Development of Nanoparticles for Drug Delivery to the Brain

Elham Afjeh Dana[1, 2], Masoud Marivani[3], Bita Mehravi[2], Fariba Karimzadeh[4*], Khadijeh Ashtari[2*]

[1]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technology in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technology in Medicine, International Campus, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **24 Oct 2016** ***Revised:*** **5 Feb 2017** ***Accepted:*** **26 Feb 2017**

ABSTRACT

Introduction: The central nervous system is one of the most sensitive microenvironments of the body that protected by the blood-brain barrier (BBB). BBB is a highly complex structure that tightly controls exchange of a range of small and large molecules, which protects the brain from damages and diseases. The promising feature of BBB in molecular movement from bloodstream into the nervous tissue affects delivery of several drugs to the brain. In order to increase drugs permeability through BBB various strategies have been developed. Among them, nanotechnology has provided effective methods for researchers in the field of drug delivery to the brain. ***Conclusion:*** In this paper, the structure and physiological properties of BBB as well as new strategies for drug delivery to the brain by using nanoparticles are discussed.

Key words:

1. Nanoparticles
2. Brain
3. Central Nervous System

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh, Khadijeh Ashtari

E-mail: *Fariba_karimzade@yahoo.com, ashtaribeh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

توسعهٔ نانو ذرات در دارو رسانی به مغز

الهام افجه دانا[۱،۲]، مسعود مریوانی[۳]، بیتا مهروی[۲]، فریبا کریم زاده[۴*]، خدیجه اشتری[۲*]

[۱]مرکز سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲]گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳]گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۳ آبان ۱۳۹۵ **اصلاحیه:** ۱۷ بهمن ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۸ اسفند ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: سیستم عصبی مرکزی یکی از حساس‌ترین محیط‌های میکروسکوپی بدن است که توسط سد خونی –مغزی محافظت شده است. سد خونی –مغزی یک ساختار بسیار پیچیده است که تبادل تعدادی از مولکول‌های کوچک و بزرگ را به شدت کنترل می‌کند که مغز را از آسیب‌ها و بیماری‌ها محافظت می‌کند. ویژگی حیرت انگیز سد خونی -مغزی در حرکت مولکولی از جریان خون به بافت عصبی، رسیدن چندین دارو به مغز را تحت تاثیر قرار داده است. به‌منظور افزایش نفوذپذیری داروها از طریق سد خونی –مغزی راهبردهای مختلفی ایجاد شده است. در میان آن‌ها، فناوری نانو روش‌های مؤثری برای محققان در زمینهٔ رسیدن دارو به مغز فراهم کرده است. ***نتیجه‌گیری:*** در این مقاله، ساختار و ویژگی‌های فیزیولوژیکی سد خونی –مغزی و همچنین راهبردهای جدید برای رسیدن دارو به مغز با استفاده از نانو ذرات مورد بحث قرار گرفته است.

کلید واژه‌ها:
۱. نانو ذرات
۲. مغز
۳. سیستم عصبی مرکزی

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده، خدیجه اشتری
آدرس الکترونیکی: *Fariba_karimzade@yahoo.com, ashtaribeh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

مقدمه

بیماری‌های عصبی با شیوع ۱۲ درصدی مرگ و میر از جمله مهم‌ترین عوامل مرگ و میر به شمار می‌آید. تخمین زده شد که در سال ۲۰۰۵ در میان بیماری‌های عصبی، آلزایمر و سایر جنون‌ها سهم ۲/۸۴ درصدی و بیماری‌های عروقی مغز سهم ۸ درصدی از کل مرگ و میرها را در کشورهای با درآمد به خود اختصاص داده‌اند (۱). با وجود مطالعات و تحقیقات فراوان از مراحل مولکولی تا رفتاری تاکنون درمان مؤثری برای اکثر این بیماری‌ها وجود ندارد. با وجود دستیابی به برخی داروهای جدید و مؤثر در درمان چنین بیماری‌هایی سد خونی –مغزی[1] به‌عنوان مهم‌ترین عامل بازدارنده در به‌کارگیری این داروها به شمار می‌آید (۲).

روش‌های مختلفی برای عبور داروها از سد خونی -مغزی با استفاده از روش‌های تهاجمی مانند باز کردن اسمتیک سد خونی –مغزی (۳) (استفاده از مایعات هیپرتونیک سبب انقباض سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی شده در نتیجه می‌تواند موجب اختلال در اتصالات محکم سد خونی -مغزی شود)، تا اصلاحات شیمیایی داروها با واسطهٔ روشی به نام اسب تروجان[2] امتحان شده است که درصد موفقیت دارو رسانی در این روش‌ها پایین است. راه اجرایی دیگری که می‌تواند دارو را به مغز برساند راه استنشاقی است اما به دلیل محدودیت سطح جذب لب‌های بویایی از نظر کمی امکان رسیدن مقدار مناسب دارو به مغز کاهش پیدا می‌کند. استفاده از نانوتکنولوژی به‌منظور افزایش دارو رسانی به مغز توسط عبور از سد خونی –مغزی با دارو رسانی موفق به مغز بدون تخریب سد خونی -مغزی می‌تواند در این زمینه راهگشا باشد و برای درمان بیماری‌های مغزی امید بخش عمل کند.

فیزیولوژی سد خونی -مغزی

سد خونی مغزی ساختاری است که از سیستمی پیچیده متشکل از سلول‌های اندوتلیال، آستروگلیا، پریوسیت و ماست سل‌های اطراف عروقی تشکیل شده است که از نفوذ بسیاری از سلول‌ها و مولکول‌های در حال گردش به داخل بافت عصبی جلوگیری می‌کند. غیر قابل نفوذ بودن سد خونی –مغزی به طور عمده به اتصالات محکم و چسبندهٔ سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی نسبت داده می‌شود. اتصالات محکم دو عملکرد ویژه دارند: ۱) ممانعت از عبور مولکول‌های کوچک و یون‌ها از فضای بین سلولی، در نتیجه انتقال مواد تنها از طریق انتشار یا انتقال فعال صورت می‌پذیرد و بدین ترتیب نوع و مقداری از ماده که اجازهٔ عبور پیدا می‌کنند کنترل می‌گردد. ۲) از حرکت پروتئین‌های غشایی داخلی بین غشای راسی و قاعده‌ای جانبی سلول‌ها جلوگیری کرده بنابراین سطح غشای هر سلول عملکرد ویژه‌ای را حفظ می‌کند. در واقع فشردگی لایهٔ اندوتلیال سد خونی -مغزی مانع عبور از اتصالات بین سلولی است (راه اطراف سلولی) و تنها محدودهٔ امکان‌پذیر برای تعویض مواد بین دو تشکیلات مجاور از طریق انتقال از بدنهٔ سلول‌هاست (راه داخل سلولی). سد خونی -مغزی مواد مغذی شامل گلوکز، اسیدآمینه و اجسام کتونی با اندوسیتوز مولکول‌هایی مانند نوروتروفین و سایتوکین‌ها را وارد سلول می‌کنند. این سد به جز ترکیبات کوچک هیدروفیل با جرم کمتر از ۱۵۰ دالتون و ترکیبات هیدروفوبی که جرم کمتر از ۴۰۰ تا ۶۰۰ دالتون دارند و می‌توانند به صورت انتشار غیرفعال از غشاء عبور پیدا کنند، از ورود بیشتر داروها جلوگیری می‌کند. شایان ذکر است در میان داروهایی که سد خونی -مغزی به آن‌ها نفوذپذیر می‌باشد جای بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد تومور خالی است (۴). همین امر پژوهشگران را برای یافتن راهی به‌منظور نفوذ داروها به داخل بافت عصبی ترغیب نموده است.

