

Drug Nanocarriers as a Potential Therapeutic Strategy in GlioblastomaMultiforme

Sohrab Heydarian

Department of Veterinary, Agriculture Faculty, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Article Info:

Received: 24 July 2023

Revised: 15 Aug 2023

Accepted: 16 Aug 2023

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most common tumors with high mortality and a very aggressive nature. Blood-brain barrier (BBB) limits the penetration of chemotherapy drugs into the tumor tissue. Recent studies have shown that the use of various drug nanocarriers to treat GBM can provide new and effective strategies. These nanocarriers have been successful in targeted drug delivery and mainly include carbon nanotubes, metal nanoparticles, nanoemulsions, microcapsules, polymeric micelles, dendrimers, niosomes, liposomes, and pyrosomes. The ability to accurately and directly deliver drugs to GBM cells via nanocarriers has been able to increase the effectiveness and reduce the side effects of chemotherapy drugs. **Conclusion:** In this review article, the use of different types of drug nanocarriers is reviewed in the treatment of glioblastoma multiforme, and the future therapeutic perspectives of this method are discussed to overcome the limitations of GBM therapy.

Keywords:

1. Glioblastoma
2. Blood-Brain Barrier
3. Nanotechnology

*Corresponding Author: Sohrab Heydarian

Email: drsohrab.hey@gmail.com

نانوحامل‌های دارویی به‌عنوان راهبرد درمانی بالقوه در گلیوبلاستوما مولتی فرم

سهراب حیدریان

گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۵ مرداد ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۲۴ مرداد ۱۴۰۲

دریافت: ۲ مرداد ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) یکی از شایع‌ترین تومورها با مرگ و میر بالا و ماهیت بسیار تهاجمی است. سد خونی- مغزی (BBB) ورود داروهای شیمی‌درمانی به بافت تومور را محدود می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده است که کاربرد انواع نانوحامل‌های دارویی به‌منظور درمان GBM می‌تواند راهبردهای جدید و مؤثر را ارائه دهد. این نانوحامل‌ها برای تحویل هدفمند دارو موفق عمل کرده‌اند و عمدتاً شامل نانولوله‌های کربنی، نانوذرات فلزی، نانوامولسیون‌ها، میکروکپسول‌ها، میسل‌های پلی‌مری دندریمرها، نیوزوم‌ها، لیپوزوم‌ها و فیتوزوم می‌باشند. قابلیت تحویل دارو به صورت دقیق و مستقیم به سلول‌های سرطانی GBM توسط نانوحامل‌ها توانسته است موجب افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی تجویزی شود. **نتیجه‌گیری:** در این مقاله مروری، استفاده از انواع مختلف نانوحامل‌های دارویی در درمان گلیوبلاستوما مولتی فرم مرور شده است و دیدگاه‌های درمانی آینده این روش برای غلبه بر محدودیت‌های درمانی GBM مورد بحث قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- گلیوبلاستوما
- ۲- سد خونی-مغزی
- ۳- نانو تکنولوژی

*نویسنده مسئول: سهراب حیدریان

پست الکترونیک: drsohrab.hey@gmail.com

مقدمه

گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM)^۱ بیش از نیمی از موارد تومورهای بدخیم مغزی اولیه را تشکیل می‌دهد. GBM با مرگ و میر بالایی همراه هست. علی‌رغم تلاش‌های درمانی چند روشی کنونی از جمله برداشتن حداکثر جراحی در صورت امکان، و به‌دنبال آن ترکیبی از رادیوتراپی و/یا شیمی‌درمانی، میانگین بقا کوتاه و فقط حدود ۱۵ ماه است (۱). با تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) گلیوبلاستوما مولتی فرم از نظر بافت‌شناسی به‌عنوان آستروسیتومای درجه IV نیز شناخته می‌شود و یک تومور مغزی با رشد سریع و تهاجمی است. GBM می‌تواند در مغز به وجود بیاید یا از آستروسیتومای درجه پایین‌تر ایجاد شود. GBM در بالغین اغلب در نیمکره‌های مغز، به ویژه در لوب‌های پیشانی^۲ و تمپورال^۳ مغز رخ می‌دهد (۲،۳). هر سال حدود ۵ تا ۶ مورد از ۱۰۰۰۰۰ نفر با تومورهای بدخیم مغزی اولیه تشخیص داده می‌شود که حدود ۸۰ درصد از آنها گلیومای بدخیم هستند این تعداد موارد ثبت شده در اروپا و آمریکای شمالی ۲ تا ۳ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ بزرگسال در سال است (۱،۴) و میزان شیوع در مردان در مقایسه با زنان در سطح ۱،۲۶ به ۱ است (۵). مواردی از GBM در کودکان و نوزادان نیز گزارش شده است. تخمین زده می‌شود که شیوع این تومور ۱،۱ تا ۳،۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ نوزاد در سال است با نسبت ۳،۳ کودک پسر مبتلا به گلیوبلاستوما به ۱ کودک دختر. هیچ تفاوت مورفولوژیکی بین GBM در کودکان و بزرگسالان وجود ندارد (۱،۶). علت GBM به‌طور کامل مشخص نشده است، با اینکه اعتقاد بر این است که گلیوبلاستوما یک تومور خودبه‌خودی است، ولی سابقه پزشکی می‌تواند به تشخیص گلیوبلاستوما کمک کند. به همراه سابقه پزشکی، سابقه خانوادگی، مواجهه با عوامل بیرونی و زیست محیطی از قبیل اشعه X یا فرابنفش، آفت‌کش‌ها، سیگار کشیدن، قرار گرفتن در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی و تشعشعات تلفن همراه، فرمالدئید و سن (افراد با ۵۰ سال بیشتر) و یا سابقه سردرد می‌تواند از علل ایجاد GBM باشند (۱،۷،۸). با این حال، گزارش‌های اخیر افزایش پایدار و از نظر آماری معنی‌دار GBM را در تمام سنین نشان می‌دهد (۹،۱۰). تظاهرات بالینی GBM در ابتدا غیراختصاصی است، از جمله سردرد، حالت تهوع، از دست دادن حافظه، تغییرات شخصیتی و تشنج (۱۱،۱۲). GBM تنوعی از ویژگی‌های مورفولوژیکی را نشان می‌دهد. GBM در اکثر مواقع دارای تکثیر اندوتلیال و گسترش بالای عروقی در

بافت سیستم عصبی، تراکم سلولی بالا همراه با نکروز و وجود سلول‌های غیرطبیعی می‌باشد (۱۳،۱۴). رایج‌ترین مکانیسم بیان شده در مورد مقاومت GBM برای اکثر عوامل شیمی‌درمانی^۴، وجود سلول‌های بنیادی توموری گلیوبلاستوما (GSCs)^۵ و نفوذپذیری ضعیف و محدود شده توسط سد خونی-مغزی (BBB)^۶ است (۱۵). نفوذپذیری اندک BBB تحویل دارو به تومورهای بافت مغز را بسیار دشوار می‌کند. وجود کمپلکس‌های اتصال محکم بین سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها در محل سد خونی-مغزی و عدم وجود پینوسیتوزها^۷ و منافذ در دیواره پیوسته آنها منجر به کاهش نفوذپذیری به داروهای ضد سرطان در بافت مغز می‌شود (۱۶،۱۷). بنابراین، درک عمیق از پاتوژنز این تومور فرصت‌هایی را در راستای تکامل و پیشرفت مطالعات درمانی جدیدتر و در جهت کنترل بهتر این بیماری ارائه کرده است. اخیراً، روش‌های متعددی برای غلبه بر سد خونی-مغزی از جمله مولکول‌های کوچک جدید به‌منظور نفوذ به BBB، فرمولاسیون جدید عوامل ضدسرطان و روش‌های مخرب مختلف بررسی شده است (۱۸،۱۹). یک نانوحامل بارگذاری شده با دارو برای غلبه بر BBB از طریق افزایش میل ترکیبی به گیرنده داخل سلولی بیان شده در سطح سلول اندوتلیال طراحی شده است که منجر به آزادسازی کارآمد به محل‌های تومور می‌شود (۲۰،۲۱). بنابراین، به‌منظور درمان گلیوبلاستوما مولتی فرم استفاده از انواع نانوحامل‌های دارویی به‌عنوان راهبرد جدید در حال بررسی گسترده است. در ادامه این مقاله، استراتژی‌های جدید ارائه دارو با استفاده از انواع مختلف نانوحامل‌های دارویی در درمان گلیوبلاستوما مولتی فرم مرور خواهد شد و دیدگاه‌های درمانی آینده در این رویکرد جدید برای غلبه بر محدودیت‌های درمانی گلیوبلاستوما مولتی فرم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

نانوحامل‌ها به‌عنوان راهبرد قابل اجرا برای تحویل دارو

اکثر داروها در دستیابی به اثر درمانی مؤثر در مهار تومور ناتوان هستند زیرا توانایی و امکان دسترسی به بافت مغز و کشتن سلول‌های مسئول گسترش تومور را ندارند. در تلاش برای غلبه بر این مشکل، سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو به‌طور گسترده برای درمان تومور بافت سیستم عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۲،۲۳). آخرین مطالعات ارائه سیستمیک دارو برای درمان GBM استراتژی‌های متنوعی را ارائه می‌کنند. نانوحامل‌ها راه حل امیدوارکننده‌ای برای چنین محدودیت‌هایی

