

نانوذرات مغناطیسی: از سنتز تا کاربردهای ترانوستیک

ترجمه: جابر کیوان راد

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

طی سال‌های اخیر، نانوذرات معدنی مهندسی شده به‌طور گسترده در زمینه زیست‌پزشکی مطالعه، پژوهش و استفاده شده‌اند. زیرا سکوهایی حاصل، استفاده از نانوذرات را در کاربردهای ترانوستیک ویژه افزایش می‌دهد. نوآوری در چنین نانو سامانه‌هایی قابلیت بالقوه توسعه شیوه ترانوستیکی را دارد که تشخیص و درمان بیماری‌ها را در سامانه‌ای خاص از طریق رویکردهای ترکیبی تصویربرداری، هدف‌گذاری و درمان یکپارچه می‌سازد تا بتوان به پزشکی شخصی‌سازی شده و سفارشی دست یافت. دست‌کاری نانوذرات مغناطیسی (MNPs) به‌عنوان عوامل ترانوستیک، به‌دلیل قابلیت منحصربه‌فرد آن‌ها در هدف‌گیری مغناطیسی، تصویربرداری رزونانسی مغناطیسی، شیمی‌درمانی، هایپرترمیا، زیست‌جداسازی، ژن‌درمانی، تثبیت آنزیم‌ها و رهایش کنترل‌شده دارو در علوم مورد توجه روزافزون قرار گرفته است. به‌منظور افزایش اثربخشی تشخیصی و درمانی، MNPs با طیف وسیعی از مواد آغشته یا عامل‌دار می‌شوند تا زیست‌سازگاری، پایداری و قابلیت حمل پایه‌بارهای (payloads) درمانی و کپسولی‌کردن عوامل تصویربرداری آن‌ها بهبود یابد. پلیمرهای سنتزی و طبیعی ترجیحاً به‌عنوان پوشش برای اطمینان از پایداری کلونیدی و پراکنش‌پذیری خوب آن‌ها در سیالات زیستی استفاده شده‌اند. همچنین، پلیمرهای پاسخگو به محرک به‌منظور عامل‌دار کردن MNP برای ایجاد یک رویکرد درمانی استفاده شده‌اند که می‌تواند اثربخشی درمانی آن‌ها را از جمله پایش بی‌درنگ (real-time) در سلول‌ها و بافت‌های خاص را به‌طور درخور ملاحظه‌ای بهبود دهد. این مقاله مروری، پیشرفت MNP را با تأکید بر عامل‌دارشدن با استفاده از مواد زیستی غیرآلی و آلی متنوع نشان می‌دهد. افزون بر این، مفهوم بسیار مهمی را درباره قابلیت MNP و هم‌تایان کلونیدی آن‌ها مطرح کرده است که ویژگی‌های جذابی برای کاربردهای ترانوستیک ارائه می‌دهد. درنهایت، چالش‌ها و محدودیت‌های اصلی در استفاده از MNP برای کاربردهای پیشرفته زیست‌پزشکی نیز به‌طور جدی ارائه شده است.

چکیده



جابر کیوان راد

واژگان کلیدی

نانوذرات مغناطیسی،
ترانوستیک،
نانوجامل،
MRI،
هایپرترمیا،
شیمی‌درمانی،
زیست‌جداسازی،
نور گرمایی

منبع:

Khizar S., Ahmad N.M., Zine N., Jaffrezic-Renault N., Errachid-el-salhi A., and Elaissari A., Magnetic Nanoparticles: From Synthesis to Theranostic Applications, *ACS Appl. Nano Mater.*, 4, 4284–4306, 2021.

مقدمه

در حال حاضر، نانوفناوری بیشتر در زمینه‌های زیست پزشکی کاربرد دارد که به دلیل پیشرفت‌های اخیر در درک ترکیب مواد با یکدیگر می‌تواند به طور ایمن برای تشخیص و درمان‌های پزشکی استفاده شود. تجربه‌های مفیدی در کاربرد نانوذرات در زمینه‌های زیستی متعدد براساس خواص منحصر به فرد شیمیایی، زیستی و فیزیکی آن‌ها وجود دارد. ترکیب نانوذرات (لیپیدها، فلزات، پپتیدها و پلیمرها) و اشکال آن‌ها (کره‌ها، هرم‌ها، میله‌ها و گل‌ها) تحت تأثیر روش‌های سنتز و عامل دار کردن قرار می‌گیرند. مفهوم یک نانوسامانه عملیاتی با تمرکز بر نانوذرات ترانوستیک برای آزمایش درمان‌های جدید است که به طور هم‌زمان تصویربرداری و عوامل درمانی را برای مدیریت بیماری فراهم می‌کند [۱]. ترکیب تصویربرداری و عوامل درمانی که باعث مدیریت بهتر درمان می‌شود، در حال حاضر ترانوستیک نامیده می‌شود، در واقع نانوذره منفرد و نانوذرات زیست‌سازگاری را توصیف می‌کند که می‌توانند در اهداف تشخیصی و درمانی استفاده شوند. ترانوستیک، یکپارچه‌سازی چند تکه مولکول (moiety) در یک نانوسکوی (nanoplatfrom) واحد برای اهداف تشخیصی و درمانی است. بخش زیادی از کار به طور مشخص به کاربردهای زیست پزشکی به عنوان سامانه‌های نانوذرات متداول اختصاص یافته است. با این حال، تجویزهای متعددی برای دستیابی به همه عملکردهای حیاتی که باعث نگرانی درباره پذیرش مداوم بیمار و ایمنی با مراقبت می‌شود، ضروری هستند. برای اثربخشی ترانوستیک، عوامل چندمنظوره حاوی نانوذرات که در آن‌ها عامل تباین بارگذاری شده، برای دارورسانی استفاده شده است که دارای اثرهای جانبی کمتر در مقایسه با روش‌های شیمی درمانی قدیمی هستند. روند جدیدی برای استفاده از نانوذرات مغناطیسی (MNPs) در کاربردهای ترانوستیک در حال توسعه است که به دلیل زیست‌سازگاری (biocompatibility)، اندازه، قابلیت زیست‌عامل دار شدن و پاسخگویی به میدان خارجی آن‌هاست [۲]. استفاده از نانوذرات در کاربردهای ترانوستیک شامل سه رویکرد اصلی است. اولین رویکرد، شامل درمان با برآورد مؤثر از طریق تصویربرداری در سطح مولکولی است. رویکرد دوم، کاونده‌های تصویربرداری مولکولی را برای ارزیابی راهبرد درمانی نانوذرات را توصیف می‌کند. رویکرد سوم، نانوذرات را به عنوان ابزاری برای تصویربرداری و درمان به طور هم‌زمان در سطح مولکولی تعریف می‌کند [۳]. رویکردهای ترانوستیک، با یکپارچه‌سازی تشخیص و درمان، برای برنامه‌ریزی و پی‌گیری درمان و پایش پاسخ هدف با

محوریت مشخصات بیماری مولکولی برتری دارند [۴]. راهبردهای یک‌پارچه توسعه یافته در سامانه‌های ترانوستیک تغییراتی اساسی در ارزیابی کارایی نانوذرات ایجاد کرده‌اند.

از این رو، نانوذرات مغناطیسی ترانوستیک از اهمیت درخور توجهی برخوردار بوده و در کاربردهای زیست پزشکی برای تشخیص و درمان به طور گسترده مطالعه، بررسی و استفاده شده‌اند. این روزها نانوفناوری ویژگی‌ها و طرح‌ها و به طور شفاف الزامات ضروری و خواص اساسی MNPها را در کاربردهای زیست پزشکی افزایش داده است. نانوذرات مغناطیسی به دلیل ویژگی‌های استثنایی مانند پایداری شیمیایی، زیست‌سازگاری، مغناطیسی شدن با اشباع زیاد، سمیت کمتر و امکان به کارگیری در سطوح مولکولی و سلولی به عنوان نانومواد زیست پزشکی عامل دار مهم ظاهر شده و محبوبیت بیشتری یافته‌اند [۵]. MNPها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد می‌توانند برای تشخیص، ژن‌رسانی، گرم‌درمانی، دارورسانی، نوردرمانی، زیست‌جداسازی، سازوکارهای تصویربرداری و شیمی درمانی و رویکردهای ترکیبی ترانوستیک استفاده شوند [۶، ۷]. طیف گسترده‌ای از نانومواد برای کپسول‌سازی بهتر عامل تباین، زیست‌سازگاری و انتقال پایه‌بارهای درمانی به کار گرفته شده‌اند تا با ایجاد گروه‌های عاملی و مزدوج شدن با زیست‌مولکول‌ها موجب افزایش بازده MNPهای استفاده شده در کاربردهای ترانوستیک شوند. تلاش‌های چشمگیری در زمینه سنتز و طراحی MNPهای فرومغناطیسی با پارامترهای کنترل شده انجام گرفته است [۵، ۸].

بیشتر MNPهای استفاده شده در کاربردهای زیست پزشکی از نانوذرات آهن اکسید (IONPs)، [به عنوان مثال $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$ (مگنیت) یا Fe_3O_4 (مگنتیت)] و گادولینیم (کمپلکس‌های گادولینیم آلی کی‌لیت شده) ساخته شده‌اند که به دلیل قابلیت تجزیه آن‌ها به اکسیژن و آهن در بدن است. پس از تخریب، آن‌ها در حمل اکسیژن و سامانه‌های متابولیک استفاده شده و به راحتی می‌توانند از بدن خارج شوند. هنگامی که نانوذرات با اندازه قطر تقریبی ۱۰ nm ساخته شوند، IONPs رفتار ابرپارامغناطیسی نشان می‌دهند (نانوذرات آهن اکسید ابرپارامغناطیسی، SPIONs)، که باعث پراکندگی بهتر آن‌ها در نبود میدان مغناطیسی می‌شود [۹]. آن‌ها در میدان مغناطیسی در موضع هدف تجمع می‌کنند که در کاربردهای ترانوستیک اهمیت زیادی دارد [۱۰]. IONPها می‌توانند با عناصر دارای حساسیت مغناطیسی (به عنوان مثال، MnFe_2O_4 ، CoFe_2O_4 و غیره) و آلیاژهای فلزی (به عنوان مثال، نانوذرات FePt، FeCo و غیره) دوپه شوند، اما به دلیل اکسایش

جدول ۱- فهرست IONP های تایید شده و کنار گذاشته شده از سوی FDA برای استفاده بالینی [۱۴].

IONP ها	هدف	اندازه (nm)	روش استفاده
lumirem تایید شده از سوی FDA	عامل تباین برای MRI در دستگاه گوارش	۵۰	دهانی
ferumoxides یا feridex تایید شده از سوی FDA ولی بعدها کنار گذاشته شد.	عامل تباین برای MRI در سرطان کبد	۱۸۰-۱۲۰	محلول قابل تزریق
ferucarbone تایید شده از سوی FDA	بهبود تباین MRI کبد	۶۰-۴۵	"
sinerem مجاز از سوی بازاریابی اروپایی، اما بعدها کنار گذاشته شد.	تشخیص و شناسایی غدد لنفاوی متاستاتیک در بیماران مبتلا به سرطان لگن	۴۰-۱۰	"
ferumoxtram تایید شده از سوی FDA	"	۴۰-۱۰	"
ferumoxytol تایید شده از سوی FDA و EC	"	۵۰-۲۰	وریدی

نانوحامل ها در کاربردهای ترانوستیک

حوزه نانوفناوری طیف گسترده ای از نانوحامل های ابتکاری و پیشرفته با سازگاری و پذیرش زیاد را برای کاربردهای ترانوستیک ارائه می دهد که شامل تشخیص و درمان می شود. نانومواد با فرمول بندی های مبتنی بر نانوحامل ها (nanovectors) سهم بسزایی در توسعه این گونه سامانه های ترانوستیک داشته اند. این موضوع جابه جاکردن ذرات در سطوح مولکولی و زیراتمی به منظور مطالعه و درمان بیماری ها را دربرمی گیرد. قابلیت نانوحامل ها برای حمل و رهایش یک یا چند مولکول زیست فعال به عدم قابلیت برخی از روش های تشخیص سنتی پیچیده مانند تشخیص آنالیت چندگانه، حساسیت فوق العاده و تقویت سیگنال تولید مثل برای تعیین کمی نشانگرهای زیستی موجود در مایعات بدن در غلظت فوق العاده کم کمک می کند. نانوفناوری بستری برای طراحی و توسعه چنین نانوحامل هایی فراهم می کند که درمان تحریکی نوآورانه ارائه می دهند. در نتیجه، تعامل نانوذرات با ناحیه هدف انتخاب شده، واکنش های زیستی با کمترین اثرهای مضر را توسعه می دهد. پیش تر MNP ها، نانوذرات فلز نجیب و نقاط کوانتومی برای چند هدف تشخیصی و درمانی به کار گرفته می شدند [۱۶، ۱۷]. تحولات اخیر فرصتی برای کشف نانوحامل های جدید ترانوستیک ایجاد کرده که می تواند در مدیریت بیماری برای غلبه بر کاستی های سامانه های نانوذرات متعارف مانند ایمنی و پذیرش بیمار استفاده شود. نانوحامل های مختلف طراحی شده با کاونده های تصویربرداری مولکولی و داروهای متشکل از نانوذرات معدنی و فلزی (نانوذرات نقره، طلا، آهن اکسید و سیلیس) و نانوذرات پلیمری شامل میسل ها، لیپوزوم ها و دارمها متحد شده اند تا همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، بهترین ترکیب را برای کاربردهای خاص ترانوستیک با عوارض جانبی

سریع و سمیت بالقوه در کاربردهای پزشکی استفاده نمی شوند. با این حال، خواص مغناطیسی این آلیاژهای فلزی و فریت ها قوی تر از آهن اکسید خالص هستند [۵].

برای کاربردهای ترانوستیک، MNPs باید تک پراکنش و داری ترکیب یکنواخت باشند. هر نانوذره مجزا دارای ویژگی های شیمیایی و فیزیکی تقریباً تمایزناپذیری برای زیست حذف، زیست توزیع و اثرهای تباین کنترل شده دارد [۱۱]. گشتاور مغناطیسی این نانوذرات نیز باید زیاد باشد و بتواند از طریق پیوند دقیق با زیست مولکول های مدنظر تغییر کند. آن ها همچنین باید قابلیت مقاومت در برابر شرایط مختلف فیزیکی و زیستی را داشته باشند [۲]. در میان MNPs، مگنتیت به دلیل زیست سازگاری مناسب، سمیت کاهش یافته و ویژگی های مغناطیسی مؤثر و همچنین داشتن تأییدیه از سوی سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) ماده نسبتاً امیدبخشی برای زیست کاربردها به شمار می رود [۱۲، ۱۳].

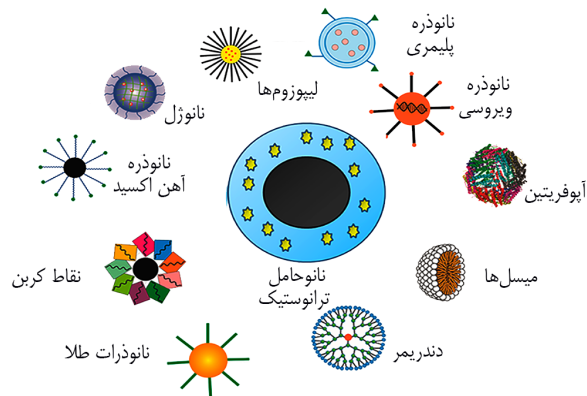
جدول ۱، IONP های تأیید شده از سوی FDA و کمیسیون اروپا (EC) برای کاربردهای بالینی را نشان می دهد. بعدها استفاده از sinerem و ferumoxide متوقف شد [۱۴]. تنها دو نوع از مشتقات SPION تأیید شده توسط FDA به طور تجاری موجود است که عبارت از GastroMARK و ferumoxytol هستند [۱۴، ۱۵]. سمیت کمتر نانوذرات نیز با مطالعات درون تنی در حیوانات از طریق بررسی شکل شناسی اندام های داخلی آن ها با استعمال نانوذرات مگنتیت به روش های مختلف ثابت شد [۵]. MNPs قابلیت درخور توجهی در ارزیابی و پیش بینی تشخیص ها و پاسخ ها در درمان دارند. استفاده از آن ها نه تنها چشم اندازهای مفیدی برای انتقال و اصلاح درمان های پیش رو ارائه می دهد، بلکه برای توسعه ابزارهای جدید به شیوه خاص نیز مفید است.

آب دوستی آن‌ها به عنوان حامل در مقایسه با پلیمرهای محلول یا لیپوزوم‌ها سودمند است [۳۰]. لیپوزوم‌ها، وزیکول‌های مصنوعی، اساساً به عنوان حاملی برای انتقال داروها مطابق نیم‌رخ مطلوب آسیب‌ناپذیر آن‌ها بررسی شده‌اند. نانوحامل‌های چندعاملی تهیه شده از لیپوزوم‌های حاوی عوامل تباین برای رهایش فوری دارو و تشخیص زودهنگام بیماری ایجاد شده‌اند [۳۱]. دارم‌ها به دلیل اندازه و قابلیت کپسولی کردن ردیاب‌های تصویربرداری به همراه چند داروی کارا در زمینه ترانوستیک اهمیت بیشتری یافته‌اند. دارم‌ها به عنوان نانوحامل‌های چندعاملی با زیست‌سازگاری عالی، زیست‌توزیع و بازده رضایت‌بخش در تشخیص و درمان، ساختارهای امیدبخشی برای کاربردهای ترانوستیک هستند [۳۲]. QDs، نانوبلورهای نیمه‌رسانای معدنی، برای هدف‌گیری می‌توانند به صورت غیر کووالانسی یا کووالانسی به کاونده‌ها متصل شوند، مانند چند آپتامر فولات، پادتن‌ها، نوکلئیک اسیدها، پپتیدها و مولکول‌های کوچک که دلالت بر مشارکت احتمالی برای اهداف ترانوستیک دارد.