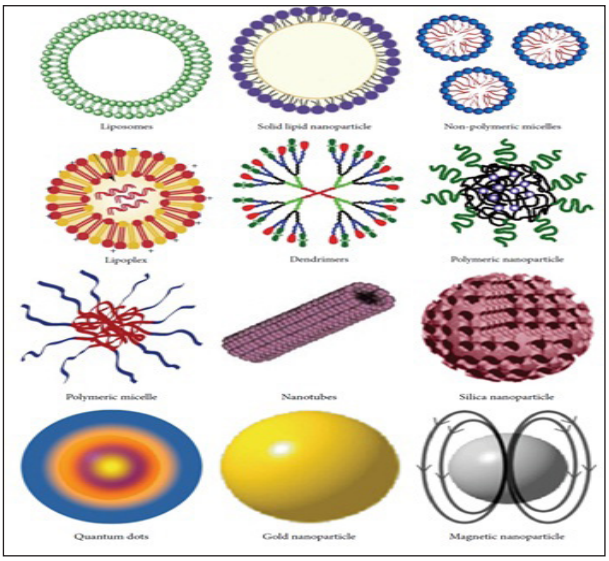
نانوتکنولوژی به‌منظور دارو رسانی به مغز

در سال‌های اخیر با ظهور نانومدیسین دریچه‌های نوینی به سوی دارو رسانی به مغز گشوده شده است. نانو ذرات به واسطهٔ اندازهٔ کوچکشان نسبت سطح به حجمشان بسیار بالاست. این ویژگی اجازه می‌دهد که لیگاندهای چندگانه به سطح آن متصل شوند و تمایل باندهای آنان برای ایجاد پیوندهای کوالانسی چندگانه افزایش یابد و به واسطهٔ سطح مناسب آن‌ها برای عامل‌دار شدنشان می‌توان به طور همزمان هم آن‌ها را برای سد خونی -مغزی هدفمند کرد و هم عبورشان را از سد خونی -مغزی افزایش داد. از دیگر ویژگی‌های نانو ذرات افزایش پایداری شیمیایی و بیولوژیکی، امکان اتصال به هر دو داروهای هیدروفیل و هیدروفوب و توانایی تجویز شدن از راه‌های مختلف (استنشاقی و یا تزریقی که به معنای هر مسیر دارو رسانی غیر خوراکی شامل تزریق داخل عضلانی و داخل وریدی است) می‌باشد (۵). انواع نانوذراتی که برای کاربردهای زیست پزشکی مشهورند در تصویر ۱ گزارش شده است. امکان رسیدن داروهای نفوذ ناپذیر به مغز، هنگامی‌که به وسیلهٔ نانو ذرات حمل شوند بستگی کامل به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانو ذرات حامل دارد و دیگر به ساختار شیمیایی دارویی که نانو ذره پنهان شده وابسته نیست (۴).

از محدودیت‌های موجود در به‌کارگیری نانو ذرات، ایجاد ساختاری به نام کرونا در هنگام ورود نانو ذرات به خون است که به علت وجود برهمکنش‌هایی غیر اختصاصی بین پوشش نانو ذرات و پروتئین‌هایی است که در جریان خون گردش می‌کنند. حذف نانو ذرات از گردش خون توسط سیستم رتیکولواندوتلیال تعیین می‌شود. رایج‌ترین روش‌هایی که برای فرار از سیستم

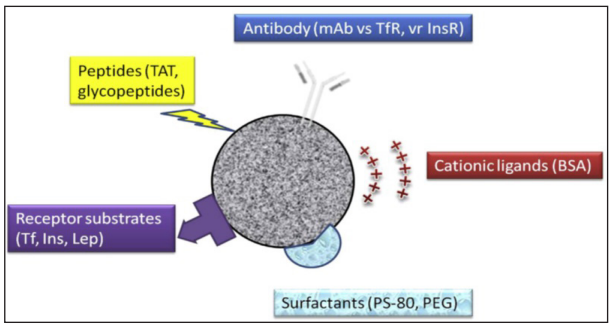
[1] Blood brain barrier
[2] Trojan horse

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]



تصویر ۱- نمایش گرافیکی رایج‌ترین نانو ذرات کاربردی در زیست پزشکی (۴).

رتیکولواندوتلیال به کار می‌روند، تشکیل نانو ذره‌هایی با بار سطحی طبیعی، پوشاندن سطح نانو ذرات با سورفاکتانت‌های هیدروفیل مختلف مانند پلی سوربات و پلی اتیلن گلیکل (PEG)[3] و استفاده از نانو ذرات با اندازهٔ کوچک‌تر از ۸۰ نانومتر است (۶). نانو ذراتی با این ویژگی‌ها "پنهان شده" نام دارند که توانایی گریز از سیستم رتیکولواندوتلیال را داشته و زمان طولانی‌تری را در خون گردش می‌کنند. نانو ذرات باید زیست سازگار، زیست تخریب‌پذیر، غیر التهابی و غیر ایمینوژن باشند (۷). امکان عامل‌دارکردن نانو ذرات برای دارو رسانی به مغز در تصویر ۲ نشان داده شده است (۴).



تصویر ۲- چند عملکردی کردن نانو ذره، نمایش اصلاح سطح نانو ذره با داروها (۱۸).

انواع نانو ذرات برای دارو رسانی به مغز

۱- نانو ذرات فلزی

از میان نانو ذرات فلزی به کار گرفته شده جهت دارو رسانی به مغز، نانو ذرهٔ طلا جایگاه ویژه‌ای دارد که ناشی از زیست سازگار بودن، در پی نداشتن سمّیت واکنش ایمنی و در مواردی بدون نیاز به عامل‌دار شدن می‌تواند از سد خونی -مغزی عبور نماید. نانو ذرات اکسید آهن و نانو ذرات نقره از دیگر نانو ذرات فلزی هستند که در این رابطه مطالعه شده‌اند.

۲- نانو ذرات لیپیدی

این نوع نانو ذرات شامل چند نوع می‌باشند که در ذیل بیان شده‌اند:

۲-۱- لیپوزوم: لیپوزوم‌ها اولین نسل از نانو ذرات برای سیستم دارو رسانی هستند (۸) و از یک یا چند وزیکول دو لایه ساخته شده از لیپیدهای آمفی‌فیلیک تشکیل شده‌اند و یک محیط آبی داخلی را به وجود می‌آورند. معمولاً لیپیدهای دولایهٔ لیپوزومی از لیپیدهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر موجود در غشاهای زیستی هستند. لیپوزوم‌ها به طور گسترده‌ای برای دارو رسانی به مغز، درمان ایسکمی مغزی (۹)، رساندن پپتیدهای آرام بخش (۱۰) و تومورهای مغزی (۱۱) استفاده شده‌اند.