^۱ Glioblastoma multiforme

^۲ Frontal Lobe

^۳ Temporal lobe

^۴ Chemotherapeutic agents

^۵ Stem-like glioblastoma stem cells

^۶ Blood brain barrier

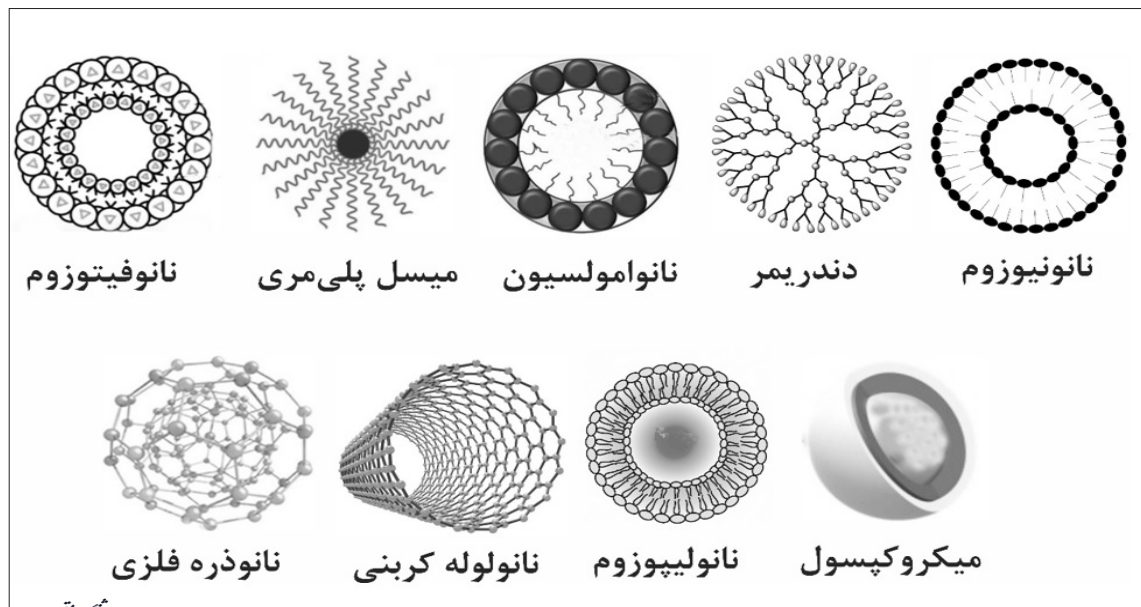
^۷ Pinocytosis

با سایر مکمل‌های درمانی مانند درمان فتودینامیک نیز هم‌افزایی^۸ دارند (۲۹-۳۱). این نانوحامل‌ها برای تحویل هدفمند دارو موفق عمل کرده‌اند و عمدتاً شامل نانولوله‌های کربنی^۹، نانوذرات فلزی^{۱۰}، نانومولسیون‌ها^{۱۱}، میکروکپسول‌ها^{۱۲}، میسل‌های پلی‌مری^{۱۳}، دندریمرها^{۱۴}، نیوزوم‌ها^{۱۵}، لیپوزوم‌ها^{۱۶} و فیتوزوم^{۱۷} می‌شوند (۳۲،۳۳). از این رو، جای تعجب نیست که نانوحامل‌ها به‌عنوان یک انتخاب فزاینده محبوب برای تحویل دارو در درمان GBM در حال توسعه هستند (تصویر ۱، جدول ۱).

میسل‌های پلی‌مری

میسل‌های پلی‌مری گروهی از سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو هستند که راه خود را به عرصه بالینی باز می‌کنند. آنها اخیراً به دلیل توانایی در عبور از BBB و ماندگاری طولانی‌تر در بافت‌های سیستم عصبی مرکزی به عنوان یک ابزار امیدوارکننده برای تحویل ترکیبات درمانی به مغز ظاهر شده‌اند (۲۵،۳۴،۳۵). میسل‌های پلی‌مری از دو بخش عملکردی مجزا تشکیل شده‌اند: هسته داخلی آب‌دوست و پوسته خارجی آب‌گریز. پوسته بیرونی رفتار فارماکوکینتیک در داخل بدن را کنترل می‌کند، در حالی که هسته داخلی مسئول ظرفیت بارگذاری دارو، ثبات و رفتار رهاسازی دارو است (۳۵). اندازه نانو و ساختار پوسته-هسته میسل‌های پلی‌مری موجب کاربردهای مختلف درمانی مفید می‌شود. یکی

ارائه می‌کنند، زیرا خواص فیزیکی-شیمیایی آن‌ها را می‌توان با کمک لیگاندهای سطحی تنظیم کرد تا انتقال آن‌ها در سراسر BBB را تسهیل کند، سلول‌های سرطانی را به طور خاص‌تر هدف قرار دهد و در ارتباط نزدیک با محیط تومور برای افزایش اثربخشی ضد سرطانی تعامل داشته باشد (۲۴). همچنین، نانوحامل‌ها و دارو رسانی مبتنی بر فناوری نانو به دلیل ویژگی‌های منحصر بفرد ایمنی زیستی، رهایش پایدار دارو، حلالیت بالا، افزایش فعالیت زیستی دارو و نفوذپذیری می‌توانند بر BBB غلبه کنند (۲۰،۲۱،۲۵). از طریق مهندسی مناسب با لیگاندهای مناسب روی سطح، نانوذرات بارگیری شده با دارو می‌توانند غیرسمی، غیر ایمنی‌زا و در داخل گردش خون نیز پایدار باشند (۲۶). وجود لیگاندها روی سطح نانوذرات می‌تواند سیستم حامل را به بافت‌های هدف با گیرنده‌های خاص برساند و عوارض جانبی نامطلوب را به حداقل برساند (۲۷،۲۸). اندازه نانوذرات بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است و می‌توان آن‌ها را با استفاده از مواد معدنی، پلیمری یا آلی سنتز کرد. زیرگروه‌های مولکولی متعددی از نانوذرات از جمله انواع مبتنی بر لیپیدی، پلیمری و فلزی وجود دارند. انعطاف‌پذیری سطحی این مولکول‌ها آن‌ها را قادر می‌سازد تا طیف وسیعی از داروهای درمانی را در خود جای دهند، در نتیجه آن‌ها را به ابزاری ایده‌آل برای تحویل دارو تبدیل می‌کند. نانوحامل‌ها



تصویر ۱- انواع مختلف نانوحامل‌ها در دارورسانی برای گلیوبلاستوما

⁸ Synergisti
⁹ Carbon nanotubes
¹⁰ Metal nanoparticles
¹¹ Nanoemulsion
¹² Microcapsules

¹³ Polymeric micelles
¹⁴ Dendrimer
¹⁵ Niosome
¹⁶ Liposomes
¹⁷ Phytosome

است که سمیت سلولی کمتری دارند و تراکم گروه‌های عاملی بالاتری نسبت به انواع دیگر دندریمرها دارند (۴۷). دندریمرهای پلی آمیدوآمین تجاری موجود می‌توانند به راحتی تغییر خواص بار سطحی یا چربی دوستی داشته باشند و کاربرد گسترده‌ای را برای طیف وسیعی از کاربردهای بیولوژیکی مانند انتقال دارو یا ژن، حسگر زیستی و عوامل کنتراست امکان‌پذیر کنند. این دندریمرها به‌طور گسترده برای تحویل داروهای ضد سرطان و ژن‌های درمانی در درمان GBM و سایر تومورهای بدخیم مغزی استفاده شده‌اند (۴۸،۴۹). کنترل نسبتاً دشوار آزاد کردن مقدار داروهای حامل از چالش‌های مهم استفاده از دندریمرها است (۵۰). گرچه کاربردهای گسترده پلی آمیدوآمین در شرایط آزمایشگاهی گزارش شده است و بسیاری از جنبه‌های رفتاری آنها در داخل بدن هنوز ناشناخته مانده است. گزارش شده است که ویژگی‌های ساختاری مانند بار، اندازه و آگریزی موجب تعامل دندریمر با سلول‌ها و بافت‌ها و به ویژه نفوذ آنها در سلول‌های زنده می‌شود (۴۲). اثرات بیولوژیکی نانوفرمولاسیون‌های مبتنی بر دندریمر در مقابل گلیوبلاستوما کارایی خود را به عنوان عوامل ضد تومور مستقل نشان داده است و این حامل برای انتقال مهارکننده‌های microRNA ضد گلیوبلاستوما توانست مؤثر واقع شود (۵۱). نانوذرات دندریمر اصلاح شده CREKA یک سیستم مؤثر دارورسانی هدفمند GBM را نشان داد. اتصال در شرایط آزمایشگاهی با فیرین توانایی اتصال فیرین را نسبت به سایر عوامل نشان داد و تصویربرداری in vivo و توزیع در گلیوما نشان داد که نانوذرات دندریمر اصلاح‌شده می‌توانند به ناحیه عمیق گلیوما نفوذ کنند و نسبت به نانوذرات اصلاح‌نشده به ماندگاری بهتری دست یابند (۵۲). با این حال، اگرچه شناسایی دندریمرها با کشت سلولی یک گام اساسی برای آشکار کردن ویژگی‌های حیاتی است و نتایج امیدوار کننده را نشان داده‌اند، نیاز به کاربردهای بالینی خاص با مدل‌های قابل اعتمادتر وجود دارد (جدول ۱).

میکروکپسول‌ها

میکروکپسول‌ها با اندازه حدودی ۱۰۰-۱۰۰۰ نانومتر یکی دیگر از فناوری‌های تحویل هدفمند داروها و مولکول‌های درمانی هستند که از طریق کپسول‌دار کردن و تشکیل میکروکپسول‌های کوچک کروی شکل می‌توانند داروها، پروتئین‌ها یا حتی سلول‌های زنده را به بافت هدف تحویل دهند (۵۳-۵۶). کپسول‌دار کردن داروها حلالیت و پایداری آنها را بهبود می‌بخشد و عوارض جانبی آنها را

دیگر از مزایای استفاده از میسل‌های پلی‌مری این است که از نظر اصلاح طراحی^{۱۸} بسیار انعطاف‌پذیر هستند و امکان ادغام طیف گسترده‌ای از لیگاندها را در ساختار خود فراهم می‌کنند (۳۵،۳۶). این نانوذرات آمفی‌فیلیک (هم آبدوست و هم آبگریز) توانایی ارائه چندین نوع مختلف از عوامل درمانی، از جمله داروهای شیمی‌درمانی، پروتئین‌ها، siRNA و DNA را به سلول‌های توموری نشان داده‌اند (۳۵،۳۷،۳۸). یک دوز آنتی‌بادی گلیکوزیله^{۱۹} و چند پگیله شده^{۲۰} با میسل پلی‌مری در موش‌های مبتلا به گلیوبلاستوما موجب تقویت پاسخ‌های ایمنی ضد توموری و القاء حافظه ایمنی شد که از حیوانات در برابر چالش مجدد با سلول‌های توموری محافظت کرد و پاسخ‌های خودایمنی را در بافت‌های سالم سرکوب کرد (۳۹). هنگامی که به صورت داخل وریدی میسل‌های پلیمری کونژوگه با مولکول‌های لیگاند خاص در یک مدل موشی GBM تزریق شد موجب ارائه مؤثر داروهای ضد سرطان به‌طور مؤثری گردید و توانایی برتری برای عبور از BBB را در مقایسه با میسل‌های پلی‌مری غیر کونژوگه نشان داد (۴۰). میسل‌های پلی‌مری-پلی-اتیلن-گلیکول با گیرنده ترانسفرین بارگذاری شده با داروی پاکلی تاکسل^{۲۱} توانست به‌طور مؤثری از تکثیر سلول‌های گلیوبلاستوما U87 در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری کند و بقای متوسط موش‌های فاقد سیستم ایمنی سلولی^{۲۲} دارای GBM را طولانی کنند (۴۱) (جدول ۱).