سمیت بالقوه آن‌ها در انسان‌ها به محدودیت بالینی آن‌ها منجر شده است [۳۳]. اصلاح عوامل شیمی‌درمانی با استفاده از نانومواد کربنی آن‌ها را برای کاربردهای تشخیصی و درمانی تبدیل به موادی ارزنده می‌کند. با این حال، به دلیل سمیت و زیست-تجزیه کم در کاربردهای بالینی محدود هستند [۳۴]. نانوذرات سیلیکا موادی زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار هستند و به طور گسترده در کاربردهای نانوترانوستیک استفاده می‌شوند. آن‌ها با توجه به شکل و اندازه تنظیم‌پذیر و ظرفیت بارگذاری بسیار زیاد دارو به دلیل سطح گسترده، در زمینه‌های تشخیص به طور کامل بررسی شده‌اند [۳۵]. به دلیل پایداری، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بسیار آن‌ها، پژوهشگران نوین تشویق می‌شوند که از این زیست‌نانوذرات برای پژوهش‌های ترانوستیک استفاده کنند. آن‌ها شامل نانوذرات لپیدی جامد، نانوذرات پروتئینی، نانوذرات ویروسی، آپوفرتین و آپتامرها هستند که در آن اجزای زیست‌تقلید به نانوذرات درمانی جذب می‌شوند. این اشکال از نانوذرات به طور مؤثر برای سنتز، طراحی و کاربردهای ترانوستیک استفاده می‌شوند [۳۶]. جدول ۲ فهرستی از نانوحامل‌های مختلف طراحی شده به همراه کاونده‌های تصویربرداری دارویی و مولکولی با اندازه مشخص را ارائه می‌دهد.

سنتز MNPها

در ۲۰ سال گذشته، فعالیت‌های پژوهشی درخور توجهی برای بررسی و پیش‌برد روش‌های مختلف کنترل خواص فیزیکی و



شکل ۱- نمایی از نانوحامل‌ها برای کاربردهای ترانوستیک.

کومتر مشخص کنند [۱۸].

اخیراً، علاقه به استفاده از نانوذرات فلزات مانند نقره، طلا، پالادیم، پلاتین، بیسموت، روی، مولیبدن، منگنز، مس و آهن در کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی مانند زیست‌حسگرها، رهایش‌پایدار-هدفمند دارو، درمان نورگرمایی (PTT)، زیست‌تصویربرداری و هایپرترمیا توسعه یافته است [۱۹-۲۲]. تغییر، پایدارسازی و اصلاح نانوذرات با گروه‌های عاملی خاص، امکان اتصال داروها، لیگاندها و سایر پادتن‌ها را به آن‌ها می‌دهد که ساختارهای مطلوب‌تری برای عوامل ترانوستیک ایجاد می‌کند. جذاب‌ترین نانوحامل‌های ترانوستیک در بین نانومواد معدنی IONPها هستند که به دلیل ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی متمایز آن‌ها در مقیاس نانو است. این نانوذرات مزایای زیادی برای ساختارهای نانوذره‌ای در تشخیص اولیه و به موقع و دارورسانی فعال در رویکرد ترانوستیک بهبودیافته ایجاد می‌کنند [۲۳]. نانوذرات طلا و نقره نیز به طور گسترده به عنوان نانوحامل‌های چندعاملی بررسی شده‌اند و ویژگی‌های نوری و گرمایی متمایزی نشان داده‌اند [۲۴] که به آسانی می‌تواند این نانومواد را به عنوان عوامل ترانوستیک احتمالی ارتقا دهد [۲۵، ۲۶]. سنتز و عامل‌دار کردن آن‌ها آسان است، سمیت نسبتاً کمی دارند و مزایای متعددی مانند تنوع و زیست‌سازگاری را نشان می‌دهند. این نانوحامل‌ها به عنوان عوامل تباین تابش ایکس، فعال‌کننده تقویت-سطحی طیف‌سنجی رامان (SERS) و ارتقای پرتودرمانی استفاده می‌شوند [۲۷]. همچنین، نانوذرات و میسل‌های پلیمری به عنوان کاونده‌های تصویربرداری و حامل برای ترانوستیک استفاده می‌شوند که به دلیل بارگذاری مقادیر زیاد دارو و مقیاس‌پذیری، انتشار مداوم دارو، تولید کم‌هزینه، تغییرپذیری کم محصول، سهولت نگه‌داری و خواص تخریبی استفاده می‌شوند [۲۸، ۲۹]. استفاده از میسل‌های پلیمری به دلیل قابلیت آن‌ها در به‌دام‌اندازی عوامل تباین و داروهای آب‌گریز، حفظ ویژگی‌های

جدول ۲- انواع نانوحامل های به کار گرفته شده در کاربردهای ترانوستیک.

مرجع	کاربردهای ترانوستیک اصلی	اندازه (nm)	زیست ایمنی	نوع نانوحامل
۱۷،۲۰،۲۲	عامل انتقال	۷۰-۲	سمیت بالقوه	نانوذرات فلزی (مس، پالادیم، روی، بیسموت، مولیبدن، منگنز، سریم و پلاتین)
۲۳	دارورسانی، MRI و عامل تباین	۲۰-۱۰	سمیت بالقوه	MNPها
۳۷، ۳۸	SERS، کاربردهای زیستپزشکی	۶۰-۱۰	سمیت کم	نانوذرات طلا
۳۹	زیست حسگرها، دارورسانی، تصویربرداری مولکولی، تشخیص و درمان درون تنی سرطان	۵۰-۱۰	سمیت کم	نانوذرات نقره
۲۸	انتقال داروهای نامحلول در آب و سامانه های رهایش غذا دارو (nutraceutical)	۷۰-۲۰	سمیت کم	نانوذرات-میسل های پلیمری
۳۱	دارورسانی، کدگذاری ژن	۷۰-۱۰	سمیت کمتر	لیپوزومها
۳۲	کاربردهای زیست پزشکی، حامل دارو، عوامل تصویربرداری و انتقال ژن	۴۰-۱۰	سمیت بالقوه	دارمرها
۳۳	دارورسانی، تشخیص و زیست پزشکی	۵۰-۲	سمیت بالقوه	نقاط کوانتومی
۴۰	زیست پزشکی	۰/۴۰-۴	سمیت بالقوه	نانومواد کربنی
۴۱	دارورسانی	۲۵-۲۰	سمیت کم	نانوذرات سیلیکا
۳۶	آزمایش و درمان انواع ویروسها	۵۰۰-۲۰	سمیت بسیار کم	زیست نانوذرات

این مسئله به میزان اجازه می دهد تا یک میدان مغناطیسی درون خود توسعه دهد که به میدان مغناطیسی زمین پاسخ می دهد. روش های شیمیایی بسیار ارزشمند هستند و امکان کنترل عالی بر شکل، شکل شناسی و اندازه نانوذرات را فراهم می آورند. آن ها ساده و بسیار پربار هستند و می توانند بدون هیچ گونه تجهیزات پیچیده انجام شوند. روش های شیمیایی مزایایی نسبت به سایر روش ها دارند، زیرا سازگار با محیط زیست هستند و به راحتی می توانند برای تولید مقادیر زیاد نانوذرات افزایش مقیاس داده شوند [۴۶]. مقایسه روش های مختلف شیمیایی در جدول ۳ آمده است.

به دلیل کاربردهای گسترده MNPها در زمینه های پزشکی، علم مواد، مهندسی و علوم محیطی روش های مختلفی مورد توجه قرار گرفته اند. پژوهش های بسیاری به سنتز نانوذرات با اندازه یکنواخت، شکل کنترل شده، پایدار و زیست سازگار اختصاص داده شده است. تک پراکنی در نانوذرات با اندازه قابل تنظیم برای کاربردهای زیستی و زیست پزشکی ضروری است. روش های متفاوتی برای سنتز MNPها با اندازه در محدوده نانومتر توسعه یافته اند. چالش اصلی در روش های آماده سازی MNPها برای کاربردهای ترانوستیک، کنترل اندازه، شکل، توزیع، خواص مغناطیسی و شیمی سطح نانوذرات است [۵۶]. برای کاربردهای درون تنی، از روش های زیستی یا شیمیایی در تهیه نانوذرات حساس

شیمیایی IONPها انجام شده است. به سبب مزایای اساسی و زیست پزشکی، نیاز مبرمی به تهیه MNPهای مجزا و متمایز وجود دارد. روش های فیزیکی و شیمیایی متعددی برای طراحی MNPها وجود دارند، به طوری که دارای پایدارکننده های زیست سازگار برای کاربردهای زیست پزشکی باشند [۴۲]. تلاش های زیادی برای طراحی، توسعه و بهبود MNPها انجام گرفته تا تولید نانومواد بسیار خالص و در مقیاس انبوه آن ها را ممکن سازد، اما کنترل شکل و اندازه نانوذرات به سختی امکان پذیر است [۴۳]. به طور کلی، سه روش مجزا (فیزیکی، شیمیایی و زیستی) برای سنتز MNPها استفاده می شوند که به طور کامل مطالعه و در منابع علمی ثبت شده اند [۴۴]. برای بررسی این اثرهای جانبی، فن های شیمیایی متعددی برای تهیه نانوذرات با کیفیت زیاد بسته به شیمی کلوئیدی آن ها در فاز محلول بررسی شده اند.

سنتز MNPها به وسیله روش های فیزیکی شامل تجزیه مواد واکنش پذیر مغناطیسی برای به دست آوردن مواد مدنظر است. این روش ها به دلیل نیاز به انرژی زیاد، نیروی انسانی ماهر و پارامترهای پیچیده بهینه شده برای به کارگیری آن ها، دشوار هستند. روش های زیستی، متمایز و بسیار موضعی هستند بدین معنا که مگنتوزومها را در محفظه های لیپوپروتئینی کاملاً مشخص درگیر می کنند که در داخل بدن زنده غالب هستند [۴۵].

جدول ۳- تفاوت رویکردهای شیمیایی مختلف برای سنتز MNPها.

مراجع	مشخصه‌های MNPها							رویکرهای سنتزی MNPها	
	معایب	مزایا	دمای واکنش (°C)	حلال	مقدارهای مغناطیسی شدن (emu.g ⁻¹)	شکل شناسی	اندازه (nm) و توزیع اندازه		سنتز
۴۷، ۴۵ و ۴۸	اکسایش مگنتیت به مگنمیت انجام نمی‌شود، دیامغناطیس سهم دارد.	سنتز توده	۲۰-۹۰	آب	۲۰-۵۰ همراه با رفتار ابرمغناطیسی	کروی	۱۰-۵۰	ساده	روش محلولی توده (هم‌رسوبی)
۴۵ و ۴۹-۵۱	حذف سطح فعال‌ها دشوار است، مقدار نه چندان زیاد تولید می‌شود.	خواص یکنواخت	۲۰-۵۰	آلی	<۳۰	مکعبی یا کروی	۴-۱۵	پیچیده	روش میکروامولسیون
۴۵ و ۵۲	انبوه‌های بزرگ تشکیل می‌شود.	سرعت تولید زیاد	۵-۶۰	آلی	۱۰-۵۰ افزون بر مشخصه‌های مغناطیسی ارجح	کروی	۵-۶۰ و توزیع اندازه پهن	ساده	روش تفکافت (بخار-ایروسول)
۵۳، ۴۵ و ۵۴	محصولات دارای اجزای ماتریس سل-ژل هستند.	نانوذرات هیبریدی با شکل و طول دلخواه	۱۰۰-۲۰۰	آب	۱۰-۴۰ همراه با خواص پارامغناطیسی	کروی	۲۰-۲۰۰	ساده	روش سل-ژل
۴۵ و ۵۵	دمای بسیار زیاد لازم است.	سودمند برای نشان دادن فیلم نازک و پوشش‌های محافظ	۹۰۰-۱۱۰۰	آلی	<۳۰	کروی	۵-۵۰ و توزیع اندازه باریک	پیچیده	روش نشان دادن گاز

عامل دار کردن و اصلاح سطح MNPها

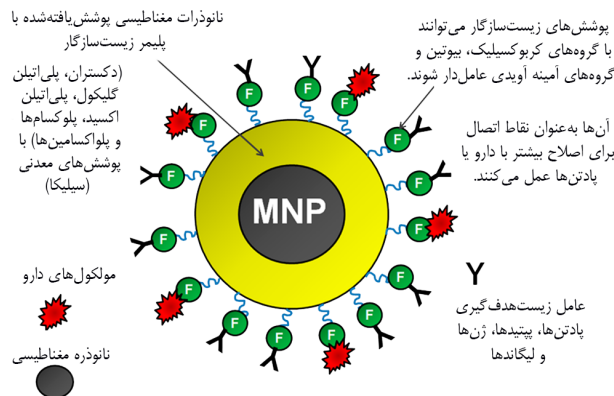
IONPهای عامل دار شده به دلیل دارا بودن خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد، گزینه مناسبی برای کاربردهای زیست پزشکی هستند. برای کاربردهای ترانوستیک MNPها باید دارای اندازه هسته و تک پراکندگی مناسب، مغناطیس شدن اشباع زیاد (Ms) و قطر هیدرودینامیکی قابل قبول باشند [۶۰]. آن‌ها باید دارای پایداری خوب در محیط‌های سیال زیستی، زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری با سمیت کاهش یافته و قابلیت پاک‌سازی از بدن باشند. بنابراین، دست‌یابی به نانوذرات پراکنده در آب ضروری است. اکثر محلول‌های آبی زیستی خنثی هستند؛ بنابراین، پوشاندن ذرات مغناطیسی با پلیمرها و سطح فعال‌ها مانع تجمع، افزایش زیست سازگاری و ایجاد عاملیت سطح می‌شود. برهم کنش‌های میان پوشش‌ها و هسته مغناطیسی باعث ایجاد نوعی بی‌نظمی مغناطیسی شده و فاز مغناطیسی کلی را کاهش می‌دهد که عاملی حیاتی برای اهداف بی‌شماری است [۶۱]. پوشش برای پایداری کلئیدی ذرات حیاتی است، زیرا با کاهش برهم کنش دوقطبی-

به مغناطیس استفاده می‌شود. با این حال، روش‌های فیزیکی نیز برای ساخت نانوذرات مورد استفاده در کاربردهای آزمایشگاهی مانند فعالیت‌های کاتالیزگری و فرایندهای متالورژی و بسیاری از عملیات‌های صنعتی دیگر استفاده شده است. طراحی و کاربرد مواد مغناطیسی قابلیت‌های جذابی را برای کاربردهای زیست-پزشکی براساس اندازه قابل کنترل آن‌ها از ۱ nm تا ۱۰ nm، معادل اندازه سلول (۱۰-۱۰۰ nm)، یک پروتئین (۵-۵۰ nm)، یک ویروس (۲۰-۴۵۰ nm)، یا یک ژن (عرض ۲ و ۱۰-۱۰۰ nm) پیشنهاد می‌دهد [۵۷].

پس از دست‌یابی به این نانومواد فرومغناطیسی، شناسایی این ذرات برای تعیین خواص فیزیکی آن‌ها مانند شکل، شکل شناسی سطح و اندازه و ویژگی‌های گرمایی و مغناطیسی اهمیت می‌یابد. چند فن برای شناسایی نانوذرات طراحی شده است، اگرچه هیچ یک از این‌ها نمی‌تواند اطلاعات کاملی درباره مواد مطالعه شده ارائه دهد [۵۸، ۵۹]. با بررسی دقیق مشخصات مواد، روابط اساسی بین آن‌ها و کاربردها می‌توان استنباط کرد.

هیدروکسیل، آمین، کربوکسیلیک اسید و تیول) اصلاح شده تا با عامل دار شدن اضافی به وسیله اتصال مولکول‌های زیست‌فعال مختلف به تشکیل کمپلکس‌های آلی-معدنی با نانوساختار هسته-پوسته برای کاربردهای مختلف منجر شوند [۶۷، ۶۸]. زمان تشخیص یا درمان سلول‌های ناسالم از طریق سامانه ایمنی بدن، با افزودن گروه‌های عاملی به تأخیر می‌افتد. این کمپلکس‌های عامل دار دارای ویژگی‌های ترانوستیک هستند و می‌توانند در روش‌های درمانی و تشخیصی به کار گرفته شوند. شیمی سطح این نانوساختارهای هسته-پوسته عملکرد و محیط کاری آن‌ها را تعیین می‌کند [۶۹].

