The Effect of Stimuli-Responsive Smart Nanoparticles in the Treatment of Central Nervous System Tumors

Azadeh Mohammadgholi*

Department of Biology, CT.C, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **1 Mar 2025** ***Revised:*** **3 May 2025** ***Accepted:*** **1 Jun 2025**

ABSTRACT

Introduction: In recent years, significant advances have been made in nanotechnology and medicine, particularly in the treatment of nervous system tumors such as glioblastoma. Glioblastoma, as the most common and aggressive brain tumor, with an average survival of less than 15 months, has created serious challenges for current treatments, such as surgery and chemotherapy. Smart nanoparticles (SNs), a new generation of nanoparticles with the ability to cross the blood-brain barrier and selectively target tumor cells, have provided new hope to overcome these challenges. SNs can release drugs in a controlled manner in response to specific stimuli such as changes in pH or temperature, which increases the effectiveness of treatment and reduces side effects. SNs have various applications in the treatment of nervous system tumors and can significantly improve the effectiveness of chemotherapy drugs. Despite the remarkable successes, challenges such as the safety and toxicity of nanoparticles and scaling mass production difficulties still exist. However, technological advances can help solve these issues. Finally, SNs are recognized as a powerful tool in the treatment of central nervous system tumors and can play an important role in improving treatment methods. ***Conclusion:*** Considering its significant therapeutic potential, this review summarizes the effects of stimuli-responsive SNs and highlights their role in the treatment of central nervous system tumors.

Keywords:

1. Multifunctional Nanoparticles
2. Brain Neoplasms
3. Glioblastoma
4. Glioma

Corresponding Author: Azadeh Mohammadgholi

Email: *Azadeh.mohammadgholi57@iau.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

تأثیر نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک در درمان تومورهای سیستم عصبی مرکزی

آزاده محمدقلی*

گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱۱ اسفند ۱۴۰۳ **اصلاحیه:** ۱۳ اردیبهشت ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۱۱ خرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در فناوری نانو و پزشکی، به‌ویژه در درمان تومورهای سیستم عصبی مانند گلیوبلاستوما، حاصل شده است. گلیوبلاستوما، به‌عنوان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور مغزی، با میانگین بقای کمتر از ۱۵ ماه، چالش‌های جدی برای درمان‌های فعلی، مانند جراحی و شیمی‌درمانی، ایجاد کرده است. نانوذرات هوشمند (SNs)، نسل جدیدی از نانوذرات با قابلیت عبور از سد خونی- مغزی و هدف‌گیری انتخابی سلول‌های تومور، امید تازه‌ای را برای غلبه بر این چالش‌ها فراهم کرده‌اند. SNs می‌توانند داروها را به صورت کنترل‌شده در پاسخ به محرک‌های خاص مانند تغییرات PH یا دما آزاد کنند که این امر اثربخشی درمان را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. SNs کاربردهای مختلفی در درمان تومورهای سیستم عصبی دارند و می‌توانند اثربخشی داروهای شیمی‌درمانی را به طور قابل توجهی بهبود بخشند. علیرغم موفقیت‌های قابل توجه، چالش‌هایی مانند ایمنی و سمیت نانوذرات و مشکلات تولید انبوه هنوز وجود دارد. با این حال، پیشرفت‌های فناوری می‌تواند به حل این مسائل کمک کند. در نهایت، SN ها به‌عنوان ابزاری قدرتمند در درمان تومورهای سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شوند و می‌توانند نقش مهمی در بهبود روش‌های درمانی داشته باشند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به پتانسیل درمانی قابل توجه آنها، این بررسی اثرات SNهای پاسخگو به محرک را خلاصه کرده و نقش آن‌ها را در درمان تومورهای سیستم عصبی مرکزی برجسته می‌کند.