دندریمرها

دندریمرها به‌عنوان یک نانوحامل دارویی با ساختار منحصربفرد درخت مانند ویژگی‌های مطلوبی از قبیل کاهش سمیت، پاسخ ایمنی کم و توانایی انتشار در بافت برای مدت طولانی را دارا است (۴۲-۴۴). دندریمرها در درجه اول برای دستیابی به برخی اهداف خاص مانند اصلاح و افزایش زیست-فراهمی^{۲۳} داروها با تغییر خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک بخش فعال استفاده می‌شوند. بخش فعال مولکول دارو با ارتقاء تحویل کنترل شده و هدفمند دارو به یک بافت خاص که با کاهش اندازه دارو بدست می‌آید، نقش مهمی در تحویل دارو دارد. خواص نوری نیز مانند فلورسانس توسط دندریمرها نشان داده می‌شود که به تعیین قطر و اندازه ذرات کمک می‌کند (۴۵،۴۶). رویکردهای رساندن داروهای ضدسرطان به مغز با استفاده از دندریمرها مورد توجه گسترده است و بیشتر بر روی استفاده از دندریمرهای پلی آمیدو آمین^{۲۴} متمرکز شده است. مزیت استفاده از دندریمرهای پلی آمیدو آمین این

¹⁸ Design modification

¹⁹ Glycosylated

²⁰ PEGylation

²¹ Paclitaxel

²² Nude mice

²³ Bioavailability

²⁴ Polyamidoamine

ورق‌های منفرد) و نانولوله‌های چند جداره (متشکل از رول کردن بیش از یک ورق) می‌باشند (۶۳). شکل نانولوله‌های کربنی به این مواد اجازه می‌دهد تا از طریق روش‌های مختلف، مانند انتشار غیرفعال از لپید دو لایه، یا اندوسیتوز، وارد سلول شوند، که به موجب آن نانولوله‌های کربنی به سطح سلول می‌چسبند و متعاقباً توسط غشای سلولی به داخل سلول کشیده می‌شوند. ساختار توخالی یکپارچه و توانایی در اتصال گروه‌های عاملی مورد نظر، نانولوله‌های کربنی را حامل‌های دارویی امیدوارکننده‌ای می‌سازد. آنها را می‌توان به گونه‌ای کاربردی کرد که محلول در آب و پایدار در سرم و نیز با سمیت کم برای سلول باشند (۶۴، ۶۲). در مطالعه‌ای، نانولوله‌های کربنی تک جداره مبتنی بر آنتی‌بادی مونوکلونال اینتگرین $\alpha v \beta 3$ برای هدف‌گیری سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما در شرایط آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفت. این ساختار نانولوله کربنی ابتدا توسط پلی‌اتیلن‌گلیکول حاوی فسفولیپید اصلاح شدند. مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که نانولوله‌های کربنی تک جداره روی سلول‌های گلیوبلاستوما U87 با اینتگرین $\alpha v \beta 3$ مثبت کارایی هدف‌گیری بالایی را می‌تواند ارائه کند؛ در نتیجه، این نانولوله‌های کربنی تک جداره یک کاندید بالقوه برای تصویربرداری سرطان و تحویل دارو به‌منظور درمان هدفمند سرطان است (۶۵). مطالعات در مورد کاربرد نانولوله‌های کربنی به عنوان حامل‌های دارویی برای درمان سرطان در حال پیشرفت است. اگرچه هنوز راه زیادی برای استفاده عملی از آنها وجود دارد، اما پیش‌بینی می‌شود که در آینده، نانولوله‌های کربنی به یک دسته مهم از حامل‌های دارویی برای درمان سرطان تبدیل شوند.

نانوامولسیون‌ها

نانوامولسیون‌ها دسته‌ای از امولسیون‌ها با اندازه قطرات بین ۲۰ تا ۵۰۰ نانومتر هستند. نانوامولسیون‌ها به دلیل اندازه قطرات کوچک دارای خواص ویژه‌ای مانند پایداری قوی و رئولوژی^{۳۱} قابل تنظیم هستند و در طیف متنوعی از کاربردهای زیست پزشکی بکار می‌روند. نانوامولسیون‌ها معمولاً در توسعه فرمول‌های دارویی برای روش‌های موضعی، چشمی، داخل وریدی و سایر روش‌های زایمان استفاده می‌شوند (۶۶). همچنین، آنها به‌عنوان الگویی برای تولید نانوکرستال‌های مواد دارویی فعال آگریز عمل می‌کنند. از آنجایی که ترکیب و خواص آنها قابل تنظیم است، از آنها در طراحی نانوحامل‌های دارویی ضد سرطان می‌توان بهره برد. گزارش شده است که

به حداقل می‌رساند. بسیاری از داروهای شیمی درمانی مولکول‌های آگریز هستند که تجویز سیستمیک آنها را دشوار می‌کند. بنابراین، محصور شدن آنها در یک نانو ماده، انتقال بهتر و رهاسازی کنترل شده به سلول‌ها یا بافت‌های هدف را تضمین می‌کند و به عبور از BBB و رسیدن به GBM با فرآیندهای هدف‌گیری غیرفعال یا فعال کمک می‌کند (۵۷). میکروکپسول‌ها معمولاً دارای یک غشای نیمه تراوا هستند که از پلیمرها ساخته شده است و محافظت از مواد محصور شده را در برابر محیط خارج سلولی امکان پذیر می‌کند و در عین حال اجازه می‌دهد تا مولکول‌های درمانی به خارج از سلول آزاد شود (۵۸، ۵۳). پوشش میکروکپسول را می‌توان از طیف گسترده‌ای از پلیمرها ساخت که رایج‌ترین آنها آلزینات سدیم^{۲۵} و پلی‌ال‌لیزین^{۲۶} است (۶۰-۵۸). در مطالعه‌ای نشان داده شد که میکروکپسول‌های ساخته شده از آلزینات و پلی‌ال‌لیزین می‌توانند با موفقیت اندوستاتین^{۲۷} (یک مهارکننده رگ‌زایی) را به سلول‌های تومور مغز تحویل دهند (۶۱). در مطالعه دیگری نشان داده شد که تموزولامید^{۲۸} (یک داروی شیمی درمانی ضدسرطان) به‌صورت میکروکپسول با تحویل موضعی داخل جمجمه‌ای می‌تواند بقای موش‌های مبتلا به گلیومای مغز را به‌طور قابل توجهی افزایش دهد (۵۶). در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از کپسول‌دار کردن سلولی، امکان آزادسازی عوامل درمانی را در مناطق هدف‌گذاری شده مغز فراهم می‌کند که می‌تواند مسیرهای جدیدی را برای درمان بیماری‌های عصبی مانند GBM ارائه دهد (جدول ۱).

نانولوله‌های کربنی

نانولوله‌های کربنی به دلیل خواص منحصر بفرد به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین نانومواد برای انواع کاربردهای زیست‌پزشکی و رساندن داروها به بافت هدف بسیار مورد توجه قرار دارند. این عمدتاً به دلیل ویژگی‌های این مواد از جمله خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی منحصر بفرد، شکل نانونیبدل^{۲۹}، ساختار گرافیتی کربنی توخالی و منظم و توانایی آنها در بدست آوردن گروه‌های عاملی مورد نظر در لایه‌های بیرونی آنها است (۶۲). نانولوله‌های کربنی یک مولکول بزرگ استوانه‌ای شکل هستند که از آرایش شش ضلعی اتم‌های کربن هیبرید شده sp^2 تشکیل می‌شوند. دیواره نانولوله‌های کربنی لایه‌های تک یا چند لایه از صفحات گرافن^{۳۰} (نام یکی از آلوتروپ‌های کربن) هستند که شامل نانولوله‌های کربنی تک جداره (متشکل از رول کردن

²⁵ Sodium alginate

²⁶ Poly-L-lysine

²⁷ Endostatin

²⁸ Temozolomide

²⁹ Nanoneedle shape

³⁰ Graphene

³¹ Rheology

و دوکسوروبیسین^{۳۳} (داروی ضد سرطان) لیپوزومی مورد هدف گیرنده اینترلوکین-۴ در مدل‌های موش مورد بررسی قرار گرفته‌اند که کاهش معنی‌دار اندازه تومور در مقایسه با لیپوزوم‌های غیرکونژوگه را نشان داده است (۷۲،۷۳). علاوه بر این، می‌توان از یک آنتی بادی برای برچسب زدن لیپوزوم‌ها در هدف قرار دادن تومورها استفاده کرد. اخیراً لیپوزوم‌های کونژوگه با آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و ضد گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی-۲ برای افزایش ظرفیت بارگیری سیس‌پلاتین^{۳۴} (داروی ضد سرطان) و تحویل هدفمند آن به سلول‌های گلیوبلاستوما طراحی شده‌اند. سیس‌پلاتین لیپوزومی به دلیل ویژگی لیپید-دوستی پایین سیس‌پلاتین نمی‌تواند مقدار کافی دارو را به محل تومور برساند. در عوض، یک آنالوگ بسیار لیپید-دوست سیس‌پلاتین در لیپوزوم‌های موردنظر کپسول‌دار شد که به‌طور قابل توجهی زنده ماندن سلول‌های گلیوبلاستوما U87 را کاهش داد (۷۴،۷۵). ایمونولیپوزوم‌های ضد گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی برای هدف قرار دادن سلول‌های GBM دارای بیان بیش از حد این گیرنده در یک مدل حیوانی ساخته شدند و نشان دادند که می‌توانند به طور قابل توجهی کارایی داروهای ضد سرطان متعدد را افزایش دهند (۷۶). علی‌رغم کاربرد متداول در درمان GBM، برخی از معایب آن شامل اثرات غیر یکنواخت در تمام درمان‌های مغزی با نانوذرات لیپوزومی مشاهده می‌شود و نفوذپذیری آنها در سراسر BBB به داروی بارگذاری شده یا مولکول‌های سطحی وابسته است (۱۲). لیپوزوم‌ها نیمه عمر کوتاهی در خون دارند، با این حال، زمان گردش در خون را می‌توان با طراحی ذرات با اندازه کوچکتر یا با پوشش دادن غشاء خارجی با لیگاندها یا پروتئین‌های خاص افزایش داد (۷۷) (جدول ۱).