ساختار کلوئیدهای پلیمری مغناطیسی، نه تنها خواص مغناطیسی اکسیدهای مغناطیسی آهن، بلکه سایر خواص مولکول‌های آلی را نیز حفظ می‌کند. اصلاح سطح باعث ایجاد تغییرات مشخصی در رفتار IONPها در محلول مانند سمیت کلی و پاسخ به pH می‌شود [۷۰، ۷۱]. با تنظیم اندازه هسته، ضخامت پوشش و لیگاندهای هدف، نانوکاوندی‌هایی به منظور هدف‌گیری سلول‌های خاص، بافت‌ها و زیست‌نشانه‌های بیماری‌های مختلف طراحی می‌شوند. شکل‌شناسی هسته-پوسته MNPها از مزایایی مانند پایداری زیاد در برابر اکسایش، قابلیت پراکندگی خوب و سطح وسیع برای بارگذاری داروها روی پوسته برخوردار است [۷۲]. از نظر علمی، نانوساختارهای کروی ترکیبی از برخی ویژگی‌های دارای جذابیت خاص را نشان می‌دهد، زیرا یک ماده مجزا چنین خواصی ندارد. کلوئیدهای پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر ذرات کوچکی با قطر ۱۰ nm تا ۴۰۰ nm هستند و از دهه ۱۹۷۰ برای کاربردهای مختلف استفاده شده‌اند. خواص این نانوساختارها با تغییر شکل‌شناسی پارامترهای فرمول‌بندی، اجزای تشکیل‌دهنده و طراحی تغییر می‌کنند. استفاده از روش‌های پژوهشی اخیر، شناخت شکل‌شناسی سطحی و داخلی نانوذرات هیبریدی را بهبود بخشیده و درک بهتری از رفتار کلوئیدی را ارائه می‌دهد. فرمول‌بندی MNP با پلیمرها یک سامانه کلوئیدی چندمنظوره شامل عوامل تصویربرداری و درمانی را ارائه می‌دهد. به دلیل خواص منحصر به فرد آن، مگنتیت به عنوان ماده‌ای امیدبخش برای اهداف تشخیصی، درمانی یا تشخیصی و درمانی هم‌زمان ارزیابی شده است [۷۳]. چند فن برای محصور کردن نانوذرات مگنتیت و سایر عوامل درمانی (دارو) درون پوسته‌های پلیمری از جمله امولسیون‌سازی، روش تبخیر یک یا دو حلالی، خشک کردن افشانه‌ای یا جداسازی فاز به کار گرفته شده است. روش فرمول‌بندی، نوع، اندازه، بازده حمل دارو و نیم‌رخ رهایش دارو را تعیین می‌کند. برای بهبود خواص فیزیکی IONPها به وسیله اصلاح سطح، فرایندهای متفاوتی برای کپسول‌سازی



شکل ۲- پایداری سطح MNPها با استفاده از پپتیدها، پادتن‌ها، لیگاندها، ژن‌ها و داروها برای ساخت MNPهای چندمنظوره در کاربردهای ترانوستیک.

دوقطبی میان ذرات مانع از رسوب گرانشی و تجمع آن‌ها می‌شود [۶۲]. اصلاح سطح نانوذرات با پپتیدها، پادتن‌ها، لیگاندها، ژن‌ها و داروها برای ساخت نانومواد چندمنظوره هیبریدی، همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، نه تنها باعث پایداری کلوئیدها می‌شود، بلکه از تجمع، رسوب و اکسایش آن‌ها نیز جلوگیری می‌کند [۶۳، ۶۴]. برخی از روش‌ها برای بهبود پایداری کلوئیدی شامل: (الف) پوشش نانوذرات با گونه‌های آلی (پلیمرها و سطح فعال‌ها) و (ب) پوشش نانوذرات با گونه‌های معدنی (سیلیس یا کربن) هستند.

پایداری MNPها برای کاربردهای ترانوستیک بسیار حائز اهمیت است. روش‌های زیادی برای اصلاح IONPها ایجاد شده است که شامل پوشش‌دهی پس از سنتز و پوشش‌دهی‌های درجا بوده که روش‌های بدیهی برای پوشش IONPها با مواد آلی هستند. برای جلوگیری از تجمع ذرات، MNPها با طیف وسیعی از مواد آلی و معدنی پوشش یافته‌اند [۶۵]. آن‌ها با اتصال کووالانسی به نانوذرات به عنوان پایدارکننده عمل کرده و حساسیت مغناطیسی نانوذرات را افزایش می‌دهند. پوشش‌دهی MNPها را می‌توان با چند روش شامل پوشش‌های درجا، پیوندزنی انتهایی پساسنتز و جذب سطحی انجام داد [۶۶]. یکی دیگر از جنبه‌های اصلی عامل دار شدن سطح برای رسیدن به پایداری، اتصال گروه‌های پاسخگو به محرک اضافی به مولکول‌هاست. کلوئیدهای مغناطیسی پاسخگو دارای گروه‌های عاملی هستند که در یک روش کنترل شده به محیط‌ها پاسخ می‌دهند. این به دلیل آن است که شیمی سطح کلوئیدهای مغناطیسی به طور درخور توجهی به نوع گروه‌های عاملی وابسته است. IONPها با استفاده از گروه‌های خاص (به‌عنوان مثال،

برای محصور کردن نانوذرات روی هسته ذرات کلئیدی به وسیله جذب هم‌زمان پلی‌الکترولیت‌های با بار مخالف و نانوذرات معدنی استفاده می‌شود [۸۱].

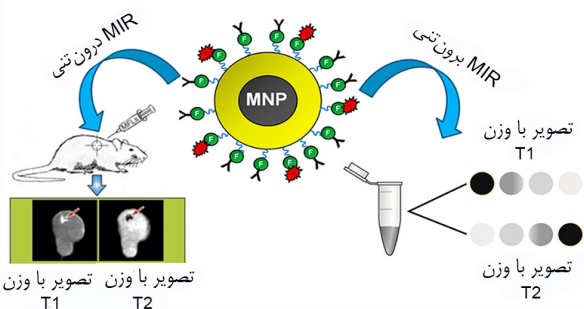
جذب پلیمر از طریق برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک، به وسیله گروه‌های تیول یا از طریق برهم‌کنش‌های خاص (به‌عنوان مثال جفت شدن یونی، دوقطبی-دوقطبی، کمپلکس شدن و غیره) انجام می‌شود [۸۲]. کپسولی شدن برخی نانوذرات در میکروسفر پلیمری به پدیده اجتناب‌ناپذیر تجمع منجر می‌شود. از میان همه، فن امولسیون دوگانه جذاب‌ترین روشی است که به امولسیون‌سازی فاز آبی در فاز روغنی (W/O) یا معکوس (O/W) بستگی دارد. این روش اولین بار برای کپسولی کردن مولکول‌های آب‌گریز و آب‌دوست توسعه یافت [۸۳]. برای به‌دست آوردن امولسیون آب-روغن-آب (W/O/W)، ابتدا آب در روغن امولسیون شده و سپس به فاز آبی تبدیل می‌شود. کپسول‌سازی MNP آب‌گریز شامل پراکندگی کامل پلیمر در فرایند آلی است. اساساً پارامترهای فرایند و فرمول‌بندی توزیع اندازه، شکل‌شناسی، اندازه و پتانسیل پراکندگی‌های هیبریدی کلئیدی را تنظیم می‌کنند که به تهیه ذرات هیبریدی با اندازه کمتر از میکرون منجر می‌شود [۸۳، ۸۴]. همه عوامل مرتبط با خواص ذرات هیبریدی کلئیدی با استفاده از کپسولی کردن IONPها برای کاربردهای درمانی و زیست‌تصویربرداری درون‌تنی (به‌طور هم‌زمان درمان و درمان لوله آزمایش) مطالعه شد [۸۵، ۸۶]. روش امولسیون دوگانه به‌عنوان رایج‌ترین و مناسب‌ترین فن برای کنترل پارامترهای فرایند در تهیه سامانه‌های پایدار کلئیدی یا کامپوزیتی متشکل از نانوذرات با اندازه کوچک و توزیع باریک لحاظ می‌شود [۸۷]. در یک فرایند امولسیون دوگانه W/O/W، دو فاز آبی به‌وسیله فاز روغن جدا می‌شوند.

کاربردهای ترانسستیک MNPها

MNPها با پوشش‌های سطحی آلی یا معدنی در زمینه علم مواد مورد توجه روزافزونی قرار گرفته‌اند، زیرا ابزارهای حاصل از این مواد روش‌های قابل کنترل برای کاربردهای پیشرفته زیست‌پزشکی از تشخیص و درمان تا زیست‌جداسازی را امکان‌پذیر می‌سازد. به دلیل پایداری و عملکرد آن‌ها، عمدتاً برای افزایش عملکردهای درمانی و تبیین تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) [۹۰-۸۸]، دارورسانی هدفمند و هایپرترمیا [۹۳-۹۱] و جذب دقیق نوکلئیک اسید انتخابی با کارایی زیاد به کار می‌روند [۹۴]. تصویربرداری مولکولی برای شناسایی روش‌های زیستی برای

معرفی شده‌اند که شامل روش‌های شیمیایی و فیزیکی با استفاده از پلیمرها، سطح فعال‌های آلی، ترکیبات معدنی و مولکول‌های زیست‌فعال است [۷۴].

همچنین، اصلاح سطح مناسب می‌تواند MNPهایی با زیست‌سازگاری بهتر، گردش طولانی در خون و ایجاد کارایی بیشتر، مانند قابلیت هدف‌گیری فعال را ارائه کند. روش شیمیایی به پلیمر شدن ناهمگن نانوذرات معدنی اصلاح‌شده به‌صورت شیمیایی یا ذاتی کپسولی شده در محیط پراکنده وابسته است [۷۵]. اشکال مختلف پلیمر شدن مانند مینی‌امولسیون، میکروامولسیون و امولسیون در محیط پراکنده استفاده شده است. پلیمر شدن امولسیونی برای کپسولی کردن آهن اکسید در ذرات پلی‌استیرن به‌منظور تهیه ذرات لاتکس مغناطیسی برای کاربردهای زیست‌پزشکی بررسی و گزارش شده است [۷۶]. با وجود این، ذرات مزبور دارای کپسول‌سازی ناهمگن و بهره‌وری ضعیف هستند که این امر تولید ساختارهای پیچیده را دشوار یا حتی در برخی موارد ناممکن می‌کند. بنابراین، این رویکرد اغلب محدود است. در فرایند پلیمر شدن مینی‌امولسیون، دو فاز (سطح فعال‌ها یا مونومرها شامل یک فاز آبی) به ذرات کلئیدی پایدارشده با سطح فعال تبدیل می‌شوند [۷۷]. مزیت اصلی روش مینی‌امولسیون کنترل مؤثر بر تعداد ذرات نهایی با استفاده از تنظیم تعداد قطره‌های اولیه و در نهایت اندازه ذرات نهایی است. در این فرایند، همان‌طور که در مقالات به‌طور گسترده بیان شده، نفوذ مونومر (ها) که ویژگی‌های خاص به نانوذرات معدنی می‌بخشد، وجود ندارد [۷۸]. همچنین، با استفاده از فن پلیمر شدن مینی‌امولسیونی می‌توان لاتکس‌های مغناطیسی را با کپسولی کردن IONPها درون ذرات پلی‌استیرن به‌دست آورد که کاربردهای مختلفی در صنعت و عمدتاً در بخش زیست‌پزشکی نشان می‌دهند [۷۶]. پلیمر شدن میکروامولسیون گسترده‌ترین فن برای تهیه نانوذرات پایدار با شکل و اندازه مشخص است [۷۹]. از اوایل دهه ۱۹۸۰، سازوکار آب در روغن (W/O) یا میکروامولسیون معکوس برای تهیه نانوذرات فلزی و همچنین مواد معدنی استفاده شده است. روش میکروامولسیون مزایای متنوعی نسبت به سایر فن‌های پلیمر شدن در محیط پراکنده دارد و امکان تهیه طیف وسیعی از ذرات کلئیدی با ویژگی‌های متنوع را ارائه می‌دهد [۸۰]. این رویکرد به دلیل استفاده از مقادیر زیاد روغن (حلال)، سطح فعال‌ها و بازده ضعیف تهیه نانوذرات در سطح صنعتی موفقیت‌آمیز نبوده است [۸۰]. طی فرایند پلیمر شدن، مقدار کم IONPهای کپسولی شده به دلیل دفع نانوذرات معدنی است. این رویکرد به ایجاد یک روش خودگردایش منجر می‌شود که عمدتاً



شکل ۳- تقویت سیگنال، T_1 و T_2 به وسیله MNP به عنوان عامل تباین استفاده شده برون تنی و درون تنی در MRI [۹۸].

سرطان پستان (MCF-7) به وسیله عوامل تباین MRI با وزن T_2 را دارد [۱۰۰]. با افزایش غلظت نانوذرات کامپوزیتی مغناطیسی جدید PDA-SPIONs-(RGDYK)-c با اندازه ۵۰ nm کاهش درخورد توجهی در سیگنال مشاهده می شود. این کامپوزیت ها در غلظت های کمتر (۵-۲۰ $\mu\text{g/mL}$) سمی نبوده و هدف گذاری درخورد توجه بر سلول های سرطانی کبد دارند. داده های تجربی به دست آمده از حیوانات ثابت می کند، کامپوزیت های تهیه شده به طور بالقوه عوامل تباین خوب T_2 هستند که تصویربرداری از سلول سرطان کبدی انسانی Hep G2 موجود در موش را بهبود می بخشد [۹۹]. MNPs سفارشی با اندازه هسته ۱۵ nm لایه بیرونی پلی (اتیلن گلیکول) (PEG) به وسیله ماکروفاژها و سلول های توموری بدون ایجاد هیچ گونه سمیتی در بررسی های برون تنی و درون تنی، جذب شدند [۱۰۱]. نانوذرات تهیه شده پس از تزریق به طور مؤثری به وسیله تومور جذب شده و از قابلیت بالقوه به عنوان عوامل تباین در MRI زمان واقعی و نظارت مستمر بر پیشرفت تومور برخوردارند. برای تشخیص تومورها در بافت های بدن، SPIONها توسعه یافته اند و به عنوان عوامل تباین برای MRI درون تنی آزمایش شدند. در یک مطالعه مهم، امولسیون مغناطیسی بسیار رقیق شده (۰/۰۵٪ wt) بهبود تباین T_2 درخورد توجهی در تصاویر MRI در غلظت ۵۰۰ μL ارائه کرد که نشانگر پراکندگی کلئیدهای مغناطیسی درون بافت های بدن موش صحرایی مانند طحال، کبد و کلیه هاست (Sprague dawley). استفاده از امولسیون متشکل از MNPها به عنوان عوامل تباین MRI برای معاینات پیشرفته، به ویژه برای کاربردهای ترانوستیک مفید است [۱۰۲]. اخیراً، برخی از پژوهشگران عوامل تباین T_1 MRI بر پایه آهن را نیز ایجاد کرده اند که اثر تباین مثبت نشان می دهند. نانوذرات غیرسمی و زیست سازگار شبه ملانین عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول (PEGylated) که به یون های پارامغناطیسی

بهره وری مؤثر کلئیدهای مغناطیسی در تشخیص سطوح سلولی و زیرسلولی حیاتی است. وجود کلئیدهای مغناطیسی باعث ایجاد میدان اضافی در بدن می شود که با ایجاد ناهمگونی موضعی میدان، سرعت رهایش را افزایش می دهد و به تباین در تصویر منجر می شود. با اتصال IONPها به پادتن ها، پپتیدها، پروتئین ها و مولکول ها و پروتئین های کوچک برای تشخیص و درمان استفاده می شوند [۳]. سکوها پاسخگو به چند محرک، متشکل از سامانه های هیبریدی-کامپوزیتی هسته-پوسته، از ادغام MNPها با پلیمرها به دست می آیند و برای تشخیص و درمان استفاده می شوند [۹۵]. ساختار هسته-پوسته از رفتار مغناطیسی MNPها در کنار انعطاف پذیری پوشش آلی بهره برده و ویژگی های جدید و خاصی مانند پایداری در خواص شیمیایی و فیزیکی، ایمنی زیست محیطی و زیست سازگاری ارائه می دهد. قابلیت تنظیم از طریق میدان مغناطیسی خارجی، روش های مناسبی برای برچسب زنی مغناطیسی زیست مولکول ها و زیست جداسازی بسیار کارا، زیست حسگری دقیق، تصویربرداری، بهبود تباین، هایپرترمیا و همچنین دارورسانی به محل خاص زیست محصولات آن ها ارائه می دهد [۹۶]. مروری کوتاه بر MNPsهای استفاده شده در کاربردهای زیست پزشکی متداول مرتبط با ترانوستیک ها در ادامه آمده است.

MNPها در MRI

فناوری های جدید تصویربرداری به دلیل پیشرفت در نانو فناوری، زیست شناسی سلولی و مولکولی و روش های تصویربرداری تکامل یافته است [۹۷]. تصویربرداری زیست پزشکی به وسیله MRI برای تباین تصویر سیگنالی که به عنوان واکنش بافت به میدان مغناطیسی خارجی تشکیل شده و به وسیله چگالی پروتون در زمان آسایش مغناطیسی و پروتون هدایت و استفاده می شود. پژوهشگران استفاده از MNPها را برای افزایش تباین سیگنال و بهبود وضوح تصویر بافت نرم بررسی کرده اند، در شکل ۳ بررسی های برون تنی و درون تنی MRI ارائه شده است.

در حال حاضر، عوامل تباین در بیش از ۳۰٪ از مطالعات MRI بررسی شده است. در کاربردهای بالینی، وضوح فضایی زیاد MRI و دقت MNP در هدف قرارگیری تومور امکان تصویربرداری به اندازه ۲ mm تا ۳ mm را فراهم می کند [۹۹]. SPIONهای متصل شده به پادتن تک کلونی C95 (SPIONs-C595) با اندازه هیدرودینامیکی ۸۷ nm به عنوان نانوکاوند MRI ارائه شدند. آن ها کاهش درخورد توجهی در شدت سیگنال با وزن T_2 نشان دادند. نانوکاوند SPIONs-C595 قابلیت بالقوه تشخیص سلول های

عرضی و طولی به ترتیب در $38/39 \pm 791$ و $32 \pm 1/29 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ بود [۱۱۰]. نانوکامپوزیت های آهن اکسید دوپه شده با منگنز (Mn-IONPs@PEG) به عنوان گزینه های نهایی برای عوامل تباين دوگانه T_1/T_2 بودند که r_1 و r_2 استثنایی در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی نشان می دادند [۱۱۱].