۲-۲- لیپوزوم‌های کاتیونی: شامل لیپیدهایی با بار مثبت هستند که به‌عنوان اولین حامل انتقال برای رساندن مواد ژنتیکی مثل (DNA) به داخل سلول به دور از هضم شدن لیزوزومی ایجاد شده‌اند. برهمکنش بین لیپیدهای کاتیونی و نوکلئیک اسیدها منجر به شکل‌گیری ساختار لیپوپلکس می‌شود (۱۲). برخلاف لیپوزوم‌ها، لیپوزوم‌های کاتیونی دستخوش اندوسیتوز، با واسطهٔ جذب شده و وارد اندوزوم می‌شوند. در محیطی با اسیدیتهٔ ۵ تا ۶ ،دی اولئول فسفاتیدیل اتانول آمین (DOPE)[4] با غشای اندوزوم می‌آمیزد و آن را ناپایدار کرده و محتویات داخل اندوزوم آزاد می‌شوند. بنابراین داروها می‌توانند به داخل سلول‌های اندوتلیال همانند DNA حمل شوند و عبورشان از سد افزایش پیدا کرده و به نورون‌ها برسند.

۲-۳- نانو ذرات لیپیدی جامد

نانو حامل‌هایی پایدار بر پایهٔ لیپید با یک هستهٔ لیپیدی هیدروفوب هستند که داروها می‌توانند در آن حل یا توزیع شوند. از لیپیدهای زیست سازگار مانند تری گلیسیرید و اسیدهای چرب و موم‌ها ساخته شده‌اند. عموماً دارای اندازهٔ کوچک (حدود ۴۰ تا ۲۰۰ نانومتر) هستند که به آن‌ها اجازهٔ عبور از سلول‌های اندوتلیال محکم و فرار از سیستم رتیکولواندوتلیال را می‌دهد (۱۳). توانایی آزادسازی مداوم دارو در طی چند هفته از مزیت‌های این نوع نانو ذرات محسوب می‌شوند که دارو رسانی به مغز میانی را افزایش می‌دهند.

۳- نانو ذرات با پایهٔ پلیمری

۳-۱- نانو ذرات پلیمری: معمولاً اندازهٔ بین ۶۰ تا ۲۰۰ نانومتر دارند. مشهورترین آنان پلی لاکتیک اسید (PLA)[5]، پلی گلایکولیک اسید (PGA)[6] و پلی

[3] Polyethylene glycol
[4] Dioleoyl-phosphatidylethanolamine
[5] Poly lactic acid
[6] Poly glycolic acid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

لاکتوگلیکولیک اسید (PLGA)[7] می‌باشند. با وجود پیشرفت انواع پلیمرهای سنتزی و نیمه سنتزی، پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان هم می‌توانند استفاده شوند. نانو ذرات ساخته شده با PLGA که داروهای ضد سل در آن جاسازی شده بود، برای دارو رسانی به مغز موش تجویز شد که سطح بالایی از دارو برای ۵ تا ۸ روز در سطح پلاسما و برای ۹ روز در مغز نگه داشته شد که مقدار بالاتری در مقایسه با داروی آزاد است (۱۴). به‌عنوان مثال در سال ۲۰۱۵ نانو ذرات PLGA توسط قالب نانو امولسیون با به‌کارگیری روش کم انرژی (که نانو ذرات یکنواخت و در اندازهٔ مشخصی تولید می‌کند) ساخته شده و داروی لوپرامید در آن قرار داده شد. نتایج نشان داد هنگامی که این نانو ذرات در نانو ذرات پلی سوربات ۸۰ (به‌عنوان سورفاکتانت قالب نانو امولسیون) محصور شده و با آنتی‌بادی مونوکلونال عامل‌دار شدند، می‌توانند به طور مؤثری از سد خونی -مغزی عبور نمایند (۱۵).

۳-۲- میسل‌های پلیمری: میسل‌های پلیمری از کوپلیمرهای آمفی فیلیک تشکیل شده‌اند که در یک محیط آبی تجمع می‌کنند و منجر به تولید ساختارهای کروی با پوشش هیدروفیلی و هستهٔ هیدروفوبیک با درجهٔ پایداری بالا می‌شوند (۱۶). ویژگی‌های مضاعف و تنظیم‌پذیر میسل‌های پلیمری امکان پاسخ‌دهی به محرک‌های خارجی مانند فراصوت، دما، نور، اسیدیته و غیره (۱۷) در آن‌ها به وجود می‌آورد در نتیجه می‌توان داروی بدام افتاده در آن را به صورت کنترل شده رهاسازی کرد.

۳-۳- دندریمرها: دندریمرها پلیمرهای شاخه‌ای هستند که ساختار درخت را یادآور می‌شوند. یک دندریمر به طور معمول اطراف یک هسته به طور متقارن به وجود می‌آید و هنگامی که به اندازهٔ کافی گسترش یافت اغلب به صورت یک کرهٔ سه بعدی در آب قرار می‌گیرد. پلی آمیدو آمین (PAMAM)[8] شاید شناخته شده‌ترین ترکیب برای سنتز دندریمر باشد (۴).مطالعات فراوانی در زمینهٔ اثبات عبور نانو ذرات از سد خونی -مغزی در بررسی‌های آزمایشگاهی و تجربیات داخل بدن انجام شده است که به طور خلاصه در جداول ۱ و ۲ آورده شده است.

جدول ۱- نانو ذرات بررسی شده در محیط آزمایشگاهی برای عبور از BBB (۱۸).

منابع	نوع آزمایش	اهداف	لیگاند	داروی لود شده/ نشانه‌گذاری	پلیمر/ترکیبات	سیستم دارو رسانی
(۱۹)	بقای سلولی	Factorial design	/	/	لیپید[7]	نانو ذرات لیپیدی
(۲۰، ۲۱)	سمّیت	Factorial design	/	/	لیپید+سورفاکتانت	نانو ذرات لیپیدی
(۲۲)	داخل آزمایشگاه (آستروسیت‌های اولیه)	اثر آنتی‌اکسیدانی	/	کلبنون[9]	لیپید[7]	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۲۳، ۲۴)	داخل آزمایشگاه (سلول‌های MDCKII)	اثر آنتی‌اکسیدانی +نفوذپذیری BBB	/	کلبنون	لیپید[7]	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۲۵)	داخل آزمایشگاه (میکروزوم‌های مغز موش صحرایی)	اثر آنتی‌اکسیدانی	/	فرولیک اسید	لیپید[7]	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۲۶، ۲۷)	داخل آزمایشگاه (گلیوبلاستوما)	اثر آپوپتیک	/	فرولیک اسید کلبنون	لیپید[7]	نانو ذرات لیپیدی جامد/ نانو ساختار لیپیدی حامل
(۲۸)	داخل آزمایشگاه (گلیوبلاستوما) BBB	اثر آپوپتیک +نفوذپذیری BBB	/	پاکلی تاکسل[10]	لیپید	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۲۹)	داخل آزمایشگاه (گلیوبلاستوما) BBB	ضد اثر آپوپتیک +نفوذپذیری BBB	/	دوکسروبیسین[11]	لیپید	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۳۰-۳۲)	داخل آزمایشگاه کشت آستروسیت‌های اولیه و نورون‌ها	فرایند اندوسیتوز بقای سلولی	گلیکوپپتید (g_7)	/	PLGA	نانو ذرات
(۳۳)	داخل آزمایشگاه کشت آستروسیت‌های اولیه و نورون‌ها	سرنوشت داخل و بین سلولی	گلیکوپپتید	/	PLGA	نانو ذرات
(۳۴)	داخل آزمایشگاه بیماری پمپ اولیهٔ فیبروبلاست	اصلاح کمبود متابولیسم	گلیکوپپتید	میوزایم[12]	PLGA	نانو ذرات
(۳۵)	داخل آزمایشگاه (BBB)	برداشت سلولی اندوتلیال	آپولیپوپروتئین E	/	لیپید	لیپوزوم‌ها
(۳۶-۳۸)	داخل آزمایشگاه (BBB+کشت سلول‌های AD) Ex-Vivo	برداشت سلولی اندوتلیال+ تجمع بتا آمیلوئید	آپولیپوپروتئین E+ فسفاتیدیک اسید	/	لیپید	لیپوزوم‌ها

[7] Poly lactic-co-glycolic acid
[8] Polyamidoamine
[9] Klebenone
[10] Paclitaxel
[11] Doxorubicin
[12] Myozyme

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

جدول ۲- بررسی توزیع زیستی نانو ذرات در شرایط داخل بدن به‌منظور اثبات عبور از سد خونی -مغزی (۱۴).

