

بِسْمِ تَعَالَى

دل هر ذره را که بشکافی  
آفتابیش در میان بینی

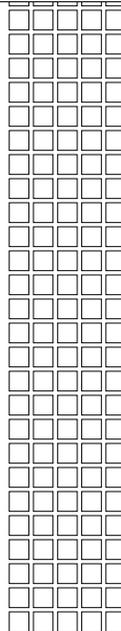
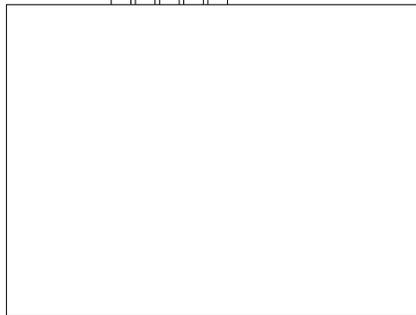
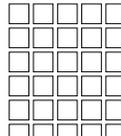
هاتف اصفهانی



واکگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود







ناشر: انتشارات تعالی اندیشه با همکاری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود  
نام کتاب: طراحی، تشخیص و رسانش عوامل درمانی در نانو پزشکی  
پدیدآورنده: مارتین برادوک  
ترجمه زیر نظر: دکتر محسن مهرایی، عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود  
دکتر محمدجواد میرزایی پارسا، عضو هیئت علمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان  
مترجمان: محمدامین جدیدی، سیده هانیه حسینی، سولماز محامی، آرزو گوهری محمودآباد، محمدامین ساعدی،  
شهلا عبداللهی، نسرین بهشت خو  
طراحی یونینفرم: حسین کریمزاده  
ناظر فنی: نجمه کتابچی  
شابک: ۱-۸۱۴۹-۰۷-۶۰۰-۹۷۸  
شمارگان: ۵۰۰ نسخه  
نوبت چاپ: اول ۱۳۹۸  
بها: ۶۸۰۰۰ تومان  
حقوق چاپ و نشر، محفوظ و متعلق به ناشر است  
پست الکترونیک: [taali.andisheh@publicist.com](mailto:taali.andisheh@publicist.com)  
تلفن: ۰۹۳۰۱۹۳۴۷۹۱ - ۸۸۹۹۶۴۳۲  
وبسایت: [www.TAPbook.ir](http://www.TAPbook.ir)



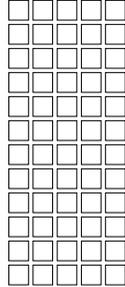
انتشارات تعالی اندیشه

... جمال شاهد ازلی را جز به دیده بصیرت نتوان دید  
و به کوی او جز با پیر خرد گذر نتوان کرد  
ذات کبریایی او قابل ادراک و ابصار نیست  
فروغ او است که در باطن و ظاهر و اشیا جلوه‌گر است  
برای این که هر فردی را به کمال مطلوب خویش رساند  
از هر موجودی پرتو نور او ساطع است  
و در هر ذره از ذرات این نشانه موجود  
که اوست خدای یگانه که هستی هر هستی به هستی اوست.

\* بخشی از ترجمه فارسی وصیت‌نامه ابوعلی سینا



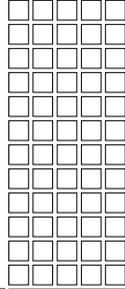




## فهرست

پیشگفتار	۹
فصل اول: طراحی نانوحامل‌ها برای انتقال مؤثر دارو و ژن	۱۱
فصل دوم: هدفگیری سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین در تنظیم چرخه‌ی سلولی با RNAi به عنوان یک روش درمانی بالقوه در سرطان	۳۷
فصل سوم: حامل‌های نانویی برای غلبه بر سدهای زیستی در انتقال siRNA	۶۱
فصل چهارم: هدفگیری مغناطیسی به عنوان حاملی برای انتقال در نانو پزشکی	۱۱۱
فصل پنجم: توسعه ترانوستیک‌ها: تصویربرداری و دارورسانی هدفمند	۱۲۳
فصل ششم: نقش تصویربرداری در توسعه نانوپزشکی و تفسیر بالینی	۱۵۵
فصل هفتم: میسل‌های پلیمری حاوی عوامل ضد سرطان	۱۸۳

فصل هشتم: نانوذرات عامل دار شده زیست سازگار برای تصویربرداری و درمان اختصاصی	۱۹۹
فصل نهم: استراتژی های دارورسانی نانو در شیمی درمانی سرطان سینه	۲۴۱
فصل دهم: روش های سنتز و طرح یابی برای نانوساختارهای سودمند برای کاربردهای زیستی	۲۶۵
فصل یازدهم: ماشین ها و موتورهای مولکولی	۲۹۵
فصل دوازدهم: تصویربرداری سلول و بافت عصبی با کوانتوم دات	۳۰۵
فصل سیزدهم: تصویربرداری سلول و بافت عصبی با کوانتوم دا	۳۳۱



## پیشگفتار

علم یا مجموعه علومى که از نانوفناورى به ویژه نانوپزشکى حمایت مى کنند، در چند دهه گذشته گسترده تر و پیچیده تر شده اند. پیشرفت نانوفناورى در ۵۵ سال اخیر از زمان سخنرانى فیزیکدان مشهور ریچارد فاینمن، در سال ۱۹۵۹ با عنوان فضای زیادى در پایین دست وجود دارد، مى باشد که بعدها در سال ۱۹۶۰ منتشر شد. ما شاهد رشد انفجارى در زمینه طراحی، تشخیص و انتقال در نانوپزشکى بوده ایم، به ویژه در زمینه انکولوژى که موفق به هدف قراردادن دارو به محل تومور بدون آسیب رساندن به بافت های سالم و همچنین محدود کردن عوارض جانبى نامطلوب داروها شده ایم. با توجه به ماهیت این حوزه، نمى توان از افراد با استعداد، تیم ها و مؤسساتى که وقت و زندگى خود را صرف اکتشافات جدید علمى و تولید محصولات بالقوه و داروهای جدید مى کنند، آن گونه که شایسته استعداد و توانایى این افراد مى باشد، تقدیر کرد. به همین دلیل من رسماً از کسانی که در این جا نام نبرده شده است، عذرخواهى مى کنم.

ما در این کتاب قصد داریم خواننده را به سفرى دعوت کنیم که در آن با طراحی، تشخیص و انتقال آشنا شود و در کى از نانوساختارها به عنوان حامل هایى برای داروها و ژن ها و... پیدا کند. ما بیشتر انتقال هدفمند مولکولى در انکولوژى و همچنین توانایى بالقوه SiRNA و سلول های بنیادى مزانشیمی را نشان مى دهیم. هدف بعدى ما در این مسیر، تمرکز بر جنبه های خاصى از

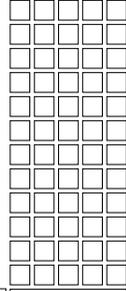


فناوری است که به ما کمک می‌کند جایگاه و سرنوشت نهایی نانوپزشکی را در مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی با تاکید ویژه بر مطالعات غیربالیینی در محیط آزمایشگاهی بالینی متصور شویم. بخش بعدی پیشرفت عواملی در زمینه آنکولوژی که مطالعات بالینی و غیربالیینی و نتایج آن‌ها را توصیف می‌کند، نشان می‌دهد. با صرف نظر از پیشرفت‌هایی که در دانش پزشکی داشته‌ایم، باید در نظر داشته باشیم که همواره موانعی برای استفاده از نانوپزشکی در درمان بیماری‌ها وجود دارد. آخرین فصل این کتاب، به جنبه‌های مسیرهای تنظیمی، چالش‌هایی که امروزه با آن مواجه هستیم و هم‌چنین توسعه داروی دوکسیل و در نهایت درس‌هایی که از درک یکپارچه علوم و رشته‌های دنباله‌داری که در کشف‌های امروزی آموخته‌ایم، می‌پردازد.

با جستجو و کنجکاوی بیشتر در مورد آینده، چه چیزی را ممکن است بتوانیم پیش‌بینی کنیم؟ این ممکن نیست؛ چرا که همان‌طور که علم پیشرفت می‌کند و آزمایش‌های بالینی بیشتری انجام می‌شود، پتانسیل واقعی نانوپزشکی بهتر درک خواهد شد. پیشرفت در هدف‌گیری و تصویربرداری تومور، همچنان ادامه دارد و اولین ارزیابی بالینی انسانی بررسی می‌شود. ایمنی کوانتوم‌دات‌ها که در فصل ۵ ذکر شده است، با مطالعات بیشتر در حال تکمیل است و پیشرفت در طراحی ساختارهای نانوذرات عملکردی که برای انتقال هدفمند دارو به مغز و سایر بیماری‌های عصبی در حال ظهورند، ادامه دارد و در پایان این مسیر هدف و آرزوی ما این است که خواننده توانسته باشد از این کتاب به عنوان مرجعی برای دانش بیشتر استفاده کند.

## مارتین برادوک





## اهمیت طراحی نانوحامل‌ها برای انتقال مؤثر دارو و ژن

# ۱

### ۱.۱. مقدمه

رسانش داروها یا ماده ژنتیکی به سلول یکی از حوزه‌های در حال ظهور زیست‌فناوری است [۱]. حامل‌های دارویی مبتنی بر نانوذرات به دلیل توانایی در دارورسانی به درون سلول‌های هدف، مورد توجه واقع شده‌اند، که باعث کاهش عوارض جانبی درمان‌های غیراختصاصی می‌شوند [۲]. از جمله مواد مختلفی که توسط نانوذرات قابل حمل می‌باشند، مواد ژنتیکی هستند که اجازه‌ی برنامه‌ریزی دوباره سلول‌ها را به طور موقت و همچنین به طور دائم می‌دهند [۳]. روش‌های متعددی برای ژن رسانی، مانند استفاده از حامل‌های طبیعی، ویروس‌های اصلاح شده یا حامل‌های مصنوعی به شکل لیپوزوم‌ها یا کمپلکس‌های پپتیدی وجود دارد. خواص فیزیکی و شیمیایی نانوذرات و اثرات آن‌ها در موجود زنده جزء ملاحظات کلیدی برای طراحی نانوذرات به منظور غلبه بر موانع زیستی هستند. این فصل در مورد اینکه چگونه خواص نانوحامل‌ها می‌توانند پاسخ‌های زیستی و همچنین عملکرد سیستم‌های دارو و ژن رسانی را تحت تأثیر قرار دهند، بحث می‌کند.

### ۲.۱. انواع نانوحامل‌ها/نانوذرات

نانوذرات را می‌توان تحت چند پارامتر دسته بندی کرد، اندازه یکی از اولین دسته بندی‌ها است. به این ترتیب، نانوذرات به عنوان ذرات با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر تعریف می‌شوند [۱، ۴، ۵]، اما در کاربردهای عملی [۶]، ذرات بزرگ‌تر (تا ۱۰۰۰ نانومتر)، مخصوصاً برای دارورسانی [۴] و ژن رسانی،



رایج هستند. نانوذرات می‌توانند بر اساس ترکیب، ساختار یا خواصشان متفاوت باشند. مواد می‌توانند با نانوذرات پیوند کووالانسی برقرار کنند یا به‌طور غیر کووالانسی از طریق نیروهای ضعیف نظیر تعاملات الکترواستاتیک، آب‌گریز، پیوند هیدروژنی، و یا به صورت فیزیکی در ماتریکس وارد شوند. انواع مختلف نانوذرات در این فصل شرح داده شده و در شکل ۱-۱ آمده است.

### ۱-۲-۱. نانوذرات ویروسی (VNPs)

ویروس‌ها، پاتوژن‌های نانویی عفونی (۱۰-۲۰۰ نانومتر) هستند که به‌طور طبیعی مواد ژنتیکی خود را به یک رده سلولی یا عضو معینی منتقل می‌کنند. ویروس‌ها عمدتاً از مواد پروتئینی (کپسید) تشکیل شده‌اند که پایه‌ای را برای ایجاد نانوحامل‌های دارویی و ژنی فراهم کرده‌اند [۷-۱۱]. نانوذرات شبه ویروسی (VLPs) به دلیل عدم وجود مواد ژنتیکی و ناتوانی در تکثیر یا تغییر ژنوم میزبان با نانوذرات ویروسی (VNPs) متفاوت هستند [۷، ۱۲، ۱۳]. VLPها (شکل ۱-۱ A) می‌توانند توسط خود آرایه پروتئین‌های کپسید بر روی هسته‌ی نانوذرات غیرآلی عامل‌دار شده [۱۳] با ویژگی‌های مناسب و ساختارهای یکنواخت خود آرایه کنند. پروتئین‌های کپسید می‌توانند با مواد شیمیایی و پروتئین‌های مختلف مهندسی و اصلاح شوند تا هدف‌گیری خاصی را ارتقاء دهند و ویژگی‌های نفوذ را در VNP/VLPها بهبود بخشند [۸، ۹، ۱۴، ۱۵]. ژن‌رسانی یکی از زمینه‌هایی است که در آن VNPها بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، زیرا ویروس‌ها عوامل طبیعی هستند که مواد ژنتیکی خود را به سلول منتقل می‌کنند [۳، ۱۶-۱۹]. اگر چه ویروس‌های RNA و DNA دار نامزدهای بالقوه‌ای برای ژن‌رسانی هستند [۳]، اما معمولاً مشکلات سمیتی و ایمنی‌زایی و محدودیت در انواع مواد قابل حمل دارند [۲۰، ۲۱]. VLP/VNPها برای بهبود اثربخشی واکسن [۷، ۱۲] به دلیل پاسخ ایمنی قوی که در میزبان ایجاد می‌کنند، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. توسعه‌ی حامل‌های ژنی مصنوعی مانند نانوذرات پلیمر یا لیپوزوم [۲۲] توجه پژوهشگران را به عنوان جایگزینی برای ویروس‌های طبیعی که می‌توانند عوارض جانبی مضر را هنگام ورود به موجودات زنده ایجاد کنند، جلب کرده است [۳، ۱۷، ۱۸].