اخیراً، برای روش های تصویربرداری چندحالتی، MNP ها با سایر نانوذرات ترکیب شده اند تا با بهبود سیگنال تصویربرداری برای تشخیص زود هنگام و درمان آسیب های مغزی استفاده شوند. MNP ها بسیار متنوع هستند و می توانند برای تصویربرداری دوبعدی استفاده شوند. MNP ها به عنوان عوامل تباين چندحالتی در برش نگاری کامپیوتری (CT) و در ترکیب با سایر نانوذرات مانند طلا، برای تشخیص بیماری ها یا جراحی های داخلی در عروق خونی، استخوان ها، بافت های نرم و سایر قسمت های بدن بررسی شده اند. نانوذرات هیبریدی به دلیل تضعیف تابش ایکس و چگالی زیاد می توانند به عنوان عوامل تباين CT برای افزایش تباين مواد-نمونه های زیستی و غیرزیستی استفاده شوند. اصلاح MNP ها با گروه های عاملی، نه تنها سمیت آن ها را کاهش می دهد، بلکه به آن ها ویژگی ردیابی را می دهد، به طوری که اندام ها و/یا بافت های خاص را می توان مورد هدف قرار داد [۱۱۲]. عوامل تباين چندحالتی جدید شامل SPION های پوشش یافته با طلا در فانتوم ها برای تابش ایکس CT و MRI با وزن T_2 بررسی شده اند. پوشش طلا می تواند تباين نانوذرات تحت تابش ایکس را افزایش دهد و محتوای مغناطیسی منبع شناخته شده ای از تباين منفی در MRI است. طبق انتظار، افزایش خطی تباين با غلظت برای فانتوم های تابش ایکس CT وجود دارد و با افزایش غلظت آهن تصاویر MRI با وزن T_2 به طور درخور ملاحظه ای تاریک تر می شوند. نتایج به دست آمده و تجزیه و تحلیل مقایسه ای آن ها نشان می دهد، این نوع نانوذرات هیبریدی می توانند به طور مؤثر به عنوان عوامل تباين در MRI و CT استفاده شوند و نقطه شروع جذابی در کاربردهای آینده به عنوان عوامل تباين چندحالتی برای تصویربرداری هدفمند باشند [۱۱۳]. نانوذرات جدید Janus پلاسمونیک-مغناطیسی طلا-آهن اکسید به عنوان نانوکاوند های ارزشمند برای تابش ایکس CT و MRI هسته ای با وزن T_2 مشخص شدند. اندازه و شکل شناسی ذرات بر عملکرد این نانوذرات توسعه یافته به عنوان عوامل تباين اثر می گذارد و مزیت یک ترکیب Janus را نشان می دهد. نتایج به دست آمده از فن های غیرتهاجمی تطبیق پذیری زیاد این نانوذرات، مزایای پیکربندی Janus و پتانسیل زیاد آن ها را در کاربردهای زیست پزشکی چند منظوره نشان می دهد [۱۱۴].

Fe^{3+} (PEGylated Fe^{3+} -MnIONPs) متصل شده اند، پس از تزریق وریدی به طحال و کبد موش های سالم سیگنال بهبود یافته روشنی را نشان دادند [۱۰۳]. SPION های پوشیده با سیلیکا ($\text{Fe}_3\text{O}_4@$ SiO_2) با اندازه متوسط ۳۰-۴۰ nm، در بدن زنده تباين T_1 در کبد، قلب، مثانه و کلیه با قابلیت نامعمول در افزایش تصاویر MRI از موش های سالم را نشان می دهند [۱۰۴]. لیگاندهای سطحی نقش مهمی در بهبود عملکرد MNP ها در کاربردهای MRI ایفا می کنند. درشت مولکول طبیعی متمایز (پروتئین سرم آلبومین گاو، BSA) و درشت مولکول سنتزی [پلی (آکرلیک اسید)-پلی (متاکریلیک اسید)]، PMAA-PTTM برای عامل دار کردن نانوذرات مگنتیت با استفاده از روش هم رسوبی و تهیه نانوذرات Fe_3O_4 -BSA و Fe_3O_4 -PMAA-PTTM با ابعاد و مغناطیسی شدن قابل قبول استفاده شدند. آن ها در عملکردهای MRI برون تنی و درون تنی بررسی شدند. Fe_3O_4 -BSA در محلول نسبت r_2/r_1 بیشتری دارد و سیگنال های تاریکی برای موقعیت های هدف در کلیه و کبد نشان می دهد، در حالی که Fe_3O_4 -PMAA-PTTM در محلول نسبت r_2/r_1 بسیار کمی دارد و تباين مثبت در هدف های کلیه و کبد تحت تصویربرداری با وزن T_1 در موش ها را نشان می دهد [۱۰۵]. ضخامت پوشش آلی نیز بر خواص آسایش سنجی نانوذرات اثر می گذارد. انواع مختلف IONP ها با ضخامت های مختلف لایه پوشش با استفاده از روش سنتز مایکروویو تهیه شدند. IONP های حاوی لایه پوششی نازک، تباين T_1 MRI مثبت عالی در تصاویر MRI مغز و بدن موش سالم ایجاد کردند [۱۰۶]. تصویر MRI درون تنی از محفظه قلب و ورید اجوف (vena cava) موش های سالم با استفاده از IONP های بسیار کوچک عامل دار شده با پلی اتیلن گلیکول با اندازه ۳/۵ nm تباين مثبت نشان داد [۱۰۷]. ذرات مغناطیسی لاتکس از طریق جذب پلیمر آمینودکستران (AMD) بر دکستران اکسید شده به طور مولد و AMD با استفاده از پیوندزنی شیمیایی هگزامتیلن دی آمین تهیه شد. MNP های تهیه شده پتانسیل زیادی برای کاربردهای تشخیصی درون بدن زنده نشان دادند و قابلیت تباين T_2 بیشتر در مقایسه با گادولینیم در MRI را تأیید کردند [۱۰۸، ۱۰۹].

پژوهشگران در سراسر جهان نیز به طور مداوم درباره توسعه عوامل تباين چندحالتی T_1 و T_2 همراه با حساسیت زیاد و وضوح دقیق MRI برپایه MNP ها کار می کنند. نیترو دوپامین-پلی اتیلن گلیکول پیوند شده به تک هسته مخروط-مکعبی IONPs (ND-PEG-tNCIOs) توسعه داده شد که قابلیت ایجاد تباين MRI دوگانه درخور توجه با آسایش های بهتر

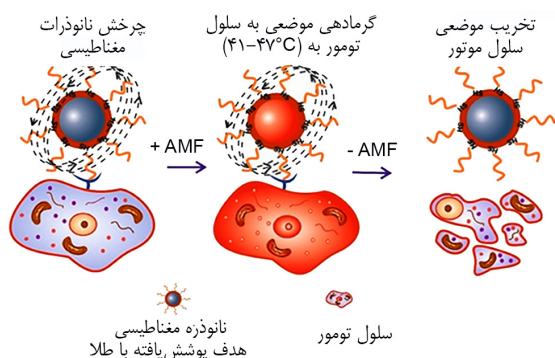
کاربردهای ترانوسستیک سرطان را نشان می‌دهند [۱۱۸]. این عوامل دویعدی بهبود تباین دوگانه-چندمنظوره را فراهم می‌کنند و قابلیت بالقوه زیادی برای حضور در بازار دارند. با این حال، پژوهش‌های بیشتری برای روشن شدن پتانسیل بالینی نانوذرات فلزی مورد نیاز است.

MNPها برای درمان هایپر تومیا

هایپرترمیا با استفاده از MNPهای زیست‌سازگار به‌عنوان واسطه‌های گرمایی برای درمان سرطان، به‌دلیل کارایی زیاد و عوارض جانبی بسیار کم به‌طور گسترده بررسی شده است. این روش، درمان گرمایی نوآورانه و جدیدی است که در آن MNPها عوامل تولیدکننده گرما هستند. درمان مغناطیسی با روش‌های موجود برای درمان سرطان مانند ژن‌درمانی، شیمی‌درمانی، جراحی، ایمنی‌درمانی (immunotherapy) و پرتودرمانی کمک می‌کند. گرمای تولیدشده در سلول‌های تومور به‌وسیله MNPها تحت اعمال میدان مغناطیسی متناوب (AMF) غیرتهاجمی، به مرگ سلول‌ها از طریق تغییرات فیزیولوژیکی برگشت‌ناپذیر کمک می‌کند که تحت عنوان هایپرترمیای مغناطیسی شناخته می‌شود، همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است [۱۱۹].

MNPها را می‌توان به منطقه هدف منتقل و با اعمال میدان AMF خارجی گرم کرد. همان‌طور که توسط Pankhurst بیان شده، سرعت تولید گرما 100 mW/cm^3 بوده، که معمولاً مورد نیاز است و بسامد میدان باید در محدوده کیلوهرتز با دامنه چند kA/m باشد [۸۹]. به‌طور کلی، MNPها کاربردهای خود را برای درمان هایپرترمیا دارند. افزون بر این، MNPها با تشخیص بالینی درخور توجه، IONPهای اصلاح‌شده با دکستران یا لیپوزوم هستند. Wang و

نانوذرات Fe_3O_4 آب‌دوست و عامل دارشده با کربوکسیل و نانوکره‌های طلای عامل دارشده با آمین (Au-SHPEG-NH_2) به‌طور جداگانه سنتز شدند. نانوذرات طلا از طریق واکنش آمیدی شدن به نانوذرات آب‌دوست Fe_3O_4 برای تهیه کامپوزیت‌های نانوهایبرید $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$ متصل شدند. آن‌ها نسبت زیاد r_2 ($157/92 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) و مقدار واحد Hounsfield (HU) زیاد (270 HU) در مجاورت طلا با غلظت 8 mg/mL نشان دادند و می‌توانند به‌عنوان نانوکاوند عملی برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی دوحالتی MR/CT از مدل تومور زئوگرافت به‌کار روند. این روش آسان را می‌توان برای تهیه سایر نانوذرات چندمنظوره برای تصویربرداری دوحالتی MR/CT با عملکردهای عالی T_2 و CT توسعه داد [۱۱۵]. سنتز نانوذرات آهن اکسید با پوشش کامپوزیتی بیسموت-دکستران (BIONs) به‌عنوان عوامل تباین برای CT و MRI از نظر بالینی تأیید شده است. تصاویر فانتوم CT از BION نشان داد، کاهش تابش ایکس در فرمول‌بندی‌های مختلف به مقدار بیسموت موجود در نانوذرات بستگی دارد، در حالی که با افزایش مقدار بیسموت تباین MRI با وزن T_2 کاهش می‌یابد. هیچ سمیتی برای سلول‌های Hep G2 و BJ5ta در آزمایش‌های انجام‌شده درون‌تنی روی موش‌ها با استفاده از micro-CT و سامانه MRI 9.4 T مشاهده نشد. بنابراین، BIONهای پوشش‌یافته با دکستران، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر و دارای ویژگی تضعیف‌کننده قوی پرتو ایکس هستند و همچنین می‌توانند به‌عنوان تباین MRI با وزن T_2 استفاده شوند [۱۱۶]. MNPها در تصویربرداری فراصوتی CT (UCT) در فانتوم شبیه‌ساز پستان بر مدل بافت برون‌تنی استفاده شده است. این امر بهبود نسبت تباین به نوفه را نشان داد و همچنین می‌تواند به‌عنوان یک بستر پیش‌نمایش برای تشخیص بیماری به‌کار رود. افزون بر این پیشنهاد شد، MNPها می‌توانند برای اهداف تصویربرداری چندمنظوره MR/CT استفاده شود که امکان شناسایی محل وجود ذرات در هر دو طرح‌ریزی اسکن رستر و تصویربرداری UCT را فراهم می‌کند [۱۱۷]. عامل ترانوسستیک ($\text{Au/PPY@Fe}_3\text{O}_4$) به‌وسیله ادغام هم‌زمان نانومیله‌های طلا و آهن اکسید ابرپارامغناطیسی (Fe_3O_4) در پلی‌پیرول توسعه یافت. آن‌ها تباین زیادی برای تصویربرداری MR و تابش ایکس CT ایجاد می‌کنند. آزمون زنده‌مانی سلولی نشان داد، این نانوکامپوزیت‌ها سمیت سلولی کمی دارند و سلول‌های سرطانی به‌طور مؤثری به‌وسیله اثرهای نورگرمایی نانوکامپوزیت‌های $\text{Au/PPY@Fe}_3\text{O}_4$ می‌توانند کشته شوند. این نانوکامپوزیت‌ها کاربردهای چندمنظوره بسیار متنوع و قابلیت زیاد در تصویربرداری چندحالتی هم‌زمان در



شکل ۴- اصول هایپرترمیای مغناطیسی. MNPها در AMF به سمت سلول‌های سرطانی حرکت می‌کنند. سپس، گرمای تولیدشده به‌وسیله MNPها باعث گرم شدن منسجم سلول‌های سرطانی در متوسط دمای $41-47^\circ\text{C}$ می‌شود [۱۲۰].

است [۱۲۶]. بررسی‌های هایپرترمیا از SPION‌های پوشش‌یافته با پلی‌کاپرولاکتون (PCL) روی زنده‌مانی سلول‌های سرطانی کبد انسان (HepG2) در شرایط آزمایشگاهی در AMF، یک عامل درمانی نوآورانه ارائه داد. این عوامل نانوگرمایی سمیت سامانمند کمتر، حساسیت به گرما و بهبود سازگاری سلولی در حضور AMF خارجی با فرکانس‌های مختلف را نشان دادند [۱۲۷]. عملکرد گرمایش نانوذرات کلئیدی مغناطیسی امولسیون‌شده با محلول آبی سدیم دودسیل سولفات نیز ارزیابی شد و پتانسیل درخور توجهی برای کاربردهای درمانی نشان داد [۱۲۸]. نانوذرات مگنتیت Fe_3O_4 محلول در آب با پوشش اودراژیت E100 (کوپلیمر آمینو متاکریلات) و DOX کپسولی‌شده برای کاربرد هایپرترمیا بررسی شد. مقادیر SAR نیز محاسبه و به ترتیب ۲/۷۱، ۲/۴۱، ۴/۲۸ W/g در بسامدهای ۲۵۹، ۳۲۷ و ۵۱۸ kHz و قدرت میدان مغناطیسی ۲۲، ۱۷ و ۲۳ mT برآورد شد. مقادیر SAR کنترل‌شده برای کلئیدهای جدید استفاده‌آینده آن‌ها را در هایپرترمیا مشخص می‌کند [۸۷].

گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) نقش‌های حیاتی مهمی در بسیاری از روش‌های سیگنال‌دهی سلولی تحت شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی ایفا می‌کنند. برخی شواهد نیز اثر میدان مغناطیسی را بر سطوح ROS نشان می‌دهند که به شدت، بسامد و زمان اعمال میدان وابسته است [۱۲۹]. محیط بیرونی MNP‌ها با یا بدون میدان مغناطیسی می‌تواند بر تولید ROS سلول‌ها اثر بگذارد و به آسیب و مرگ بیشتر سلول‌ها منجر شود [۱۳۰]. مطالعات اخیر نشان داد، سازوکارهای اصلی افزایش دما هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. اندازه‌گیری ظاهری افزایش دما در هایپرترمیای مغناطیسی در محیط‌های کشت با غلظت کم MNP‌ها و در AMF با شدت کم، مشکل است. بنابراین، کشف ROS درون‌سلولی به‌عنوان یک سازوکار برای القای مرگ سلول تحت این شرایط بررسی شد. اثر ROS بر زنده‌مانی سلول‌های هپاتوم انسانی HepG2 در AMFs با استفاده از عوامل هایپرترمیا، مانند مداخله زیست‌تقلیدی MNP‌ها به‌وسیله پروتئین MamC magnetosome از *Magnetococcus marinus* MC-1 بررسی شد. نتایج نشان‌دهنده افزایش مقدار تولید ROS درون‌سلولی تا حدود ۹۰٪ در AMF بود که به افت زنده‌مانی سلول‌ها (کاهش تا ۴۰٪) بدون افزایش دما منجر می‌شود [۱۳۱].

با این حال، بهبود نانسازنده‌های گرمایی مؤثر و بهتر که میزان SAR درخور توجهی را نشان می‌دهند، برای کاربردهای بالینی قابل اندازه‌گیری همچنان مورد نیاز است. این امر برای غلبه بر محدودیت‌های متعدد پیشین که ناشی از ضرورت استفاده از مقدار

همکاران، با استفاده از کیتوسان MNP‌ها که دوکسوروبیسین (DOX) و همچنین پلاسمید DNA را دربرگرفته‌اند به‌عنوان عوامل تباین T_2 روی بافت‌های ریه مستعد به سرطان متمرکز شده‌اند [۱۲۱]. کامپوزیت‌های تهیه‌شده تباین با وزن T_2 بسیار خوبی همراه با تصویربرداری پیشرفته از تومور و ارسال کنترل‌شده عوامل درمانی و قابلیت ثبت درمان‌های زمان واقعی را نشان دادند. بسیاری از محصولات جدید برپایه IONP ساخته شدند که برخی از آن‌ها توسط FDA و EC برای استفاده بالینی تأیید شدند (جدول ۱). افزون بر این، تعداد فزاینده‌ای از آزمایش‌های بالینی که از این IONP‌ها مصرف می‌کنند، قابلیت کاربردهای هایپرترمیای آن‌ها را توسعه می‌دهد [۱۴].

ساختارهای هیبریدی نانومغناطیسی به‌دلیل پایداری بیشتر در محلول‌های آبی، مقادیر نرخ جذب ویژه بیشتری (SAR) در مقایسه با نانوذرات خالص نشان می‌دهند. گرما به‌وسیله آن‌ها به سلول‌های تومور منتقل می‌شود، بدون اینکه هیچ‌گونه اثرهای نامطلوب و مضر برای سلول‌های مجاور در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی داشته باشد [۱۲۲].