منابع	نوع آزمایش	اهداف	لیگاند	داروی لود شده/ نشانه‌گذاری	پلیمر/ترکیبات	سیستم دارو رسانی
(۳۹-۴۳)	داخل بدن (پرفیوین در محل)	توزیع مغزی نانو ذرات لیپیدی جامد	Tween 80	نانو ذرات نشانه‌گذاری (H^3)	لیپید	نانو ذرات لیپیدی جامد
(۴۴)	داخل بدن (پرفیوین در محل)	توزیع مغزی نانو ذرات	آپولیپوپروتئین E	/	HSA	نانو ذرات
(۴۵)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع زیستی نانو ذرات	PEG	نانو ذرات نشانه‌گذاری (C^{14})	PHDCA	نانو ذرات
(۴۶)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع زیستی نانو ذرات + غلظت مغزی دارو	PS-80	نانو ذرات نشانه‌گذاری + دوکسروبیسین	PBCA	نانو ذرات
(۴۷)	داخل بدن (سیستمیک)	غلظت مغزی دارو	PS-80	H^3-دالارگین[13]	PBCA	نانو ذرات
(۴۸)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع زیستی نانو ذرات+ هدفمندی	کلروتوکسین[14]	نانو ذرات نشانه‌گذاری (FITC کیتوزان)	کیتوزان	نانو ذرات
(۴۹)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع زیستی + هدفمندی AD	FAb vs AD پلاک‌ها	نانو ذرات نشانه‌گذاری (Cy5.5)	کیتوزان+PEG+اکسید آهن	نانو ذرات
(۵۰)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع مغزی نانو ذرات	OX-26 mAb	نانو ذرات نشانه‌گذاری (FITC + کیتوزان)	کیتوزان+PEG	نانو ذرات
(۵۱)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع مغزی نانو ذرات	PS-80	نانو ذرات نشانه‌گذاری (FITC)	PLA	نانو ذرات
(۵۲)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع مغزی دارو	PS-80	دوکسروبیسین	PBCA	نانو ذرات
(۵۳، ۵۴)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع مغزی دارو	PS-80	ریواستیگمین[15]+ تاکرین[16]	PBCA	نانو ذرات
(۵۵)	داخل بدن (سیستمیک، مدل توموری)	توزیع مغزی دارو + کارایی	mAb vs / glioma	BSH	لیپید + PEG	لیپوزوم‌ها
(۵۶-۵۸)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع مغزی دارو	OX26 mAb	Daunomicyn	لیپید + PEG	لیپوزوم‌ها
(۵۹)	داخل بدن (سیستمیک)	توزیع داروی مغز	/	ریلوزول[17]	لیپید	نانو ذرات لیپیدی جامد

مکانیسم‌های عبور نانو ذرات از سد خونی -مغزی

۱- عبور از سد خونی -مغزی بدون عامل‌دار کردن

طلا و سیلیکا حتی در غیاب عامل‌دار شدن با یک مکانیسم ذاتی که هنوز شناخته نشده است می‌توانند به مغز برسند و در نورون‌ها تجمع پیدا کنند. سیلیکا پس از استنشاق توسط موجودات جونده از طریق بینی، وارد مغز شده و به طور خاص در قشر مغز رسوب می‌کند (۶۰). نانو ذرات طلا به طور عمده در هیپوکامپ، تالاموس، هیپوتالاموس و در قشر مغز تجمع پیدا می‌کنند. تیتانیوم دی اکساید هنگامی که کوچک‌تر از ۴۰ نانومتر باشد می‌تواند به طور خاص از سد خونی -مغزی موش عبور کند (۶۱).

۲- عبور از داخل سلول با واسطهٔ جذب

نانو ذرات با عامل‌دار شدن مناسب درسطح می‌توانند با سطح لومینال سلول‌های سد خونی -مغزی بر همکنش الکتروستاتیک برقرار کنند. داشتن بارهای منفی در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌توانند با بار مثبت سطح نانو ذرات برهمکنش برقرار کند. برای بهره‌وری از این خصوصیت روش‌های متفاوتی را می‌توان به کار برد. اولین حالت وجود نانو ذرات ساخته شده از ترکیبات بدون پوشش که در pH فیزیولوژیک (pH=7.4) دارای بار مثبت هستند. دومین حالت عامل‌دار کردن سطح نانو ذرات با مولکول‌های زیستی با بار مثبت که خصوصیات فیزیکو شیمیایی آن‌ها با فعالیت زیستی آمیخته شده است (۶۲).

۳- عبور از داخل سلول با واسطهٔ گیرنده

انتقال داخل سلولی فرایندی است که در آن مواد قابل حمل در یک طرف غشای پلاسمایی توسط وزیکول‌های میانی به طرف دیگر غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. انتقال داخل سلولی در سلول‌های اندوتلیال با جذب سلولی هم از طریق پوشش کلاترینی به وسیلهٔ کاوئولا و هم از طریق غشاء شبکهٔ کاوئولا آغاز می‌شود. روشن است که روش

[13] Dalargin
[14] Clorotoxin
[15] Rivastigmine
[16] Tacrine
[17] Riluzole

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

متفاوت ورود نانو ذرات روی رسیدن متفاوت آنان به بخش‌های داخل سلول و حتی مقصد آنان تأثیر می‌گذارد (۴). به طور کلی دو دسته گیرنده برای رسیدن نانو ذرات به مغز از طریق انتقال با واسطهٔ گیرنده گزارش شده‌اند:

۳-۱- گیرنده‌های لیپوپروتئینی: کمپلکس‌های لیپوپروتئینی می‌توانند از طریق تشخیص آپولیپوپروتئین E توسط گیرندهٔ خاصی در سد خونی -مغزی وارد مغز شوند. لاسکوویتز و همکارانش یک پپتید مشابه آپولیپوپروتئین E را از آمینواسید ۱۴۹-۱۳۳ به دست آوردند و آن را (COG133 (LRVRLASHLRKLRKRLL نام‌گذاری کردند که فعالیت بیولوژیکی خود را در محیط‌های داخل آزمایشگاهی و داخل بدن نگه می‌دارد. نشان داده شده این ظرفیت به دلیل وجود یک قطعهٔ ۲۶ آمینواسیدی از آپولیپوپروتئین E است (۶۳).