نانونیوزوم‌ها

نیوزوم‌ها یک سیستم وزیکولی است که همانند سایر نانوحامل‌های داروئی دارای ویژگی‌های منحصربفردی هستند. نیوزوم‌ها با تغییر توزیع زیستی داروها، غلظت تجمع دارو را در بافت هدف افزایش می‌دهد و از تجمع دارو در بافت‌های غیرهدف و سالم جلوگیری می‌کند. بدین ترتیب تأثیر درمانی دارو افزایش می‌یابد و از طرف دیگر سمیت و عوارض جانبی داروی بارگذاری شده را در بافت‌های غیرهدف به حداقل می‌رساند (۷۵،۷۶). نانونیوزوم‌ها حامل‌هایی هستند که از سورفکتانت‌های غیریونی در محیط آبی و کلسترول شکل می‌گیرند و

نانوامولسیون غنی از کلسترول حاوی دارو می‌تواند موجب آپوئتوز سلول‌های گلیوبلاستوما U87 گردد و به‌عنوان یک نانوحامل مؤثر در انتقال داروهای ضدسرطان مطرح شود (۶۷). فرمولاسیون بهینه نانوامولسیون ژل حاوی تموزولامید دارای خواص فیزیکی‌شیمیایی مناسب، پروفایل آزادسازی مطلوب، افزایش نفوذ در مخاط بینی و زمان مقاومت طولانی (در مخاط بینی) از طریق سیستم انتقال بینی، درمان مؤثر را در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما نشان داده است (۶۸). بنابراین، نانوامولسیون‌ها قابلیت تحویل دارو به‌صورت دقیق و مستقیم به سلول‌های سرطانی را دارند، که می‌توانند موجب افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی داروهای تجویزی شوند. با این حال، برای استفاده از نانوامولسیون‌ها در ارائه هدفمند دارو نیاز به انجام مطالعات و تحقیقات بیشتر و دقیق‌تر در زمینه اثربخشی و ایمنی آن وجود دارد (جدول ۱).

نانولیپوزوم‌ها

ساختار لیپوزوم‌ها شبیه غشاء سلولی از یک مرکز آبدوست با یک غشاء فسفولیپیدی در اطراف تشکیل شده است. این ویژگی آبگریز و لیپید-دوست^{۳۲} بودن ماکرومولکول‌های لیپید-دوست را قادر می‌سازد از BBB عبور کنند. نانوذرات لیپوزومی مزایای زیادی از جمله آماده‌سازی آسان، کپسول‌دار کردن آسان طیف وسیعی از داروهای ضد سرطان، زیست‌سازگاری مطلوب، کارایی، غیر ایمنی‌زایی، بهبود حلالیت عوامل ضد سرطان، سمیت پایین و در دسترس بودن تجاری را دارا هستند، به همین دلیل در میان انواع نانوحامل‌های مختلف بیشتر مورد توجه و مطالعه قرار گرفته‌اند (۷۱، ۷۲-۶۹). علاوه بر این، لیپوزوم‌ها در تماس با حلال‌های آبی، وزیکول تشکیل می‌دهند و حلالیت و پایداری داروهای ضد سرطان را می‌توانند بهبود بخشند. همانطور که گفته شد، به دلیل خاصیت دوگانه ساختاری آبدوست بودن و نیز آبگریز بودن، هر دو داروی آبدوست و نیز لیپید-دوست را می‌توانند به ترتیب در مرکز آبی یا در غشاهای لیپیدی خود کپسوله کنند (۵۷). در طی دهه گذشته، روش‌های مختلفی از فرمول‌های لیپوزومی برای درمان GBM، عوامل کونژوگه جدید، و ترانس‌سیتوز با واسطه گیرنده برای تسهیل انتقال آنها از BBB مورد بررسی قرار گرفته است (۷۲، ۱۲). برخی از گیرنده‌ها یا آنتی‌ژن‌های اختصاصی که بر روی سلول‌های سرطانی در GBM بیان می‌شوند، اهداف بالقوه تومور برای توسعه نانوحامل‌های جدید هستند. به‌عنوان مثال، لیپوزوم‌های کونژوگه با اینترلوکین-۱۳

³² Lipophilicity

³³ Doxorubicin

³⁴ Cisplatin

می‌شود و برای کپسوله کردن ترکیبات فعال گیاهی در سیستم‌های داروسازی و صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. فیتوزوم‌ها ساختار مرتبط با لیپید دارند و می‌توانند برای به دام انداختن انواع مختلف ترکیبات گیاهی مبتنی بر پلی‌فنولی برای بهبود جذب آنها در هنگام تجویز استفاده شوند (۸۷). فیتوزوم‌ها به‌منظور ترکیب عصاره‌های گیاهی با فسفولیپیدها و به‌طور عمده فسفاتیدیل کولین در جهت تولید ترکیبات فیتوفسفولیپید سازگار تهیه می‌شوند (۸۸). فیتوزوم در تحویل عصاره داروهای گیاهی با سرعت از پیش تعیین شده، تحویل دارو در بافت هدف، کاهش اثرات جانبی، افزایش فراهمی زیستی دارو و کنترل توزیع دارو دارای مزیت است (۸۹). روش فیتوزوم به‌منظور تحویل مناسب دارو می‌تواند آب دوستی ترکیبات داروهای گیاهی دارای چربی دوستی بالا را افزایش دهد و نیز چربی دوستی ترکیبات گیاهی آب دوست را به اندازه کافی برای عبور از غشای بیولوژیکی افزایش دهد (۹۰). تحقیقات صورت گرفته در طی چند سال اخیر نشان داده‌اند که فلاونوئیدهای فیتوزوم شده، خاصیت آنتی اکسیدانی بهتر و دسترسی زیستی بالاتری را نسبت به فلاونوئیدهای خالص در یک دوز مشترک نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای توانایی انتقال فیتوزوم کورکومین به‌منظور ایجاد بهبودی گلیوبلاستوما در مغز موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند. بهبودی تومور در ۵۰ درصد از موش‌ها مشاهده شد. بنابراین، فیتوزوم بارگذاری شده با کورکومین توانست زنده‌مانی سلول‌های گلیوبلاستوما را کاهش دهد و نیز موجب القاء سلول‌های میکروگلی به‌منظور فعال شدن علیه سلول‌های گلیوبلاستوما شد (۹۱). فیتوزوم بارگذاری شده با داروی ضدسرطان نوسکاپین^{۳۸} توانست موجب بهبود نیمه عمر بیولوژیکی، تحویل دارو و اثربخشی بالاتر ضد سرطانی در سلول‌های U87 گلیوبلاستوما و نیز موش‌های القاء شده با سرطان مغز گردد (۹۲) (جدول ۱).

نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی می‌توانند در تعیین، تصویربرداری و تشخیص علاوه بر حمل هدفمند دارو در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرند. از آنجایی که کاربرد چند منظوره و بالقوه نانوذرات فلزی در حال گسترش است، گنجاندن تحقیقات انکولوژی، تصویربرداری سرطان، تحویل داروی تشخیصی در بافت هدف به‌منظور درمان سرطان برجسته خواهد بود (۹۳). نانوذرات فلزی ذرات کلوئیدی هستند که اندازه آنها از ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر است. یک عامل درمانی می‌تواند پراکنده یا در یک

ساختار دو لایه محصور را ایجاد می‌کنند. نیوزوم‌هایی که از یک دو لایه‌ای تشکیل می‌شوند به‌عنوان وزیکول‌های تک لایه و نیوزوم‌هایی که از دو لایه‌های بیشتری تشکیل می‌شوند به‌عنوان وزیکول‌های چند لایه شناخته می‌شوند و می‌توانند جایگزین عالی برای لیپوزوم‌ها باشد (۷۸،۸۰). نیوزوم‌ها می‌توانند اثرات فارماکولوژی مولکول‌های دارو را حفظ کنند و آنها را از تخریب زودرس محافظت کنند. نیوزوم‌ها از نظر عملکردی مشابه لیپوزوم‌ها هستند به طوری که هر دو می‌توانند در سیستم‌های دارورسانی هدفمند و کنترل شده بکار روند، فراهمی زیستی را افزایش داده و میزان پاکسازی حذفی دارو را کاهش دهند. ویژگی‌های هر دو به ترکیب دو لایه و روش تهیه آنها بستگی دارد. هر چند نیوزوم‌ها، سیستم‌های وزیکولی شبیه لیپوزوم‌ها هستند اما مزیت‌هایی نسبت به لیپوزوم‌ها دارند که می‌تواند جایگزین مناسبی برای حامل‌های لیپوزومی باشند (۸۱،۸۲). ارزان بودن، پایداری بیشتر به علت سورفکتانت‌های غیریونی و بدون بار، عدم نیاز به روش‌های خاص فرمولاسیون از مزیت‌های استفاده از نیوزوم‌ها نسبت به لیپوزوم‌ها است (۸۲). در چند سال اخیر، با توجه به ویژگی‌های منحصر بفرد نیوزوم‌ها که ذکر شد مطالعات بر روی آنها به‌عنوان حامل در سیستم‌های انتقال دارو و ژن در گلیوبلاستوما در حال انجام و گسترش است (۸۳، ۸۰-۸۵). در مطالعه‌ای خواص ضد توموری کورکومین^{۳۵} به‌طور قابل توجهی با بارگذاری در نانوذرات نیوزوم در مقایسه با کورکومین آزاد ارتقاء یافت و توانست از طریق القاء توقف چرخه سلولی، آپوپتوز، و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^{۳۶}، زنده‌مانی، تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی GBM را مهار نماید (۸۴). افزایش ۳،۰۴ برابری در غلظت تمولامید هنگام کپسوله شدن در نیوزوم‌های پوشیده شده با پتید کلروتوکسین^{۳۷} برای درمان GBM گزارش شده است. همچنین در این مطالعه قطر نیوزوم‌های بدست آمده ۲۲۰ نانومتر گزارش شد که دارای ظرفیت بارگیری دارویی بالای ۷۹ درصد بودند (۸۶). نیوزوم به‌عنوان سیستم نانوحامل عمدتاً با افزایش در دسترس بودن طرح‌های جدید به‌منظور غلبه بر BBB و با هدف قرار دادن در بافت CNS در کاربردهای دارویی می‌تواند آینده‌خوش بینانه‌ای را داشته باشد (جدول ۱).