### ۲-۲-۱. میسل‌ها و لیپوزوم‌ها

به‌طور کلی، انتقال ترکیبات آب‌دوست در شرایط زیستی آبی مطلوب‌تر است [۲۲، ۲۳]. مواد آب‌گریز را می‌توان توسط نانوذرات دوگانه دوست (آمفی‌پاتیک) تشکیل شده به شکل حامل‌های هسته-پوسته منتقل کرد [۵، ۲۴-۲۸]. به عنوان مثال، در میسل‌ها (شکل ۱B)، در حالی که یک هسته‌ی آب‌گریز را تشکیل می‌دهند ولی بخش آب‌دوست در ارتباط با محیط اطراف قرار می‌گیرد [۲۹].

<sup>1</sup> Viral Nanoparticles

<sup>2</sup> VLPs





شکل ۱. نمایش شماتیک انواع مختلف نانوذرات که در این فصل شرح داده شده است.

تعاملات آمفی پاتیک می‌تواند نانوذراتی با لایه‌های مختلف ایجاد کنند، بنابراین انتقال مواد آب‌دوست در لیپوزوم‌ها امکان‌پذیر می‌شود [۲۴، ۳۰] (شکل ۱C). لیپوزوم‌ها به راحتی می‌توانند به غشای سیتوپلاسمی نفوذ کنند [۶] و جذب سلولی را افزایش دهند [۳۱]. میسلیزاسیون عوامل شیمی درمانی می‌تواند اثر سمیت سلولی آن‌ها را کاهش و اثربخشی آن‌ها را افزایش دهد [۲۸، ۳۲-۳۵]. لیپوزوم‌های تشکیل شده با لیپیدهای با بار مثبت (کاتیونی) [۳۶] به طور گسترده در ژن‌رسانی استفاده می‌شوند که یکی از کارآمدترین راهبردها است [۳۷]. لیپیدهای کاتیونی می‌توانند به صورت خود به خودی با مولکول‌های DNA با بار منفی متصل و متراکم شوند، در نتیجه اجازه می‌دهند که DNA در حالی که از حمله نوکلئازها محافظت می‌شود به سلول نفوذ پیدا کند [۳۸]. اگر چه لیپوزوم‌ها دارای ظرفیت بارگذاری بالایی هستند، اما پایداری کم آن‌ها و تعامل قوی با مواد می‌تواند باعث یک رهش ناپایدار شود [۳۹، ۴۰]. کاربرد درون‌تنی (*In vivo*) لیپیدهای کاتیونی به واسطه سمیت سلولی بالا و جذب نامشخص آن‌ها توسط سلول‌های فاگوسیت سیستم رتیکولواندوتلیال، محدود می‌شود [۲۰]. از جمله نقص‌های لیپوزوم پایداری کم آن‌ها است که می‌تواند باعث ادغام، تجمع یافتن یا نشت مواد دارویی کپسوله شده در مدت ذخیره‌سازی شود [۴۱]. یک جایگزین برای افزایش پایداری نانوذرات لیپیدی، استفاده از نانوذرات لیپیدی جامد است که عمدتاً از ترکیب لیپیدهای جامد تثبیت شده با سورفکتانت‌ها، تشکیل شده‌اند [۵، ۲۴، ۴۲]. این نانوذرات پایداری فیزیکی و زیست‌سازگاری خوبی را نشان می‌دهند [۲۵، ۴۲، ۴۳]. اگر چه، مشابه دیگر نانوذرات آب‌گریز، آن‌ها نیز یک نیمه عمر کوتاه درون‌تنی دارند و از گردش خون توسط سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه در کبد و طحال حذف می‌شوند [۴۰].

### ۳.۲.۱. نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری شامل پلیمرهای زیست تخریب‌ناپذیر و یا زیست تخریب‌پذیر هستند [۴۲]. پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر، که به طور گسترده‌ای برای دارورسانی استفاده می‌شوند



[۲۵، ۴۴، ۴۵]، می‌توانند به دو گروه، پلیمرهای زیستی (زیست‌پلیمر) مانند پروتئین، پپتید و پلی ساکارید و پلیمرهای مصنوعی مانند پلی لاکتیک اسید (PLA<sup>۳</sup>) و پلی کاپرولاکتون (PCL<sup>۴</sup>) تقسیم شوند. ترکیب و خواص فیزیکی پلیمر، عوامل مؤثر بر اثربخشی این نانوذرات هستند [۲۴]. تنوع بالای این نانوذرات (که با رسوب پلیمرهای خطی به محلول کلئیدی نانوذرات ایجاد می‌شوند) به دلیل تعداد بی‌شمار پلیمرهای موجود و ترکیبات آن‌ها است [۶] (شکل ۱F). کوپلیمرهای N- (۲- هیدروکسی پروپیل) - مت آکریل آمید (HPMA<sup>۵</sup>) [۲۴، ۴۶]، پلی (ونیل پیرولیدون) (PVP<sup>۶</sup>) [۳۹] و پلی اتیلن گلیکول (PEG<sup>۷</sup>) [۲۵]، از آنجایی که آن‌ها در سیستم زیستی سمیت سلولی قابل توجهی ندارند، رایج‌ترین پلیمرها تجزیه‌ناپذیری هستند که به طور معمول استفاده می‌شوند [۲۴، ۵]. پلی (N-ایزوپروپیل آکرلامید) [poly (NIPAAm)] یک پلیمر حساس به حرارت است و یک دمای محلول بحرانی پایین را در دمای بدن نشان می‌دهد [۴۷]. این خصوصیات به پلی (NIPAAm) اجازه می‌دهند که به عنوان یک حامل دارویی [۲۱، ۴۸، ۴۹] که رهایش آن توسط حرارت کنترل می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد. از پلیمرهای طبیعی مانند آلبومین، ابریشم (سیلک)، کیتوزان و هپارین برای رسانش الیگونوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و داروها استفاده شده است [۴۵، ۴۶، ۵۰]. یک بخش قابل توجهی از مطالعات روی نانوذرات پلیمری بر اینکپسوله کردن (محصور کردن) مولکول‌های بزرگ‌تر مانند DNA یا پروتئین‌ها به جای داروها متمرکز شده‌اند [۲۳]. نانسفرها (شکل ۱E) نانوذراتی هستند که در آن‌ها مواد در ماتریس پلیمری پراکنده شده است [۲۵]. نانسفرهای زیست تخریب‌پذیر به طور ویژه برای رهایش کنترل شده داروها مناسب هستند [۴، ۵۱]. نانوذرات پلیمری زیست تخریب [۵۲] شامل PLA<sup>۹</sup>، پلی (اسید گلیکولیک)، پلی (اسید لاکتیک گلیکولیک) (PLGA<sup>۱۰</sup>) [۴]، پلی متیل متاکریلات (PMMA<sup>۱۱</sup>) یا پلی (L-اسید گلوتامیک) (PGA<sup>۱۲</sup>) می‌باشد [۲۵، ۵۳]. این نانوذرات دارای مزایایی هستند زیرا می‌توانند هیدرولیز شوند تا متابولیت‌های زیست تخریب‌پذیری در سیستم‌های زیستی ایجاد کنند. برای کاربردهایی که

<sup>3</sup> PLA

<sup>4</sup> poly ( $\epsilon$ -carpolactone)

<sup>5</sup> (N- (2-hydroxypropyl) -methacrylamide copolymer (HPMA

<sup>6</sup> poly (vinylpirrolidone)

<sup>7</sup> polyethylene glycol

<sup>8</sup> (Poly (N-isopropylacrylamide

<sup>9</sup> poly (glycolic acid)

<sup>10</sup> poly (lactic-glycolic acid)

<sup>11</sup> poly (methyl methacrylate)

<sup>12</sup> poly (L-glutamic acid)



نیاز به یک ماندگاری زیست سازگار که به طور طولانی مدت در عضو میزبان باقی بماند، PCL می‌تواند در سنتز نانوذره استفاده شود زیرا سرعت تخریب آن در مقایسه با دیگر نانوذرات زیست تخریب پذیر کمتر می‌باشد [۵۲]. پلیمرهای پلی کاتیونی (با بار مثبت) مانند پلی (L-لیزین) (PLL)<sup>۱۳</sup> [۵۴] یا پلی (اتیلن ایمین) (PEI) خطی<sup>۱۴</sup> برای تراکم و اتصال با DNA به منظور تشکیل کمپلکس‌های پلی-یونی استفاده شده‌اند. نشان داده شده است که PLL انتقال ژن را از طریق فشرده سازی pDNA به یک ساختار مارپیچی محکم<sup>۱۵</sup> تقریباً ۱۰۰nm و مقاوم کردن آن به هضم توسط DNase را انجام می‌دهد. [۵۴]. با این حال، ماهیت کاتیونی بالای PLL و PEI باعث ایجاد سمیت سلولی و از طریق فعال سازی کمپلمان باعث پاسخ ایمنی می‌شود [۵۵]. یکی دیگر از پلیمرهای کاتیونی، پلی ساکارید طبیعی کیتوزان است [۵۶] که ویژگی‌های مثبت زیست سازگاری و تجزیه پذیری را نشان می‌دهد [۲۱]. این پلیمر خطی که مشتقی از کیتین (ترکیب اصلی پوسته‌ی بندپایان) است، از D-گلوکز آمین و N-استیل-D-گلوکز آمین که به طور تصادفی توزیع شده‌اند، تشکیل شده است [۵۶]. نانوذرات کیتوزان توانایی چسبیدن به سطوح مخاطی و نفوذ به سلول‌ها را دارند [۲۰، ۵۷]. حضور گروه هیدروکسیل و آمین اجازه می‌دهد تا با اصلاح شیمیایی، زیست فعالی خود را افزایش دهد [۲۰، ۲۱، ۵۰، ۵۷-۶۰]. برای تمام موارد فوق، مشتقات کیتوزان به عنوان حامل‌های غیر ویروسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، زیرا بارهای کاتیونی آن امکان کمپلکس شدن با DNA یا RNA را به آن می‌دهند [۲۱، ۵۶]. سیکلودکسترین‌ها [۶۱-۶۳]، الیگوساکاریدهای حلقوی با حفره داخلی چربی دوست و سطح بیرونی آب دوست هستند. ماهیت دوگانه دوستی آن‌ها اجازه‌ی تشکیل کمپلکس با داروها از طریق پیوند غیر کووالانسی را می‌دهد [۶۳]، اگرچه ترکیبات غیرآلی به طور کلی برای ایجاد کمپلکس مناسب نیستند [۶۲]. این مولکول‌های تطبیق پذیر برای افزایش ظرفیت بارگیری نانوذرات استفاده شده‌اند، زیرا آن‌ها قادر به افزایش تعداد محل‌های آب گریز در ساختار نانوذرات هستند [۶۲، ۶۴]. سیکلودکسترین‌ها می‌توانند سمیت سلولی داروها را بپوشانند [۶۵] و حتی اسکلتی از ساختارهای پیچیده برای انتقال مواد ژنتیکی تشکیل دهند [۲۱، ۵۵، ۶۶].

#### ۱.۲.۴. نانوذرات دندریتیک<sup>۱۶</sup>

درخت‌سان‌ها (دندریمرها<sup>۱۷</sup>) پلیمرهایی با انشعابات زیاد و واحدهای منظم تکراری هستند [۶].

<sup>13</sup> poly (L-lysine)

<sup>14</sup> Linear poly (ethylenimine)

<sup>15</sup> tight toroid structure

<sup>16</sup> Dendritic

<sup>17</sup> Dendrimers



آن‌ها به دلیل پراکندگی بسیار مشخص خود، محدوده اندازه نانومتری، شکل اسفروئیدی مانند و چند منظوره بودن، سیستم‌های قابل توجهی برای دارورسانی هستند [۴۷، ۶۷، ۶۸]. به غیر از سهولت آماده سازی آن‌ها، درخت سان‌ها چندین نسخه از گروه‌های عاملی بر روی سطح مولکولی خودشان دارند که قادر هستند برای فرآیندهای شناسایی زیستی کاربرد داشته باشند [۶۵]. با این حال، گزارش شده است که درخت سان‌ها سبب ایجاد سمیت خونی می‌شوند [۶۹]، به خصوص در مواردی که از عامل دار کردن استفاده نشده باشد. نمونه‌هایی از درخت سان‌های معمولی عبارتند از: پلی (پروپیلن ایمین)<sup>۱۸</sup> (PPI)، پلی آمیدو آمین (PAMAM)<sup>۱۹</sup> [۷۰، ۷۱]، پلی (۲، ۲-به یس (هیدروکسی متیل) پروپیونیک اسید (به بیس-<sup>۲۰</sup>MPA))، پلی (گلیسرول سوکسینیک اسید)<sup>۲۱</sup> (PGLSA-OH) [۷۲] یا مشتقات اپسیلون PLL<sup>۲۲</sup> [۷۳] هستند. اگر چه تراکم بار بالای آن‌ها اجازه می‌دهد تا به راحتی با غشاء الحاق پیدا کنند، و می‌تواند فرار اندوزوم را آسان کند [۷۴]. اما درخت سان‌ها حلالیت در آب کم و سمیت سلولی بالایی را از خودشان نشان می‌دهند [۷۵]. به عنوان مثال، نانوذرات PAMAM به علت سمیت ذاتی خود کاربرد محدودی در پزشکی دارند [۵۵، ۶۹، ۷۰]. PAMAM به عنوان القاکننده سمیت کلیوی و کبدی شناخته شده است و بار کاتیونی آن می‌تواند از طریق اختلال در یکپارچگی غشاء باعث تجمع پلاکتی شود [۷۶]. با این وجود، می‌توان سمیت سلولی را با اصلاح شیمیایی و ترکیب متفاوتی از پلیمرهای انتهایی کاهش داد [۴۷، ۵۵، ۶۹، ۷۵، ۷۷، ۷۸]. PEI شاخه‌ای یکی از پلیمرهای پلی کاتیونی است [۶، ۲۱، ۷۰، ۷۹-۸۳] که به علت بارهای کاتیونی که دارد و همچنین سمیت سلولی کم آن نسبت به PAMAM، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته و به طور گسترده‌ای برای ژن‌رسانی استفاده شده، اگر چه اثر سمیت سلولی آن بالاتر از سایر پلیمرهای کاتیونی است [۸۴]. به طور کلی، ظرفیت بافری پلی آمین‌ها، فرار اندوزومی نانوذرات را تقویت می‌کند، زیرا تورم اسمزی با تجمع یون‌های کلرید در اندوزوم اتفاق می‌افتد [۸۵، ۸۶].