واژه‌های کلیدی:

۱- نانوذرات چند منظوره
۲- نئوپلاسم‌های مغزی
۳- گلیوبلاستوما
۴- گلیوما

***نویسنده مسئول:** آزاده محمدقلی

پست الکترونیک: *Azadeh.mohammadgholi57@iau.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

مقدمه

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در فناوری نانو و پزشکی به وجود آمده است که امیدهای جدیدی برای درمان تومورهای دستگاه عصبی، نظیر گلیوبلاستوما و تومورهای متاستاتیک مغزی، به ارمغان آورده است. گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (GBM) به‌عنوان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور اولیه‌ی مغزی، با میانگین بقای کمتر از ۱۵ ماه، یکی از مرگبارترین انواع سرطان به شمار می‌آید. درمان‌های کنونی شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هستند که با چالش‌هایی نظیر عبور داروها از سد خونی-مغزی و آسیب به بافت‌های سالم مواجه‌اند (۳-۱). این مشکلات ضرورت توسعه‌ی روش‌های نوین درمانی را بیشتر می‌سازد. نانوذرات هوشمند (Smart Nanoparticles) به‌عنوان نسل جدیدی از نانوذرات، با قابلیت عبور از سد خونی- مغزی و هدف‌گیری انتخابی سلول‌های توموری، امیدهای تازه‌ای را برای غلبه بر این چالش‌ها فراهم کرده‌اند. پیشرفت‌های اخیر همچنین نانوذرات پاسخ‌دهنده به محرک‌ها را برای هدف قرار دادن زیستگاه یا ریزمحیط تومور ایجاد کرده است که ضمن غلبه بر موانع بیولوژیکی مرتبط، از هدف‌گیری غیرفعال و فعال بهره می‌برد (۴). این نانوذرات می‌توانند داروها را به صورت کنترل‌شده و در پاسخ به محرک‌های خاص مانند تغییرات PH یا دما رهاسازی کنند، که این امر اثربخشی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های عمل نانوذرات هوشمند شامل هدف‌گیری فعال تومورها و رهایش کنترل‌شده دارو است (۶، ۵). با استفاده از لیگاندهای خاص که تنها بر روی سلول‌های توموری بیان می‌شوند، این نانوذرات می‌توانند به طور انتخابی به تومورها متصل شوند (۷). همچنین، ویژگی‌های خاص محیط تومور مانند PH اسیدی‌تر می‌تواند به‌عنوان محرکی برای رهایش دارو مورد استفاده قرار گیرد (۸). نانوذرات همچنین می‌توانند از طریق اثر نفوذ و نگهداری (EPR) به بافت تومور نفوذ کنند، زیرا عروق خونی ناقص و سیستم لنفاوی ضعیف در تومورها به آن‌ها اجازه تجمع مؤثر می‌دهد. این ویژگی‌ها نانوذرات هوشمند را به ابزاری قدرتمند در درمان تومورهای دستگاه عصبی تبدیل کرده است (۹).

نانوذرات هوشمند در درمان تومورهای دستگاه عصبی کاربردهای متنوعی دارند و یکی از مهم‌ترین آن‌ها، بهبود اثربخشی داروهای شیمی‌درمانی است. این نانوذرات می‌توانند داروها را به طور مستقیم به سلول‌های توموری منتقل کرده و اثرات سمی بر بافت‌های سالم را کاهش دهند (۱۱، ۱۰). به‌عنوان مثال، نانوذرات حاوی داروهایی مانند دوکسورابیسین و پاکلیتاکسل در مطالعات پیش‌بالینی موفقیت‌آمیز بوده و موجب افزایش بقای بیماران شده‌اند (۱۳، ۱۲). این نانوذرات همچنین می‌توانند در ترکیب با پرتودرمانی مورد استفاده قرار گیرند. برخی از آن‌ها، مانند نانوذرات طلا، به دلیل خاصیت جذب بالای پرتوهای ایکس، می‌توانند دوز پرتو را در محل تومور متمرکز کرده و اثربخشی درمان را افزایش دهند (۱۴). علاوه بر این، نانوذرات هوشمند قابلیت رهایش همزمان چندین دارو یا ترکیب داروها با روش‌های دیگر مانند ایمونوتراپی را دارند که می‌تواند اثرات هم‌افزای (سینرژیستیک) ایجاد کند و مقاومت تومورها به درمان را کاهش دهد (۱۵). نانوذرات هوشمند همچنین می‌توانند برای تصویربرداری و تشخیص تومورها استفاده شوند. نانوذرات حاوی مواد کنتراست‌دهنده برای MRI یا CT می‌توانند به تشخیص دقیق‌تر تومورها و نظارت بر پاسخ به درمان کمک کنند (۱۶). یکی از چالش‌های اصلی در درمان تومورهای مغزی، عبور از سد خونی- مغزی است. نانوذرات هوشمند با استفاده از مکانیسم‌هایی مانند اتصال به گیرنده‌های انتقالی یا پپتیدهای نفوذکننده می‌توانند از این مانع عبور کرده و داروها را به بافت مغز برسانند (۱۷). با وجود پیشرفت‌ها، چالش‌هایی نیز وجود دارد. ایمنی و سمیت نانوذرات یکی از نگرانی‌هاست، چرا که برخی ممکن است پاسخ‌های ایمنی ناخواسته یا سمیت در بافت‌های سالم ایجاد کنند. همچنین، مقیاس‌پذیری و تولید انبوه این نانوذرات به دلیل پیچیدگی و هزینه‌های بالا هنوز یک مانع است. با این حال، پیشرفت فناوری‌های تولید می‌تواند به حل این مشکلات کمک کند(۱۸). با توجه به ویژگی‌های نانوذرات هوشمند و افزایش شیوع تومورها، به ویژه در کشورهای صنعتی، این مطالعه با هدف مرور تحقیقات انجام‌شده در زمینه تأثیر نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک در درمان تومورهای دستگاه عصبی مرکزی طراحی شده است.

نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک

نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک‌های درونی عملکرد نانوذرات هوشمند به‌طور قابل توجهی مشابه یک جعبه ابزار است. این نانوذرات قادرند در پاسخ به محرک‌های داخلی و خارجی، ویژگی‌هایی نظیر شکل، ساختار، حلالیت، بار سطحی و رفتارهای خودپیوندی یا تفکیک خود را تغییر دهند. این تغییرات می‌تواند به افزایش فرار از اندوزوم‌ها، تقویت جذب سلولی و آزادسازی بار کمک کند. نانوذرات به دو دسته بر اساس

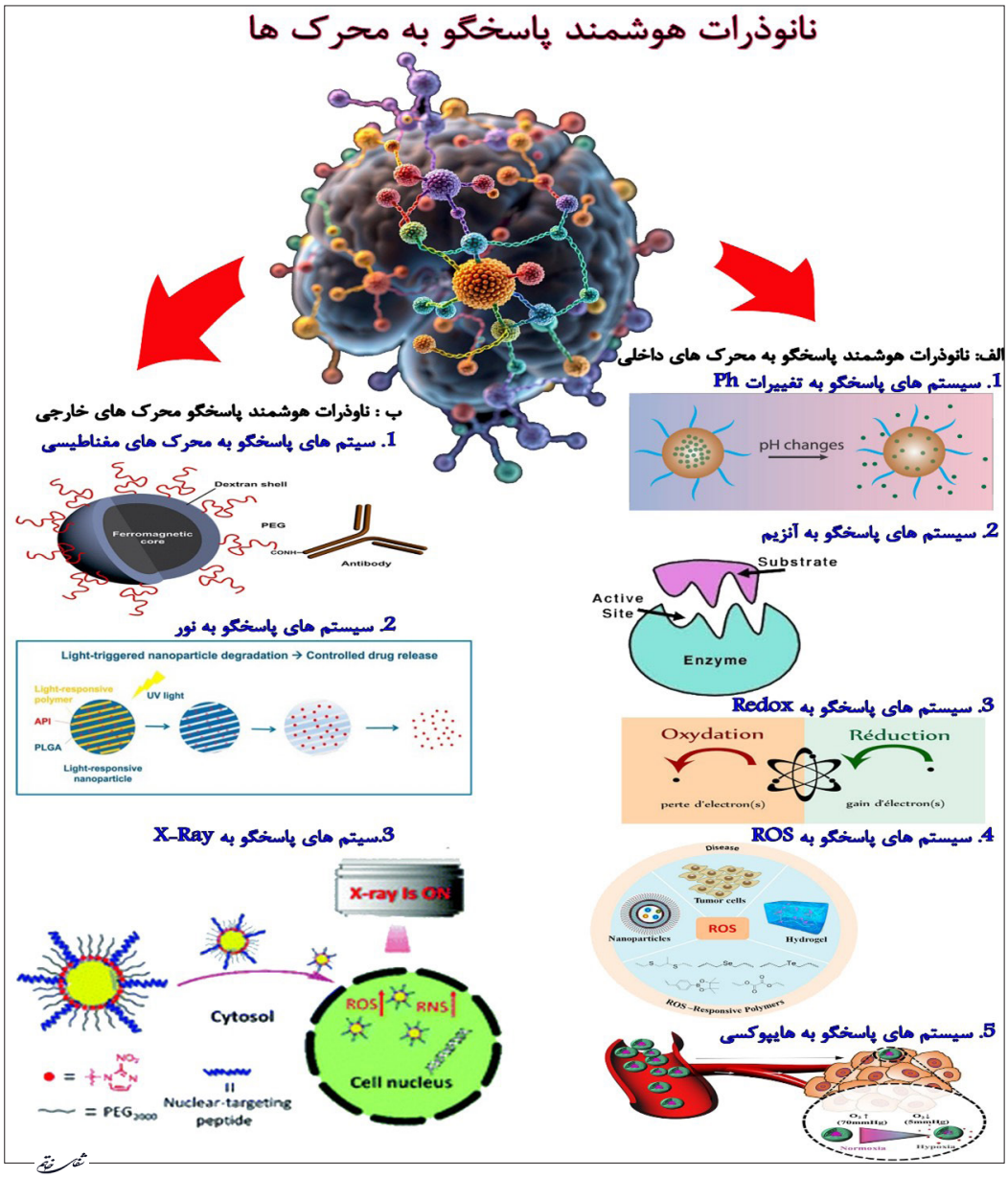
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