نانوفیتوزوم‌ها

نانوفیتوزوم یک نانو حامل لیپیدی است که از اتصال شیمیایی پلی‌فنول‌ها و فسفولیپیدها در حلال آلی تشکیل

^{۳۵} Curcumin

^{۳۶} Reactive oxygen species

^{۳۷} Chlorotoxin

^{۳۸} Noscapine

پروتویی هستند (۱۰۰). در میان نانوذرات غیرآلی فلزات خاص، نانوذرات طلا با اصلاح آسان، قطره‌های قابل کنترل و نسبت‌های سطح به حجم زیاد برتری دارند و یکی از ایده‌آل‌ترین مواد نانوپزشکی برای درمان GBM هستند. اندازه کنترل شده نانوذرات طلا باعث می‌شود که به راحتی از BBB عبور کند، اما به دلیل عدم توانایی هدف‌گیری، کاربرد بالینی آن محدود شده است (۱۰۱، ۱۰۲). علاوه بر طلا، سایر نانوذرات فلزی مانند نانوذرات نقره، اکسید مس، اکسید روی، اکسید آهن، اکسید سربیم^{۴۰} و اکسید منگنز به‌منظور درمان GBM با حمل هدفمند دارو در سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و فعالیت ضد تکثیر قوی، آپوپتوز، توقف چرخه سلولی و سمیت سلولی را در مقایسه با داروی مدنظر به صورت آزاد در شرایط *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند (۱۱۴-۱۰۳) (جدول ۱).

پوسته محصور شود، یا به صورت کووالانسی به سطح نانوذره متصل شود، یا درون ساختار محصور شود تا دارو را در محل مورد نظر تحویل دهد (۹۴، ۹۵). سمیت سلولی و آسیب فیزیکی به بافت سالم پس از بقای طولانی مدت در گردش خون از اثرات جانبی منفی نانوذرات فلزی گزارش شده است. مکانیسم‌های سمیت ذرات فلزی شامل القاء استرس اکسیداتیو، آزادسازی سیتوکین‌های التهابی، تخریب لیزوزوم و تخریب DNA است (۹۶-۹۹). نانوذرات فلزی می‌توانند حساسیت پروتویی^{۳۹} سلول‌های تومور GBM را افزایش دهند و آسیب DNA قابل توجهی در سلول‌های توموری مدل‌های حیوانی که قبل از پرتودرمانی با نانوذرات فلزی درمان شده‌اند را موجب شوند (۹۹). نانوذرات فلزی با ویژگی‌های جذب پرتو ایکس بالا، تطبیق پذیری مصنوعی، و خواص الکترونیکی منحصر بفرد، کاندیدای مناسب به‌عنوان حساس کننده

جدول ۱- سیستم دارورسانی ضد گلیوبلاستوما مولتی‌فرم به واسطه انواع نانوحامل‌های دارویی

منابع	یافته‌های اصلی	دارو	نانوحامل دارویی
(۱۱۵)	القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده توسط تزریق داخل توموری اثر ضد توموری رضایت بخش در شرایط <i>in vivo</i> و <i>in vitro</i>	کورکومین	میسسل پلی‌مری
(۴۱، ۱۱۶)	توانایی نفوذ BBB و سلول‌های گلیوبلاستوما U87 افزایش شدید بازده تحویل دارو و سمیت سلولی اثربخشی بالای ضد تومور در شرایط <i>in vivo</i> افزایش جذب سلولی، آپوپتوز و اندوسیتوز در سراسر BBB مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های توموری سرکوب رشد تومور در داخل بدن	پاکلی تاکسل	
(۱۱۷)	افزایش جذب سلولی، سمیت سلولی و آپوپتوز در سلول‌های تومور توقف چرخه سلولی افزایش تاثیر دارو	تموزولامید	
(۱۱۸)	انتشار کنترل شده دارو و افزایش تولید ROS پس از تابش لیزر افزایش جذب سلولی، نفوذ BBB و سمیت سلولی اثر چشم‌گیر ضد GBM در موش‌های مبتلا	کمپتوتسین ^{۴۱}	
(۱۱۹)	مهار و رپولاریزاسیون ماکروفاژهای ایمنی در بافت تومور افزایش فعالیت ضد تکثیر و مهاجرت سلولی بهبود اثربخشی درمانی در داخل بدن	راپاماسین ^{۴۲}	دندریمر
(۱۲۰)	افزایش انتشار و پایداری دارو افزایش سمیت سلولی و نفوذ BBB	دوکسوروبیسین	
(۱۲۱)	تجمع سلولی دندریمر در لیزوزوم سلول‌های تومور افزایش جذب سلولی، سمیت سلولی و آپوپتوز در سلول‌های تومور توقف چرخه سلولی اثر ضد توموری رضایت بخش در شرایط <i>in vitro</i>	سلکو کسپ ^{۴۳}	
(۱۲۲)	افزایش نفوذ BBB و تجمع درون سلولی اختلالات چرخه سلولی اثر درمانی چشم‌گیر در شرایط <i>in vivo</i> و <i>in vitro</i>	آرسنیک تری-اکسید	

^{۳۹} Radiosensitization^{۴۰} Cerium

میکروکپسول	اندوستاتین	افزایش نفوذ BBB افزایش سمیت سلولی افزایش فعالیت ضد تکثیر و مهاجرت سلولی اثر درمانی چشم گیر در شرایط in vivo و in vitro	(۶۱)
	تموزولامید	افزایش انتقال دارو از طریق BBB و تجمع در بافت تومور در موش های مبتلا بهبود اثربخشی درمانی دارو و بقاء بیشتر موش های مبتلا	(۵۶)
نانوآمولسیون	تموزولامید	خواص فیزیکیوشیمیایی مناسب دارو آزادسازی مطلوب افزایش نفوذ در مخاط بینی و زمان مقاومت طولانی دارو افزایش تاثیر دارو	(۶۸)
	کلرید آلومینیوم	آپوپتوز سلول های گلیوبلاستوما U87 افزایش سمیت سلولی	(۶۷)
نانولیپوزوم	پاکلی تاکسل	افزایش انتقال دارو از طریق BBB و جذب سلولی پاکلی تاکسل مهار سرکوب کننده سیستم ایمنی در بستر بافت مبتلا به گلیوبلاستوما القای آپوپتوز سلول های تومور افزایش تاثیر دارو	(۱۲۳، ۱۲۴)
	دوکسوروبیسین	افزایش جذب دارو و افزایش سمیت سلولی و نفوذ به سلول های توموری افزایش انتقال دارو از طریق BBB و تجمع در بافت تومور در موش های مبتلا	(۱۲۵، ۱۲۶)
	راپامایسین	افزایش جذب سلولی و افزایش فعالیت ضد تکثیری سلول های توموری انتخاب پذیری بالا و خاصیت هدف گیری گلیوبلاستوما بهبود میانگین زمان بقاء	(۱۲۷)
	داستاکسل ^{۴۴}	افزایش انتقال دارو از طریق BBB و نفوذ به بافت تومور بهبود توانایی هدف گیری و اثر ضد گلیوبلاستوما در شرایط in vivo و vitro	(۱۲۸)
نانونیوزوم	کور کومین	القاء توقف چرخه سلولی القاء آپوپتوز و تولید ROS مهار زندهمانی، تکثیر و مهاجرت سلول های بنیادی GBM	(۸۴، ۸۵)
	تموزولامید	بهبود توانایی هدف گیری دارو در بافت مغز افزایش انتقال دارو از طریق BBB آزادسازی مطلوب افزایش تاثیر دارو	(۸۶)
نانوفیتوزوم	نوسکاپین	بهبود نیمه عمر بیولوژیکی و تحویل دارو اثربخشی بالاتر ضد سرطانی دارو	(۹۲)
	کور کومین	بهبودی تومور در ۵۰ درصد از موش های مبتلا القاء سلول های میکروگلی مهار زندهمانی، تکثیر و مهاجرت سلولی	(۹۱)

(۱۲۹)	افزایش آپوپتوز و فروپتوز در سلول‌های گلیوبلاستوما U87 جذب انتخابی نانوذرات آهن اثر درمانی معنی‌دار در مدل‌های موش فاقد سیستم ایمنی	سیس پلاتین	نانوذرات فلزی
(۱۳۰)	افزایش تجمع نانوذرات آهن در بافت تومور مهار رشد تومور در شرایط in vivo	پاکلی تاکسل	
(۱۳۱)	افزایش نفوذ دارو با نانوذرات اکسید آهن-طلا به سلول‌های گلیوبلاستوما U87 افزایش بیان سطح پروتئین‌های القای آپوپتوز نتیجه درمان رضایت بخش در شرایط in vitro و in vivo	تموزولامید	
(۱۳۲)	افزایش تجمع و سمیت سلولی در شرایط in vitro و in vivo اثر افزایش حساس کننده پرتوی کامپوزیت نانوذره نقره کاهش فعالیت تیوردوکسین ردوکتاز ^{۴۶}	وراپامیل ^{۴۵}	

مشتق

نتیجه‌گیری

شیمی درمانی تجویزی شود. همچنین، ویژگی سطحی پیشرفته و اندازه ایده‌آل آنها کمک می‌کند تا از طریق سیستم فیلتراسیون کلیوی از بدن به راحتی دفع شوند. با وجود این ویژگی‌های مفید، توسعه و علاقه برای ارائه رویکردهای مؤثرتر و جدید به‌منظور سنتز مناسب نانوحامل‌ها با هزینه کم و با چندین کاربرد در مطالعات آینده بسیار قابل پیش‌بینی است. واضح است که به‌منظور توسعه سیستم‌های تحویل بهینه توسط این نانوحامل‌ها که بتواند فارماکوکینتیک دارویی مطلوب و اثربخشی درمانی بالایی داشته باشد، باید مطالعات بیشتری انجام شود و برای تقویت جنبه‌های اثربخشی نانوحامل‌ها و تفسیر موفقیت‌آمیز آنها در آزمایش‌های بالینی، باید بر چالش‌های بیشتری غلبه کرد.