در سال ۲۰۱۵ یک نانو ساختار از جنس مونوسیالوتتراهگزوسیلگان گلیوزید (GM1)[18] اصلاح شده با لیپوپروتئین با چگالی بالا (GM1-rHDL) طراحی شد که مانند آنتی‌بادی دارای تمایل بالا برای اتصال به تجمعات بتا آمیلوئید Aβ (که در بیماری آلزایمر در مغز تجمع پیدا می‌کند) بود که پس از تجویز این نانو ذرات به صورت استنشاقی با اتصال به پلاک‌های[19] Aβ سبب تسهیل تخریب این پلاک‌ها توسط میکروگلیاها شده و در نهایت منجر به جریان یافتن بتا آمیلوئید از سد خونی -مغزی شد. همچنین به طور هم‌زمان پپتیدهای محافظت کنندهٔ نورونی (NAP) را برای درمان ترکیبی آلزایمر در این نانو ذرات قرار دادند. نانو ساختار چند عملکری به دست آمده، (NAP-GM1-Rhdl آلفا)، قادر به محافظت از نورون‌ها از Aβ بود. از لحاظ سمّیت در شرایط آزمایشگاهی بهتر از GM1-rHDL عمل کرده و سبب کاهش رسوب Aβ شده و تغییرات عصبی که منجر به از دست دادن حافظه می‌شود را بهبود بخشید (۶۴).

۳-۲- گیرندهٔ ترانسفرین: گیرندهٔ ترانسفرین گسترده‌ترین گیرندهٔ مورد مطالعه به‌منظور عبور از سد خونی -مغزی است. برداشت سلولی با پیوند ترانسفرین با گیرندهٔ خود شروع و با اندوسیتوز ادامه پیدا می‌کند (۶۵). به دلیل گردش سطح بالایی از پروتئین‌های اندوژن، گیرندهٔ ترانسفرین در شرایط فیزیولوژیکی تقریباً همیشه اشباع است به همین دلیل محتمل است که این نانو ذرات آراسته شده با ترانسفرین در شرایط داخل بدن نتواند عمل کند (۶۶).

۴- انتقال رترو گراد: انتقال رتروگراد سیناپسی قادر است برخی از انواع نانو ذرات را از انتهای عصب محیطی به جسم سلولی نورون‌ها در CNS منتقل کند. مطالعه در این موضوع نشان داده است که نانو ذرات اصلاح شده با پلی اتیلن ایمین (PEI)[20] و دیگر پلی پلکس‌ها انتقال رتروگراد فعالی را در طول عصب نشان می‌دهند اما تا زمانی که به جسم نورونی نرسند فعالیت بیولوژیکی مؤثری ندارند (۶۷).

۵- از کار افتادگی سد خونی -مغزی

از کار افتادگی سد خونی -مغزی در بیماری‌های التهابی عصبی اتفاق می‌افتد (۶۸) و نانو ذرات می‌توانند به صورت زودگذر و برگشت پذیر از اتصالات محکم باز شده واقع در سد خونی -مغزی و دیگر مکان‌ها عبور کنند (۷۰، ۶۹). اتصالات محکم فقط به میزان محدودی می‌توانند باز شوند بنابراین نانو ذرات کوچک‌تر از ۲۰ نانومتر می‌توانند برای نفوذ به مغز از طریق سد خونی -مغزی استفاده شوند (۴).

۶- نفوذ مونوسیت/ماکروفاژ استخراج شده به CNS

نفوذ مونوسیت/ماکروفاژ نقش کلیدی را در التهابات عصبی مانند MS[21]، عفونت CNS توسط HIV و سکته‌های مغزی ایفاء می‌کند عبور از سد خونی -مغزی توسط ماکروفاژهای ایمنی فعال شده، می‌تواند راهکار قابل انجامی در به‌کارگیری نانو ذرات باشد. این راهبرد حداقل توسط دو روش شناخته می‌شود: ۱) فراگرفته شدن نانو ذرات توسط مونوسیت‌های فعال شده با استفاده از تکنولوژی اسب تروجان برای رسیدن به مغز ۲) با طراحی نانو ذرات مشابه مونوسیت‌های فعال شده که هر یک در زیر توضیح داده شده است.

۶-۱- مونوسیت‌های تروجان: توسط فرار کردن از سیستم حذف سیستم رتیکولواندوتلیال و زمان گردش طولانی‌تر، میزان برداشت بافتی رساندن نانو ذرات را افزایش می‌دهند. پس از فاگوسیتوز نانو ذرات، مونوسیت‌ها، فقط از نوع اسب تروجان می‌توانند محموله‌ها را به داخل مغز منتقل کنند.

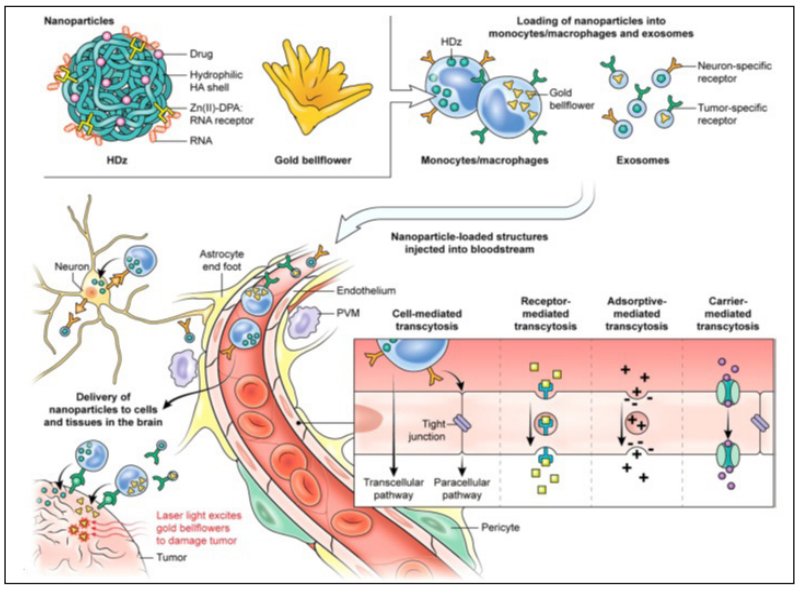
۶-۲- نانو ذرات تقلیدی از مونوسیت‌های فعال شده: از آنجایی که مطالعات زیادی افزایش عبور مونوسیت‌ها از سد خونی -مغزی را در شرایط پاتولوژیکی مختلفی نشان می‌دهد، قابل پیش‌بینی است که نانو ذرات تقلیدی از سلول‌های ایمنی در درمان ناهنجاری‌های مغز مؤثر باشند (۷۱). عبور از داخل سلول با واسطهٔ جذب و عبور از داخل سلول با واسطهٔ گیرنده و انتقال توسط ماکروفاژو مونوسیت‌ها به صورت شماتیک در تصویر ۳ نشان داده شده است (۷۲).

عبور از سد خونی -مغزی توسط سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی قادر به نفوذ از طریق سد خونی -مغزی می‌باشند. به طور ویژه نفوذ سلول‌های بنیادی مزانشیمی به مغز از طریق سد خونی -مغزی در

[18] Mono sialo tetrahexosyl ganglioside
[19] Plaques
[20] Poly ethylene imine
[21] Multiple sclerosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]



تصویر ۳- نمونه‌هایی از نانو ذرات اسید هیالورونیک نشان داده شده است (HDZ) که انواع مختلفی از مواد و گل زنگ طلا (Gold bell flower) را برای درمان فتودینامیک تراپی به ماکروفاژها و اکسوزوم‌ها حمل می‌کند و می‌تواند با لیگاندهای نورون‌ها و یا تومورهای خاص تزئین شوند. ماکروفاژها می‌توانند از طریق مسیر داخل و یا اطراف سلولی وارد مغز شوند. هم ماکروفاژها و هم اکسوزوم‌ها به طور مستقیم قادر به تحویل محموله به سیتوزول سلول‌های هدف به صورت مستقل از اندوزوم هستند (۷۲).