IONP‌های زیست‌سازگار حاوی پوشش سیلیکا برای هدف قرار دادن $\alpha v \beta 6$ ، زیست‌نشانگر سرطان سلول سنگفرشی دهانی، با پادتن‌ها ($\text{anti-}\alpha v \beta 6$) ترکیب شدند. MNP‌های با قابلیت هدف‌گیری پادتن در میدان AMF خارجی باعث نابودی گرمایی تومورها می‌شود. این مواد معالجه مطلوبی برای درمان هدفمند سرطان سلول سنگفرشی دهان ارائه می‌دهد [۱۲۳]. IONP‌های (۱۵-۳۵ nm) پوشش‌یافته با سیلیکا باعث ایجاد هایپرترمیای مغناطیسی در سلول‌های توموری (سلول‌های L۹۲۹ و HeLa) و نابودی مؤثر آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی تحت گرما القا شد [۱۲۴]. نانوذرات آهن اکسید با پوشش هیدروکسی آپاتیت عملکرد گرمایی بسیار زیادی به‌مقدار SAR 85 Wg^{-1} در میدان مغناطیسی با قدرت 180 G و بسامد 409 kHz به‌عنوان نانوگرم‌کن نشان دادند. تمام سلول‌های استئوسارکوم MG-63 پس از 30 min در معرض‌گذاری تحت شرایط آزمایش کشته شدند. سامانه سلولی با وارد شدن این نانوذرات به‌دلیل آسیب به نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و غشاهای تغییر رنگ می‌دهد و اکسید شده و درنهایت به مرگ سلول منجر می‌شود [۱۲۵]. آزمایش هایپرترمیای برون‌تنی و درون‌تنی روی نانوسیال‌های $(\text{Mg}0.13-\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ برای ارزیابی قابلیت گرمایش آن‌ها انجام شد. نانوکره‌های $\text{Mg}0.13-\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (۲۲/۸ nm) به‌دلیل بهبود درخور توجه حساسیت مغناطیسی، به‌طور چشمگیری ویژگی‌های القای گرما را نشان دادند. این امر ناشی از توزیع سامانمند کاتیون‌های Mg^{2+} در موقعیت‌های هشت‌وجهی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

هایپرترمیا در بیماران مبتلا به تومورهای متاستاتیک استخوان از طریق جراحی اولیه و به دنبال آن کاشت مخلوطی از نانوذرات مگنتیت خالص و سیمان فسفات کلسیم انجام شد که جایگزین زیست سازگار با استخوان است. در مجموع ۳۲٪ از جراحات کاهش یافته و تشکیل استخوان مشاهده شد. ۶۴٪ از جراحات پیشرفته‌ای در بیشتر از ۳ ماه نشان ندادند و فقط ۴٪ پاسخ ضعیفی به درمان نشان دادند که نمایانگر کارایی و اثرگذاری آن‌هاست [۱۳۵]. پس از انجام آزمایش‌های بالینی، MagForce یک آزمایش تصادفی و کنترل شده (DRKS0005476) برای کنترل اثر بخشی و ایمنی هایپرترمیا به همراه پرتودرمانی در مقایسه با پرتودرمانی مجزا برای درمان گلیوبلاستوما-چندشکلی انجام داد [۱۵]. با وجود نتایج امیدوارکننده درمان‌های هایپرترمیا مغناطیسی، هنوز در مراحل اولیه است. پیش از اینکه این روش درمان جدید بخشی از استاندارد مداوای برخی سرطان‌ها شود، باید محدودیت‌های متعددی از طریق پیشرفت در فن‌های زیستی و فنی برطرف شود. تاکنون آزمایش‌های پیش‌بالینی (جدول ۴) با اعمال متناوب قدرت میدان، بسامد یا غلظت‌هایی از MNPها انجام شده است که از نظر بالینی امکان‌پذیر نیستند. بنابراین، انجام پژوهش‌های پیشرفته در زمینه‌های طراحی، انتقال و گرمایش نانوذرات برای انجام کار بالینی در آینده ضروری است [۱۵]. پژوهش‌های پیش‌بالینی آینده باید روی طراحی MNPهایی متمرکز شوند که بتوانند با کارایی و موفقیت بیشتری تومورها را هدف قرار داده و گرم کنند. بنابراین، تقویت‌کننده‌های مختلف هایپرترمیا باید در ترکیب با هایپرترمیای مغناطیسی با هدف نهایی دستیابی به قابلیت بالینی ارزیابی شوند.

کاربرد MNPها در فرمول‌بندی دارو برای دارورسانی

سامانه‌های دارورسانی مغناطیسی شامل یک جزء درمانی متصل شده

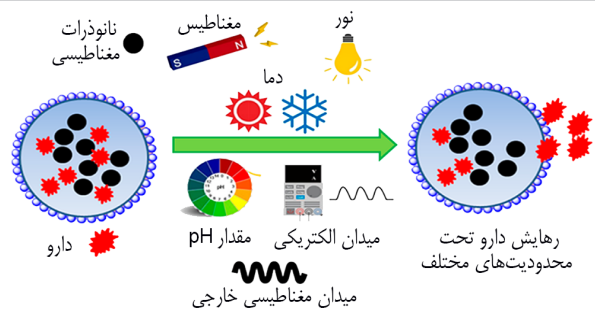
زیاد نانومواد برای درمان مؤثر بودند، از اهمیت زیادی برخوردار است. مقادیر SAR تحت تأثیر شکل‌شناسی و ترکیب درصد MNPها و همچنین خواص میدان مغناطیسی مانند بسامد (f) و دامنه (H) قرار می‌گیرد. بنابراین، برای اثرگذاری هایپرترمیا بر تومورها، نانوذرات واسطه مغناطیسی باید مقدار SAR زیاد و f/H کم در مقدار کم را نشان دهند. مقادیر SAR از SPIONها با افزایش هر یک از f یا H (یا هر دو) در طول اندازه‌گیری‌ها می‌تواند بهبود یابد [۱۵].

هایپرترمیای بالینی سرطان پروستات همچنان مشکل چالش برانگیزی است. مطالعات بالینی MNPهای ارسال شده به درون تومور برای کاربرد گرمادرمانی انسان‌ها از سال ۲۰۰۷ آغاز و به طور موفقیت‌آمیزی برای بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما و سرطان پروستات به کار گرفته شد. سیال IONP به صورت ترنس پرینال به پروستات ۱۰ بیمار تزریق شد که شش مرحله درمان گرمایی به مدت ۶۰ min در فواصل هفتگی دریافت کرده بودند. پیشینه افزایش دمای ۵۵ °C در پروستات با دمای متوسط ۴۰/۷ °C برای ناحیه تومور و ۴۰/۲ °C در ناحیه پیش‌تومور است. آن‌ها عملی بودن روش را بدون هیچ‌گونه پیامد ثانویه ناشی از درمان بیماری تأیید کردند [۱۳۲]. آن‌ها بعدها با انجام یک روش بالینی تغییر یافته نشان دادند، گرمای بینابینی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات عودکننده موضعی با استفاده از IONPها امکان‌پذیر بوده و به خوبی پذیرفته شده بوده و نگرانی نانوذرات در پروستات بسیار سخت است [۱۳۳]. درمان هایپرترمیا می‌تواند جزء تهاجمی‌تر تومور را کنترل کرده و نیاز بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما منظم چندشکلی به پرتودرمانی یا جراحی را متوقف یا به تأخیر بیندازد. در این آزمایش، بیماران طی ۴ تا ۱۰ مرحله درمان، به دمای ۴۴/۶ °C رسیدند. مشاهده شد، IONPها توسط همه بیماران با عوارض جانبی جزئی یا بدون عوارض به خوبی تحمل می‌شوند [۱۳۴].

جدول ۴- بررسی برون‌تنی هایپرترمیای زیستی هدفمند [۱۵].

هدف	قدرت میدان (kA.m ⁻¹)	بسامد (kHz)	غلظت MNPهای ارسال شده (mg.kg ⁻¹)	سازوکار هدفیابی	نتایج
سرطان سلول سنگفرشی	۳۸	۹۸۰	۱۷۰۰	تراوایی و بازداري بهبودیافته (EPR)	فرسایش پایای تومورها در ۸۴٪ از گروه هایپرترمیا
ملانوما	۵	۳۶۶	۱۳/۳۰	EPR + پورفیرین‌ها	حجم کوچکتر تومور در گروه هایپرترمیا
سرطان پستان	۵۶-۱۱۳	۱۵۳	۱۵۰	EPR + پادتن گلیکوپروتئین غشای یک پارچه را هدف قرار میدهد.	اندازه تومور را به طور درخور ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد به جز گروه‌هایی که کمترین انرژی را دریافت کرده‌اند.

سپس دمای تومور به حدود 43°C افزایش یافت و رشد تومور در AMF شروع به برگشت کرد [۱۴۰]. Zhao و همکاران مشاهده کردند، وارد شدن مستقیم محلول IONP تحت AMF به سلول‌های سرطانی سر و گردن موش‌هایی که به مدت ۳۰ min مرده بودند، روی سلول‌های سالم اثر نمی‌گذارد [۱۴۱]. افزون بر این، کمپلکس مزبور مجاز است با استفاده از پلیمر زیست‌سازگار PEG در سامانه رتیکولوآندوتلیال لغزش کند، از این رو امکان نظارت بر داروها در دوره‌های طولانی مدت را فراهم می‌کند. همچنین، نانوساختار مغناطیسی (MNS) Fe_3O_4 احاطه شده با پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) ارائه شد که در آن DOX از طریق جذب به هیدروژل وارد شده بود. به دلیل فعالیت گرمایی MNS، رهایش دارو در میدان فرکانس رادیویی (RF) دو برابر بیشتر از غیاب RF بود. در لوله آزمایش، انتقال موضعی دارو از کامپوزیت هیدروژل-MNS با بارگذاری شده با DOX به رده‌های سلولی HeLa نشان داد، بیش از ۸۰٪ سلول‌ها در میدان RF مرده‌اند، در حالی که در غیاب میدان RF ۴۰٪ سلول‌ها مرده‌اند [۱۴۲]. MNP‌های کپسولی شده درون میکروسفر PCL همراه با سیپرو اگزاسین به عنوان بستری برای شروع رهایش فوری دارو با تحریک مغناطیسی استفاده شد [۱۴۳]. روش امولسیون یگانه (متداول) برای توسعه نانوحامل جدید، حاوی نانوذرات مگنتیت و DOX در داخل پوسته زیست‌سازگار پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) استفاده شد. این مواد برای مدیریت رهایش دارو به طور کنترل شده درون تومور استفاده می‌شد [۱۴۴]. همچنین، میکروحباب‌ها با کپسولی کردن نانوذرات Fe_3O_4 و DOX به عنوان عوامل ترانوستیک چندمنظوره تهیه شدند که طراحی برای تصویربرداری و شیمی درمانی تومورهای اولیه ارائه می‌دهند [۱۴۵]. عوامل ترانوستیک دوگانه ضدسرطان با بارگذاری پاکلیتاکسل و SPION‌ها به درون نانوذرات PLGA برای تصویربرداری و درمان سرطان از طریق پایش رهایش دارو ایجاد شدند [۱۴۶]. نانوذرات مگنتیت بارگذاری شده با DOX با استفاده از کوپلیمر PLGA-PEG به روش امولسیون دوگانه اصلاح و تهیه شد. این نانوذرات کامپوزیتی پلیمری-دارویی به عنوان یک سامانه کنترل رهایش دارو استفاده می‌شوند [۱۴۷]. ۵-فلوراسیل (5-FU) کپسولی شده به MNP‌ها که به وسیله کوپلیمرهای زیست‌سازگار PCL-PEG-PCL به وسیله فن امولسیون دوگانه اصلاح شده‌اند، به عنوان حامل برای رهایش کنترل شده داروها در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی استفاده شد [۱۴۸]. نانوذرات ابرپارامغناطیسی مگنتیت با پوشش اولئیک اسید به روش امولسیون دوگانه اصلاح شده به درون نانوکره‌های PLGA با اندازه یکنواخت کپسولی شده و به عنوان



شکل ۵- نمایش رهایش دارو به وسیله یک نانوکامپوزیت در میدان مغناطیسی خارجی تحت محدودیت‌های مختلف (pH، نور، دما، الکتریسیته و مغناطیس).

به MNP یا محصور در کامپوزیت‌های MNP‌ها و پلیمر هستند. اهمیت دارورسانی هدفمند انتقال مستقیم داروها به مرکز بیماری در میدان مغناطیسی خارجی، تحت شرایط مختلف مانند جریان الکتریکی، میدان‌های مغناطیسی، دما، نور و فراصوت بدون اثرگذاری بر بدن است، همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است. مزایای خواص درمانی MNP‌ها با در نظر گرفتن بار سطحی، چگالی بار، ترکیب شیمیایی، شکل، شکل‌شناسی داخلی، اندازه، تخریب و حساسیت به محرک‌ها برای درمان بیماری‌ها جذاب و جالب هستند [۶۸، ۱۳۸].

Chertok و همکاران، نانوذرات مغناطیسی پلی‌اتیلن ایمین (PEI) با سیرشدگی 93 emu g^{-1} را به طور مؤثری به سلول‌های سرطانی مغز با سمیت سلولی کم منتقل کردند [۱۳۷]. یک کامپوزیت دارورسانی مغناطیسی طراحی شد که DOX به طور شیمیایی به نانوذرات Fe_3O_4 متصل شده است [۱۳۸]. سپس، آن‌ها در یک پوسته سیلیس متخلخل پایدار شده با پلی‌اتیلن گلیکول ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-DOX/pSiO}_2\text{-PEG}$) غوطه‌ور می‌شوند. لایه محافظ از ژل سیلیکای متخلخل موجود در سطح مولکول دارو به عنوان مانع نازکی برای فرار DOX از کامپوزیت حامل عمل می‌کند.

اودراژیت پلیمری حساس به pH است که اغلب برای پوشش دهی داروها در انتقال به روده بزرگ استفاده می‌شود و می‌تواند برای دارورسانی به هر موقعیت هدف دیگر تنظیم شود [۱۳۹]. نانوذرات ابرپارامغناطیسی با پوشش اودراژیت و بارگذاری شده با DOX به روش امولسیون مضاعف و استفاده از اتانول به عنوان حلال تهیه و برای مطالعات رهایش دارویی برون‌تنی بررسی شد [۸۷]. این ذرات کلئیدی در ابتدا رهایش پایداری نشان دادند و به دنبال آن رهایش آهسته و نمایی دارو سبب حفظ سطح درمانی در یک دوره طولانی‌تر در مقایسه با یک داروی تنها می‌شود. IONP‌های پوشیده شده با آمینوسیلان به یک مدل تومور وریدی موش‌ها تلقیح شدند و

عوامل تشخیصی و درمانی در مطالعات MRI استفاده شدند [۱۴۹]. از کورکومین عامل دار شده با PEG برای اصلاح فیزیکی سطح MNP و تشکیل کامپوزیت های MNP@PEG-Cur استفاده شد تا از ویژگی های هدف گیری مغناطیسی نانوکامپوزیت ها بهره مند شوند. نانوذرات نشان دادند، رهایش دارو وابسته به pH بوده و در محیط اسیدی (pH=۵/۴) رهایش بیشتر است. همچنین، بررسی همولیز و زنده ماننی سلول ها، زیست سازگاری MNP@PEG-Cur در pH فیزیولوژیکی نزدیک به ۷/۴ را تأیید کردند [۱۵۰]. متوتروکسات به عنوان یک سامانه نوآورانه دارورسانی به MNP های آهن اکسید عامل دار شده با آرژنین متصل شد و به عنوان وسیله ای برای انتقال دارو به طور کنترل شده و همچنین عامل تباین در MRI مورد استفاده شد. به طور قطع نانوذرات تهیه شده فاقد هر گونه سمیت سلولی روی رده های سلولی MCF-7، 4T₁ و HFF-2 بود [۱۵۱]. ساختار دارورسانی هدفمند به وسیله پایدارسازی نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄ با استفاده از کیتوسان و Imatinib توسعه یافت. مولکول های Fe₃O₄@CS به عنوان یک نانوحامل پاسخگو به pH برای رهایش سرطان پستان MCF-7 نشان داد. این یک سامانه انتقال پاسخگو به pH کارآمد است که برای شیمی درمانی معمولی مفید است [۱۵۲]. IONP های پوشش یافته با سیلیکا به عنوان عوامل بسیار خوب برای انتقال دوپامین (DA) برای کشتن سلول های سرطانی عمل می کند. نانوذرات Fe₃O₄ بارگذاری شده با DA و پوشش یافته با سیلیکون دی اکسید (SiO₂)، افزایش درخور ملاحظه ای در رهایش دارو در محیط اسیدی در مقایسه با pH معمولی ۷/۴ نشان داد [۱۵۳]. دردسترس بودن داروی ضدسرطان، حل پذیری کم داروی کامپوتوتسین در محیط آب از طریق ترکیب با MNP ها ارتقا می یابد. وارد شدن دارو و MNP به کامپوزیت امکان استفاده از رهایش کنترل شده دارو برای مطالعه سرطان در بدن موجودات زنده را فراهم می کند [۱۵۴]. بنابراین، MNP ها به عنوان سامانه حامل کارا در کاربردهای جذاب زیست پزشکی و زیست فناوری استفاده می شوند.