در دهه گذشته، نانوحامل‌های متنوعی برای دارورسانی، افزایش خواص و اثربخشی داروهای ضد سرطان سنتز شده‌اند. هر یک از این نانوحامل‌ها مکانیسم‌های انتقال منحصر بفردی را برای عوامل دارویی و شیمی درمانی فراهم کرده‌اند. نانوحامل‌ها و دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو به دلیل ویژگی‌های منحصر بفرد ایمنی زیستی، رهایش پایدار دارو، حلالیت بالا، افزایش فعالیت زیستی دارو و نفوذپذیری می‌توانند بر سد خونی- مغزی غلبه کنند. قابلیت تحویل دارو به‌صورت دقیق و مستقیم به سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما توسط نانوحامل‌ها توانسته است موجب افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی داروهای

منابع

- Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 2015; 152: 63-82.
- Chaulagain D, Smolanka V, Smolanka A. Diagnosis and management of astrocytoma: a literature review. 2022.
- Shirian S, Khetvan-Hafshejani R, Ali E, Modarres Mousavi M, Abdollahi S, Lotfi Bakhshaiesh N. The role of aptamers in the treatment of glioblastoma multiforme. *Shfaye Khatam*. 2019; 7(1): 91-105.
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature clinical practice Neurology*. 2006; 2(9): 494-503.
- Mahvash M, Hugo H-H, Maslehaty H, Mehdorn HM, Stark AM. Glioblastoma multiforme in children: report of 13 cases and review of the literature. *Pediatric neurology*. 2011; 45(3): 178-80.
- Winters JL, Wilson D, Davis DG. Congenital glioblastoma multiforme: a report of three cases and a review of the literature. *Journal of the neurological sciences*. 2001; 188(1-2): 13-9.
- Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for 10 years. *Occupational and environmental medicine*. 2007; 64(9): 626-32.
- Urbańska K, Sokołowska J, Szmidi M, Sysa P. Glioblastoma multiforme—an overview. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2014; 18(5): 307-12.
- Korja M, Raj R, Seppä K, Luostarinen T, Malila N, Seppälä M, et al. Glioblastoma survival is improving despite increasing incidence rates: a nationwide study between 2000 and 2013 in Finland. *Neuro-Oncology*. 2018; 21(3): 370-9.
- Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O'Carroll MJ. Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995–2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor. *Journal of*

Environmental and Public Health. 2018; 2018: 7910754.

11. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang Y-P, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer*. 2005; 104(12): 2798-806.

12. Hsu J-F, Chu S-M, Liao C-C, Wang C-J, Wang Y-S, Lai M-Y, et al. Nanotechnology and nanocarrier-based drug delivery as the potential therapeutic strategy for glioblastoma multiforme: An update. *Cancers*. 2021; 13(2): 195.

13. Ideguchi M, Kajiwarra K, Goto H, Sugimoto K, Nomura S, Ikeda E, et al. MRI findings and pathological features in early-stage glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015; 123: 289-97.

14. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Fukushima S, Kayama T, et al. Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain tumor pathology*. 2012; 29: 192-200.

15. Gimple RC, Bhargava S, Dixit D, Rich JN. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes & development*. 2019; 33(11-12): 591-609.

16. Dréan A, Goldwirt L, Verreault M, Canney M, Schmitt C, Guehenne J, et al. Blood-brain barrier, cytotoxic chemotherapies and glioblastoma. *Expert review of neurotherapeutics*. 2016; 16(11): 1285-300.

17. Papademetriou IT, Porter T. Promising approaches to circumvent the blood–brain barrier: progress, pitfalls and clinical prospects in brain cancer. *Therapeutic delivery*. 2015; 6(8): 989-1016.

18. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 20(1): 26-41.

19. Sprowls SA, Arsiwala TA, Bumgarner JR, Shah N, Lateef SS, Kielkowski BN, et al. Improving CNS delivery to brain metastases by blood–tumor barrier disruption. *Trends in cancer*. 2019; 5(8): 495-505.

20. Liao W, Fan S, Zheng Y, Liao S, Xiong Y, Li Y, et al. Recent Advances on Glioblastoma Multiforme and Nano-drug Carriers: A Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2019; 26(31): 5862-74.

21. Zhao M, van Straten D, Broekman ML, Pr  at V, Schiffelers RM. Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma. *Theranostics*. 2020; 10(3): 1355.

22. Hosseini M, Haji-Fatahaliha M, Jadidi-Niaragh F, Majidi J, Yousefi M. The use of nanoparticles as a promising therapeutic approach in cancer immunotherapy. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016; 44(4): 1051-61.

23. Zhou J, Patel TR, Sirianni RW, Strohbehn G, Zheng M-Q, Duong N, et al. Highly penetrative, drug-loaded nanocarriers improve treatment of glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of sciences*. 2013; 110(29): 11751-6.

24. Cha GD, Kang T, Baik S, Kim D, Choi SH, Hyeon T, et al. Advances in drug delivery technology for the treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of Controlled Release*. 2020; 328: 350-67.

25. Gong J, Chen M, Zheng Y, Wang S, Wang Y. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. *Journal of Controlled Release*. 2012; 159(3): 312-23.

26. Khongkow M, Yata T, Boonrungsiman S, Ruktanonchai UR, Graham D, Namdee K. Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood–brain barrier penetration. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 8278.

27. Abdul Razzak R, Florence GJ, Gunn-Moore FJ. Approaches to CNS Drug Delivery with a Focus on Transporter-Mediated Transcytosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(12): 3108.

28. Jain A, Jain A, Garg NK, Tyagi RK, Singh B, Katare OP, et al. Surface engineered polymeric nanocarriers mediate the delivery of transferrin–methotrexate conjugates for an improved understanding of brain cancer. *Acta Biomaterialia*. 2015; 24: 140-51.

29. Idris NM, Gnanasammandhan MK, Zhang J, Ho PC, Mahendran R, Zhang Y. In vivo photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers. *Nature medicine*. 2012; 18(10): 1580-5.

30. Michael JS, Lee B-S, Zhang M, Yu JS. Nanotechnology for treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2018; 6(3): 128-33.

31. Taiarol L, Formicola B, Magro RD, Sesana S, Re F. An update of nanoparticle-based approaches for glioblastoma multiforme immunotherapy. *Nanomedicine*. 2020; 15(19): 1861-71.

32. Benny O, Pakneshan P. Novel technologies for antiangiogenic drug delivery in the brain. *Cell Adhesion & Migration*. 2009; 3(2): 224-9.

33. Daraee H, Eatemadi A, Abbasi E, Fekri Aval S, Kouhi M, Akbarzadeh A. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016; 44(1): 410-22.

34. Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood–brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012; 64(7): 640-65.

35. Morshed R, Cheng Y, Auffinger B, Wegscheid M, Lesniak M. The potential of polymeric micelles in the context of glioblastoma therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2013; 4.
36. Kim M-S, Kim J-S, Cho WK, Hwang S-J. Enhanced solubility and oral absorption of sirolimus using D- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate micelles. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2013; 41(2): 85-91.
37. Yin T, Wang P, Li J, Zheng R, Zheng B, Cheng D, et al. Ultrasound-sensitive siRNA-loaded nanobubbles formed by hetero-assembly of polymeric micelles and liposomes and their therapeutic effect in gliomas. *Biomaterials*. 2013; 34(18): 4532-43.
38. Zheng C, Zheng M, Gong P, Deng J, Yi H, Zhang P, et al. Polypeptide cationic micelles mediated co-delivery of docetaxel and siRNA for synergistic tumor therapy. *Biomaterials*. 2013; 34(13): 3431-8.
39. Yang T, Mochida Y, Liu X, Zhou H, Xie J, Anraku Y, et al. Conjugation of glucosylated polymer chains to checkpoint blockade antibodies augments their efficacy and specificity for glioblastoma. *Nature Biomedical Engineering*. 2021; 5(11): 1274-87.
40. Miura Y, Takenaka T, Toh K, Wu S, Nishihara H, Kano MR, et al. Cyclic RGD-Linked Polymeric Micelles for Targeted Delivery of Platinum Anticancer Drugs to Glioblastoma through the Blood-Brain Tumor Barrier. *ACS Nano*. 2013; 7(10): 8583-92.
41. Sun P, Xiao Y, Di Q, Ma W, Ma X, Wang Q, et al. Transferrin Receptor-Targeted PEG-PLA Polymeric Micelles for Chemotherapy Against Glioblastoma Multiforme. *International journal of nanomedicine*. 2020; 15: 6673-88.
42. Albertazzi L, Gherardini L, Brondi M, Sulis Sato S, Bifone A, Pizzorusso T, et al. In vivo distribution and toxicity of PAMAM dendrimers in the central nervous system depend on their surface chemistry. *Molecular pharmaceutics*. 2013; 10(1): 249-60.
43. Emerich DF, Thanos CG. Targeted nanoparticle-based drug delivery and diagnosis. *Journal of drug targeting*. 2007; 15(3): 163-83.
44. Hernández-Pedro NY, Rangel-López E, Magaña-Maldonado R, de la Cruz VP, Santamaría del Angel A, Pineda B, et al. Application of nanoparticles on diagnosis and therapy in gliomas. *BioMed research international*. 2013; 2013.
45. Fana M, Gallien J, Srinageshwar B, Dunbar GL, Rossignol J. PAMAM dendrimer nanomolecules utilized as drug delivery systems for potential treatment of glioblastoma: a systematic review. *International journal of nanomedicine*. 2020: 2789-808.
46. Mittal P, Saharan A, Verma R, Altalbawy F, Alfaidi MA, Batiha GE-S, et al. Dendrimers: a new race of pharmaceutical nanocarriers. *BioMed Research International*. 2021; 2021.
47. Fakhoury M. Drug delivery approaches for the treatment of glioblastoma multiforme. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016; 44(6): 1365-73.
48. Bai CZ, Choi S, Nam K, An S, Park J-S. Arginine modified PAMAM dendrimer for interferon beta gene delivery to malignant glioma. *International journal of pharmaceutics*. 2013; 445(1-2): 79-87.
49. Ren J, Shen S, Wang D, Xi Z, Guo L, Pang Z, et al. The targeted delivery of anticancer drugs to brain glioma by PEGylated oxidized multi-walled carbon nanotubes modified with angiopep-2. *Biomaterials*. 2012; 33(11): 3324-33.
50. Singh R, Lillard JW. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology*. 2009; 86(3): 215-23.
51. Knauer N, Meschaninova M, Muhammad S, Hänggi D, Majoral J-P, Kahlert UD, et al. Effects of Dendrimer-microRNA Nanoformulations against Glioblastoma Stem Cells. *Pharmaceutics*. 2023; 15(3): 968.
52. Zhao J, Zhang B, Shen S, Chen J, Zhang Q, Jiang X, et al. CREKA peptide-conjugated dendrimer nanoparticles for glioblastoma multiforme delivery. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015; 450: 396-403.
53. Bhujbal SV, de Vos P, Niclou SP. Drug and cell encapsulation: alternative delivery options for the treatment of malignant brain tumors. *Advanced drug delivery reviews*. 2014; 67: 142-53.
54. Murua A, Portero A, Orive G, Hernández RM, de Castro M, Pedraz JL. Cell microencapsulation technology: towards clinical application. *Journal of controlled release*. 2008; 132(2): 76-83.
55. Negruj R, Mooranian A, Chen-Tan N, Al-Sallami HS, Mikov M, Golocorbin-Kon S, et al. Swelling, mechanical strength, and release properties of probucol microcapsules with and without a bile acid, and their potential oral delivery in diabetes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016; 44(5): 1290-7.
56. Scott AW, Tyler BM, Masi BC, Upadhyay UM, Patta YR, Grossman R, et al. Intracranial microcapsule drug delivery device for the treatment of an experimental gliosarcoma model. *Biomaterials*. 2011; 32(10): 2532-9.
57. Iturrioz-Rodríguez N, Bertorelli R, Ciofani G. Lipid-Based Nanocarriers for The Treatment of Glioblastoma. *Advanced nanobiomed research*. 2021; 1(2): 2000054.
58. Fakhoury M, Coussa-Charley M, Al-Salami H, Kahouli