مدل‌های حیوانی نشان داده شده است. هر چند هنوز مکانیسم عمل این سلول‌ها برای نفوذ به مغز مشخص نیست (۷۳، ۷۴).

فاکتورهای اثرگذاری نانو ذرات در دارو رسانی به مغز

۱- انتشار نانو ذرات به داخل پارانشیم مغزی

انتظار می‌رود که نانو ذرات با یکنواختی بیشتر، مدت زمان طولانی‌تر گردش در خون و تحویل مؤثرتر دارو به مغز، بهتر عمل کرده و ممکن است به طور ویژه در درمان تومورها، سکته‌ها، التهاب‌های عصبی به‌عنوان راهکاری مؤثر مورد استفاده قرار گیرند (۴).

۲- تأثیر پروتئین کرونا

کرونا ممکن است در ایجاد تأثیرات نامطلوب نانو ذرات در سیستم‌های زنده مانند فعالسازی سیستم کمپلمان و ایجاد لختهٔ خون مؤثر باشد و در برداشت سلولی نقش ضروری ایفاء کند (۷۵).

۳- دگرگونی سد خونی -مغزی در بیماری‌های عصبی

آناتومی و سازماندهی سد خونی -مغزی در بسیاری از شرایط پاتولوژیکی تغییر می‌کند و این تغییر می‌تواند به عبور مولکول‌های فیزیولوژیکی در حال گردش، داروها و نانو ذرات از سد منجر شود. همچنین باید در نظر گرفته شود که این تغییرات در همهٔ بیماری‌ها یکسان نیست، تنوع تغییرات بسیار زیاد است. شواهد متنوعی نشان می‌دهد که سد خونی -مغزی در انسفالوپاتی‌های عفونی تغییر می‌کند به طوری که نشان داده شده آلبومین از گردش خون وارد پارانشیم مغزی می‌شود (۴).

۴- اندازه

مطالعات بسیار فراوانی در زمینهٔ تأثیر اندازهٔ نانو ذرات بر میزان عبور از سد خونی -مغزی صورت گرفته است که می‌توان به صورت یک درآمد کلی بر تحقیقات می‌توان نتیجه گرفت که اثر اندازه در انواع مختلف نانو ذرات با راه‌های تجویز متفاوت، یکسان نیست (۴). برای مطالعات بیشتر در تحقیقات صورت گرفته منابع آورده شده پیشنهاد می‌شود.

سمّیت عصبی نانو ذرات

ارزیابی اثر سمّی نانو ذرات بر سلول‌های عصبی در محیط‌های بالینی و داخل بدن هنوز نادر می‌باشد و مشکل است که از روی شواهد به دست آمده از نمونه‌های داخل آزمایشگاهی شرایط را در داخل بدن پیش‌بینی کرد (۷۶). سمّیت ممکن است به صورت باز کردن اتصالات محکم در اندوتلیال سد خونی -مغزی با تحریک توسط نانو ذرات ظهور کند. سمّیت کوانتوم دات‌ها و کربن نانوتیوب‌ها در محیط داخل بدن ثابت شده است و به این دلیل در آینده احتمالاً استفاده از آن‌ها فقط به محیط داخل آزمایشگاهی برای اعمال تشخیصی محدود می‌شود. نوع دیگری از سمّیت نانو ذرات می‌تواند از پروتئین‌های کاتیونی مختص عامل‌دار کردن پدیدار شود. پگیله کردن (پوشاندن سطح نانو ذرات با پلی اتیلن گلیکول) مولکول‌های کاتیونی ممکن است نیروی تحریک سیستم ایمنی این مولکول‌ها را به حداقل برساند (۴).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

نتیجه‌گیری

اساسی‌ترین مشکل در درمان و یا آشکارسازی بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، عبور داروها و یا مواد حاجب از سد خونی -مغزی (به دلیل اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی) است که با ظهور نانوتکنولوژی و بهره‌گیری از روش‌ها و ابزارهای مرتبط با آندرمان ناهنجاری‌های عصبی و رسانش دارو با استفاده از نانو ذرات هدفمند و نانو ابزارهای در حال توسعه، امید بخش بوده است. دو مزیت مهم و تأثیرگذار در رسانش دارو به عضو هدف به کمک نانوتکنولوژی، کاراتر بودن دارو و در نتیجه کاهش اثرات جانبی بر سایر ارگان‌هاست. امروزه انواع مختلفی از نانو ذرات فلزی، لیپیدی و نانو ذرات پایه پلیمری در دارورسانی به مغز مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این مواد از راه‌های مختلف و بدون عامل‌دار کردن که در pH فیزیولوژیک دارای بار سطحی مثبت هستند یا با قرار دادن مولکول‌های زیستی دارای بار مثبت می‌شوند، از سد خونی -مغزی عبور می‌نمایند یا از طریق گیرنده‌های ترانسفرین و لیپوپروتئینی از داخل سلول با واسطهٔ جذب از سد خونی -مغزی عبور می‌کنند. در التهابات عصبی، تکنولوژی اسب تروجان و طراحی نانو ذرات مشابه مونوسیت‌های فعال شده از انواع روش‌های نفوذ مونوسیت/ماکروفاژ می‌باشد. همچنین در بیماری‌های عصبی تأثیر پروتئین کرونا و دگرگونی سد خونی –مغزی و همچنین اندازهٔ نانو ذرات از فاکتورهای مهم اثرگذاری بر انتشار نانو ذرات به داخل پارانشیم مغزی می‌باشد. و در نهایت ارزیابی سمّیت نانو ذرات بر سلول‌های عصبی در محیط‌های بالینی و داخل بدن برای دارو رسانی به سیستم مغزی از مهم‌ترین چالش‌های استفاده از نانوتکنولوژی می‌باشد که امروزه با شواهد به دست آمده از نمونه‌های آزمایشگاهی نشان از دشوار بودن پیش‌بینی شرایط در داخل بدن است و تیم‌های تحقیقاتی متعددی در سراسر دنیا در حال کار بر روی آن‌ها می‌باشند.

منابع

1. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β-amyloid cascade. Can J Neurol Sci. 2012; 39(06): 712-28.

2. Kanwar JR, Sriramoju B, Kanwar RK. Neurological disorders and therapeutics targeted to surmount the blood–brain barrier. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 3259-78.

3. Bellavance M-A, Blanchette M, Fortin D. Recent advances in blood–brain barrier disruption as a CNS delivery strategy. AAPS J. 2008; 10(1): 166-77.

4. Masserini M. Nanoparticles for brain drug delivery. ISRN Biochem. 2013; 18. doi: 10.1155/2013/238428.

5. Petkar KC, Chavhan SS, Agatonovik-Kustrin S, Sawant K. Nanostructured materials in drug and gene delivery: a review of the state of the art. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2011; 28(2): 101-64.

6. Provenzale J, Silva G. Uses of nanoparticles for central nervous system imaging and therapy. AJNR Am J Neuroradiol. 2009; 30(7): 1293-301.

7. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol Dis. 2010; 37(1): 48-57.

8. Budai M, Szogyi M. [Liposomes as drug carrier systems. Preparation, classification and therapeutic advantages of liposomes]. Acta Pharm Hung. 2000; 71(1): 114-8.

9. Fukuta T, Ishii T, Asai T, Sato A, Kikuchi T, Shimizu K, et al. Treatment of stroke with liposomal neuroprotective agents under cerebral ischemia conditions. Eur J Pharm Biopharm. 2015; 97(Pt A): 1-7.

