metal and Metal Oxide nanoparticles in cancer therapy: from structure-function relationships to next-generation design strategies

Mohammad Almasi Kashi[1] , Zahra Ghadervand[2,*]
[1]Department of Physics, Faculty of Science, University of Kashan, Kashan, Iran
[2]Nanoscience and Technology Research Institute, University of Kashan, Kashan, Iran

Abstract

The inherent limitations of conventional cancer treatments, including systemic toxicity, drug resistance, and insufficient tumor selectivity, have highlighted the need for the development of more effective therapeutic strategies. In this context, metal nanoparticles have emerged as multifunctional platforms with advanced therapeutic potential owing to their tunable physicochemical properties and versatile engineering capabilities. However, the lack of a systematic comparative understanding of the structure-function relationships among different classes of metal nanoparticles has hindered their rational design and clinical translation. This review provides a comparative analysis of major metal-based nanoplatforms, including gold, silver, iron oxide, and zinc oxide nanoparticles, from a design-oriented perspective. Particular emphasis is placed on the relationship between key physicochemical parameters, such as particle size, morphology, surface charge, composition, and surface functionalization, and their associated biological mechanisms, including reactive oxygen species (ROS) generation, apoptosis induction, localized hyperthermia, and targeted drug delivery. The findings indicate that the biological performance of metal nanoparticles is strongly governed by the dynamic interplay between their structural characteristics and the tumor microenvironment. Simultaneous optimization of physicochemical properties and targeting strategies can substantially improve the therapeutic index while minimizing adverse effects. Nevertheless, critical challenges, including long-term toxicity, biodistribution and bioaccumulation concerns, as well as barriers to clinical translation, remain significant obstacles. Addressing these challenges requires standardized safety evaluation frameworks and more reliable predictive models. Collectively, the insights presented in this review provide a foundation for the rational design of next-generation metal nanoparticles with enhanced therapeutic efficacy, improved selectivity, and optimized biosafety for future cancer treatment applications.

Keywords: Cancer treatment, metal and metal oxide nanoparticle, engineering, design, structure-function relationship, tumor microenvironment

Corresponding Author. Email: Zgh605375@gmail.com

Received: 2026-06-18 Revised: 2026-10-13 Accepted: 2026-11-06