#### ۵.۲.۱. نانوذرات پپتیدی

نانوذرات پپتیدی مبتنی بر استفاده از توالی‌های پپتیدی هستند که نفوذ داخل سلولی را تقویت می‌کنند و به عنوان پپتیدهای نفوذکننده به سلول (CPP)<sup>۲۳</sup> یا دومین‌های انتقالی پروتئینی<sup>۲۴</sup>

<sup>18</sup> poly (propyleneimine)

<sup>19</sup> poly (amido amine)

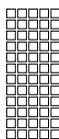
<sup>20</sup> poly (2,2-bis (hydroxymethyl) propionic acid (bis-MPA)

<sup>21</sup> (poly (glycerol-succinic acid)

<sup>22</sup> epsilon derivatives of PLL

<sup>23</sup> cell-penetrating peptides

<sup>24</sup> protein transduction domains



شناخته می‌شوند [۸۷، ۲۹]. CPPها پپتیدهای کوتاه (۳۰-۶ اسید آمینه) که قادر به عبور از غشای سلولی برای نقل و انتقال داخل سلولی مواد هستند [۸۷، ۵۰، ۲۹، ۶]. ادعا شده است که توانایی نفوذ CPPها به سلول‌ها به میل ترکیبی قوی آن‌ها با لپیدهای دو لایه‌ای است [۸۸].

توالی‌های CPP بر مبنای دومین‌های انتقالی پروتئینی طبیعی [۸۷] مانند فعال‌کننده‌های انتقال رونویسی و ویروس نقص ایمنی انسانی (پپتید TAT ۱-HIV) [۲۹، ۲۶، ۶] یا پنترانتین<sup>۲۵</sup> (pAnt) که از مارپیچ سوم دومین آنتن‌پدیا مگس سرکه<sup>۲۶</sup> مشتق شده است [۸۹، ۲۶]. پروتامین با وزن مولکولی کم (LMWP<sup>۲۷</sup>) از پروتئین پروتامید طبیعی مشتق شده است، که یک پروتئین هسته‌ای غنی از آرژینین و جایگزین هیستون‌ها در طول تشکیل اسپرم (اسپرماتوژنز) می‌باشد [۹۰، ۹۱].

LMWP عملکرد قابل مقایسه‌ای با پپتید TAT برای انتقال سلولی دارد، در حالیکه مانند دیگر پپتیدهای کاتیونی، عامل آنتی‌ژنی، جهش‌زایی و یا سمیت سلولی نمی‌باشد [۹۰]. همانند دیگر نانوذرات، CCPها می‌توانند به صورت کووالانسی با مواد پیوند برقرار کنند، در نتیجه یک اتصالی ایجاد می‌شود که حمل و نقل و ورود این کمپلکس را از طریق مسیرهای سلولی تقویت می‌کند [۸۷، ۲۹، ۲۵]. اما این پیوندهای کووالانسی ممکن است فعالیت زیستی مواد را تغییر دهند. برای رفع این محدودیت، یک راهبرد غیر کووالانسی برای پیوند مواد [۲۹، ۸۷، ۹۲، ۹۳] بدون نیاز به کراس-لینک شیمیایی یا اصلاح ترجیح داده می‌شود. حضور اسیدهای آمینه کاتیونی مانند لیزین یا آرژینین در CPPها به نظر می‌رسد یکی از عواملی هستند که به بهبود کارایی ترانسفکشن آن‌ها کمک می‌کند [۸۸، ۹۴]. ضمن اینکه، مناطق غنی از هیستیدین می‌توانند فرار اندوزومی را از طریق بافر pH یا اثرات اسفنج پروتون افزایش دهند [۴۵]. به طور کلی، CPPها کاتیونی می‌توانند با مولکول‌های DNA با بار منفی کمپلکس‌هایی ایجاد کنند که بر اساس تعاملات الکترواستاتیک می‌باشد [۵۰، ۹۴]. علاوه بر CPPها، پپتیدهای کاتیونی برای ژن‌رسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند و شامل توالی‌های اسیدآمینه بازی متوالی هستند که باعث متراکم کردن DNA به کمپلکس‌های کروی یا اجزای شبه کروماتینی مانند هیستون‌ها یا پروتامین می‌شوند که DNA را به شیوه سازمان یافته متراکم می‌کنند [۳]. به این ترتیب، الیگوآرژینین [۹۵-۹۷] خصوصیات مشابهی را نسبت به CPP در انتقال به سلول نشان داده، که برتر از سایر هموپلیمرهای پلی کاتیونی است [۹۸، ۹۹].

موتیف پپتید (Arg-Gly-Asp) (RGD) قادر به تشخیص و اتصال به اینتگرین‌های  $\alpha\beta3/\alpha\beta5$  است که در برخی از انواع خاصی سلول‌ها از قبیل سلول‌های اندوتلیال، استئوکلاست‌ها، ماکروفاژها

<sup>25</sup> penetratin

<sup>26</sup> the *Drosophila antennapedia* homeodomain

<sup>27</sup> Low molecular weight protamine



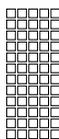
و پلاکت‌ها بیان می‌شوند [۴۴، ۱۰۰]. اینتگرین‌ها گلیکوپروتئین‌های غشایی هستند که با ماتریس سلولی ارتباط برقرار می‌کنند و اندوسیتوز به وسیله گیرنده را تقویت می‌کنند. اینتگرین‌های  $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$  در سلول‌های اندوتلیال بیش از حد بیان می‌شوند، همچنین نشانگرهای مناسبی برای نئوپلاسم‌ها هستند [۳۸]. تغییرات برای افزایش خاصیت رسانش هدفمند نانوذرات [۹۷، ۱۰۱] به یک اندامک خاص درون سلول [۶] شامل استفاده از پپتیدهای سیگنالی [۸۷، ۱۰۱] مانند سیگنال‌های متمرکز در هسته [۱۰۲] یا پپتیدهای هدفمند میتوکندریایی هستند [۱۰۳]. نانوذرات تشکیل شده از پپتیدهای دوگانه دوست (آمفی پاتیک) [۶، ۸۷، ۹۳، ۱۰۴] نیز می‌توانند برای دارورسانی‌های آب‌گریز (آب‌گریزی) استفاده شوند [۲۷].

#### ۶.۲.۱. نانوکریستال‌ها و نانوسوپانسیون‌ها

نانوکریستال‌ها (نانوبلورها)، تجمع مولکول‌ها در یک فرم بلوری هستند [۱۰۵] که از داروی خالص و فقط از یک پوشش نازک سورفکتانت‌ها تشکیل شده‌اند [۲۵] (شکل ۱ I). نانوبلورهای دارویی می‌توانند از طریق فناوری‌های «پایین-بالا» (تجمع بین مولکولی) یا «بالا-پایین» (آسیاب کردن کریستال‌ها) تولید شوند [۶۴]. نانوذرات نانوکریستالی از ۱۰۰٪ دارو بدون افزودنی مواد حامل مانند نانوذرات پلیمری، تشکیل شده‌اند [۶۴]. نانوکریستال‌ها برای علم مواد بیشتر از دارورسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، زیرا همه ترکیبات درمانی نمی‌توانند به راحتی کریستالی شوند [۱۰۵]. با این حال، آن‌ها معمولاً برای مصارف خوراکی دارو انتخاب می‌شوند [۲۵، ۶۴، ۱۰۶]، زیرا اندازه نانوذرات آن‌ها باعث افزایش حلالیت و میزان انحلال دارو و نیز افزایش چسبندگی به دیواره روده و جذب مویرگی می‌شود [۶۴، ۱۰۷]. نانوکریستال‌ها نیز در رسانش تزریقی ترکیباتی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها یا انسولین به طور موفقیت‌آمیز استفاده شده‌اند [۵].

#### ۷.۲.۱. نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی (شکل ۱ J) به شدت در علوم زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا ساخت و عامل‌دار کردن سطح آن‌ها را می‌توان با روش‌های مختلفی انجام داد [۱۰۸]. این نانوذرات را می‌توان در تشخیص و همچنین برای دارو و ژن‌رسانی استفاده کرد [۲۴]. نانوذرات فلزی را می‌توان به راحتی در طیف وسیعی از اندازه‌ها و اشکال سنتز کرد و معمولاً شامل طلا، پلاتین، دی‌اکسید تیتانیوم، مس، اکسید آهن [به عنوان مگنتیت ( $M = xO_4 - MxFe_3$ ) هستند [۱۰۵] و می‌توان از طریق پیوند شیمیایی تیول - فلز عامل‌دار شوند [۶]. نانوذرات فلزی می‌توانند خواصی مانند رزونانس پلاسمون سطحی، مغناطیس یا قابلیت ضد اکسیدان را با هم داشته باشند [۱۰۹]. از جمله مواردی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند نانوذرات کلوئیدی طلا هستند [۴، ۲۴، ۱۰۹، ۱۱۰]، با توجه به



این که سلول‌ها می‌توانند نانوذرات طلا را بدون سمیت سلولی جذب کنند. پوشش نانوذرات با طلا موجب کاهش سمیت سلولی و افزایش پایداری آن‌ها خواهد شد [۱۱۰]. نانوذرات طلا یکی از موفق‌ترین حامل‌های معدنی در انکولوژی هستند، زیرا آن‌ها به عنوان حامل دارو و در تخریب حرارتی تومورها به کار گرفته شده‌اند [۴، ۱۱۱]. با این حال، نانوذرات طلا با اندازه‌های کوانتومی (قطر ۵، ۱ نانومتر) به دلیل توانایی آن‌ها برای نفوذ به هسته سلولی و اتصال برگشت ناپذیر به DNA، می‌توانند سمی باشند [۱۱۲]. علاوه بر این، نانوذرات فلزی تولید گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۲۸</sup> (ROS) و استرس اکسیداتیو را نشان داده‌اند [۴۰]، اگر چه این اثر در انواع مختلف نانوذرات نیز نشان داده شده است [۶۹]. با توجه به اینکه کاتیون‌های دو ظرفیتی و فلزات سنگین سمی هستند استفاده‌ی ایمن از نانوذرات فلزی در درون تنی در حال بررسی است. [۴، ۶۹].

#### ۸.۲.۱. نانوذرات سیلیکا

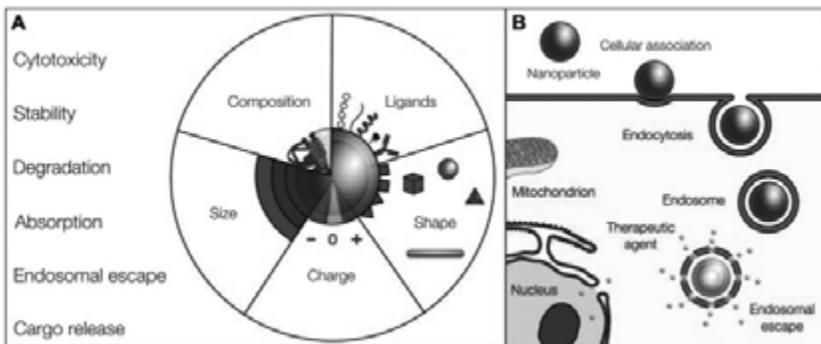
نانوذرات دی‌اکسید سیلیکون (شکل ۱K) ساختارهای چند منظوره در فرم‌های میکرو یا مزوپوروس بوده که برای اینکپسوله کردن مواد مختلف مناسب هستند [۶، ۱۰۵، ۱۱۳، ۱۱۴]. سمیت سلولی کم و مشتق سازی آسان آن‌ها با شیمی سطح مختلف، آن‌ها را ابزارهای چندمنظوره‌ای برای رسانش مواد [۲۵، ۱۰۵، ۱۱۱، ۱۱۳-۱۱۹] با پایداری فیزیکی-شیمیایی عالی ساخته است. نانوذرات سیلیکا را می‌توان به صورت ساختارهای توخالی یا چند کاناله تهیه کرد که می‌توانند برای مواد دارویی /ژن مورد استفاده قرار گیرند. نانوذرات سیلیکای مزوپوروس (Mesoporous silica NPs) برای عامل دار شدن، دارای یک سطح مقطع بالا و حجم منافذ بزرگ هستند [۱۱۱، ۱۱۸]. نانوذرات سیلیکا سمیت سلولی ناشی از تولید ROS را نشان می‌دهند که می‌تواند وابسته به اندازه (۲۰ نانومتر سمی‌تر از ۱۰۰ نانومتر) و بار سطحی باشد [۱۲۰].

#### ۹.۲.۱. نانوذرات برپایه‌ی کربن

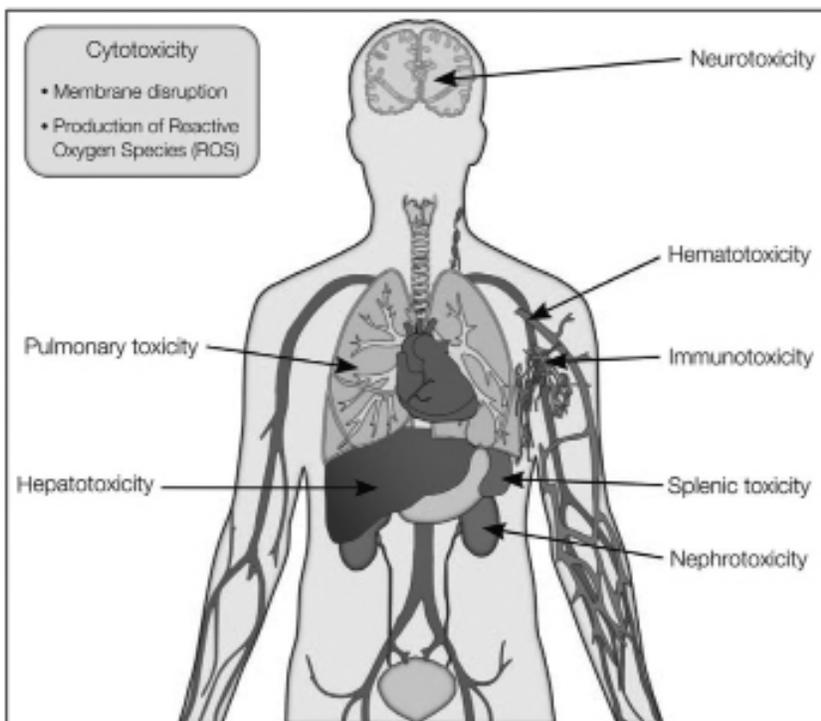
فولرن‌ها و نانولوله‌ها به صورت شبه قفس، توخالی بر پایه‌ی کربن هستند (شکل ۱L) که برای ژن و دارو رسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مواد با یک ورق گرافن ساخته شده‌اند که ساختارهای استوانه‌ای کوچک یا کروی را تشکیل می‌دهند [۲۵، ۶۹]. نانولوله‌های کربنی می‌توانند با استفاده از صفحات گرافن تک یا چند جداره شکل گیرند و با توجه به شرایط ساخت، اندازه و قطر متفاوتی داشته باشند [۱۲۱-۱۲۳]. نانوذرات کربنی اصلاح نشده، غیرقابل حل هستند، بنابراین نیاز به اصلاح سطح جهت بهبود حلالیت و کاهش سمیت سلولی دارند [۱۲۲، ۱۲۳]. نانوذرات

<sup>28</sup> reactive oxygen species





شکل ۲. (A) پارامترهای مهم در طراحی نانوذرات. (B) مکانیسم اندوسیتوزی جذب سلولی.