10. Lindqvist A, Rip J, Gaillard PJ, Björkman S, Hammarlund-Udenaes M. Enhanced brain delivery of the opioid peptide DAMGO in glutathione pegylated liposomes: a microdialysis study. Mol Pharm. 2012; 10(5): 1533-41.

11. Orthmann A, Zeisig R, Süss R, Lorenz D, Lemm M, Fichtner I. Treatment of experimental brain metastasis with MTO-liposomes: impact of fluidity and LRP-targeting on the therapeutic result. Pharm Res. 2012; 29(7): 1949-59.

12. Artzner F, Zantl R, Rädler J. Lipid-DNA and lipid-polyelectrolyte mesophases: structure and exchange kinetics. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2000; 46(5): 967-78.

13. Pardeshi C, Rajput P, Belgamwar V, Tekade A, Patil G, Chaudhary K, et al. Solid lipid based nanocarriers: an overview/Nanonosači na bazi čvrstih lipida: Pregled. Acta Pharm. 2012; 62(4): 433-72.

14. Pandey R, Khuller G. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model. J Antimicrob Chemother. 2006; 57(6): 1146-52.

15. Fornaguera C, Dols-Perez A, Caldero G, Garcia-Celma M, Camarasa J, Solans C. PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood–brain barrier. J Control Release. 2015; 211: 134-43.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

16. Mishra B, Patel BB, Tiwari S. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. Nanomedicine. 2010; 6(1): 9-24.

17. Kabanov AV, Batrakova EV, Melik-Nubarov NS, Fedoseev NA, Dorodnich TY, Alakhov VY, et al. A new class of drug carriers: micelles of poly (oxyethylene)-poly (oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood in brain. J Control Release. 1992; 22(2): 141-57.

18. Tosi G, Musumeci T, Ruozi B, Carbone C, Belletti D, Pignatello R, et al. The "fate" of polymeric and lipid nanoparticles for brain delivery and targeting: strategies and mechanism of blood–brain barrier crossing and trafficking into the central nervous system. J Drug Deliv Sci Technol. 2016; 32: 66-76.

19. Carbone C, Tomasello B, Ruozi B, Renis M, Puglisi G. Preparation and optimization of PIT solid lipid nanoparticles via statistical factorial design. Eur J Med Chem. 2012; 49: 110-7.

20. Blasi P, Schoubben A, Traina G, Manfroni G, Barberini L, Alberti PF, et al. Lipid nanoparticles for brain targeting III. long-term stability and in vivo toxicity. IInt J Pharm. 2013; 454(1): 316-23.

21. Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, Puglia C, Bonina F, Rossi C, et al. Lipid nanoparticles for brain targeting I. formulation optimization. Int J Pharm. 2011; 419(1): 287-95.

22. Montenegro L, Campisi A, Sarpietro MG, Carbone C, Acquaviva R, Raciti G, et al. In vitro evaluation of idebenone-loaded solid lipid nanoparticles for drug delivery to the brain. Drug Dev Ind Pharm. 2011; 37(6): 737-46.

23. Montenegro L, Trapani A, Latrofa A, Puglisi G. In vitro evaluation on a model of blood brain barrier of idebenone-loaded solid lipid nanoparticles. J Nanosci Nanotechnol. 2012; 12(1): 330-7.

24. Denora N, Laquintana V, Lopedota A, Serra M, Dazzi L, Biggio G, et al. Novel L-dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety. Pharm Res. 2007; 24(7): 1309-24.

25. Trombino S, Cassano R, Ferrarelli T, Barone E, Picci N, Mancuso C. Trans-ferulic acid-based solid lipid nanoparticles and their antioxidant effect in rat brain microsomes. Colloids Surf B Biointerfaces. 2013; 109: 273-9.

26. Carbone C, Campisi A, Musumeci T, Raciti G, Bonfanti R, Puglisi G. FA-loaded lipid drug delivery systems: preparation, characterization and biological studies. Eur J Pharm Sci. 2014; 52: 12-20.

27. Carbone C, Campisi A, Manno D, Serra A, Spatuzza M, Musumeci T, et al. The critical role of didodecyldimethylammonium bromide on physico-chemical, technological and biological properties of NLC. Colloids Surf B Biointerfaces. 2014; 121: 1-10.

28. Chirio D, Gallarate M, Peira E, Battaglia L, Muntoni E, Riganti C, et al. Positive-charged solid lipid nanoparticles as paclitaxel drug delivery system in glioblastoma treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2014; 88(3): 746-58.

29. Battaglia L, Gallarate M, Peira E, Chirio D, Muntoni E, Biasibetti E, et al. Solid lipid nanoparticles for potential doxorubicin delivery in glioblastoma treatment: Preliminary in vitro studies. J Pharm Sci. 2014; 103(7): 2157-65.

30. Grabrucker A, Garner C, Boeckers T, Bondioli L, Ruozi B. Development of novel Zn2+ loaded nanoparticles designed for cell-type targeted drug release in CNS neurons: in vitro evidences. PLoS One. 2011; 6(3): e17851. doi: 10.1371/journal.pone.0017851.

31. Vilella A, Tosi G, Grabrucker AM, Ruozi B, Belletti D, Vandelli MA, et al. Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. part I: Rab5-dependent cell-specific uptake and distribution. J Control Release. 2014; 174: 195-201.

32. Tosi G, Vilella A, Chhabra R, Schmeisser MJ, Boeckers TM, Ruozi B, et al. Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. part II: intercellular neuronal cell-to-cell transport. J Control Release. 2014; 177: 96-107.

33. Chhabra R, Grabrucker AM, Veratti P, Belletti D, Boeckers TM, Vandelli MA, et al. Characterization of lysosome-destabilizing DOPE/PLGA nanoparticles designed for cytoplasmic drug release. Int J Pharm. 2014; 471(1): 349-57.

34. Brunella T, Giovanni T, Barbara B, Diego D, Alessandro M, Eleonora DM, et al. Use of polylactide-co-glycolide-nanoparticles for lysosomal delivery of a therapeutic enzyme in glycogenosis type ii fibroblasts. J Nanosci Nanotechnol. 2015; 15(4): 2657-66.

35. Re F, Cambianica I, Zona C, Sesana S, Gregori M, Rigolio R, et al. Functionalization of liposomes with ApoE-derived peptides at different density affects cellular uptake and drug transport across a blood-brain barrier model. Nanomedicine. 2011; 7(5): 551-9.

36. Bana L, Minniti S, Salvati E, Sesana S, Zambelli

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

V, Cagnotto A, et al. Liposomes bi-functionalized with phosphatidic acid and an ApoE-derived peptide affect Aβ aggregation features and cross the blood–brain-barrier: Implications for therapy of Alzheimer disease. Nanomedicine. 2014; 10(7): 1583-90.

37. Salvati E, Re F, Sesana S, Cambianica I, Sancini G, Masserini M, et al. Liposomes functionalized to overcome the blood–brain barrier and to target amyloid-β peptide: the chemical design affects the permeability across an in vitro model. Int J Nanomedicine. 2013; 8: 1749-58.

38. Canovi M, Markoutsa E, Lazar AN, Pampalakis G, Clemente C, Re F, et al. The binding affinity of anti-Aβ1-42 MAb-decorated nanoliposomes to Aβ1-42 peptides in vitro and to amyloid deposits in post-mortem tissue. Biomaterials. 2011; 32(23): 5489-97.

39. Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. In situ blood–brain barrier transport of nanoparticles. Pharm Res. 2003; 20(11): 1772-8.