نـوع محرک‌هـا تقسیـم می‌شـوند: محرک‌هـای درون‌زا، کـه شـامل نانومـواد بـا اثـرات واکنش‌دهنـده نظیـر نانـوذرات طلا حسـاس بـه نـور و گرمـا هسـتند، و محرک‌هـای بـرون‌زا، کـه شـامل اصلاح نانـوذرات از طریـق پلیمریزاسـیون یـا پیونـد گروه‌هـای عامـلی بـا اثـرات پاسـخ‌دهنده می‌باشـند. ایـن نانـوذرات بـه محرک‌هـای خـارجی ماننـد تغییـرات دمـا، PH، نـور، آنزیم‌هـا، ردوکـس، اولتراسـوند، میدان‌هـای مغناطیـسی یـا الکتریـکی پاسـخ می‌دهنـد و در زمینه‌هـای دارورسـانی هدفمنـد و تصویربـرداری پزشـکی کاربـرد دارنـد (۱۹،۲۰).

سیستم‌های واکنش‌دهنده به PH

PH نـواحی پاتولوژیـک معمـولاً بـه دلیـل التهـاب، عفونـت یـا وجـود تومـور کمتـر از PH نـواحی طبیـعی اسـت. در شـرایط فیزیولوژیـکی، PH بافـت طبیـعی حـدود ۷/۴ اسـت، در حـالی کـه در ضایعـات می‌توانـد تـا ۶ کاهـش یابـد. ایـن پدیـده به‌ویـژه در تومورهـای جامـد ماننـد گلیومـا مشـهود اسـت. PH پاییـن در بافـت غیرطبیـعی نـاشی از تکثیـر بیـش از حـد سـلول‌های تومـوری اسـت کـه رشـد عـروقی نمی‌توانـد نیازهـای ایـن بافت‌هـا را بـرآورده کنـد. هیپوکـسی نـاشی از کمبـود مـواد مغـذی و اکسیـژن منجـر

تصویر ۱- تصویر شماتیک از انواع مختلف نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک



[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

به افزایش گلیکولیز و کاهش بیشتر PH می‌شود (۲۱). در مطالعه‌ای، Cheng و همکاران، نانوذرات طلای PEGylated و اصلاح‌شده باTAT (TAT-AuNPs) را سنتز کردند تا انتقال داروی دوکسوروبیسین (DOX) را از طریق غشای سلولی و سد خونی مغزی افزایش دهند. آن‌ها پیوند هیدرازون حساس به PH را به AuNPs متصل کردند تا امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو فراهم شود. نتایج نشان داد که DOX در ۷/۴ PHپایدار است اما در ۷/۴ PH به سرعت آزاد می‌شود. همچنین TAT-AuNPs-Dox سمیت قابل توجهی بیشتری نسبت به Dox آزاد شده نشان داد و نفوذ مؤثری از سد خونی مغزی در مدل‌های حیوانی داشت. موش‌های تیمار شده میانگین بقای طولانی‌مدت (۴۴ روز) را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند و TAT-AuNPها برای اندام‌های حیاتی ایمن بودند که نشان‌دهنده پتانسیل آن‌ها برای بهبود درمان تومورهای مغزی و تصویربرداری غیرتهاجمی است (۲۲). علاوه بر این، Ruan و همکاران PEG-DOX-AuNPs را توسعه دادند که به‌طور مؤثر گلیوما را هدف قرار داده و بقای موش‌های حامل گلیوم را افزایش می‌دهند (۲۳).