ذرات نانوکامپوزیتی پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک) (PLGA) حاوی 5-FU و نانوذرات مگنتیت پوشش یافته با طلا با شکل-شناسی شبه تمشک به عنوان کاونده های چندمنظوره با عملکرد زیاد و حداقل اثرهای جانبی در سامانه های دارورسانی و درمان سرطان توسعه یافته اند. با وجود هم زمان نانوذرات طلا و Fe₃O₄، کاونده نهایی پاسخ های مغناطیسی و نورگرمایی بهبود یافته را فراهم می کند. نیم رخ رهایش دارو ذرات نانوکامپوزیتی بارگذاری شده با

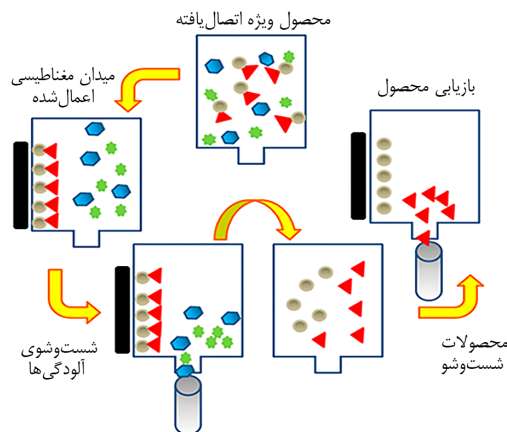
5-FU، رهایش کنترل شده دارو در محلول فسفات بافر و دمای ۳۷ °C را نشان می دهد و قابلیت آن ها را در درمان سرطان به وسیله پاسخ نورگرمایی برای درمان سلول های سرطانی پروستات DU145 نشان می دهد [۱۵۵]. با این حال، زیست تخریب پذیری و خطرات ایمنی کامپوزیت های مغناطیسی پاسخگو به نور هنوز سؤال برانگیز است [۱۵۶]. افزون بر این، تابش فرابنفش به دلیل جذب به وسیله رنگ سازهای درون زا مانند اکسی و دئوکسی هموگلوبین، لیپیدها و آب نمی تواند به بافت ها عمیق تر از ۱۰ mm نفوذ کند و تابش طولانی مدت تابش فرابنفش می تواند سمیت سلولی داشته باشد. بنابراین، نانودرمان های پاسخگو به نور باید به طور محدود روی چشم، پوست و سایر سطوح مخاطی استفاده شوند [۱۵۷]. همچنین نانوکامپوزیت های جدید پاسخگو به محرک دوگانه برپایه آهن اکسید پوشش یافته با سیلیکا-پلی آنیلین (Si-MNPs/PANI) برای کاربردهای زیست پزشکی توسعه یافته اند. نتایج نشان داد، نانوکامپوزیت های Si-MNPs/PANI هر دو ویژگی های پاسخگویی به میدان مغناطیسی و الکتریکی را نشان می دهند. افزون بر این، سازگاری سلولی و خون سازگاری این کامپوزیت ها در شرایط آزمایشگاهی استفاده از آن ها در دوزهای خاص برای رهایش کنترل شده دارو پیشنهاد شده است [۱۵۸]. با وجود داشتن مزایای انعطاف پذیری و هزینه کم، خطر آسیب رساندن به بافت سالم توسط به وسیله آن ها برای کاربردهای زیست پزشکی را محدود می کند [۱۵۶].

MNP ها برای جداسازی و خالص سازی مغناطیسی

جداسازی مغناطیسی چشم اندازهای استثنائی در زمینه زیست پزشکی با حسگری، گزینش پذیری و گرفتن هدف به طور کنترل شده ارائه می دهد. جداسازی و خالص سازی زیست آنالیت ها شامل آنزیم ها، نوکلئیک اسیدها، پادتن ها و پروتئین ها به طول و نوع کمپلکس و روش های کروماتوگرافی و الکتروفورتیک که شامل مراحل متعددی می شود، بستگی دارد. این روش ها شامل برهم کنش مولکول های زیستی مدنظر است که روی یک ماتریس جامد تثبیت شده است. یک جایگزین برای این فن ها استفاده از MNP های متصل شده به لیگاندهای مناسب برای جداسازی زیست مولکول ها از مخلوط با توجه به کار، زمان و عملکرد است. یک بستر ایده آل و مناسب برای جداسازی زیست مولکول ها دارای تحرک مگنتوفورتیک زیاد از نظر مغناطیسی واکنش پذیر است. همچنین، آن ها به میدان مغناطیسی خارجی اعمال شده واکنش سریع نشان می دهند و این ویژگی تحت تأثیر حساسیت مغناطیسی و اندازه مواد قرار می گیرد

(پروتئین مدل) از پلاسمای انسان ایجاد شده است. نانوذرات طلا عامل دار شده با PNIPAAm با بار مثبت، بیوتین لیگاند متمایل به استرپتاویدین را حمل می‌کنند. PNIPAAm به عنوان لیگاند پایدارکننده در سنتز نانوذرات Fe_3O_4 استفاده شد. تجمع ذرات در اثر رشددهی Au-PNIPAAm-biotin و Fe_3O_4 -PNIPAAm با پلاسمای spiky استرپتاویدین در دمای $45^\circ C$ ایجاد شد. استرپتاویدین متصل به Au-PNIPAAm-biotin با استفاده از روش جداسازی مغناطیسی تغلیظ شده و بدون دستکاری اضافی تحت آزمایش ایمنی سوانگاری، قرار گرفت [۱۶۲]. جداسازی مغناطیسی به منظور جداسازی مؤثر سلول‌های جزیره‌ای با استفاده از SPION‌ها پوشش یافته با دکستران، هپارین یا سیلوکسان انجام شد. نشانه گذاری جزایر به وسیله SPION‌ها در جداسازی جزایر برای خالص سازی پیوند و همچنین برای تصویربرداری درون‌تنی کنار پیوند مفید است [۱۶۳]. نانوذرات Fe_3O_4 با پوشش سیلیکا و گروه‌های انتهایی آمین متصل به پادتن (anti-CD133) دسته خاصی از زیست‌نشانگرهای (CD133) متنوع در سلول‌های بنیادی عصبی هستند. این نانوذرات با اعمال میدان مغناطیسی خارجی به ناحیه مایع مغزی نخاعی مغز موش واکنش شدند. سلول‌های بنیادی پوشش اندوتلیال همراه با MNP به وسیله سرنگ یا کاونده آهن ربا رها و جمع‌آوری شد [۱۶۴]. MNP‌های پوشش یافته با پروتئین A در بازسازی مقدماتی پادتن‌ها (IgGs) از کشت سلولی به کار می‌روند [۱۶۵]. سازوکارهای جذب و دفع DNA در MNP‌های پوشش یافته با پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید-کو-آمینواتیل متاکریلات) حساس به دما در میکروسامانه جداسازی برای استخراج، بازسازی و تغلیظ نوکلئیک اسید استفاده شد. این ذرات با پاسخگویی دوگانه به عنوان بسترهای سخت در جداسازی DNA از مخلوط‌های زیستی برای تشخیص استفاده می‌شوند که پتانسیل زیادی برای استفاده در ابزارهای ارزشمند جداسازی در حال ظهور دارند [۱۶۶].

فن‌های جداسازی برپایه MNP‌ها به ابزارهای کمی و کیفی تکراری برای شناسایی در کاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل شده‌اند. ادغام با سایر روش‌های تشخیص مانند میکروسکوپ، جداسازی مغناطیسی را به روشی سریع، مناسب، دقیق و ظریف برای حذف آلودگی، بهبود و شناسایی سلول‌ها و زیست‌مولکول‌ها تبدیل می‌کند. همچنین می‌توان آن را به عنوان بخش ضروری از دستگاه‌های ریزسیالی مهندسی کرد. در آینده، MNP‌ها می‌توانند در جداسازی زیست‌مولکول‌های زیستی در بدن زنده برای تشخیص و حذف عوامل بیماری‌زا، تومورها و پادژن‌ها به صورت



شکل ۶- نمایش زیست‌جداسازی با استفاده از MNP‌ها. زیست‌آنالیت‌های مدنظر مزدوج با MNP‌ها با میدان مغناطیسی به ستون‌های جداگانه دارای صافی پمپ می‌شود. اولین مرحله حفظ زیست‌آنالیت‌های مزدوج و حذف آلاینده‌ها با کلیدکردن در میدان مغناطیسی است. سپس، زیست‌آنالیت‌های نامقید با محلول‌های تازه بافر شوی و ورودی به ستون و کلیدکردن پیوسته خاموش و روشن میدان مغناطیسی حذف می‌شوند. ذرات از محلول بافر شوی دوباره جمع‌آوری و با عبور بافر شوی با میدان مغناطیسی خاموش بازیابی می‌شوند. سرانجام، محصول شسته شده با کمک میدان مغناطیسی خالص سازی می‌شود.

[۱۵۹]. نمایش چندمرحله جداسازی زیست‌آنالیت‌های متصل به MNP با استفاده از میدان مغناطیسی در شکل ۶ ارائه شده است. در حال حاضر، MNP‌ها به دلیل پایداری، زیست‌سازگاری خوب، مشخصات مغناطیسی و ظرفیت اتصال زیاد به طور گسترده در زیست‌جداسازی استفاده می‌شوند. MNP‌ها زیست‌آنالیت‌ها را از نمونه‌های خام جدا می‌کنند و جذب غیراختصاصی زیست‌آنالیت‌های مزاحم را بدون آسیب به نمونه کاهش می‌دهند [۱۶۰]. MNP‌ها به دلیل هزینه کم و ظرفیت حذف زیاد، قابلیت استفاده مجدد، نسبت سطح به حجم زیاد و واکنش پذیری نسبت به ترکیبات شست و شو برای مقاصد جداسازی بسیار مناسب هستند. همچنین این روش از صافش و مرکزگریزی کارآمدتر است. به دلیل حل‌پذیری ضعیف MNP‌ها، آن‌ها با انواع مختلفی از مواد اصلاح می‌شوند تا سطح بیرونی را در مقابل pH قوی و دمای زیاد برای تثبیت و جداسازی موفق پروتئین، نوکلئیک اسید، پادتن‌ها، آنزیم‌ها، عوامل هدف و سایر زیست‌مولکول‌های محافظت کنند [۱۶۱].

سامانه جدید برپایه نانوذرات طلا (Au) و مگنتیت (Fe_3O_4) عامل دار شده با PNIPAAm برای جداسازی استرپتاویدین

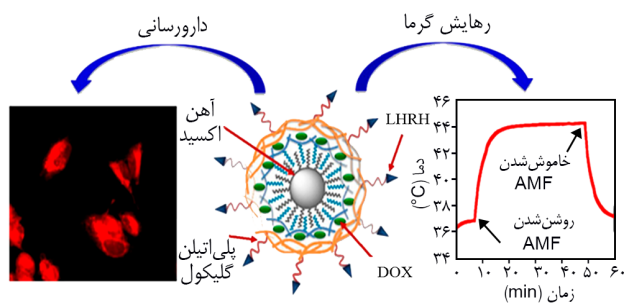
محلی یا سامانه‌ای استفاده شوند.

MNPها در شیمی درمانی

معالجه شیمی‌درمانی عمدتاً برای درمان سرطان و اساساً برای کشتن سلول‌های تومور استفاده می‌شود و قابلیت هدف‌گیری سلول‌های خاص را ندارد و دارای اثرهای سمیت سلولی و سیتوستاتیک است. MNPها قابلیت هدف قرارگیری یک موقعیت خاص پس از وارد شدن به بدن را داراست. این نانوذرات با ترکیبات درمانی بارگذاری شده‌اند که در سیتوپلاسم سلول آزاد می‌شوند تا عملکرد مدنظر را انجام دهند. ماده‌درمانی با اتصال عوامل دارویی شیمی‌درمانی به MNPها تشکیل می‌شود که در خون تلفیح شده و به‌وسیله یک میدان مغناطیسی خارجی به موقعیت تومور مدنظر هدایت می‌شود [۱۶۷]. شیمی‌درمانی با ره‌ایش دارو به‌منظور تخریب ساختار سلولی سلول‌های سرطانی شروع می‌شود. تأثیر میدان مغناطیسی بر MNPها برای انتقال ایمن دارو به محیط داخلی نیز زیست‌توزیع را افزایش می‌دهد. MNPها اجازه استفاده از داروهای درمانی در دوزهای بسیار کم را می‌دهند، که به‌دنبال آن اثر سمی داروها کاهش می‌یابد. این ترکیبات درمانی در سامانه‌های دارورسانی نسبت به ترکیبات متعارف دارای مزایای متعددی مانند افزایش حل‌پذیری گونه‌های آب‌گریز، بهبود نفوذ درون سلولی و زمان گردش طولانی دارو هستند [۱۶۸]. سامانه‌های کنترل‌شده انتقال داروها جذب غیراختصاصی را کاهش داده و با قابلیت هدف‌گیری بهتر و کنترل ره‌ایش دارو، کاربردی‌تر هستند و راه‌های مناسبی برای تجویز (ریوی، دهانی، پوستی و تزریقی) فراهم می‌کنند [۱۶۸]. نانوحامل مهندسی‌شده برپایه IONPها به‌عنوان یک حامل انتقال واقعی و عملی برای داروی DOX عمل می‌کند. این امر می‌تواند سلول‌های سرطانی را با تولید گرما از راه دور در مجاورت AMF از بین برد. نانوحامل پوشش‌یافته با PEG که با پپتید هورمون آزادکننده هورمون لوتئینیزه (LHRH) عامل‌دار شده است، پایداری آن‌ها را در محیط‌های فیزیولوژیکی افزایش می‌دهد و آن‌ها را قادر می‌سازد تا سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار دهند [۱۶۹]. بنابراین، سامانه توسعه‌یافته مبتنی بر IONP قابلیت درمان سرطان تخمدان را با استفاده از رویکرد ترکیبی دارد، همان‌طور که در شکل ۷ نشان داده شده است.

یک سامانه انتقال دارو از میکروگویی‌های مغناطیسی آلزینات-کیتوسان حاوی DOX به‌عنوان داروی مدل برای درمان سرطان سینه (MCF-7) ایجاد شد. عوامل هایپرترمیای مغناطیسی (SPIONs) برای تحریک ره‌ایش دارو، DOX، استفاده شد. سلول‌های MCF-7

در شرایط آزمایشگاهی مرگ سلولی درخور توجهی در مقایسه با هر یک از شیمی‌درمانی یا هایپرترمی مغناطیسی به‌طور مجزا نشان دادند. پژوهش‌های ضدتومور در بدن زنده نشان داد، ناپدیدشدن تومور باقی‌مانده وقتی که با درمان شیمی-گرمایی همراه شود، طی ۱۲ روز است [۱۷۰]. نانوکره‌های Fe_3O_4 با پوشش گرافن اکسید (GO) عامل‌دارشده با PEI، بارگذاری شده با DOX، برای بررسی کارایی نابودی سلول‌های توموری توسعه داده شد. پژوهش‌های آزمایشگاهی و درون‌تنی سامانه‌ای (DOXGO/IONP/PEI) برای ره‌اسازی دارو پیشنهاد داد که بر اثر عامل شیمی‌درمانی به‌طور مؤثر باعث مرگ سلول‌های توموری، شد، بدون این که بر بافت‌های سالم اطراف تومور اثر منفی بگذارد [۱۷۱]. همچنین، DOX درون میکروکره‌های متشکل از PLGA عامل‌دارشده با نانوذرات $\gamma-Fe_2O_3$ به‌منظور بررسی قابلیت آن در مهار رشد تومور، کپسولی‌شده است. MNPها درون پوسته هم اثر گرما را القا می‌کنند و هم نفوذپذیری پوسته برای ره‌ایش داروها افزایش می‌دهند. هایپرترمی در ترکیب با شیمی‌درمانی در شرایط آزمایشگاهی برای از بین بردن سلول سرطانی سینه ($4T_1$) مفید است [۱۷۲]. MNPها و کارموستین (داروی چربی‌دوست) برای درمان سرطان به درون هسته لپیدی اولئوزوم بارگذاری شدند. ره‌ایش سریع دارو از این الئوزوم‌های مغناطیسی در میدان مغناطیسی به فعالیت ضدسرطانی منجر می‌شود [۱۷۳]. درمان‌های ترکیبی شامل اثرهای گرمادمانی و شیمی‌درمانی نقش اساسی در درمان موضعی سرطان پانکراس (PANC-1 و BxPC3) دارند. ادغام گمستابین و/یا NucAnt (N6L) با MNPها به ره‌ایش



شکل ۷- نانوحامل برای شیمی‌درمانی و هایپرترمیای ترکیبی در اثر ره‌ایش به ترتیب داروی درمانی و گرما [۱۶۹]. نانوحامل‌های چندمنظوره برپایه مغناطیس به‌عنوان وسیله تخصصی ره‌ایش DOX و نیز با قابلیت کشتن سلول‌های سرطانی در AMF. نانوحامل تهیه‌شده ره‌ایش سریع دارو در محیط اسیدی را تأیید می‌کند که تقلیدی از محیط اطراف تومور است. هایپرترمیای ملایم ($40^\circ C$) ایجادشده به‌وسیله نانوحامل توسعه‌یافته در AMF، به‌طور هم‌افزا سمیت سلولی DOX ره‌اشده به سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد.