شکل ۳. اشکال عمده سمیت درون تنی نانوذرات. براساس نمودار بدن انسان Micah Ha'ggstro'm و Aillon و همکاران، ۲۰۰۹.



کربنی می‌توانند با عاملدار شدن (اضافه کردن گروه‌های عاملی سازگار) برای رسانش مواد مختلف مولکول‌های زیستی، کاربرد داشته باشند [۱۲۱]. کارایی انتقال آن‌ها به سلول به ماهیت آب‌گریزی آن‌ها بستگی دارد که اجازه‌ی نفوذ بدون آسیب به غشاهای سلولی را داشته باشند. با این وجود گزارش شده است که این حامل‌ها باعث ایجاد آپوپتوز سلولی به علت تولید ROS در میتوکندری هستند [۶۹] و همانند دیگر ترکیبات فولرن، پاسخ سیستم ایمنی را کاهش می‌دهند [۱۲].

جدول ۱. مزایا و معایب کلی انواع مختلف نانوذرات

معایب	مزایا	نانوذره
ویروس‌ها ظرفیت بارگیری دارویی ضعیف	بازدهی بالا	فعال‌سازی پاسخ ایمنی
پایداری ضعیف تجمع کبدی سمیت سلولی	بارگذاری مؤثر داروهای آب‌گریز نفوذ سلولی عالی	میسلی
پلی دیسپرس سمیت سلولی	عاملدار شدن عالی چندمنظوره ی بالا	پلیمری
سمیت سلولی	تسهیل فرار اندوزومی نسل قابل کنترل عامل‌دار کردن آسان	درخت‌سان‌ها
پایداری ضعیف خودتجمعی	افزایش نفوذ سلولی اختصاصی بودن بالا	پپتیدی
کاربرد محدود	ظرفیت بارگیری بالا انحلال خوب	نانوکریستال‌ها
سمیت سلولی زیست تخریب ناپذیر	اندازه و شکل قابل تنظیم	فلزی
حلالیت کم	ظرفیت بارگیری بالا عاملدار شدن آسان زیست سازگاری خوب	سیلیکا
سمیت سلولی سرکوب‌کننده‌های ایمنی واکنش‌پذیری ضعیف	پایدار نفوذ سلولی خوب اندازه و شکل قابل تنظیم	با پایه‌ی کربنی



### ۱.۳. عوامل فیزیکی و شیمیایی که بر کارایی نانوذرات اثر می‌گذارد

نانوذرات دارای نسبت سطح به حجم بالایی هستند که باعث به حداکثر رساندن سطح عملکردی می‌شوند در حالی که پاسخ زیستی (زیستی) به مقدار ترکیبات خارجی در ارگانسیم را به حداقل می‌رسانند. خواص زیستی و تعاملات مواد نانو مقیاس به طور چشمگیری در مقایسه با مواد بالک تغییر می‌کند [۵]. به این ترتیب، در طراحی نانوذره باید برخی از پارامترهای مهم [۶۵] مانند اثر سمیت سلولی، انتقال و رهایش نانوذرات به سلول‌ها [۶، ۱۲۴] یا بافت‌های هدف مورد توجه قرار گیرد [۴، ۲۶] (شکل ۲ و ۳).

با پیشرفت‌های فعلی در طراحی مواد امکان اصلاح یا ساخت ذرات با ویژگی‌های دلخواه وجود دارد؛ در طراحی نانوذرات باید بیشتر به خواص فیزیکی و شیمیایی نانومواد مانند اندازه، شکل، یا بار سطحی و پاسخ زیستی القاء شده‌ی آن‌ها توجه شود. علاوه بر مزایای خاصی که ممکن است یک نانوذره داشته باشد (جدول ۱)، باید در نظر گرفت که با توجه به خواص مطلوب آن‌ها، کاربردها و مسیرهای تجویز به اینکه آیا مواد سمیت سلولی دارد یا خیر، بستگی دارد و این تعیین می‌کند که آن‌ها از طریق راه‌های خوراکی، داخل وریدی، جلدی یا مخاطی تجویز شوند [۳، ۴، ۶، ۲۴، ۲۶].

#### ۱.۳.۱. اندازه

اندازه نانوذرات بر مکانیسم جذب و زمان ماندگاری در ارگانسیم اثر می‌گذارد [۱۰۵، ۱۲۵، ۱۲۶]. مشاهده شده که نانوذرات ۲۰ نانومتری می‌توانند بدون استفاده از مکانیسم‌های اندوسیتوزی به سلول نفوذ کنند [۴]. با این حال، به طور کلی مشخص شده است که نانوذرات با قطر کمتر از ۱۰۰ nm ورود به سلول موفق دارند [۱۲۴]. حتی نانوذرات ۵۰۰ نانومتری می‌توانند با استفاده از نفوذ با واسطه‌ی caveolae به سلول وارد شوند، نانوذرات کوچک‌تر توسط فاگوسیتوز، ماکروپینوسیتوز یا اندوسیتوز به واسطه‌ی کلاترین ورود پیدا می‌کنند [۱۲۴، ۱۲۶]. جذب نانوذرات بزرگ به دلیل شناسایی شدن توسط نوتروفیل‌ها می‌تواند کاهش یابد [۱۰۵]. با این حال، برای سلول‌های غیر فاگوسیت، اندازه کوچک با افزایش سمیت سلولی همبستگی دارد [۸۵]. در مورد نانوذرات طلا و سیلیکا، تشکیل ROS و همچنین سمیت سلولی با کاهش اندازه ذرات افزایش می‌یابد [۱۱۲، ۱۲۰]. نانوذرات با اندازه‌های کوچک‌تر تمایل بیشتری به تجمع و تعامل با اجزای زیستی دارند، در نتیجه سمیت سلولی آن‌ها افزایش می‌یابد [۶۹]. همانطور که در مطالعه‌ای با استفاده از نانوذرات طلا نشان داده شده است، اندازه نانوذرات بر توزیع زیستی آن‌ها تأثیر می‌گذارد. پس از تزریق ذرات با اندازه‌های مختلف در موش‌های صحرایی (رت‌ها)، نانوذرات با قطر ۱۰ نانومتر در بخش عمده‌ی از اندام‌ها قرار گرفتند، در حالی که نانوذراتی با



قطرهای ۵۰ و ۲۵۰ nm فقط در کبد و طحال حضور داشتند [۱۰۷]. ذرات نسبتاً کوچک با قطر در محدوده ۱ تا ۲۰ نانومتر دارای ماندگاری طولانی در گردش خون هستند [۱۰۵]. تحرک نانوذرات در داخل سلول بستگی به اندازه و تعامل آن با مسیر جذب دارد [۶]، مثلاً نانوذرات با قطر ۴۰ nm می‌توانند به هسته سلولی وارد شوند [۸۵]. اثر اندازه بر روی ورود نانوذرات بسته به نوع سلول متفاوت است، و همچنین تحت تأثیر شکل نانوذره قرار می‌گیرد، بین نانوسفرها (نانوکره‌ها) و نانولوله‌ها تفاوت وجود دارد [۱۲۴].

### ۲.۳.۱. شکل

شکل نانوذره یک پارامتری است که می‌تواند به طور قابل توجهی بر زمان ماندگاری و مکانیسم جذب سلولی تأثیر بگذارد [۱۲۷-۱۲۹]. سیستم ایمنی سلولی به شکل ذرات خارجی واکنش نشان می‌دهد [۱۲۵]؛ ماکروفاژها، نانوذرات میله‌ای شکل را سریع‌تر از کروی‌ها فاگوسیتوز می‌کنند، و همچنین سرعت ورود به جهت گیری نانوذره بستگی دارد [۱۲۷]. شکل شبه میله‌ای (نسبت ابعادی<sup>۲۹</sup>) یکی از عواملی است که پاتوژن‌های داخل سلولی برای وارد شدن به سلول‌ها حتی در سلول‌هایی که غیربیگانه‌خوار (غیرفاگوسیت) هستند، استفاده می‌کنند؛ به عنوان مثال، نشان داده شده است که نانوذرات شبه میله‌ای بیشترین جذب در سلول‌های HeLa را دارند، و پس از آن‌ها کروی‌ها، سیلندرها و مکعب‌ها هستند [۱۲۵]. اگر چه فرآیند کلی بیگانه‌خواری (فاگوسیتوزیس) نتیجه کمپلکس ناشی از اثر متقابل بین شکل و اندازه است، اما زمانی که اندازه نانوذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر باشد اثر شکل کمتر مشاهده می‌شود [۱۲۴]. مهندسی شکل نانوذرات می‌تواند آن‌ها را به منظور جلوگیری یا تقویت بیگانه‌خواری (فاگوسیتوزیس) مناسب کند [۱۲۷]. در مقابل، افزایش بیگانه‌خواری باعث ایجاد واکنش ایمنی [۱۱۲] و افزایش جذب سلولی و در نتیجه باعث کاهش فراهمی زیستی نانوذرات با تجمع آن‌ها در سیستم رتیکولواندوتلیال می‌شود.

### ۳.۳.۱. بار سطحی

بار سطحی نانوذرات در سوسپانسیون معمولاً توسط آنالیز پتانسیل زتا ( $\zeta$ ) تعیین می‌شود. هنگامیکه نانوذرات باردار در سوسپانسیون هستند، بار الکتریکی سطحی این نانوذرات، یون‌های مخالف را در اطراف خود جذب می‌کند تا دو لایه الکتریکی را با یک ناحیه داخلی (لایه استرن) که در آن یون‌ها به شدت به سطح نانوذرات متصل شده‌اند، تشکیل می‌دهد. پتانسیل زتا یک پتانسیل الکتریکی است که در سطح برشی هیدرودینامیکی بین یون‌های یک حلال و

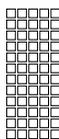
<sup>29</sup> aspect ratio



سطح یک ذره ایجاد می‌شود. پتانسیل زتای بالا به دلیل ایجاد دافعه بالا باعث مقاومت بیشتری در برابر تجمع نانوذرات می‌شود [۱۳۰، ۱۳۱]. بار سطحی نانوذرات نقش مهمی در پیوستن به سلول دارد [۴۰]، به طوریکه نانوذرات دارای بار مثبت میزان ورود بیشتری نسبت به نانوذرات با بار خنثی و یا منفی دارند [۴۳، ۸۵، ۱۲۴، ۱۲۵]. حامل‌های با بار مثبت اغلب برای انتقال ژن به کار می‌روند، زیرا آن‌ها قادر به تشکیل کمپلکس با مولکول DNA با بار منفی هستند [۲۹، ۸۷، ۹۲، ۹۳]. قطبیت بار سطح می‌تواند خاصیت جذب سلولی را ارتقاء دهد، به این ترتیب که سلول‌های فاگوسیت ترجیح می‌دهند با نانوذرات دارای بار منفی تعامل برقرار کنند [۸۵]. علاوه بر جذب سلولی و پایداری نانوذرات، قطبیت بار سطحی روی سمیت اثر می‌گذارد؛ برای نمونه، به طور کلی پلی‌کاتیون‌ها به عنوان ایجادکننده سمیت سلولی و همولیتیک شناخته شده‌اند و می‌توانند سیستم ایمنی ذاتی را فعال کنند [۵۵]، در حالیکه پلی‌آنیون‌ها می‌توانند فعالیت ضد انعقادی و آزادسازی سیتوکین را تحریک کنند [۳۹]. به طور کلی نانوذرات با بار مثبت در مقایسه با نانوذرات با بار منفی یا خنثی، بیشتر باعث ایجاد التهاب می‌شوند [۲۴]. نانوذرات با بار کاتیونی با اختلال در غشاء پلاسمایی باعث ایجاد سمیت در سلول‌های غیر فاگوسیت می‌شوند، در حالیکه نانوذرات آنیونی در سلول‌های فاگوسیت با ایجاد آپوپتوز، باعث سمیت می‌شوند [۸۵]. هنگامی که نانوذرات به یک موجود زنده وارد می‌شوند، به راحتی با پروتئین‌های سرم و چربی‌ها پیوند برقرار می‌کنند و یک کرونای خارجی تشکیل می‌دهند [۴۰، ۴۳، ۱۳۲، ۱۳۳]. پروتئین کرونا، با تأثیر بر روی مدت زمان گردش، سیگنالینگ، سینتیک، حمل و نقل و ایجاد پاسخ ایمنی می‌تواند کارایی رسانش مواد را تحت تأثیر قرار دهد [۱۳۳] (شکل ۳). شکل‌گیری کرونا می‌تواند بر اندازه و شکل نانوذرات تأثیر بگذارد و در مورد نانوذرات دارای بارهای قوی پروتئین‌ها می‌تواند داناتوره شوند، و توده‌ای شدن نانوذرات افزایش یابد. ماهیت پروتئین‌های تشکیل دهنده کرونا بستگی به ترکیب نانوذرات و بار سطحی دارد، به این ترتیب، نانوذرات با بار کاتیونی، پروتئین‌هایی با نقطه ایزوالکتریکی  $> 5/5$ ، مانند آلومین را جذب، در حالیکه نانوذرات آنیونی جذب پروتئین‌هایی با نقطه ایزوالکتریکی  $< 5/5$ ، مانند ایمونوگلوبولین G را تقویت می‌کنند [۱۳۳]. تعامل با پروتئین سرم می‌تواند به طور کامل باعث تغییر پتانسیل زتای نانوذرات [۱۳۴]، تغییر مقادیر نظری پیش بینی شده در محلول‌های عاری از پروتئین و تغییر یا سرکوب عملکرد مورد انتظار نانوذرات را شود [۱۳۵].