- I, Prakash S. Use of artificial cell microcapsule containing thalidomide for treating TNBS-induced Crohn's disease in mice. *Current Drug Delivery*. 2014; 11(1): 146-53.
59. Ayesha Farhana S, M Shantakumar S, Shyale S, Shalam M, Narasu L. Sustained release of verapamil hydrochloride from sodium alginate microcapsules. *Current Drug Delivery*. 2010; 7(2): 98-108.
60. Borhani-Haghighi M, Razavi S, Khosravizadeh Z. The Application of alginate scaffold in neural tissue engineering. *Shefaye Khatam*. 2017; 5 (4): 76-86.
61. Joki T, Machluf M, Atala A, Zhu J, Seyfried NT, Dunn IF, et al. Continuous release of endostatin from microencapsulated engineered cells for tumor therapy. *Nature Biotechnology*. 2001; 19(1): 35-9.
62. Madani SY, Naderi N, Dissanayake O, Tan A, Seifalian AM. A new era of cancer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *International journal of nanomedicine*. 2011; 6: 2963-79.
63. Zhang W, Zhang Z, Zhang Y. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale research letters*. 2011; 6(1): 555.
64. Sahoo NG, Bao H, Pan Y, Pal M, Kakran M, Cheng HKF, et al. Functionalized carbon nanomaterials as nanocarriers for loading and delivery of a poorly water-soluble anticancer drug: a comparative study. *Chemical communications*. 2011; 47(18): 5235-7.
65. Ou Z, Wu B, Xing D, Zhou F, Wang H, Tang Y. Functional single-walled carbon nanotubes based on an integrin $\alpha\beta 3$ monoclonal antibody for highly efficient cancer cell targeting. *Nanotechnology*. 2009; 20(10): 105102.
66. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm*. 2008; 358(1-2): 285-91.
67. Tedesco AC, Silva EPO, Jayme CC, Piva HL, Franchi LP. Cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) as a novel drug delivery system to diagnose, delineate, and treat human glioblastoma. *Materials Science and Engineering: C*. 2021; 123: 111984.
68. Bayanati M, Khosroshahi AG, Alvandi M, Mahboobian MM, Sun F. Fabrication of a Thermosensitive In Situ Gel Nanoemulsion for Nose to Brain Delivery of Temozolomide. *J Nanomaterials*. 2021; 2021: 11.
69. Glaser T, Han I, Wu L, Zeng X. Targeted nanotechnology in glioblastoma multiforme. *Frontiers in pharmacology*. 2017; 8: 166.
70. Mojarad-Jabali S, Farshbaf M, Walker PR, Hemmati S, Fatahi Y, Zakeri-Milani P, et al. An update on actively targeted liposomes in advanced drug delivery to glioma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021; 602: 120645.
71. Karimi shayan T, Asadi A, Abdolmaleki A. New Drugs and their mechanism in the treatment of epilepsy. *Shefaye Khatam*. 2022; 10 (2): 104-110.
72. Yang F-Y, Wong T-T, Teng M-C, Liu R-S, Lu M, Liang H-F, et al. Focused ultrasound and interleukin-4 receptor-targeted liposomal doxorubicin for enhanced targeted drug delivery and antitumor effect in glioblastoma multiforme. *Journal of controlled release*. 2012; 160(3): 652-8.
73. Madhankumar AB, Slagle-Webb B, Wang X, Yang QX, Antonetti DA, Miller PA, et al. Efficacy of interleukin-13 receptor-targeted liposomal doxorubicin in the intracranial brain tumor model. *Molecular cancer therapeutics*. 2009; 8(3): 648-54.
74. Shein SA, Kuznetsov II, Abakumova TO, Chelushkin PS, Melnikov PA, Korchagina AA, et al. VEGF-and VEGFR2-targeted liposomes for cisplatin delivery to glioma cells. *Molecular pharmaceutics*. 2016; 13(11): 3712-23.
75. Zahednezhad F, Zakeri-Milani P, Shahbazi Mojarad J, Valizadeh H. The latest advances of cisplatin liposomal formulations: essentials for preparation and analysis. *Expert opinion on drug delivery*. 2020; 17(4): 523-41.
76. Limasale YDP, Tezcaner A, Özen C, Keskin D, Banerjee S. Epidermal growth factor receptor-targeted immunoliposomes for delivery of celecoxib to cancer cells. *International journal of pharmaceutics*. 2015; 479(2): 364-73.
77. Laquintana V, Trapani A, Denora N, Wang F, Gallo JM, Trapani G. New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. *Expert opinion on drug delivery*. 2009; 6(10): 1017-32.
78. Gharbavi M, Amani J, Kheiri-Manjili H, Danafar H, Sharafi A. Niosome: a promising nanocarrier for natural drug delivery through blood-brain barrier. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2018; 2018.
79. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-inflammatory effects of nano-curcumin on a glioblastoma cell line. *Shefaye Khatam*. 2022; 10 (3): 48-56.
80. Barani M, Mirzaei M, Torkzadeh-Mahani M, Lohrasbi-Nejad A, Nematollahi MH. A new formulation of hydrophobin-coated niosome as a drug carrier to cancer cells. *Materials Science and Engineering: C*. 2020; 113: 110975.
81. Kopermsub P, Mayen V, Warin C. Potential

use of niosomes for encapsulation of nisin and EDTA and their antibacterial activity enhancement. *Food research international*. 2011; 44(2): 605-12.

82. Wadhwa S, Paliwal R, Paliwal SR, Vyas S. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review. *Current pharmaceutical design*. 2009, 2724-750.

83. Nematollahi MH, Pardakhty A, Torkzadeh-Mahanai M, Mehrabani M, Asadikaram G. Changes in physical and chemical properties of niosome membrane induced by cholesterol: a promising approach for niosome bilayer intervention. *RSC advances* 2017,7, 49463-472.

84. Sahab-Negah S, Ariakia F, Jalili-Nik M, Afshari AR, Salehi S, Samini F, et al. Curcumin Loaded in Niosomal Nanoparticles Improved the Anti-tumor Effects of Free Curcumin on Glioblastoma Stem-like Cells: an In Vitro Study. *Molecular neurobiology*. 2020; 57(8): 3391-411.

85. Tondro G, Mohammadi A, Rajabzadeh G, Moradi HR, Negah SS. Niosomal Curcumin Inhibited Gliomagenesis-Related Markers in U87 Cell Line. *Research Square*; 2023.

86. De A, Venkatesh N, Senthil M, Sanapalli BKR, Shanmugham R, Karri VVSR. Smart niosomes of temozolomide for enhancement of brain targeting. *Nanobiomedicine*. 2018; 5: 1849543518805355.

87. Alharbi WS, Almughem FA, Almeahmady AM, Jarallah SJ, Alsharif WK, Alzahrani NM, et al. Phytosomes as an Emerging Nanotechnology Platform for the Topical Delivery of Bioactive Phytochemicals. *Pharmaceutics*. 2021; (9):13.

88. Kattiyar SL, Patil PS, Patil SV, Kadam SS. Phytosomes and recent research on phytosomal drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2022; 12(1): 61-9.

89. Gaikwad AR, Ahire KD, Gosavi AA, Salunkhe K, Khalkar A. Phytosome as a novel drug delivery system for bioavailability enhancement of phytoconstituents and its applications: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021; 11(3): 138-52.

90. Khanzode MB, Kajale AD, Channawar MA, Gawande SR. Review on phytosomes: A novel drug delivery system. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2020; 13(1): 203-11.

91. Mukherjee S, Baidoo J, Fried A, Atwi D, Dolai S, Boockvar J, et al. Curcumin changes the polarity of tumor-associated microglia and eliminates glioblastoma. *International Journal of Cancer*. 2016; 139(12): 2838-49.