کنترل شده داروهای شیمی درمانی در میدان مغناطیسی منجر شود که به دلیل تولید گرما به طور موضعی به شدت از رشد سلول جلوگیری می‌کند [۱۷۴]. یک سامانه چندمنظوره MNP پوشش یافته با سیلیکا از طریق کپسولی کردن یک عامل شیمی درمانی حاوی هسته مغناطیسی، پوشش یافته با پروتئین مهارکننده شوک گرمایی برای مقابله با سلول‌های بنیادی سرطان ریه (CSCs) سنتز شد. این نانوذرات به طور سامانمند برای شیمی درمانی و گرمادرمانی ترکیبی با به کارگیری AMF خارجی تجویز می‌شوند. سلول‌های بنیادی سرطان ریه در شرایط آزمایشگاهی، به دلیل ترکیب داروی شیمی درمانی و درمان هایپرترمیا در عرض ۳۰ min تا ۹۸٪ کشته شدند. این روش درمان ترکیبی به طور درخور ملاحظه‌ای دگرذرسی و رشد تومور سلول‌های بنیادی سرطان ریه در مدل‌های زنده موش حامل xenograft را مهار می‌کند که دارای اثرهای جانبی ناچیز هستند [۱۷۵]. هیدروژل جدید متشکل از SPION های بارگذاری شده با DOX الگوی کنترل شده رهایش دارو و قابلیت درمانی پایدار را نشان داد. فرمول بندی منحصر به فرد این هیدروژل پتانسیل زیادی برای جلوگیری از عود سرطان‌های متعدد نشان داد [۱۷۶].

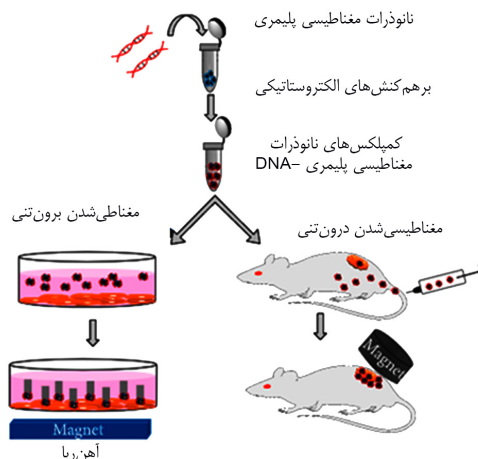
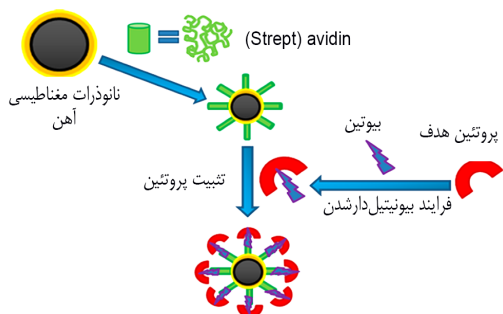
نانوذرات، با هسته Fe_3O_4 ، در AMF قابلیت تولید گرمای کافی برای هایپرترمیای فعال در تلفیق با شیمی درمانی به وسیله رهاسازی DOX از پوسته آلزینات را دارند. فولات به این نانوذرات متصل شد که به توسعه این نانوکامپوزیت برای نفوذ و باقی ماندن در سلول‌های تومور برای بازه زمانی طولانی‌تر کمک کند. بررسی‌ها در بدن زنده عملی بودن درمان سرطان ریه در موش‌ها، به ویژه به دلیل وجود عامل فولات را نشان داد [۱۷۷].

MNP ها برای ژن درمانی و تثبیت آنزیم‌ها

بستر انتقال، متشکل از MNP های تلفیق شده با ژن‌ها، رویکرد مطلوبی برای درمان بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی انسان است. این بستر متشکل از MNP هایی است که حاوی بسترهای ویروسی، پلیمری و غیرویروسی بوده و برای درمان بیماری‌های ژنتیکی جذب سلولی را افزایش می‌دهد [۱۷۸]. ایده اصلی سامانه درمانی ارائه شده وارد کردن یک ژن برون‌زا شامل یک ژن عملکردی برای کدگذاری پروتئین عملی در درمان جهش ایجادکننده بیماری است. این بسترها در موارد مربوط به انتقال ژن مانند قابلیت هدف گیری بافت یا سلول خاص، بهبود پایداری DNA، محافظت از ژن هدف در برابر تخریب نوکلئازها و تشدید انتقال اثربخش یا مراقبت، مفید هستند [۱۷۹]. برای محافظت از نوکلئیک اسیدها در برابر زوال

آنزیمی و رهایی اندوزومی پس از ورود به سلول، عوامل ژن درمانی همراه با MNP به عنوان حامل‌های ژنی جذب بدن شدند [۱۷۸]. مغناطیس‌آلایی (magnetofection) ادغام MNP ها و حامل‌های ژنی برای بهبود انتقال ژن در یک میدان مغناطیسی است. ژن درمانی در نقص‌های ژنتیکی و سایر بیماری‌های پیچیده مانند عفونت ویروسی، خودایمنی (آرتریت روماتوئید)، بیماری‌های عروق و کرونر، دیابت، بیماری‌های عصبی، آسم، ایدز و بیماری‌های ژنتیکی بی‌شماری استفاده می‌شود که بر انسان اثر می‌گذارند [۱۸۰]. انتقال ژن مبتنی بر MNP، سطوح انتقال کامل سلول‌های اپیتلیال برونش انسان در شرایط آزمایشگاهی را بهبود می‌بخشد. یک نانوحامل جدید DNA به وسیله اتصال کووالانسی DNA به MNP های خام تهیه شد که مستقیماً به سامانه انتقال ژن بسیار قوی منجر شد. این نانوحامل مسئول جذب سلولی بهبود یافته و افزایش بازده انتقال در سلول‌های بنیادی مزانشیمی بود. MNP ها به حامل‌های ژن درمانی متصل شده‌اند تا بر هدف گیری ضعیف در پروتکل‌های ژن درمانی متداول غلبه کنند [۱۸۱]. MNP ها می‌توانند با تغییرات متنوع سطح از طریق تنظیم بار و اندازه، انتقال ژن مبتنی بر پاکت هماگلوتین کننده ژاپن (HVJ-E) را ارتقا دهند که به طور بالقوه در غلبه بر محدودیت‌های اساسی ژن درمانی در بدن زنده کمک می‌کند. ترکیب ذرات مگنتیت و سولفات پروتامین کارایی انتقال نوکلئویک اسید در سامانه کشت سلولی متشکل از سلول‌های BHK21، صرف نظر از کاهش مقدار HVJ-E، را به طور درخور توجهی در شرایط آزمایشگاهی بهبود بخشید [۱۸۲]. سامانه‌های ژن‌رسانی برپایه MNP اصلاح شده با PEI، غلظت DNA را افزایش داده و از تخریب آن جلوگیری می‌کند. MNP ها می‌توانند ژن برون‌زا را به طور مؤثری به داخل سلول‌های سوماتیک پستانداران منتقل کنند، به طوری که اطلاعات بسیار ثابت ژن با ردیابی درون سلولی نمایش داده شد [۱۸۳]. بنابراین، هدایت مغناطیسی ردیابی ژن به وسیله MNP ها فنی امیدوارکننده برای انتقال ریزنمونه‌های متعدد بافتی و رده‌های سلولی به منظور ژن درمانی است. MNP های ترانسستیک کپسولی شده در پلیمرها ویژگی‌های تصویربرداری نشان می‌دهند و می‌توانند برای انتقال مؤثر ژن‌های متعدد برای اهداف درمانی به کار روند (شکل ۸).

MNP ها برپایه پلی ساکارید برای سامانه‌های انتقال ژن مبتنی بر مغناطیس‌آلایی ساخته شده‌اند که برای ایفای نقش به عنوان عوامل درمانی و تباین تصویربرداری گزینه‌ای مناسب بودند. همچنین، آن‌ها می‌توانند هدف قرارگیری سلول‌ها با عوامل زیستی ترکیب شوند [۱۸۴].



شکل ۹- تصویری از تثبیت پروتئین روی MNPها برای تشخیص زیستی با استفاده از فناوری بیوتین-استرپتاویدین. MNPها ابتدا با پروتئین استرپتاویدین نشان دار شده با FITC عامل دار شده و اسلایدهای شیشه‌ای پوشش یافته با طلا به وسیله تک لایه‌های بیوتین خودگردایشی از بیوتین-HPDP اصلاح می‌شوند. نانوذرات اصلاح شده با دقت به سطوح بیوتینیل دار شده طلا متصل می‌شوند، که برای زیست حسگری استفاده می‌شوند.

شکل ۸- نمایی از رهائش برون تنی و درون تنی زن‌ها با استفاده از مغناطیس آلابی (در گوشه سمت چپ تصویر، الگوهای خاکستری نشانگر مسیر حرکت MNP در اثر یک آهن رباست) [۱۸۴].

نمایی از این فرایند در شکل ۹ نشان داده شده است. در مرحله بعد، نانوذرات اصلاح شده به طور دقیق به سطوح بیوتین دار شده طلا متصل می‌شوند که برای زیست حسگر استفاده می‌شود.

MNPها برای طراحی سامانه کارآمد انتقال آنزیم به منظور کنترل سازوکارهای مشخصه‌سازی سلولی مناسب در درمان بالینی نیز استفاده شد. MNPهای اصلاح شده با پلیمر زیست سازگار واکنش پذیر پلی (۲-وینیل-۴،۴-دی متیلزلاکتون)، به عنوان حامل های مناسب برای تثبیت آنزیم-L اسپاراژیناز عمل می‌کند. آنزیم-L اسپاراژیناز آماده شده دارای ثبات طولانی مدت و قابلیت بالقوه برای درمان سرطان خون حاد لنفوبلاستیک را دارد [۱۸۵]. سراتیوپیپتیداز، آنزیم درمانی که برای التهاب و درد در نظر گرفته شده است، به صورت کووالانسی روی MNPهای پایدار شده با آمینوکتوسان به وسیله گلو تار آلدهید تثبیت شد. ترکیبات تهیه شده، اثر ضدالتهابی بهبود یافته‌ای در شرایط درون تنی در موش نشان دادند [۱۸۶]. نانوذرات مغناطیسی (Fe_3O_4) عامل دار شده با آلکیل تری متوکسی سیلان با طول آلکیل مناسب، نامزدهای استثنایی به عنوان حامل های کاربردی برای تثبیت لیپاز در بازیافت و بازیابی مؤثر آنزیم بودند [۱۸۷]. آنزیم تریپسین از طریق پیوند غیر کووالانسی روی نانوذرات مگنتیت تثبیت شد تا فعالیت آنزیم برای استفاده مجدد حفظ شود [۱۸۸]. MNPها با بیوتین و استرپتاویدین (streptavidin) آویدین برای تثبیت پروتئین ترکیب شده‌اند که به طور درخور توجهی باعث کاهش خطر تغییر رنگ یا تخریب پروتئین می‌شود [۱۸۹]. ابتدا، MNPها با استفاده از فن هم‌رسوبی شیمیایی تهیه شده و با پروتئین استرپتاویدین نشانه گذاری شده با فلورسین ایزوتیوسیانات از طریق فعال سازی کربودی ایمید عامل دار شدند. در مرحله بعد، اسلایدهای شیشه‌ای با پوشش طلا به وسیله تک لایه‌های بیوتین خودگردایشی از بیوتین-HPDP اصلاح شد.

MNPها به عنوان ابزارهای سازگار و چندمنظوره برای ایجاد تکیه‌گاه‌های استثنائی برای تثبیت آنزیم توسعه یافته‌اند که به دلیل مساحت سطح زیاد و اندازه کوچک آنهاست. MNPها مختلف با عملیت های مناسب سطح ستر شده و با موفقیت برای تثبیت آنزیم-پروتئین استفاده شده‌اند، به طوری که قبلاً خواص امیدوارکننده‌ای در بسیاری از کاربردهای زیستی عملی در دنیای واقعی نشان داده است.

MNPها برای درمان نورگرمایی

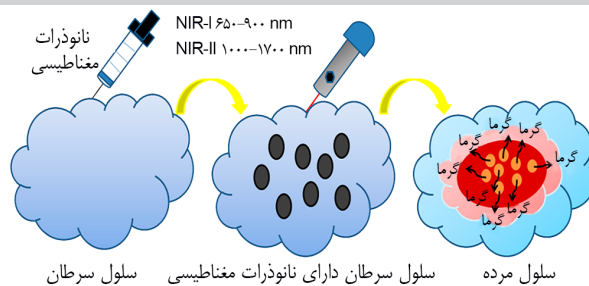
MNPها جایگزین مناسبی برای استفاده به عنوان عامل نورگرمایی در درمان تومورها هستند (شکل ۱۰). این نانوذرات در ترکیب با سایر مواد یا به تنهایی به عنوان عوامل نورگرمایی استفاده می‌شوند. ادغام MNPها با سایر عوامل نورگرمایی قابلیت های بیشتری را به سامانه درمانی می‌افزاید. در میان ذرات مغناطیسی با عملکردهای دوگانه مغناطیسی و جذب زیرقرمز نزدیک (IONP)، NIRها به عنوان نانوذرات مناسب برای درمان نورگرمایی برجسته هستند. آنها پتانسیل زیادی برای استفاده در کاربردهای پزشکی دارند، زیرا می‌توانند به صورت مغناطیسی به محل مدنظر (تومور) هدایت شوند و توزیع آنها در تومورها و سایر اندامها قابل تصویربرداری است [۱۹۰].

ادغام AMF و جذب IR در یک کامپوزیت واحد باعث هدایت

سپس C225 جذب شد تا MNP های هدفمند کامپوزیتی $Fe_3O_4@Au-C225$ ساخته شود. پس از شناسایی، تأثیر هایپرترمیای سیال مغناطیسی (MFH) به همراه هایپرترمیای NIR بر تخریب گلیوما در مجاورت نانوذرات مغناطیسی هدفمند کامپوزیتی $Fe_3O_4@Au-C225$ برون تنی و درون تنی ارزیابی شد. نرخ های بازدارندگی و آپوپتوزیک گروه MNP هدفمند کامپوزیتی $Fe_3O_4@Au-C225$ در ترکیب با هایپرترمیای (MFH + NIR) به طور درخور توجهی بیشتر بوده و رشد تومور در مقایسه با سایر گروه های درون تنی و برون تنی را مهار می کند. MNP هدفمند کامپوزیتی $Fe_3O_4@Au-C225$ به عنوان نانوسکوی امیدبخش پتانسیل زیادی برای درمان گلیوما انسانی دارند و در آینده می توانند از ارزش زیادی برای استفاده پزشکی برخوردار باشند [۱۹۴]. نانوذرات پلی (L-لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) با اولئیک اسید- Fe_3O_4 و تری فنیل آمین-دی وینیل آنتراسن-دی سیانو بارگیری شده و سپس به وسیله پادتن های anti-VEGF اصلاح شده تا نانوذرات anti-VEGF-OA Fe_3O_4 -triphenylamine-divinylanthracene-dicyano@poly(L-lactic-coglycolic acid) تشکیل شود. این سامانه قابلیت تشخیص بیش از حد VEGF-A به میزان 68 pg.mL^{-1} در رده های سلولی مختلف به همراه انتخاب پذیری خوب و درمان نورگرمایی را داراست. این نانوذرات فوق حساس ترانوستیک قابلیت شناسایی سلول های توموری با استفاده از تصویربرداری فلوروسان و MRI بوده و تومورها را تحت تابش NIR از بین می برد.

یک سامانه انتقال MNP با ادغام PTT با ایمنی درمانی ساخته شد. این سامانه انتقال متشکل از نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 به عنوان هسته برای بارگیری ایندوسیانین سبز (ICG) و یک پوشش از پلی فنول های پلی (اتیلن گلیکول) (DPA-PEG) برای بارگیری هیدروکلرید R837 (R837) است که MNP های بارگذاری شده با ICG حاوی پوشش پلی فنول بارگذاری شده با R837 (MIRDs) را تشکیل داده و یک راهبرد مؤثر در درمان سرطان فراهم می کند (شکل ۱۱).

پس از تزریق داخل وریدی، نتایج نشانگر گردش طولانی، هدایت MRI و هدف گیری مغناطیسی بود. پس از هدف قرارگیری تومور، MIRDs با تابش NIR باعث نابودی تومور شده و به رهاسازی پادتن مرتبط با تومور برای ایجاد پاسخ ایمنی بدن منجر می شود، که با رهاسازی R837 از پوشش DPA-PEG بیرونی، حمله به تومورها به طور درخور توجهی بهبود یافته است. ترکیب درمان نورگرمایی ایمنی درمانی رشد تومور را مهار کرده و باعث ایجاد اثرهای درمانی



شکل ۱۰- نمایی از مرگ سلولی با تزریق نانوذرات به عنوان عوامل نورگرمایی برای درمان سلول های توموری.

نانوذرات به تومور می شود. آن ها همچنین می توانند در MRI برای تجسم موقعیت سرطان یا در تصویربرداری گرمایی برای پیش بی درنگ درمان به کار روند. این امر بازده گرمایی IONP ها را نیز افزایش می دهد [۱۹۱].