سنتز نانولیپوزوم‌های پاسخگو به PH به‌عنوان یک موضوع تحقیقاتی نوظهور توجه زیادی را به خود جلب کرده است و تحقیقات متنوعی در این زمینه انجام شده است. به‌عنوان مثال، Zhao و همکاران در سال یک لیپوزوم پاسخگو به PH به عنوان حامل دوکسوروبیسین (DOX) برای درمان گلیوبلاستوما تهیه کردند. آن‌ها از یک نوع پپتید پاسخگو به PH (H7K(R2)2) برای عامل‌دار کردن لیپوزوم‌های مخفی استفاده کردند و الگوی آزادسازی دارو را در چهار PH مختلف (۵/۵، ۶، ۶/۵ و ۷/۴) بررسی کردند. نتایج نشان داد که بیشتر اجزای دارو در طول ۸ ساعت اول در محیط اسیدی آزاد شدند، در حالی که تنها ۲۰ درصد از آن‌ها در PH طبیعی آزاد شدند (۲۴).

Zhao و همکاران لیپوزوم های حساس به PH اصلاح شده با پپتید پاسخگو به PH خاص تومور حاوی دوکسوروبیسین را برای افزایش هدف گیری گلیوما و فعالیت ضد توموری مورد بررسی قرارداده و گزارش نمودند که فعالیت ضد توموری لیپوزوم‌های حساس به PH اصلاح‌شده (H7K(R2 حاوی دوکسوروبیسین در موش‌های حامل تومور C6 (سلول‌های گلیوما C6 موش صحرایی) و موش‌های دارای تومور U87-MG (سلول های گلیوبلاستوم انسانی) در آزمایش‌های بالینی یافت شد. فعالیت ضد رگ زایی لیپوزوم های حساس به PH اصلاح شده H7K (R2) 2 حاوی دوکسوروبیسین در موش‌های حامل تومور C6 در آزمایش بالینی تایید شد. لیپوزوم‌های حساس به PH اصلاح‌شده (H7K(R2 که حاوی داروهای ضد تومور هستند درواقع، یک سیستم تحویل امیدوارکننده هستند که شامل محرک‌های پاسخ در PH اسیدی در ریزمحیط تومور گلیوما هستند و برای درمان ضد تومور مناسب می‌باشند (۲۵).

کورکومین، یک داروی گیاهی آبگریز با پتانسیل بالا در زمینه داروسازی است که فعالیت‌های درمانی متنوعی دارد. این ماده به طور گسترده‌ای به‌عنوان داروی ضد سرطان مورد استفاده قرار گرفته است، اما ماهیت آبگریز آن کارایی‌اش را محدود کرده است. برای غلبه بر این محدودیت، از انواع مختلف نانوحامل‌ها استفاده شده است؛ از جمله لیپوزوم‌هایی که می‌توانند از طریق استراتژی‌های مختلف تهیه شوند در تحقیقی توسط Xu و همکاران، یک هسته میسلی کاتیونی (Cur-M) برای اولین بار از پلیمر پلی لیزین پیوند شده با D-a- توکوفرول برای محصور کردن کورکومین آبگریز تهیه کردند، به دنبال آن پلیمر پلی‌گاما گلوتامیک اسید اصلاح‌شده با دوپامین، به‌عنوان یک پوسته آنیونی از طریق پیوند حساس به PH برای محصور کردن هیدروکلراید دوکسوروبیسین آبدوست (DOX) روی سطح آن رسوب داده شد. با کنترل نسبت مولی Cur/ DOX ترکیبی در ۳:۱، یک نانوذره حساس به PH (PD-CP-NP) ساخته شد تا به طور همزمان سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) و سلول‌های تومور تمایز یافته را هدف قرار دهد. نتایج این مطالعه نشان داد که درصد CSC ها در تومورها پس از درمان با PDCP-NP به طور قابل توجهی از ۴/۱۶ درصد به ۰/۹۵ درصد کاهش یافت. به طور کلی، PDCP-NP ممکن است یک حامل امیدوار کننده برای درمان ترکیبی با داروهای نامزد دارای خواص فیزیکی و شیمیایی متفاوت باشد (۲۶).