#### ۱.۳.۴. لیگاندها

خصوصیات سطحی نانوذرات در تعیین تعامل نانوذره - سلول، به عنوان یک اصل شناخته می‌شود، از این رو، پیوند لیگاندهای مختلف شیمیایی یا زیستی به سطوح نانوذره مورد بررسی



قرار می‌گیرد. پگیله کردن (اصلاح سطح با PEG) روش عمده‌ای است که برای کاهش سمیت استفاده می‌شود [۶، ۲۶، ۳۵، ۳۸، ۳۹، ۱۳۶-۱۳۸]. پگیله کردن با ایجاد ممانعت فضایی (اثر فضایی) باعث افزایش پایداری حامل کلوئیدی در درون تنی می‌شود، که مانعی برای تجمع [۲۴، ۱۰۵] و تشکیل پروتئین کرونا می‌شود [۴۳]. با این وجود، پگیله کردن جذب نانوذرات را کاهش [۳۸، ۱۲۴، ۱۳۹، ۱۴۰] و زمان گردش آن را افزایش می‌دهد [۴]. در تلاش در تقلید از ذرات ویروسی، استئاریل کردن نانوذرات پپتیدی به طور چشمگیری باعث افزایش کارایی ترانسفکشن سلولی برای ژن رسانی [۹۷، ۱۴۱، ۱۴۲]، البته با کمی افزایش سمیت سلولی شد [۱۴۳]. مولکول‌های متصل به سطح نانوذره می‌توانند به عنوان یک توالی هدف‌یاب و راهنما عمل کنند و توزیع زیستی نانوذره را تغییر دهند. به عنوان مثال، مشخص شده است که گیرنده‌های سیگما در بسیاری از سرطان‌های انسانی بیش از حد بیان می‌شوند و بنزآمیدها برای این گیرنده‌های سیگما دارای میل ترکیبی بالایی هستند [۳۵]. از این رو، اصلاح سطح نانوذره با افزودن بنزآمید (به عنوان مثال آنزیمید<sup>۳۰</sup>)، هدف‌گیری سلول‌های سرطانی را امکان‌پذیر می‌سازد [۳۵، ۱۴۴، ۱۴۵]. روش دیگر، هدف‌مندی با واسطه‌ی گیرنده فولات است که به طور گسترده در هدف قرار دادن سلول‌های تومور با نانوذرات استفاده می‌شود [۳۴، ۵۷، ۸۳، ۱۱۸، ۱۴۶-۱۴۹]. گیرنده فولات در بسیاری از انواع سرطان‌ها (پستان، تخمدان، اندومتری، کلیه، ریه، سر و گردن، مغز و میلوئید مغز استخوان) بیش از حد بیان و بعد از اتصال لیگاند به داخل سلول‌ها وارد می‌شود [۳۴]. یکی دیگر از راهبردهای رایج اصلاح نانوذرات، اتصال دادن توالی‌های پپتیدی است که می‌تواند به بهبود خواص انتقال و جذب مانند خاصیت مخاط چسبی معده [۱۵۰، ۱۵۱] و اختصاصیت خون-رگ کمک کند [۱۵۲]. برای مثال، LMWP [۹۰]، پپتید TAT [۲۶، ۱۵۳] و پپتید هدفمند نئوروتنسنین [۱۴۰] به طور موفقیت‌آمیز برای عامل‌دار کردن نانوذره به کار گرفته شده‌اند تا بتوانند مواد مورد نظر را به مغز برسانند، در حالی که توالی RGD می‌تواند برای هدف‌گیری اختصاصی آنژیوژنز [۵۰، ۱۵۴] استفاده شود. لاکتوفیرین [۱۵۵]، لکتین‌ها [۱۵۶، ۱۵۷] یا ترنسفرین [۳۰، ۱۵۸، ۱۵۹] نیز برای رسانش نانوذرات به مغز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مشخص شده که نانوذرات مشتق شده یا مبتنی بر آرژنین جذب سلولی را بدون افزایش سمیت سلولی، افزایش می‌دهند [۹۵، ۱۳۷، ۱۴۱، ۱۶۰، ۱۶۱]، در حالی که افزودن اسیدآمین‌های هیستیدینی به نانوذره موجب افزایش رهایش داخل سلولی مواد به وسیله‌ی اثر اسفنجی پروتون می‌شود [۵۸، ۷۰، ۱۶۲]. مشخص شده که عامل‌دار کردن نانوذرات با پپتیدهای

<sup>30</sup> anisamide



تومور<sup>۳۱</sup> این امکان را به وجود آورده است که نانوذرات به طور خاص به برخی از انواع تومورها برساند [۱۳۶، ۱۶۳]. رسانش اختصاصی نانوذرات زمانی مهم است که آن‌ها داروهای شیمی درمانی را برای درمان، برای مثال به سلول‌های سرطانی انتقال می‌دهند. اولین مولکول‌هایی که به طور خاص آنتی‌ژن‌های تومور را شناسایی می‌کردند، آنتی‌بادی‌های منوکلونال بودند [۸۳]. آنتی‌بادی‌ها قادرند به طور اختصاصی مولکول‌های هدف (آنتی‌ژن‌ها) را با چندین تعامل ضعیف بین سطوح سه بعدی مکمل تشخیص دهند [۱۳۵]. با این حال، علی‌رغم اختصاصیت بالای آن‌ها، اتصال مستقیم آنتی‌بادی‌ها به داروها موجب پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان نشد [۴۶]. زیرا ویژگی‌های تشخیصی آن‌ها پس از بارگیری دارو کاهش می‌یابد. با این حال، اصلاح با آنتی‌بادی را می‌توان برای لیپوزوم‌ها [۳۰، ۷۰، ۱۵۵، ۱۶۴]، پپتیدهای کاتیونی [۱۶۵، ۱۶۶]، نانوذرات پلیمری [۱۶۷، ۱۶۸]، نانوذرات مغناطیسی [۱۶۹] یا مزوپوروس‌های سیلیکا استفاده کرد [۱۱۳، ۱۷۰]. علی‌رغم تجویز آنتی‌بادی در برون تنی، کاربرد درون تنی آن به دلیل هزینه بالا، عمر محدود، پتانسیل ایمنی‌زایی و باقی ماندن در سیستم رتیکولاندوتلیال، محدود شده است [۳۴، ۱۰۸].

جدول ۲. مزایا و معایب کلی اصلاح سطحی نانوذرات

عامل	مزایا	معایب
PEG	کاهش سمیت سلولی	افزایش مدت زمان گردش کاهش جذب سلولی
پپتیدهای نفوذکننده به سلول	افزایش جذب سلولی	سمیت سلولی
فولات	برچسب تومور	محدودیت کاربرد
آنزیمید	برچسب تومور	محدودیت کاربرد
پپتیدهای تومور	برچسب تومور	کارایی ترانسفکشن کم
آرژنین	افزایش جذب سلولی	-
هیستیدین	افزایش فرار اندوزومی	-
استاریل (گروه)	افزایش ترانسفکشن	-

<sup>31</sup> tumor-homing peptides



زیست تخریب ناپذیر	کاهش سمیت سلولی	پوسته طلا
افزایش پاسخ ایمنی	افزایش اختصاصیت	آنتی‌بادی‌ها

#### ۴.۱. نتیجه

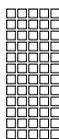
نانو فناوری روشی برای بهبود ژن / دارو رسانی است که چندین دهه در زمینه تحقیقاتی پویا و امیدوارکننده عمل کرده است. یکی از کاربردهای اصلی نانوذرات انتقال بدون افزایش سمیت مواد منتقل شده است (شکل ۳). نانوذرات مختلف که در این فصل توضیح داده شده‌اند، بسته به کاربرد و مسیر تجویز، مزایا و معایبی دارند (جدول ۱). از آنجا که نانوذرات حداکثر سطح را در واحد جرم نشان می‌دهند، با عاملدار کردن سطح نانوذرات می‌توان ظرفیت انتقال آن‌ها را بهبود داد (جدول ۲). نانوذراتی که سیستمیک تجویز می‌شوند به علت افزایش نفوذپذیری و اثر ماندگاری، تمایل به تجمع در تومورها را دارند [۲۸، ۱۷۱]. با این وجود، نانوذرات نیز تمایل به تجمع در سیستم رتیکولواندوتلیال را دارند. به منظور کاهش عوارض جانبی یک درمان سیستمیک [۸۳]، طراحی نانوحامل‌های داروی شیمی درمانی باید به رهایش خاص دارو به سلول / اندام هدف متمرکز شود. یکی از زمینه‌های امیدبخش تحقیق در نانوذرات براساس اثر هم افزایی آن‌ها با داروهای دارای سمیت سلولی در درمان سرطان است [۱۷۲]. مطالعات انجام شده بر روی نانوذرات ترکیب شده با مولکول‌های سیگنالینگ مانند بنزامیدها، فولات و یا توالی‌های تومور، پتانسیل بهبود عملکردهای هدفمند رسانی را نشان می‌دهند.

#### منابع:

1. G. M. J. S. Whitesides, "Nanoscience, nanotechnology, and chemistry," vol. 1, pp. 172-179, 2005.
2. C. -S. Lee, W. Park, S. -j. Park, and K. J. B. Na, "Endolysosomal environment-responsive photodynamic nanocarrier to enhance cytosolic drug delivery via photosensitizer-mediated membrane disruption," vol. 34, pp. 9227-9236, 2013.
3. D. J. Glover, H. J. Lipps, and D. A. J. N. R. G. Jans, "Towards safe, non-viral therapeutic gene expression in humans," vol. 6, p. 299, 2005.
4. W. H. De Jong and P. J. J. I. j. o. n. Borm, "Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards," vol. 3, p. 133, 2008.
5. J. J. I. j. o. p. Kipp, "The role of solid nanoparticle technology in the parenteral delivery of poorly water-soluble drugs," vol. 284, pp. 109-122, 2004.
6. L. Y. Chou, K. Ming, and W. C. J. C. S. R. Chan, "Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles," vol. 40, pp. 233-245, 2011.
7. I. Yildiz, S. Shukla, and N. F. J. C. o. i. b. Steinmetz, "Applications of viral nanoparticles in medicine," vol. 22, pp. 901-908, 2011.
8. J. K. Pokorski and N. F. J. M. p. Steinmetz, "The art of engineering viral nanoparti-



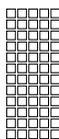
- cles," vol. 8, pp. 29-43, 2010.
9. Z. Wu, K. Chen, I. Yildiz, A. Dirksen, R. Fischer, P. E. Dawson, et al., "Development of viral nanoparticles for efficient intracellular delivery," vol. 4, pp. 3567-3576, 2012.
  10. I. Yacoby, H. Bar, I. J. A. a. Benhar, and chemotherapy, "Targeted drug-carrying bacteriophages as antibacterial nanomedicines," vol. 51, pp. 2156-2163, 2007.
  11. M. L. Flenniken, L. O. Liepold, B. E. Crowley, D. A. Willits, M. J. Young, and T. J. C. C. Douglas, "Selective attachment and release of a chemotherapeutic agent from the interior of a protein cage architecture," pp. 447-449, 2005.
  12. D. M. Smith, J. K. Simon, and J. R. J. N. R. I. Baker Jr, "Applications of nanotechnology for immunology," vol. 13, p. 592, 2013.
  13. J. Sun, C. DuFort, M. -C. Daniel, A. Murali, C. Chen, K. Gopinath, et al. , "Core-controlled polymorphism in virus-like particles," vol. 104, pp. 1354-1359, 2007.
  14. M. Manchester and P. J. A. d. d. r. Singh, "Virus-based nanoparticles (VNPs) : platform technologies for diagnostic imaging," vol. 58, pp. 1505-1522, 2006.
  15. Y. Ren, S. M. Wong, and L. -Y. J. B. c. Lim, "Folic acid-conjugated protein cages of a plant virus: a novel delivery platform for doxorubicin," vol. 18, pp. 836-843, 2007.
  16. A. Izembar, E. Aguado, O. Gauthier, D. Aubert, P. Moullier, and N. J. H. g. t. Ferry, "In vivo retrovirus-mediated gene transfer to the liver of dogs results in transient expression and induction of a cytotoxic immune response," vol. 10, pp. 2917-2925, 1999.
  17. A. D. Sezer, Recent advances in novel drug carrier systems: InTech, 2012.
  18. C. Kaeppel, S. G. Beattie, R. Fronza, R. Van Logtenstein, F. Salmon, S. Schmidt, et al. , "A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy," vol. 19, p. 889, 2013.
  19. T. Azzam and A. J. J. C. d. d. Domb, "Current developments in gene transfection agents," vol. 1, pp. 165-193, 2004.
  20. H. Lv, S. Zhang, B. Wang, S. Cui, and J. J. J. o. C. R. Yan, "Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery," vol. 114, pp. 100-109, 2006.
  21. T. -H. Kim, H. -L. Jiang, D. Jere, I. -K. Park, M. -H. Cho, J. -W. Nah, et al. , "Chemical modification of chitosan as a gene carrier in vitro and in vivo," vol. 32, pp. 726-753, 2007.
  22. E. V. van Gaal, R. van Eijk, R. S. Oosting, R. J. Kok, W. E. Hennink, D. J. Crommelin, et al. , "How to screen non-viral gene delivery systems in vitro?," vol. 154, pp. 218-232, 2011.
  23. C. Wischke and S. P. J. I. J. o. p. Schwendeman, "Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles," vol. 364, pp. 298-327, 2008.
  24. S. Naahidi, M. Jafari, F. Edalat, K. Raymond, A. Khademhosseini, and P. J. J. o. c. r. Chen, "Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery," vol. 166, pp. 182-194, 2013.
  25. M. Rawat, D. Singh, S. Saraf, S. J. B. Saraf, and P. Bulletin, "Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs," vol. 29, pp. 1790-1798, 2006.
  26. T. Kanazawa, F. Akiyama, S. Kakizaki, Y. Takashima, and Y. J. B. Seta, "Delivery of siRNA to the brain using a combination of nose-to-brain delivery and cell-penetrating peptide-modified nano-micelles," vol. 34, pp. 9220-9226, 2013.
  27. J. Li, J. Li, S. Xu, D. Zhang, D. J. C. Liu, and S. B. Biointerfaces, "Hydrophobic oligopeptide-based star-block copolymers as unimolecular nanocarriers for poorly water-soluble drugs," vol. 110, pp. 183-190, 2013.
  28. A. D. J. J. o. d. d. Miller, "Lipid-based nanoparticles in cancer diagnosis and therapy,"