40. Lockman PR, Koziara J, Roder KE, Paulson J, Abbruscato TJ, Mumper RJ, et al. In vivo and in vitro assessment of baseline blood-brain barrier parameters in the presence of novel nanoparticles. Pharm Res. 2003; 20(5): 705-13.

41. Lockman PR, Oyewumi MO, Koziara JM, Roder KE, Mumper RJ, Allen DD. Brain uptake of thiamine-coated nanoparticles. J Control Release. 2003; 93(3): 271-82.

42. Allen D, Oki J, Smith Q. An update in the in situ rat brain perfusion technique: simpler, faster, better. Pharm Res. 1997; 14: 337.

43. Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors. J Control Release. 2004; 99(2): 259-69.

44. Zensi A, Begley D, Pontikis C, Legros C, Mihoreanu L, Wagner S, et al. Albumin nanoparticles targeted with Apo E enter the CNS by transcytosis and are delivered to neurones. J Control Release. 2009; 137(1): 78-86.

45. Calvo P, Gouritin B, Chacun H, Desmaële D, D'Angelo J, Noel J-P, et al. Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. Pharm Res. 2001; 18(8): 1157-66.

46. Ambruosi A, Gelperina S, Khalansky A, Tanski S, Theisen A, Kreuter J. Influence of surfactants, polymer and doxorubicin loading on the anti-tumour effect of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles in a rat glioma model. J Microencapsul. 2006; 23(5): 582-92.

47. Schroeder U, Schroeder H, Sabel B. Body distribution of 3 HH-labelled dalargin bound to poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles after IV injections to mice. Life Sci. 2000; 66(6): 495-502.

48. Veiseh O, Sun C, Fang C, Bhattarai N, Gunn J, Kievit F, et al. Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier. Cancer Res. 2009; 69(15): 6200-7.

49. Agyare EK, Curran GL, Ramakrishnan M, Caroline CY, Poduslo JF, Kandimalla KK. Development of a smart nano-vehicle to target cerebrovascular amyloid deposits and brain parenchymal plaques observed in Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. Pharm Res. 2008; 25(11): 2674-84.

50. Monsalve Y, Tosi G, Ruozi B, Belletti D, Vilella A, Zoli M, et al. PEG-g-chitosan nanoparticles functionalized with the monoclonal antibody OX26 for brain drug targeting. Nanomedicine. 2015; 10(11): 1735-50.

51. Sun W, Xie C, Wang H, Hu Y. Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain. Biomaterials. 2004; 25(15): 3065-71.

52. Gulyaev AE, Gelperina SE, Skidan IN, Antropov AS, Kivman GY, Kreuter J. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. Pharm Res. 1999; 16(10): 1564-9.

53. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, Kumar KPS, Paramakrishnan N, Suresh B. Poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. Brain Res. 2008; 1200: 159-68.

54. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, Kumar KPS, Paramakrishnan N, Suresh B. Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 2008; 70(1): 75-84.

55. Feng B, Tomizawa K, Michiue H, Miyatake S-i, Han X-J, Fujimura A, et al. Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His. Biomaterials. 2009; 30(9): 1746-55.

56. Huwyler J, Wu D, Pardridge WM. Brain drug delivery of small molecules using immunoliposomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(24): 14164-9.

57. Huwyler J, Yang J, Pardridge WM. Receptor mediated

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]

delivery of daunomycin using immunoliposomes: pharmacokinetics and tissue distribution in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 282(3): 1541-6.

58. Schnyder A, Krähenbühl S, Drewe J, Huwyler J. Targeting of daunomycin using biotinylated immunoliposomes: pharmacokinetics, tissue distribution and in vitro pharmacological effects. J Drug Target. 2005; 13(5): 325-35.

59. Bondì ML, Craparo EF, Giammona G, Drago F. Brain-targeted solid lipid nanoparticles containing riluzole: preparation, characterization and biodistribution. Nanomedicine. 2010; 5(1): 25-32.

60. Wu J, Wang C, Sun J, Xue Y. Neurotoxicity of silica nanoparticles: brain localization and dopaminergic neurons damage pathways. ACS nano. 2011; 5(6): 4476-89.

61. Ze Y, Zheng L, Zhao X, Gui S, Sang X, Su J, et al. Molecular mechanism of titanium dioxide nanoparticles-induced oxidative injury in the brain of mice. Chemosphere. 2013; 92(9): 1183-9.

62. Kumagai A, Eisenberg JB, Pardridge W. Absorptive-mediated endocytosis of cationized albumin and a beta-endorphin-cationized albumin chimeric peptide by isolated brain capillaries. Model system of blood-brain barrier transport. J Biol Chem. 1987; 262(31): 15214-9.

63. Hülsermann U, Hoffmann MM, Massing U, Fricker G. Uptake of apolipoprotein E fragment coupled liposomes by cultured brain microvessel endothelial cells and intact brain capillaries. J Drug Target. 2009; 17(8): 610-8.

64. Huang M, Hu M, Song Q, Song H, Huang J, Gu X, et al. GM1-modified lipoprotein-like nanoparticle: multifunctional nanoplatform for the combination therapy of alzheimer's disease. ACS nano. 2015; 9(11): 10801-16.

65. Moos T, Nielsen TR, Skjørringe T, Morgan EH. Iron trafficking inside the brain. J Neurochem. 2007; 103(5): 1730-40.

66. De Boer A, Gaillard P. Drug targeting to the brain. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007; 47: 323-55.

67. Bergen JM, Pun SH. Analysis of the intracellular barriers encountered by nonviral gene carriers in a model of spatially controlled delivery to neurons. J Gene Med. 2008; 10(2): 187-97.

68. De Boer A, Van Der Sandt I, Gaillard P. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43(1): 629-56.

69. Sadekar S, Ghandehari H. Transepithelial transport and toxicity of PAMAM dendrimers: implications for oral drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2012; 64(6): 571-88.

70. Kotzé AF, Lueßen HL, de Leeuw BJ, Verhoef JC, Junginger HE. Comparison of the effect of different chitosan salts and N-trimethyl chitosan chloride on the permeability of intestinal epithelial cells (Caco-2). J Control Release. 1998; 51(1): 35-46.

71. Afergan E, Epstein H, Dahan R, Koroukhov N, Rohekar K, Danenberg HD, et al. Delivery of serotonin to the brain by monocytes following phagocytosis of liposomes. J Control Release. 2008; 132(2): 84-90.

72. Ali IU, Chen X. Penetrating the blood–brain barrier: promise of novel nanoplatforms and delivery vehicles. ACS Nano. 2015; 9(10): 9470-4.

73. Rahman M, Hoh B, Kohler N, Dunbar EM, Murad GJ. The future of glioma treatment: stem cells, nanotechnology and personalized medicine. Future Oncol. 2012; 8(9): 1149-56.

74. Liu L, Eckert MA, Riazifar H, Kang D-K, Agalliu D, Zhao W. From blood to the brain: can systemically transplanted mesenchymal stem cells cross the blood-brain barrier? Stem Cells Int. 2013; 7. doi: 10.1155/2013/435093.

75. Pietroiusti A, Campagnolo L, Fadeel B. Interactions of engineered nanoparticles with organs protected by internal biological barriers. Small. 2013; 9(9-10): 1557-72.

76. Landsiedel R, Fabian E, Ma-Hock L, Wohlleben W, Wiench K, Oesch F, et al. Toxico-/biokinetics of nanomaterials. Arch Toxicol. 2012; 86(7): 1021-60.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-05-17]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.76]