سیستم‌های واکنش‌دهنده به آنزیم

آنزیم‌ها نقش کلیدی در اکثر فرآیندهای متابولیک ایفا می‌کنند و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) به‌عنوان یک کلاس مهم و پرکاربرد از آنزیم‌ها شناخته می‌شوند. سطح بیان و فعالیت MMPها به‌طور مستقیم با تهاجم تومور و متاستاز در ریزمحیط تومور مرتبط است. در واقع، خانواده MMP تأثیر قابل توجهی بر ویژگی‌های متاستاز گلیوما دارد. MMPها به‌عنوان فاکتورهای کلیدی در تخریب چسبندگی سلولی، تغییر در برهم‌کنش‌های سلول- سلول و اختلال در تعاملات سلول- ماتریس خارج‌سلولی (Cell-ECM) عمل می‌کنند

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

(۲۸، ۲۷). آنزیم‌هایی که به‌طور بیش از حد در نواحی ضایعه و محل‌های رگ‌زایی بیان می‌شوند، به راحتی توسط نانوحامل‌هایی با قطر ۱۰ تا ۲۰۰ نانومتر از طریق اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش یافته (EPR) قابل دسترسی هستند، که این امر به نانوحامل‌ها قابلیت پاسخگویی به آنزیم را می‌دهد. تعداد کمی از نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها که سیستم عصبی مرکزی (CNS) را هدف قرار می‌دهند، با ویژگی‌های پاسخ‌دهنده به آنزیم ساخته شده‌اند (۲۹).

Zhao و همکاران هیدروژل های تزریقی پاسخگو به آنزیم را پس از عمل برای معکوس کردن مقاومت تموزولومایـد(TMZ) و کاهش عود موضعی پس از عمل گلیوما مورد ارزیابی قراردادند. این مطالعه نشان داد که هیدروژل ها می‌توانند غلظت TMZ موضعی را افزایش داده و عوارض جانبی O6-benzylamine (BG) را کاهش دهند. در داخل بدن، هیدروژل های (TMZ) + Tm BG) بیان MGMT (O^6-methylguanine-DNA methyl-transferase) را مهار کردند و سلول های گلیوما مقاوم به TMZ را به TMZ حساس کردند. علاوه بر این، هیدروژل‌های (TMZ + BG) Tm به طور موثری عود گلیومای مقاوم به TMZ را پس از جراحی کاهش داد و به طور قابل‌توجهی کارایی TMZ را برای مهار رشد گلیوما افزایش داد. این داده‌ها نشان می‌دهند که یک هیدروژل پاسخ‌دهنده به ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) یک روش تحویل داروی موضعی امیدوارکننده برای مهار عود گلیومای مقاوم به TMZ پس از جراحی است (۳۰).

Qin و همکاران یک پپتید حلقوی آرژنین گلیسین آسپارتیک اسید (RGD) و ترانسفرین (TF) به‌عنوان لیگاندهای هدف برای درمان و هدف گیری گلیوما استفاده کردند. پپتیدهای چرخه‌ای RGD لیگاندهای هدف‌گیری خاص سلول‌های سرطانی هستند و TFها لیگاندهایی هستند که به طور خاص BBB و سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند. در این پژوهش از لیپوزوم (LP) برای کونژوگه کردن RGD حلقوی و TFs برای ایجاد سیستم تحویل آبشاری گلیوم مغز (RGD/TF LP) استفاده شد. جذب سلولی در شرایط آزمایشگاهی و مطالعات نفوذ کروی تومور سه بعدی نشان داد که این سیستم می‌تواند سلول های اندوتلیال و تومور را هدف قرار دهد و همچنین به سلول های تومور برای رسیدن به هسته کروی تومور نفوذ کند. نتایج تصویربرداری In vivo بیشتر نشان داد که لیپوزوم حاوی RGD/TF بالاترین توزیع مغز را ارائه می‌کند. در نتیجه، لیپوزوم حاوی RGD/TF بارگذاری شده با پاکلیتاکسل بهترین فعالیت ضد تکثیری را علیه سلول‌های C6 و ساختار تومور ارائه می‌کند. در نتیجه، لیپوزوم حاوی RGD/TF ممکن است دقیقاً گلیومای مغز را هدف قرار دهد، که ممکن است برای تصویربرداری و درمان گلیوم ارزشمند باشد (۳۱).