- vol. 2013, 2013.
29. M. C. Morris, S. Deshayes, F. Heitz, and G. J. B. o. t. C. Divita, "Cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics," vol. 100, pp. 201-217, 2008.
  30. V. P. J. N. r. D. d. Torchilin, "Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers," vol. 4, p. 145, 2005.
  31. H. Yang, H. Mao, Z. Wan, A. Zhu, M. Guo, Y. Li, et al. , "Micelles assembled with cyanine dyes for theranostic near-infrared fluorescent cancer imaging and photothermal therapy," vol. 34, pp. 9124-9133, 2013.
  32. T. Nakanishi, S. Fukushima, K. Okamoto, M. Suzuki, Y. Matsumura, M. Yokoyama, et al. , "Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin," vol. 74, pp. 295-302, 2001.
  33. M. Baba, Y. Matsumoto, A. Kashio, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, et al. , "Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs," vol. 157, pp. 112-117, 2012.
  34. J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, et al. , "Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer," vol. 65, pp. 5317-5324, 2005.
  35. R. Banerjee, P. Tyagi, S. Li, and L. J. I. j. o. c. Huang, "Anisamide-targeted stealth liposomes: A potent carrier for targeting doxorubicin to human prostate cancer cells," vol. 112, pp. 693-700, 2004.
  36. P. L. Felgner, T. R. Gadek, M. Holm, R. Roman, H. W. Chan, M. Wenz, et al. , "Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure," vol. 84, pp. 7413-7417, 1987.
  37. P. Hawley-Nelson, V. Ciccarone, and M. L. J. C. p. i. m. b. Moore, "Transfection of cultured eukaryotic cells using cationic lipid reagents," vol. 81, pp. 9. 4. 1-9. 4. 17, 2008.
  38. X. Guo and L. J. A. o. c. r. Huang, "Recent advances in nonviral vectors for gene delivery," vol. 45, pp. 971-979, 2011.
  39. R. J. N. r. D. d. Duncan, "The dawning era of polymer therapeutics," vol. 2, p. 347, 2003.
  40. A. E. Nel, L. Mädler, D. Velegol, T. Xia, E. M. Hoek, P. Somasundaran, et al. , "Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface," vol. 8, p. 543, 2009.
  41. C. Chen, D. Han, C. Cai, and X. J. J. o. C. R. Tang, "An overview of liposome lyophilization and its future potential," vol. 142, pp. 299-311, 2010.
  42. S. Wissing, O. Kayser, and R. J. A. d. d. r. Müller, "Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery," vol. 56, pp. 1257-1272, 2004.
  43. D. Liu, E. Mäkilä, H. Zhang, B. Herranz, M. Kaasalainen, P. Kinnari, et al. , "Nanostructured Porous Silicon-Solid Lipid Nanocomposite: Towards Enhanced Cytocompatibility and Stability, Reduced Cellular Association, and Prolonged Drug Release," vol. 23, pp. 1893-1902, 2013.
  44. K. Numata, J. Hamasaki, B. Subramanian, and D. L. J. J. o. c. r. Kaplan, "Gene delivery mediated by recombinant silk proteins containing cationic and cell binding motifs," vol. 146, pp. 136-143, 2010.
  45. K. Numata and D. L. J. B. Kaplan, "Silk-based gene carriers with cell membrane destabilizing peptides," vol. 11, pp. 3189-3195, 2010.
  46. K. Cho, X. Wang, S. Nie, and D. M. J. C. c. r. Shin, "Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer," vol. 14, pp. 1310-1316, 2008.
  47. K. J. P. j. Kono, "Dendrimer-based bionanomaterials produced by surface modifica-



- tion, assembly and hybrid formation," vol. 44, p. 531, 2012.
48. J. Chung, M. Yokoyama, T. Aoyagi, Y. Sakurai, and T. J. J. o. C. R. Okano, "Effect of molecular architecture of hydrophobically modified poly (N-isopropylacrylamide) on the formation of thermoresponsive core-shell micellar drug carriers," vol. 53, pp. 119-130, 1998.
  49. J. Chung, M. Yokoyama, M. Yamato, T. Aoyagi, Y. Sakurai, and T. J. J. o. C. R. Okano, "Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly (N-isopropylacrylamide) and poly (butylmethacrylate) ," vol. 62, pp. 115-127, 1999.
  50. K. Numata and D. L. J. A. d. d. r. Kaplan, "Silk-based delivery systems of bioactive molecules," vol. 62, pp. 1497-1508, 2010.
  51. C. Buzea, I. I. Pacheco, and K. J. B. Robbie, "Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity," vol. 2, pp. MR17-MR71, 2007.
  52. A. Mahapatro and D. K. J. J. o. n. Singh, "Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines," vol. 9, p. 55, 2011.
  53. Y. Fu and W. J. J. E. o. o. d. d. Kao, "Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems," vol. 7, pp. 429-444, 2010.
  54. C. K. Chan, D. A. J. I. Jans, and c. biology, "Using nuclear targeting signals to enhance non-viral gene transfer," vol. 80, pp. 119-130, 2002.
  55. R. Duncan and L. J. A. d. d. r. Izzo, "Dendrimer biocompatibility and toxicity," vol. 57, pp. 2215-2237, 2005.
  56. R. Riva, H. Ragelle, A. des Rieux, N. Duhem, C. Jérôme, and V. Prémat, "Chitosan and chitosan derivatives in drug delivery and tissue engineering," in Chitosan for biomaterials II, ed: Springer, 2011, pp. 19-44.
  57. Z. Liu, Z. Zhang, C. Zhou, and Y. J. P. i. P. S. Jiao, "Hydrophobic modifications of cationic polymers for gene delivery," vol. 35, pp. 1144-1162, 2010.
  58. V. Gaspar, J. Marques, F. Sousa, R. Louro, J. Queiroz, and I. J. N. Correia, "Biofunctionalized nanoparticles with pH-responsive and cell penetrating blocks for gene delivery," vol. 24, p. 275101, 2013.
  59. T. Kean, S. Roth, and M. J. J. o. C. R. Thanou, "Trimethylated chitosans as non-viral gene delivery vectors: cytotoxicity and transfection efficiency," vol. 103, pp. 643-653, 2005.
  60. L. Liu, Y. Bai, C. Song, D. Zhu, L. Song, H. Zhang, et al. , "The impact of arginine-modified chitosan-DNA nanoparticles on the function of macrophages," vol. 12, pp. 1637-1644, 2010.
  61. R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, and R. J. A. P. Khar, "Cyclodextrins in drug delivery: an updated review," vol. 6, pp. E329-E357, 2005.
  62. A. Vyas, S. Saraf, S. J. J. o. I. P. Saraf, and M. Chemistry, "Cyclodextrin based novel drug delivery systems," vol. 62, pp. 23-42, 2008.
  63. T. Loftsson and M. E. J. J. o. p. s. Brewster, "Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization," vol. 85, pp. 1017-1025, 1996.
  64. J. -U. A. Junghanns and R. H. J. I. j. o. n. Müller, "Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications," vol. 3, p. 295, 2008.
  65. S. K. Sahoo, F. Dilnawaz, and S. J. D. d. t. Krishnakumar, "Nanotechnology in ocular drug delivery," vol. 13, pp. 144-151, 2008.
  66. S. Srinivasachari, K. M. Fichter, and T. M. J. J. o. t. A. C. S. Reineke, "Polycationic  $\beta$ -cyclodextrin "click clusters": monodisperse and versatile scaffolds for nucleic acid



- delivery," vol. 130, pp. 4618-4627, 2008.
67. H. Liu, Y. Chen, D. Zhu, Z. Shen, S. -E. J. R. Stiriba, and F. Polymers, "Hyperbranched polyethylenimines as versatile precursors for the preparation of different type of unimolecular micelles," vol. 67, pp. 383-395, 2007.
  68. T. Kang, R. J. Amir, A. Khan, K. Ohshimizu, J. N. Hunt, K. Sivanandan, et al. , "Facile access to internally functionalized dendrimers through efficient and orthogonal click reactions," vol. 46, pp. 1556-1558, 2010.
  69. K. L. Aillon, Y. Xie, N. El-Gendy, C. J. Berkland, and M. L. J. A. d. d. r. Forrest, "Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity," vol. 61, pp. 457-466, 2009.
  70. C. -X. He, Y. Tabata, and J. -Q. J. I. j. o. p. Gao, "Non-viral gene delivery carrier and its three-dimensional transfection system," vol. 386, pp. 232-242, 2010.
  71. K. Esumi, H. Houdatsu, and T. J. L. Yoshimura, "Antioxidant action by gold- Pamam dendrimer nanocomposites," vol. 20, pp. 2536-2538, 2004.
  72. M. Morgan, M. Carnahan, S. Finkelstein, and C. J. C. C. Prata, "L. 20 Degoricija, SJ Lee and MW Grinstaff," pp. 4309-4311, 2005.
  73. M. A. Mintzer and M. W. J. C. S. R. Grinstaff, "Biomedical applications of dendrimers: a tutorial," vol. 40, pp. 173-190, 2011.
  74. Y. -q. J. S. M. Ma, "Insights into the endosomal escape mechanism via investigation of dendrimer-membrane interactions," vol. 8, pp. 6378-6384, 2012.
  75. T. -i. Kim, H. J. Seo, J. S. Choi, H. -S. Jang, J. -u. Baek, K. Kim, et al. , "PAMAM-PEG-PAMAM: novel triblock copolymer as a biocompatible and efficient gene delivery carrier," vol. 5, pp. 2487-2492, 2004.
  76. M. A. Dobrovolskaia, A. K. Patri, J. Simak, J. B. Hall, J. Semberova, S. H. De Paoli Lacerda, et al. , "Nanoparticle size and surface charge determine effects of PAMAM dendrimers on human platelets in vitro," vol. 9, pp. 382-393, 2011.
  77. L. Albertazzi, F. M. Mickler, G. M. Pavan, F. Salomone, G. Bardi, M. Panniello, et al. , "Enhanced bioactivity of internally functionalized cationic dendrimers with PEG cores," vol. 13, pp. 4089-4097, 2012.
  78. Y. Choi, T. Thomas, A. Kotlyar, M. T. Islam, J. R. J. C. Baker Jr, and biology, "Synthesis and functional evaluation of DNA-assembled polyamidoamine dendrimer clusters for cancer cell-specific targeting," vol. 12, pp. 35-43, 2005.
  79. Y. -Q. Wang, J. Su, F. Wu, P. Lu, L. -F. Yuan, W. -E. Yuan, et al. , "Biscarbamate cross-linked polyethylenimine derivative with low molecular weight, low cytotoxicity, and high efficiency for gene delivery," vol. 7, p. 693, 2012.
  80. A. Swami, R. Goyal, S. K. Tripathi, N. Singh, N. Katiyar, A. K. Mishra, et al. , "Effect of homobifunctional crosslinkers on nucleic acids delivery ability of PEI nanoparticles," vol. 374, pp. 125-138, 2009.
  81. F. Meyer, V. Ball, P. Schaaf, J. C. Voegel, and J. J. B. e. B. A. -B. Ogier, "Polyplex-embedding in polyelectrolyte multilayers for gene delivery," vol. 1758, pp. 419-422, 2006.
  82. J. Ziebarth and Y. J. B. j. Wang, "Molecular dynamics simulations of DNA-polycation complex formation," vol. 97, pp. 1971-1983, 2009.
  83. L. Brannon-Peppas and J. O. J. A. d. d. r. Blanchette, "Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy," vol. 64, pp. 206-212, 2012.
  84. O. Veisoh, F. M. Kievit, V. Liu, C. Fang, Z. R. Stephen, R. G. Ellenbogen, et al. , "In vivo safety evaluation of polyarginine coated magnetic nanovectors," vol. 10, pp. 4099-4106, 2013.
  85. E. J. I. j. o. n. Fröhlich, "The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity



- of medical nanoparticles," vol. 7, p. 5577, 2012.
86. N. D. Sonawane, F. C. Szoka, and A. J. J. o. B. C. Verkman, "Chloride accumulation and swelling in endosomes enhances DNA transfer by polyamine-DNA polyplexes," vol. 278, pp. 44826-44831, 2003.
  87. L. Crombez, M. C. Morris, S. Deshayes, F. Heitz, and G. J. C. p. d. Divita, "Peptide-based nanoparticle for ex vivo and in vivo dug delivery," vol. 14, pp. 3656-3665, 2008.
  88. Y. Su, T. Doherty, A. J. Waring, P. Ruchala, and M. J. B. Hong, "Roles of arginine and lysine residues in the translocation of a cell-penetrating peptide from 13C, 31P, and 19F solid-state NMR," vol. 48, pp. 4587-4595, 2009.
  89. P. E. Thorén, D. Persson, P. Isakson, M. Goksör, A. Önfelt, B. J. B. Nordén, et al. , "Uptake of analogs of penetratin, Tat (48-60) and oligoarginine in live cells," vol. 307, pp. 100-107, 2003.
  90. H. Xia, X. Gao, G. Gu, Z. Liu, N. Zeng, Q. Hu, et al. , "Low molecular weight protamine-functionalized nanoparticles for drug delivery to the brain after intranasal administration," vol. 32, pp. 9888-9898, 2011.
  91. D. Lochmann, V. Vogel, J. Weyermann, N. Dinauer, H. Von Briesen, J. Kreuter, et al. , "Physicochemical characterization of protamine-phosphorothioate nanoparticles," vol. 21, pp. 625-641, 2004.
  92. S. Deshayes, M. Morris, F. Heitz, and G. J. A. d. d. r. Divita, "Delivery of proteins and nucleic acids using a non-covalent peptide-based strategy," vol. 60, pp. 537-547, 2008.
  93. E. Gros, S. Deshayes, M. C. Morris, G. Aldrian-Herrada, J. Depollier, F. Heitz, et al. , "A non-covalent peptide-based strategy for protein and peptide nucleic acid transduction," vol. 1758, pp. 384-393, 2006.
  94. N. A. Alhakamy and C. J. J. M. p. Berkland, "Polyarginine molecular weight determines transfection efficiency of calcium condensed complexes," vol. 10, pp. 1940-1948, 2013.
  95. M. Furuhashi, H. Kawakami, K. Toma, Y. Hattori, and Y. J. I. j. o. p. Maitani, "Design, synthesis and gene delivery efficiency of novel oligo-arginine-linked PEG-lipids: effect of oligo-arginine length," vol. 316, pp. 109-116, 2006.
  96. I. Nakase, T. Takeuchi, G. Tanaka, and S. J. A. d. d. r. Futaki, "Methodological and cellular aspects that govern the internalization mechanisms of arginine-rich cell-penetrating peptides," vol. 60, pp. 598-607, 2008.
  97. K. Kogure, H. Akita, Y. Yamada, and H. J. A. d. d. r. Harashima, "Multifunctional envelope-type nano device (MEND) as a non-viral gene delivery system," vol. 60, pp. 559-571, 2008.
  98. D. J. Mitchell, L. Steinman, D. Kim, C. Fathman, and J. J. T. J. o. P. R. Rothbard, "Polyarginine enters cells more efficiently than other polycationic homopolymers," vol. 56, pp. 318-325, 2000.
  99. A. Mann, G. Thakur, V. Shukla, A. K. Singh, R. Khanduri, R. Naik, et al. , "Differences in DNA condensation and release by lysine and arginine homopeptides govern their DNA delivery efficiencies," vol. 8, pp. 1729-1741, 2011.
  100. T. G. Park, J. H. Jeong, and S. W. J. A. d. d. r. Kim, "Current status of polymeric gene delivery systems," vol. 58, pp. 467-486, 2006.
  101. D. V. Schaffer and D. A. J. J. o. B. C. Lauffenburger, "Optimization of cell surface binding enhances efficiency and specificity of molecular conjugate gene delivery," vol. 273, pp. 28004-28009, 1998.
  102. R. Cartier and R. J. G. t. Reszka, "Utilization of synthetic peptides containing nuclear



- localization signals for nonviral gene transfer systems," vol. 9, p. 157, 2002.
103. N. Bolender, A. Sickmann, R. Wagner, C. Meisinger, and N. J. E. r Pfanner, "Multiple pathways for sorting mitochondrial precursor proteins," vol. 9, pp. 42-49, 2008.
  104. N. R. Lee, C. J. Bowerman, and B. L. J. B. Nilsson, "Effects of varied sequence pattern on the self-assembly of amphipathic peptides," vol. 14, pp. 3267-3277, 2013.
  105. A. H. Faraji, P. J. B. Wipf, and m. chemistry, "Nanoparticles in cellular drug delivery," vol. 17, pp. 2950-2962, 2009.
  106. L. Gao, G. Liu, J. Ma, X. Wang, L. Zhou, X. Li, et al. , "Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs," vol. 30, pp. 307-324, 2013.
  107. B. S. Zolnik and N. J. A. d. d. r. Sadrieh, "Regulatory perspective on the importance of ADME assessment of nanoscale material containing drugs," vol. 61, pp. 422-427, 2009.
  108. R. Weissleder, K. Kelly, E. Y. Sun, T. Shtatland, and L. J. N. b. Josephson, "Cell-specific targeting of nanoparticles by multivalent attachment of small molecules," vol. 23, p. 1418, 2005.
  109. S. A. Durazo and U. B. J. M. Kompella, "Functionalized nanosystems for targeted mitochondrial delivery," vol. 12, pp. 190-201, 2012.
  110. T. A. Erickson and J. W. J. M. m. n. Tunnell, "Gold nanoshells in biomedical applications," vol. 3, pp. 1-44, 2009.
  111. W. X. Mai and H. J. I. B. Meng, "Mesoporous silica nanoparticles: a multifunctional nano therapeutic system," vol. 5, pp. 19-28, 2013.
  112. A. E. Gregory, D. Williamson, R. J. F. i. c. Titball, and i. microbiology, "Vaccine delivery using nanoparticles," vol. 3, p. 13, 2013.
  113. C. -P. Tsai, C. -Y. Chen, Y. Hung, F. -H. Chang, and C. -Y. J. J. o. M. C. Mou, "Monoclonal antibody-functionalized mesoporous silica nanoparticles (MSN) for selective targeting breast cancer cells," vol. 19, pp. 5737-5743, 2009.
  114. J. Zheng, X. Tian, Y. Sun, D. Lu, and W. J. I. j. o. p. Yang, "pH-sensitive poly (glutamic acid) grafted mesoporous silica nanoparticles for drug delivery," vol. 450, pp. 296-303, 2013.
  115. L. Zhang, F. Gu, J. Chan, A. Wang, R. Langer, O. J. C. p. Farokhzad, et al. , "Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments," vol. 83, pp. 761-769, 2008.
  116. H. Zhang, M. -A. Shahbazi, E. M. Mäkilä, T. H. da Silva, R. L. Reis, J. J. Salonen, et al. , "Diatom silica microparticles for sustained release and permeation enhancement following oral delivery of prednisone and mesalamine," vol. 34, pp. 9210-9219, 2013.
  117. I. -T. Teng, Y. -J. Chang, L. -S. Wang, H. -Y. Lu, L. -C. Wu, C. -M. Yang, et al. , "Phospholipid-functionalized mesoporous silica nanocarriers for selective photodynamic therapy of cancer," vol. 34, pp. 7462-7470, 2013.
  118. M. Xie, H. Shi, Z. Li, H. Shen, K. Ma, B. Li, et al. , "A multifunctional mesoporous silica nanocomposite for targeted delivery, controlled release of doxorubicin and bioimaging," vol. 110, pp. 138-147, 2013.
  119. M. Xie, H. Shi, K. Ma, H. Shen, B. Li, S. Shen, et al. , "Hybrid nanoparticles for drug delivery and bioimaging: mesoporous silica nanoparticles functionalized with carboxyl groups and a near-infrared fluorescent dye," vol. 395, pp. 306-314, 2013.
  120. Y. -H. Park, H. C. Bae, Y. Jang, S. H. Jeong, H. N. Lee, W. -I. Ryu, et al. , "Effect of the size and surface charge of silica nanoparticles on cutaneous toxicity," vol. 9, pp. 67-74,



- 2013.
121. W. Cheung, F. Pontoriero, O. Taratula, A. M. Chen, and H. J. A. d. d. r. He, "DNA and carbon nanotubes as medicine," vol. 62, pp. 633-649, 2010.
  122. L. Lacerda, A. Bianco, M. Prato, and K. J. A. d. d. r. Kostarelos, "Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology," vol. 58, pp. 1460-1470, 2006.
  123. C. Klumpp, K. Kostarelos, M. Prato, and A. J. B. e. B. A. -B. Bianco, "Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics," vol. 1758, pp. 404-412, 2006.
  124. J. Rauch, W. Kolch, S. Laurent, and M. J. C. r. Mahmoudi, "Big signals from small particles: regulation of cell signaling pathways by nanoparticles," vol. 113, pp. 3391-3406, 2013.
  125. S. E. Gratton, P. A. Ropp, P. D. Pohlhaus, J. C. Luft, V. J. Madden, M. E. Napier, et al. , "The effect of particle design on cellular internalization pathways," vol. 105, pp. 11613-11618, 2008.
  126. J. Rejman, V. Oberle, I. S. Zuhorn, and D. J. B. J. Hoekstra, "Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin-and caveolae-mediated endocytosis," vol. 377, pp. 159-169, 2004.
  127. J. A. Champion and S. J. P. o. t. N. A. o. S. Mitragotri, "Role of target geometry in phagocytosis," vol. 103, pp. 4930-4934, 2006.
  128. J. A. Champion, Y. K. Katare, and S. J. P. o. t. N. A. o. S. Mitragotri, "Making polymeric micro-and nanoparticles of complex shapes," vol. 104, pp. 11901-11904, 2007.
  129. B. D. Chithrani and W. C. J. N. l. Chan, "Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes," vol. 7, pp. 1542-1550, 2007.
  130. M. Kaszuba, J. Corbett, F. M. Watson, A. J. P. T. o. t. R. S. o. L. A. M. Jones, Physical, and E. Sciences, "High-concentration zeta potential measurements using light-scattering techniques," vol. 368, pp. 4439-4451, 2010.
  131. Y. Zhang, M. Yang, N. G. Portney, D. Cui, G. Budak, E. Ozbay, et al. , "Zeta potential: a surface electrical characteristic to probe the interaction of nanoparticles with normal and cancer human breast epithelial cells," vol. 10, pp. 321-328, 2008.
  132. M. P. Monopoli, C. Åberg, A. Salvati, and K. A. J. N. n. Dawson, "Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials," vol. 7, p. 779, 2012.
  133. M. Rahman, S. Laurent, N. Tawil, L. H. Yahia, and M. Mahmoudi, "Nanoparticle and protein corona," in Protein-nanoparticle interactions, ed: Springer, 2013, pp. 21-44.
  134. A. H. van Asbeck, A. Beyerle, H. McNeill, P. H. Bovee-Geurts, S. Lindberg, W. P. Verdurmen, et al. , "Molecular parameters of siRNA-cell penetrating peptide nanocomplexes for efficient cellular delivery," vol. 7, pp. 3797-3807, 2013.
  135. Y. Hoshino, H. Koide, T. Urakami, H. Kanazawa, T. Kodama, N. Oku, et al. , "Recognition, neutralization, and clearance of target peptides in the bloodstream of living mice by molecularly imprinted polymer nanoparticles: a plastic antibody," vol. 132, pp. 6644-6645, 2010.
  136. Z. Li, C. Wang, L. Cheng, H. Gong, S. Yin, Q. Gong, et al. , "PEG-functionalized iron oxide nanoclusters loaded with chlorin e6 for targeted, NIR light induced, photodynamic therapy," vol. 34, pp. 9160-9170, 2013.
  137. Y. Maitani and Y. J. E. o. o. d. d. Hattori, "Oligoarginine-PEG-lipid particles for gene delivery," vol. 6, pp. 1065-1077, 2009.
  138. N. Nishiyama, N. Kanayama, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, and K. J. J. o. C. R. Kataoka, "PEGylated gene nanocarriers based on block cationomers bearing ethylenediamine

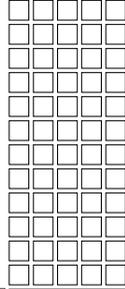


- repeating units directed to remarkable enhancement of photochemical transfection," vol. 115, pp. 208-215, 2006.
139. Z. Amoozgar, Y. J. W. I. R. N. Yeo, and Nanobiotechnology, "Recent advances in stealth coating of nanoparticle drug delivery systems," vol. 4, pp. 219-233, 2012.
  140. G. D. Kenny, A. S. Bienemann, A. D. Tagalakis, J. A. Pugh, K. Welsler, F. Campbell, et al. , "Multifunctional receptor-targeted nanocomplexes for the delivery of therapeutic nucleic acids to the brain," vol. 34, pp. 9190-9200, 2013.
  141. S. Futaki, W. Ohashi, T. Suzuki, M. Niwa, S. Tanaka, K. Ueda, et al. , "Stearylated arginine-rich peptides: a new class of transfection systems," vol. 12, pp. 1005-1011, 2001.
  142. A. El-Sayed, T. Masuda, I. Khalil, H. Akita, and H. J. J. o. C. R. Harashima, "Enhanced gene expression by a novel stearylated INF7 peptide derivative through fusion independent endosomal escape," vol. 138, pp. 160-167, 2009.
  143. H. -Y. Wang, J. -X. Chen, Y. -X. Sun, J. -Z. Deng, C. Li, X. -Z. Zhang, et al. , "Construction of cell penetrating peptide vectors with N-terminal stearylated nuclear localization signal for targeted delivery of DNA into the cell nuclei," vol. 155, pp. 26-33, 2011.
  144. J. Guo, J. R. Ogier, S. Desgranges, R. Darcy, and O. J. B. Cairtona, "Anisamide-targeted cyclodextrin nanoparticles for siRNA delivery to prostate tumours in mice," vol. 33, pp. 7775-7784, 2012.
  145. Y. Chen, S. R. Bathula, Q. Yang, and L. J. J. o. I. D. Huang, "Targeted nanoparticles deliver siRNA to melanoma," vol. 130, pp. 2790-2798, 2010.
  146. H. Yao, S. S. Ng, W. O. Tucker, K. Man, X. -m. Wang, B. K. Chow, et al. , "The gene transfection efficiency of a folate-PEI600-cyclodextrin nanopolymer," vol. 30, pp. 5793-5803, 2009.
  147. J. Sudimack and R. J. J. A. d. r. Lee, "Targeted drug delivery via the folate receptor," vol. 41, pp. 147-162, 2000.
  148. P. S. Low, W. A. Henne, and D. D. J. A. o. c. r. Doorneweerd, "Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases," vol. 41, pp. 120-129, 2007.
  149. Y. Bae and K. J. J. o. c. r. o. j. o. t. C. R. S. Kataoka, "Significant enhancement of antitumor activity and bioavailability of intracellular pH-sensitive polymeric micelles by folate conjugation," vol. 116, p. e49, 2006.
  150. M. P. Sarparanta, L. M. Bimbo, E. M. Mäkilä, J. J. Salonen, P. H. Laaksonen, A. K. Helariutta, et al. , "The mucoadhesive and gastroretentive properties of hydrophobin-coated porous silicon nanoparticle oral drug delivery systems," vol. 33, pp. 3353-3362, 2012.
  151. H. Valo, M. Kovalainen, P. Laaksonen, M. Häkkinen, S. Auriola, L. Peltonen, et al. , "Immobilization of protein-coated drug nanoparticles in nanofibrillar cellulose matrices—enhanced stability and release," vol. 156, pp. 390-397, 2011.
  152. M. E. Åkerman, W. C. Chan, P. Laakkonen, S. N. Bhatia, and E. J. P. o. t. N. A. o. S. Ruoslahti, "Nanocrystal targeting in vivo," vol. 99, pp. 12617-12621, 2002.
  153. H. Xia, X. Gao, G. Gu, Z. Liu, Q. Hu, Y. Tu, et al. , "Penetratin-functionalized PEG-PLA nanoparticles for brain drug delivery," vol. 436, pp. 840-850, 2012.
  154. F. Tang, L. Li, and D. J. A. m. Chen, "Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery," vol. 24, pp. 1504-1534, 2012.
  155. K. Hu, Y. Shi, W. Jiang, J. Han, S. Huang, and X. J. I. j. o. p. Jiang, "Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease," vol. 415, pp. 273-283, 2011.