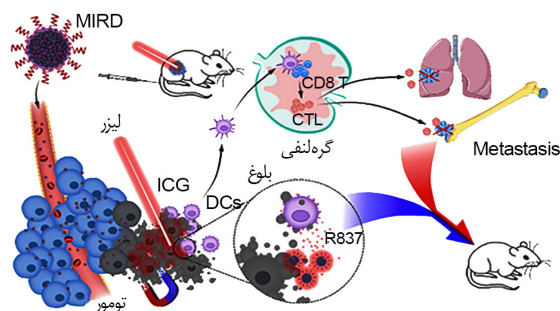
برای درمان مؤثر تومور نقص های استخوانی، ابتدا MNP اصلاح شده با داربست متخلخل برای درمان مؤثر نقص های استخوانی ایجادکننده تومور گزارش شد. زیست مواد تهیه شده از نانوذرات $SrFe_{12}O_{19}$ اصلاح شده با داربست متخلخل زیست شیشه-کیتوسان (MBCS)، بازسازی عالی استخوان و عملکرد ضد تومور نشان داد. نانوذرات $SrFe_{12}O_{19}$ در MBCS تحت تابش لیزر NIR بازده تبدیل نورگرمایی را بهبود بخشیده است. افزایش دمای تومورهای کشت شده در مجاور MBCS باعث تحریک آپوپتوز و نابودی تومورها شد. بنابراین، وجود MNP در داربست، نه تنها تکثیر سلول های بنیادی، تمایز استخوانی و بازسازی جدید استخوان را شتاب می بخشد، بلکه کارایی درمان نورگرمایی تومورهای استخوانی را نیز بهبود می بخشد [۱۹۲]. برای اولین بار، آهن اکسید با پوشش غشایی هیبریدی پلاکت-CSC (MNP [CSC-P]) برای بهبود درمان نورگرمایی سرطان سلول سنگ فرشی سر و گردن (HNSCC) ارائه شد. MNP [CSC-P] ها دارای ویژگی های فوق العاده برای فرار از سامانه ایمنی، هدف گیری فعال سرطان، MRI و درمان نورگرمایی هستند. در مقایسه با MNP های پوشیده با غشای تک سلولی، MNP [CSC-P] دارای زمان های گردش طولانی مدت در خون و قابلیت هدف گیری بهبود یافته هستند. قابلیت نورگرمایی آن ها رشد تومور HNSCC، به ویژه در سامانه ایمنی مدل موش HNSCC دوتایی مشروط Tgfbr1/Pten را مهار می کند که مشابه با محیط HNSCC در انسان است. این نانوسکو با پوشش چندغشایی کارایی ضد توموری در محیط پیچیده تومور را افزایش داد [۱۹۳].

MNP ها با ساختار هسته-پوسته $Fe_3O_4@Au$ تهیه شدند و

مؤثری باعث مرگ سلول‌های مشخص با حداقل اثرهای جانبی در هر دو شرایط برون‌تنی و درون‌تنی می‌شوند. با این حال، MNPها هنوز دارای معایبی مانند دوز زیاد تابش مورد نیاز برای نابودی کامل تومور است. در برخی موارد، تابش برای بافت‌های جلدی بیش از حد مجاز است. مطالعات بیشتر درباره MNPها باید به آماده‌سازی بسترهایی با کارایی گرمایی زیاد و عدم وجود عوارض جانبی مضر پردازد.

محدودیت‌های استفاده از MNP

MNPها قابلیت زیادی در کاربردهای ترانوسیتیک نشان می‌دهند و زمینه پژوهشی مساعدی با علاقه زیاد و فزاینده هستند. نمونه مثال‌هایی از نتایج در زمینه‌های تشخیصی و درمانی نیز خلاصه شده است. با این حال، برخی از چالش‌ها هنوز باید برطرف شوند. از بزرگ‌ترین چالش‌های MNPها استفاده شده در کاربردهای زیست‌پزشکی، تمایل به تجمع یا مغناطیسی شدن ضعیف است. اصلاح شیمیایی، اندازه، شکل و خودآرایی MNPها به شدت بر خواص آن‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی اثر می‌گذارد. انتخاب روش سنتز مناسب از ضروری‌ترین جنبه‌هاست، زیرا به شدت بر ویژگی‌ها و عملکرد MNPها اثر می‌گذارد. بنابراین، توسعه پروتکل‌های سنتزی مناسب به همراه کنترل دقیق بر اندازه و شکل MNPهای مختلف و همچنین عملکرد زیستی آن‌ها بسیار مهم است. رویکردهای مختلف امکان سنتز نانوذرات با تغییرات گسترده در میان پروتکل‌های پژوهشی مختلف را دارد، بنابراین به دست آمده را نمی‌توان مقایسه کرد. رویکردهای میان‌رشته‌ای برای بازنویسی - استانداردهای پروتکل‌های سنتز و عامل دار شدن نانوذرات پیش از آزمایش در بدن زنده، با هدف تولید نانوذرات با پایداری مناسب، کنترل اندازه، زیست‌سازگاری و زیست‌دسترسی مورد نیاز است. این اطمینان باید حاصل شود، آزمایش‌های برون‌تنی می‌تواند شرایط تخمینی درون‌تنی را به وضوح تطبیق دهد و مراحل مناسب برای کاربردها را ممکن سازد. اگرچه نانوذرات آهن اکسید نسبت به سایر نانومواد نیمه‌رسانا یا فلزات واسطه سمیت کمتری دارند، با این حال برخی از مسائل مربوط به سمیت، زیست‌سازگاری کم، قدرت مغناطیسی ناکافی و ظرفیت بارگیری کم دارو، کاربردهای بالینی MNPها را محدود می‌کند [۱۹۸]. این مسائل باید به زودی از طریق روش‌های روشن و کاملاً مشخص حل شوند تا تأثیر زیادی در قابلیت‌های تشخیصی و درمان سرطان داشته باشند. پایداری طولانی‌مدت MNPها عامل دار شده پیش از اینکه بتوانند به طور گسترده در کاربردهای بالینی وارد شوند، مهم است.



شکل ۱۱- MNPهای پوشش یافته با پلی فنول‌ها برای نورگرمایی - ایمنی درمانی سرطان کنترل شده فضازمانی (spatiotemporally) MNP به عنوان حامل برای هدف‌گیری مغناطیسی تومور استفاده می‌شود و درمان قابل مشاهده با MRI را فراهم می‌کند. تجمع مغناطیسی ICG در تومور و رهایش کنترل شده R837، اثر PTT را افزایش می‌دهد. پس از هدف قراردادن تومور، MIRDs با تابش ریزقرمز نزدیک فرسایش تومور را موجب شده به رهاسازی پادژن مرتبط با تومور برای القای پاسخ ایمنی بدن می‌شود، که با رهایش R837 از DPA-PEG بیرونی، حمله به تومورها به‌طور درختر توجهی بهبود یافته می‌یابد [۱۹۶].

قوی ضدسرطان با اثرهای جانبی کمی شده است [۱۹۶]. نانوحامل‌های چندمنظوره مبتنی بر دارم‌های PAMAM که روی نانوذرات مگنتیت (Fe_3O_4) با پوشش پلی‌دوپامین قرار گرفته‌اند، به طور موفقیت‌آمیزی برای ترکیب شیمی‌درمانی و نورگرم‌درمانی (CT-PTT) سلول‌های سرطانی کبد به کار گرفته شدند. اثر حمایتی روش‌های یاد شده در بالا به مرگ و میر بیشتر سلول‌های سرطانی در مقایسه با عملکرد مجزای آن‌ها منجر می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد، به کارگیری درمان دوگانه مرگ سلولی مطلوب سازوکار آپوپتوز را ایجاد می‌کند. افزون بر این، آزمایش‌های انجام شده با استفاده از MRI نشان داد، مواد ما دارای خواص تباین معقولی هستند. عاملیت دارم‌ها به وسیله ادغام آن‌ها با MNPها گسترش یافته و به نانو ساختارهای هیبریدی چندمنظوره منجر شده است که سامانه‌های دارورسانی هوشمند نویدبخشی برای درمان سرطان هستند [۱۹۷].

بنابراین، MNPها به دلیل خواص مغناطیسی عالی، سازگاری خوب و عدم وجود سمیت، به عنوان عوامل نورگرمایی امیدوارکننده ظاهر شده‌اند و می‌توانند در ترکیب با سایر عوامل نورگرمایی و یا با خودشان استفاده شوند. خواص مغناطیسی آن‌ها این امکان را فراهم می‌کند تا از نظر مغناطیسی مورد هدف قرار گیرند و به عنوان عوامل تباین در MRI استفاده شوند. آن‌ها ثابت کرده‌اند که به‌طور

همچنین، مدل سازی ریاضی سامانه های هوشمند پیچیده برای درک برهم کنش های پیچیده در تجزیه و تحلیل نهایی می تواند انجام شود تا بتوان از یک رویکرد زیست پزشکی معین با موفقیت استفاده کرد [۱۹۹]. کاربردها و چالش های آینده استفاده از MNP ها از طریق تفسیر نهایی ویژگی های سم شناسی در مقیاس نانو در شرایط آزمایشگاهی و در بدن زنده انجام می شود [۲۰۰].

پس از حصول چند نتیجه مثبت در حیوانات با وجود مشکلات فنی، در حال حاضر مطالعات کمی درباره دارورسانی مغناطیسی در حال انجام آزمایش های اولیه انسانی است. با این حال، زمان زیادی طول می کشد تا آن ها از نظر بالینی در دسترس باشند، زیرا هنوز به طور فعال توزیع نشده و به طور گسترده توسعه نیافته اند [۲۰۱، ۲۰۲]. با وجود حصول نتایج مؤثر و امیدوارکننده از آزمایش های پیش بالینی هایپرترمیای مغناطیسی، عوارض متعددی در این زمینه وجود دارد. این عوارض متشکل از محدودیت های بهینه در قدرت و بسامد میدان مغناطیسی استفاده شده و ارتباط آن ها با دوره درمان است. وجود لیگاندهای خاص روی MNP ها تجمع MNP ها در سلول های توموری را بهبود می بخشد و در حال حاضر اثرگذاری آزمایش های روی حیوانات اثبات شده است، اما چنین نانوذراتی برای انسان دسترس ناپذیر باقی می ماند [۱۳]. پیش از پیشرفت درمان هایپرترمیای به مرحله بالینی، باید به توزیع همگن MNP ها، دمای درمان و به حداقل رساندن آسیب بافتی داخل رحمی توجه شود [۱۵]. مهندسی بافت یک حوزه بسیار جذاب است به طوری که در آن تلاش های پژوهشی قوی انجام شده و راهبردهای درمانی و تشخیصی جدید را برجسته می کند. کاربرد MNP ها در مهندسی بافت به مرحله پژوهش اولیه رسیده است، اگرچه سازوکار برهم کنش بین MNP ها، میدان های مغناطیسی و استئوبلاست ها هنوز مشخص نیست. سازوکار و اصول عمل باید در آینده بیشتر مشخص شود [۲۰۳]. در نتیجه، درباره استفاده از MNP ها، تاکنون اکثر آزمایش های بالینی انجام شده روی MRI متمرکز شده است، به طوری که ارزیابی بالینی سایر کاربردها در آینده نزدیک محتمل است [۲۰۴]. هنگامی که MNP ها به تنهایی برای درمان نورگرمایی استفاده می شوند، یکی از محدودیت ها ضریب جذب مولی کم آن ها در ناحیه NIR است. این موضوع می تواند به وسیله خوشه بندی کنترل شده نانوذرات از طریق ترکیب آن ها با عوامل نورگرمایی برای تشکیل نانوکامپوزیت های نانوهیبریدی مرتفع کرد؛ بنابراین، جذب تابش تابیده شده بیشتر است و تبدیل انرژی به گرما مؤثرتر از نانوذرات جداگانه است [۱۹۱]. MNP ها می تواند به عنوان یک سامانه درمانی طراحی شود که در آن گرمای تولید شده به وسیله

خلاصه و چشم اندازهای آینده

در این مقاله مروری، اهمیت نانوفناوری در توسعه رویکردهای ابتکاری و پیشرفته در تشخیص و درمان به همراه درک مؤثر نانو سامانه به طور خلاصه ارائه شده است. ترانسستیک یک نوآوری حیاتی در پیشرفت تشخیص و درمان سرطان است. این مطالعه به طور مختصر اهمیت، سنتز و پایدارسازی MNP ها را از طریق اصلاح سطح بازگو می کند. در این بررسی، ما خلاصه ای از وضعیت کنونی MNP ها را ارائه کرده ایم که برای انجام آزمایش های برون تنی و درون تنی در کاربردهای ترانسستیک استفاده می شوند. در کاربردهای زیست پزشکی، MNP ها، به ویژه SPION ها، با طیف گسترده ای از فرمول بندی ها برای کاربردهای زیست تصویربرداری و درمانی ظاهر شده اند. فعالیت های پژوهشی در زمینه ساخت نانوحامل های بسیار فعال برای بررسی های برون تنی و درون تنی که عملاً به طور انحصاری با MNP ها انجام شده، منطقی و قابل درک بوده و سال هاست که در حال بررسی و انجام هستند. پایداری، قابلیت پراکنش پذیری در هدف و زیست سازگاری MNP ها می تواند به وسیله اصلاح سطح آن ها با استفاده از پلیمرهای زیست سازگار برای تغییر عملکرد شیمیایی و خواص فیزیکی ذرات بهبود یابد. موافقت نامه های معتبری برای اصلاح سطح و عملکرد به منظور کاهش سمیت سلولی در دسترس هستند. با وجود این، تلاش های زیادی برای انجام آزمایش های بالینی اولیه هایپرترمیای و تنظیم واسطه های کلئیدی مغناطیسی انجام شده است. پژوهش های درخور توجهی برای پایداری سطح MNP ها به منظور بهبود ایمنی، زیست توزیع، پایداری و سمیت آن ها به وسیله ترکیب با پلیمرهای طبیعی یا سنتزی مناسب انجام شد.

در نتیجه، بررسی ما کاربردهای بالقوه سکوهایی با اندازه نانومتر را توصیف می‌کند که کارهای متعددی به طور هم‌زمان انجام می‌دهند. به طور اساسی، یکی از موانع اصلی در MNPها، دست‌یابی به تصویربرداری چندوجهی یا قابلیت‌های تجمعی ترانوستیک است. به طور معمول MNPها به عنوان عوامل تباین در دارورسانی استفاده می‌شوند، که به پژوهشگران اجازه می‌دهد، پیشرفت‌های بزرگی را متصور شوند. اولین پیشرفت برای توسعه و بهبود نانومواد تولید چندمنظوره آن‌هاست تا با سیگنال‌های اعمال شده از محیط خارج یا محیط‌های موضعی کنترل شوند و آن‌ها را به نانومواد هوشمند و کاربردی تبدیل کند. MNPها به عنوان اجزای اصلی آزمایش‌ها، درمان‌ها، عوامل تصویربرداری، دستگاه‌های چندمنظوره و حسگرها مهندسی شده‌اند. برای دست‌یابی به شناخت گسترده در کاربردهای پزشکی، پژوهش‌های علمی و فنی بیشتری برای درک ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی MNPها مورد نیاز است. سلامتی و ایمنی مطلوب MNPها برای کاربردهای درون‌تنی به عنوان ابزارهای مرسوم کیفی و کمی ترانوستیک هنوز به طور کامل درک نشده است. با ارتقای حامل‌های هدف مغناطیسی به وسیله پژوهش‌های مداوم و آزمایش‌های پیش‌بالینی می‌توان بر محدودیت‌های آن‌ها غلبه کرد. سازش مشارکتی قابل تشخیص میان زیست‌شیمی، علم مواد، نانوفناوری و پژوهش‌های پزشکی برای دست‌یابی کامل به اهداف مورد نیاز ضروری است.

از این رو، رویکردهای MNP و زیست‌پزشکی نشانگر یک پژوهش میان‌رشته‌ای و زمینه کاربرد گسترده و قوی است. پیشرفت‌های چشمگیری در بهبود MNPهای مناسب و عملکرد آن‌ها انجام شده است. شواهد درخور ملاحظه‌ای در طیف گسترده‌ای از حوزه‌های ترانوستیک پتانسیل کامل این زمینه پژوهشی را تأیید کرده و تکامل مهمی در کل حوزه زیست‌پزشکی را نشان می‌دهد. آینده امیدوارکننده و تأمل برانگیز است و برای جلوگیری از محدودیت‌ها در کاربردهای ترانوستیک، باید مفاهیم پژوهش جدیدی بررسی شود. MNPها گزینه مناسبی برای

حلالیت فاز آلی-آبی و امیدوارکننده در کاربردهای آزمایشگاهی و درون‌تنی هستند. برای دست‌یابی به این هدف، عوامل متعددی شامل مواد اولیه مناسب، pH محیط، عوامل پوشش و حلال‌ها در سنتز MNPها نقش کلیدی ایفا می‌کنند. حل‌پذیری در فاز آبی را می‌توان با استفاده از عوامل فعال‌کننده سطح محلول در آب با روش‌های تجزیه گرمایی، هم‌رسوبی، میکروویو و دمای زیاد به مقدار درخور توجهی افزایش داد.

اطلاعات علمی جمع‌آوری شده در این مقاله مروری، برداشت‌های نوآورانه درباره نقش MNPها در توسعه کامپوزیت‌های نانوهیبریدی برای افزایش کارایی آن‌ها، به ویژه در زمینه تشخیص بیماری، تشخیص زودهنگام، تصویربرداری عمیق بافت سلولی، دارو-ژن‌رسانی و ترانوستیک مدرن را فراهم می‌کند. اهمیت کنونی پزشکی مولکولی توسعه ابزارهای منحصر به فرد جدید برای تشخیص زودهنگام بیماری و مراقبت به موقع است. ادغام MNPها، به ویژه IONPها، شامل ایجاد یک سکوی ترانوستیک است که درمان را با تشخیص هم‌زمان می‌کند. عمدتاً چنین اقداماتی فرایندهای تشخیص را ساده، سریع و کمتر تهاجمی می‌کند. پزشکی اختصاصی نیز در حال بررسی است و پیش‌بینی می‌شود، ادغام نانوفناوری می‌تواند بر نتایج کلی اثر بگذارد. در آینده نزدیک، MNPهای چندمنظوره ماده چشم‌نوازی برای کاربردهای ترانوستیک خواهند بود و ممکن است مدل تجاری معمول صنایع دارویی را تغییر دهد. ما انتظار داریم، این گزارش‌های پیشرفته، پژوهشگران دانشگاهی و صنایع را برای استفاده بیشتر از MNPهای چندمنظوره در کاربردهای بیشتر به عصر جدید هدایت کند.

مراجع

مراجع این مقاله در وبگاه نشریه بسپارش برای اطلاع بیشتر خوانندگان درج شده است.