92. Madan J, Pandey RS, Jain V, Katore OP, Chandra R, Katyal A. Poly (ethylene)-glycol conjugated solid lipid nanoparticles of nioscapine improve biological half-life, brain delivery and efficacy in glioblastoma cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013; 9(4): 492-503.

93. Neha D, Momin M, Khan T, Gharat S, Ningthoujam RS, Omri A. Metallic nanoparticles as drug delivery system for the treatment of cancer. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021; 18(9): 1261-90.

94. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian journal of chemistry*. 2019; 12(7): 908-31.

95. Parmar K, Patel J. Metallic Nanoparticles: Technology Overview and Drug Delivery Applications in Lung Cancer. *Handbook of Lung Targeted Drug Delivery Systems: Recent Trends and Clinical Evidences*. 2021: 433.

96. Ajdary M, Moosavi MA, Rahmati M, Falahati M, Mahboubi M, Mandegary A, et al. Health concerns of various nanoparticles: A review of their in vitro and in vivo toxicity. *Nanomaterials*. 2018; 8(9): 634.

97. Coccini T, Grandi S, Lonati D, Locatelli C, De Simone U. Comparative cellular toxicity of titanium dioxide nanoparticles on human astrocyte and neuronal cells after acute and prolonged exposure. *Neurotoxicology*. 2015; 48: 77-89.

98. Afjeh Dana E, Marivani M, Mehravi B, Karimzadeh F, Ashtari K. Development of nanoparticles for drug delivery to the brain. *Shefaye Khatam*. 2017; 5 (2): 76-87.

99. Bobyk L, Edouard M, Deman P, Vautrin M, Pernet-Gallay K, Delaroche J, et al. Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013; 9(7): 1089-97.

100. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Advanced drug delivery reviews*. 2017; 15;109:84-101.

101. Liu J, Peng Q. Protein-gold nanoparticle interactions and their possible impact on biomedical applications. *Acta biomaterialia*. 2017; 55: 13-27.

102. Peng L, Liang Y, Zhong X, Liang Z, Tian Y, Li S, et al. Aptamer-conjugated gold nanoparticles targeting epidermal growth factor receptor variant III for the treatment of glioblastoma. *International journal of nanomedicine*. 2020: 1363-72.

103. Liang P, Shi H, Zhu W, Gui Q, Xu Y, Meng J, et al. Silver nanoparticles enhance the sensitivity of temozolomide on human glioma cells. *Oncotarget*. 2017; 8(5): 7533-9.

104. Locatelli E, Naddaka M, Ubaldi C, Loudos G, Fragozeorgi E, Molinari V, et al. Targeted delivery of silver nanoparticles and alisertib: in vitro and in vivo synergistic effect against glioblastoma. *Nanomedicine*. 2014; 9(6): 839-49.

105. Urbańska K, Pająk B, Orzechowski A, Sokołowska

- J, Grodzik M, Sawosz E, et al. The effect of silver nanoparticles (AgNPs) on proliferation and apoptosis of in ovo cultured glioblastoma multiforme (GBM) cells. *Nanoscale research letters*. 2015; 10(1): 98.
106. Joshi A, Rastedt W, Faber K, Schultz AG, Bulcke F, Dringen R. Uptake and toxicity of copper oxide nanoparticles in C6 glioma cells. *Neurochemical research*. 2016; 41: 3004-19.
107. Kukia NR, Abbasi A, Froushani SMA. Copper oxide nanoparticles stimulate cytotoxicity and apoptosis in glial cancer cell line. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 17(1): 105-11.
108. Gharbavi M, Johari B, Ghorbani R, Madanchi H, Sharafi A. Green synthesis of Zn nanoparticles and in situ hybridized with BSA nanoparticles for Baicalein targeted delivery mediated with glutamate receptors to U87-MG cancer cell lines. *Applied Organometallic Chemistry*. 2023; 37(1): e6926.
109. Liu H, Zhang J, Chen X, Du X-S, Zhang J-L, Liu G, et al. Application of iron oxide nanoparticles in glioma imaging and therapy: from bench to bedside. *Nanoscale*. 2016; 8(15): 7808-26.
110. Marekova D, Turnovcova K, Sursal TH, Gandhi CD, Jendelova P, Jhanwar-Uniyal M. Potential for treatment of glioblastoma: new aspects of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Anticancer Research*. 2020; 40(11): 5989-94.
111. Norouzi M, Yathindranath V, Thliveris JA, Kopec BM, Siahaan TJ, Miller DW. Doxorubicin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy: A combinational approach for enhanced delivery of nanoparticles. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 11292.
112. Foroutan Z, Afshari AR, Sabouri Z, Mostafapour A, Far BF, Jalili-Nik M, et al. Plant-based synthesis of cerium oxide nanoparticles as a drug delivery system in improving the anticancer effects of free temozolomide in glioblastoma (U87) cells. *Ceramics International*. 2022; 48(20): 30441-50.
113. Du J, Sun J, Liu X, Wu Q, Shen W, Gao Y, et al. Preparation of C6 cell membrane-coated doxorubicin conjugated manganese dioxide nanoparticles and its targeted therapy application in glioma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023; 180: 106338.
114. Razumov IA, Zav'yalov EL, Troitskii SY, Romashchenko AV, Petrovskii DV, Kuper KE, et al. Selective Cytotoxicity of Manganese Nanoparticles against Human Glioblastoma Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(4): 561-5.
115. Tan X, Kim G, Lee D, Oh J, Kim M, Piao C, et al. A curcumin-loaded polymeric micelle as a carrier of a microRNA-21 antisense-oligonucleotide for enhanced anti-tumor effects in a glioblastoma animal model. *Biomaterials science*. 2018; 6(2): 407-17.
116. Ran D, Mao J, Shen Q, Xie C, Zhan C, Wang R, et al. GRP78 enabled micelle-based glioma targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017; 255: 120-31.
117. Shi H, Sun S, Xu H, Zhao Z, Han Z, Jia J, et al. Combined delivery of temozolomide and siPLK1 using targeted nanoparticles to enhance temozolomide sensitivity in glioma. *International journal of nanomedicine*. 2020: 3347-62.
118. Lu L, Zhao X, Fu T, Li K, He Y, Luo Z, et al. An iRGD-conjugated prodrug micelle with blood-brain-barrier penetrability for anti-glioma therapy. *Biomaterials*. 2020; 230: 119666.
119. Liaw K, Sharma R, Sharma A, Salazar S, Appiani La Rosa S, Kannan RM. Systemic dendrimer delivery of triptolide to tumor-associated macrophages improves anti-tumor efficacy and reduces systemic toxicity in glioblastoma. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2021; 329: 434-44.
120. Han S, Zheng H, Lu Y, Sun Y, Huang A, Fei W, et al. A novel synergetic targeting strategy for glioma therapy employing borneol combination with angiopep-2-modified, DOX-loaded PAMAM dendrimer. *Journal of drug targeting*. 2018; 26(1): 86-94.
121. Uram Ł, Markowicz J, Misiorek M, Filipowicz-Rachwał A, Wołowicz S, Wałajtys-Rode E. Celecoxib substituted biotinylated poly (amidoamine) G3 dendrimer as potential treatment for temozolomide resistant glioma therapy and anti-nematode agent. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 152: 105439.
122. Lu Y, Han S, Zheng H, Ma R, Ping Y, Zou J, et al. A novel RGDyC/PEG co-modified PAMAM dendrimer-loaded arsenic trioxide of glioma targeting delivery system. *International journal of nanomedicine*. 2018: 5937-52.
123. Sun X, Chen Y, Zhao H, Qiao G, Liu M, Zhang C, et al. Dual-modified cationic liposomes loaded with paclitaxel and survivin siRNA for targeted imaging and therapy of cancer stem cells in brain glioma. *Drug delivery*. 2018; 25(1): 1718-27.
124. Zhu Y, Liang J, Gao C, Wang A, Xia J, Hong C, et al. Multifunctional ginsenoside Rg3-based liposomes for glioma targeting therapy. *Journal of Controlled Release*. 2021; 330: 641-57.
125. Shi D, Mi G, Shen Y, Webster TJ. Glioma-targeted dual functionalized thermosensitive Ferri-liposomes for drug delivery through an in vitro blood-brain barrier. *Nanoscale*. 2019; 11(32): 15057-71.
126. Zhang Y, Zhang L, Hu Y, Jiang K, Li Z,

- Lin Y-Z, et al. Cell-permeable NF- κ B inhibitor-conjugated liposomes for treatment of glioma. *Journal of Controlled Release*. 2018; 289: 102-13.
127. Wang X, Meng N, Wang S, Zhang Y, Lu L, Wang R, et al. Non-immunogenic, low-toxicity and effective glioma targeting MTI-31 liposomes. *Journal of Controlled Release*. 2019; 316: 381-92.
128. Kang S, Duan W, Zhang S, Chen D, Feng J, Qi N. Muscone/RI7217 co-modified upward messenger DTX liposomes enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting glioma. *Theranostics*. 2020; 10(10): 4308.
129. Zhang Y, Fu X, Jia J, Wikerholmen T, Xi K, Kong Y, et al. Glioblastoma therapy using codelivery of cisplatin and glutathione peroxidase targeting siRNA from iron oxide nanoparticles. *ACS applied materials & interfaces*. 2020; 12(39): 43408-21.
130. Säälik P, Lingasamy P, Toome K, Mastandrea I, Rouso-Noori L, Tobi A, et al. Peptide-guided nanoparticles for glioblastoma targeting. *Journal of Controlled Release*. 2019; 308: 109-18.
131. Sukumar UK, Bose RJ, Malhotra M, Babikir HA, Afjei R, Robinson E, et al. Intranasal delivery of targeted polyfunctional gold-iron oxide nanoparticles loaded with therapeutic microRNAs for combined theranostic multimodality imaging and presensitization of glioblastoma to temozolomide. *Biomaterials*. 2019; 218: 119342.
132. Zhao J, Li D, Ma J, Yang H, Chen W, Cao Y, et al. Increasing the accumulation of aptamer AS1411 and verapamil conjugated silver nanoparticles in tumor cells to enhance the radiosensitivity of glioma. *Nanotechnology*. 2021; 32(14): 145102.