156. X. Gao, W. Tao, W. Lu, Q. Zhang, Y. Zhang, X. Jiang, et al. , "Lectin-conjugated PEG-PLA nanoparticles: preparation and brain delivery after intranasal administration," vol. 27, pp. 3482-3490, 2006.
157. Z. Wen, Z. Yan, K. Hu, Z. Pang, X. Cheng, L. Guo, et al. , "Odorranalectin-conjugated nanoparticles: preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration," vol. 151, pp. 131-138, 2011.
158. Z. Pang, H. Gao, Y. Yu, J. Chen, L. Guo, J. Ren, et al. , "Brain delivery and cellular internalization mechanisms for transferrin conjugated biodegradable polymersomes," vol. 415, pp. 284-292, 2011.
159. H. Hatakeyama, H. Akita, K. Maruyama, T. Suhara, and H. J. I. j. o. p. Harashima, "Factors governing the in vivo tissue uptake of transferrin-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo," vol. 281, pp. 25-33, 2004.
160. J. Wu, D. Yamanouchi, B. Liu, and C. -C. J. J. o. M. C. Chu, "Biodegradable arginine-based poly (ether ester amide) s as a non-viral DNA delivery vector and their structure-function study," vol. 22, pp. 18983-18991, 2012.
161. W. J. Kim, L. V. Christensen, S. Jo, J. W. Yockman, J. H. Jeong, Y. -H. Kim, et al. , "Cholesteryl oligoarginine delivering vascular endothelial growth factor siRNA effectively inhibits tumor growth in colon adenocarcinoma," vol. 14, pp. 343-350, 2006.
162. T. Merdan, J. Kopeček, and T. J. A. d. d. r. Kissel, "Prospects for cationic polymers in gene and oligonucleotide therapy against cancer," vol. 54, pp. 715-758, 2002.
163. K. Numata, A. J. Mieszawska-Czajkowska, L. A. Kvenvold, and D. L. J. M. b. Kaplan, "Silk-based nanocomplexes with tumor-homing peptides for tumor-specific gene delivery," vol. 12, pp. 75-82, 2012.
164. D. D. Spragg, D. R. Alford, R. Greferath, C. E. Larsen, K. -D. Lee, G. C. Gurtner, et al. , "Immunotargeting of liposomes to activated vascular endothelial cells: a strategy for site-selective delivery in the cardiovascular system," vol. 94, pp. 8795-8800, 1997.
165. E. Song, P. Zhu, S. -K. Lee, D. Chowdhury, S. Kussman, D. M. Dykxhoorn, et al. , "Antibody mediated in vivo delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors," vol. 23, p. 709, 2005.
166. X. Li, P. Stuckert, I. Bosch, J. D. Marks, and W. A. J. C. g. t. Marasco, "Single-chain antibody-mediated gene delivery into ErbB2-positive human breast cancer cells," vol. 8, p. 555, 2001.
167. H. Han and M. E. J. M. p. Davis, "Single-antibody, targeted nanoparticle delivery of camptothecin," vol. 10, pp. 2558-2567, 2013.
168. P. Kocbek, N. Obermajer, M. Cegnar, J. Kos, and J. J. J. o. c. r. Kristl, "Targeting cancer cells using PLGA nanoparticles surface modified with monoclonal antibody," vol. 120, pp. 18-26, 2007.
169. R. Rezaeiipoor, R. John, S. G. Adie, E. J. Chaney, M. Marjanovic, A. L. Oldenburg, et al. , "Fc-directed antibody conjugation of magnetic nanoparticles for enhanced molecular targeting," vol. 2, pp. 387-396, 2009.
170. E. Secret, K. Smith, V. Dubljevic, E. Moore, P. Macardle, B. Delalat, et al. , "Drug Delivery: Antibody-Functionalized Porous Silicon Nanoparticles for Vectorization of Hydrophobic Drugs (Adv. Healthcare Mater. 5/2013) ," vol. 2, pp. 626-626, 2013.
171. Y. Matsumura and H. J. C. r. Maeda, "A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs," vol. 46, pp. 6387-6392, 1986.
172. S. Aryal, C. -M. J. Hu, V. Fu, and L. J. J. o. M. C. Zhang, "Nanoparticle drug delivery





## ۱.۲. مقدمه

چرخه سلولی یک فرآیند پیچیده و به هم پیوسته می‌باشد. در صورت از بین رفتن چرخه سلولی، سلول‌ها می‌توانند به سلول‌های سرطانی تبدیل شوند که پتانسیل بالقوه‌ای برای تکثیر و مهاجرت به سایر قسمت‌های بدن دارند. سرعت تکثیر سلول‌های ترنسفرم شده بسیار بالاتر از سلول‌های طبیعی و بدون هیچ‌گونه کنترل می‌باشند، در نتیجه منجر به تشکیل تومور می‌شوند. در سلول‌های طبیعی در صورت آسیب DNA، چرخه سلولی آن‌را تشخیص داده و ترمیم می‌کند، اما سلول‌های سرطانی چنین توانایی ندارند. تغییر اطلاعات ژنتیکی گاهی اوقات عواقب عملکردی ندارد، اما اکثر اوقات ویژگی‌های نامطلوبی را به سلول دختر می‌دهد [۳، ۵]. پروتئین‌های ضروری چرخه سلولی که توانایی انتقال ویژگی‌های نامطلوب را به سلول‌های ترنسفرم شده دارند، می‌توانند یکی از اهداف درمانی سرطان باشند. مهار بیان این پروتئین‌ها می‌تواند باعث توقف سلول‌ها در نقاط واریسی شود یا باعث فعال شدن مسیر آپوپتوز و در نتیجه باعث از بین رفتن سلول شود [۲، ۶].

دو کلاس مهم از پروتئین‌ها که باعث پیشرفت چرخه سلولی می‌شود، سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین (CDK cyclin-dependent kinases) هستند. تغییر در فعالیت سیکلین‌ها و CDK باعث بی‌نظمی در چرخه سلولی و در نتیجه ایجاد سلول‌های سرطانی با تکثیر بالا می‌شود که دارای بی‌ثباتی کروموزومی و ژنومی است [۷، ۱۰]. راهبردهای درمانی که



مبتنی بر متوقف کردن فعالیت سیکلین‌ها و CDKها می‌باشد، ممکن است از گسترش تومور جلوگیری کند. اگرچه چندین مهارکننده شیمیایی که هدف آن‌ها سیکلین‌ها و CDKها است به صورت بالینی آزمایش شده‌اند، اما تاکنون هیچ‌کدام از آن‌ها برای استفاده بالینی تایید نشده است. [۱۱، ۱۲] بنابراین هنوز راهبرد درمانی که هدف آن‌ها پروتئین‌های چرخه سلولی و کنترل رشد سلول‌های بدخیم باشد وجود ندارد.

استفاده از RNAi (RNA interference) یکی از راهبردهای درمانی برای این منظور است، که با استفاده از RNAi به بیان یا خاموشی ژن‌های مربوط به سیکلین‌ها و CDKها می‌پردازد. در این فصل مروری بر تنظیم چرخه سلولی و نقش حیاتی سیکلین‌ها و CDKها در چرخه سلولی سلول‌های ترنسفرم شده، و همچنین خاموشی ژن‌های سیکلین و CDKها با استفاده از حامل‌های سنتزی و سیستم‌های انتقالی خواهیم داشت.

## ۲.۲. چرخه سلولی

### ۲.۲.۱. مرور کلی

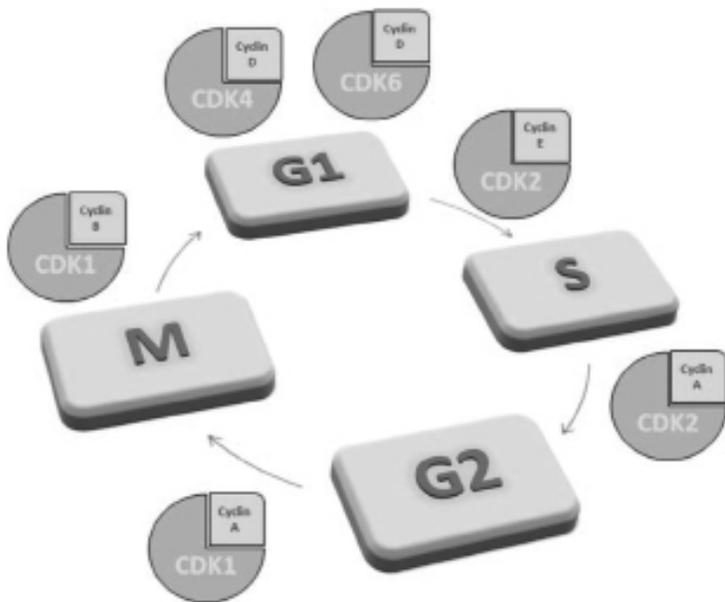
چرخه سلولی یک فرآیند بسیار پیچیده است که منجر به تقسیم سلول و تبدیل یک سلول به دو سلول می‌شود. [۱۳] به طور کلی چرخه سلولی دارای دو مرحله می‌باشد:

- ۱- اینترفاز: مرحله‌ای که سلول برای تقسیم آماده می‌شود.
- ۲- میتوز: مرحله‌ای که سلول محتویات هسته خود را تقسیم می‌کند و به سلول‌های دختر منتقل می‌کند.

در چرخه سلول نقاطی به نام نقاط وارسی وجود دارد. این نقاط در صورت وجود خطا در تقسیم سلولی، آن‌ها را تشخیص داده و چرخه سلولی را متوقف می‌کند، یا مسیر آپوپتوز را فعال می‌کند و سلول را از بین می‌برد.

مرحله اینترفاز چرخه سلولی خود شامل ۳ فاز است:  $G_1$ ،  $S$ ،  $G_2$  (شکل ۱). مرحله  $G_1$  بلافاصله بعد از اتمام مرحله تقسیم قبلی سلول آغاز می‌شود که طولانی‌ترین بخش چرخه سلولی است، در این مرحله دو حالت برای سلول به وجود می‌آید: سلول باید تصمیم بگیرد که تقسیم شود یا در این مرحله باقی بماند. اگر مواد مغذی در اختیار سلول باشد، سلول روند تقسیم را در پیش می‌گیرد و اگر آماده تقسیم نباشد، وارد مرحله  $G_0$  می‌شود که می‌تواند تا زمانی که عوامل رشد کافی و عناصر دیگر برای رشد در دسترس سلول قرار گیرند طول بکشد. در این هنگام سلول مجدد وارد فاز  $G_1$  می‌شود. مدت زمان  $G_1$  به نوع سلول بستگی دارد و برای سلول‌های انسانی متفاوت است. سلول‌های انسانی حدود ۴۰٪ از چرخه سلولی کامل را در این مرحله می‌گذرانند [۱۵، ۱۶]. در مرحله  $G_1$  سلول شروع به سنتز پروتئین‌های لازم برای همانندسازی DNA





شکل ۱. نمایش شماتیک از چرخه سلولی. چرخه سلولی توسط سیکلین‌ها و کمپلکس‌های CDK-Cyclin در فازهای مختلف تنظیم می‌شود که ممکن است به عنوان اهداف بالقوه‌ای برای درمان سرطان به کمک RNAi قرار گیرند.

و سایر اندامک‌های لازم برای سلول‌های دختر می‌کند. پس از آن که پروتئین‌های لازم برای همانندسازی DNA در مرحله G<sub>1</sub> سنتز شد، سلول وارد مرحله S می‌شود. مهم‌ترین رویداد در فاز S همانندسازی DNA می‌باشد. با این حال در این مرحله نیز به طور مجدد سنتز پروتئین‌های مورد نیاز DNA صورت می‌گیرد.

اگر آسیب DNA در این مرحله رخ دهد، بسته به نوع آسیب، چندین راهبرد راه‌اندازی می‌شود که آن را ترمیم می‌کند. در موارد غیر قابل بازیابی آسیب DNA، بیان پروتئین‌های آپوپتوزی افزایش می‌یابد و سلول جهش‌یافته از بین می‌رود [۱۵، ۱۷، ۱۸]. آخرین و کوتاه‌ترین مرحله از اینترفاز، G<sub>2</sub> می‌باشد که در آن پروتئین‌های مورد نیاز برای میتوز سنتز می‌شوند. مرحله G<sub>2</sub> با شروع مرحله پروفاز میتوز پایان می‌یابد. مرحله G<sub>2</sub> در سلول‌های تغییر یافته از اهمیت کمتری برخوردار می‌باشد و این سلول‌ها از مرحله S، مستقیماً بدون ورود به مرحله G<sub>2</sub> وارد فاز میتوز می‌شوند. [۱۹] از آنجا که این آخرین مرحله قبل از ورود به میتوز است، در این فاز نقطه واریسی وجود دارد که از صحت همانندسازی DNA و اندامک‌ها اطمینان حاصل شود.

فاز M فازی است که با تقسیم سیتوپلاسم و غشاء سلولی کروموزوم‌ها بین دو هسته به صورت یکسان تقسیم می‌شوند که شامل مراحل پروفاز، متافاز، آنافاز، تلوفاز و سیتوکینز است. در پایان