سیستم‌های واکنش‌دهنده به ردوکس

در بافت‌های توموری، غلظت سیتوزولی تری‌پپتید گلوتاتیون (GSH) به طور تقریبی ۲×۱۰$^{-3}$ مولار است که این میزان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از سطوح GSH در بافت‌های سالم است. این تفاوت در غلظت، پتانسیل اکسیداسیون و احیاء بین سلول‌های تومور و محیط اطراف را کاهش می‌دهد. به همین دلیل، آزادسازی داروها از نانوحامل‌های حساس به اکسیداسیون و احیاء می‌تواند با استفاده از این ویژگی آغاز شود. پیوندهای دی‌سولفیدی به سرعت توسط GSH شکسته می‌شوند و می‌توانند برای ایجاد حساسیت ردوکس در نانوحامل‌ها مورد استفاده قرار گیرند. رهاسازی دارو می‌تواند به صورت برنامه‌ریزی‌شده و تحت تأثیر محرک‌های پتانسیل ردوکس انجام شود. این استراتژی در طراحی نانوحامل‌های واکنش‌دهنده به اکسیداسیون و احیاء با استفاده از میسل‌های تجزیه‌پذیر تقلیل‌پذیر به کار رفته است. در مطالعه Katz و همکاران، مهارکننده کراتین کیناز (CKi) سلول های گلیوبلاستوما (GBM) را تحت استرس REDOX قرار می‌دهد. برای تعیین این مورد، ابتدا یک سنجش CellRox انجام دادند که با افزایش سطح ROS درون سلولی، فلورسانس سبز افزایش می‌یافت. آنها U251 را با (CKi و H2 O2 به عنوان یک کنترل مثبت) درمان کردند و دریافتند که با شروع یک ساعت، CKi باعث افزایش قابل توجهی در ROS داخل سلولی شد. علاوه بر این، سنجش‌های DCFDA را انجام دادند و دریافتند که افزودن ان-استیل سیستئین می‌تواند سلول‌های GBM را از تولید ROS توسط CKi محافظت کند. بنابراین، این داده ها پشتیبانی می‌کنند که CKi باعث ایجاد استرس اکسیداسیون و کاهش در سلول های GBM می‌شود. با توجه به اینکه ناقلین و آنزیم های مسئول بیوسنتز گلوتاتیون توسط CKi تنظیم مثبت شدند (۳۲).

نانوحامل‌های حساس به ردوکس می‌توانند از طریق مواد مزوپور، دندریمرها، لیپوزوم‌ها و سایر تغییرات به دست آیند. تلاش‌ها برای توسعه نانوحامل‌های پاسخگو به اکسیداسیون و احیاء به منظور دارورسانی به مغز منجر به ایجاد میسل‌های پلیمری PEG-pLys-pPhe توسط Shao و همکارانش شده است. در مطالعه آنها، دهیدرواسکوربیک اسید (DHA) به این میسل‌ها کونژوگه شد که این اجازه را به آنها می‌دهد تا از طریق ایزوفرم انتقال دهنده گلوکز ۱/ Slc2a1 (GLUT1[1]) از سد خونی مغزی عبور کنند. میسل‌ها داروهای آبگریز را در یک هسته پایدار با یک پوسته واکنش‌دهنده به اکسیداسیون و احیاء محصور می‌کنند تا از انتشار زودرس دارو جلوگیری شود (۳۳).

[1] Glucosetransporter isoform 1/Slc2a1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

افزایش تنظیم پروتئین ترمیم DNA، MGMT[2]، به مقاومت تموزولامید در گلیوبلاستوما مولتی‌فرم کمک می‌کند. در حالی که بنزیل گوانین-O6 می‌تواند MGMT را کاهش دهد، استفاده بالینی آن به دلیل فارماکوکینتیک ضعیف محدود است. Stephan و همکاران نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (NPCP-BG-CTX) را برای تحویل هدفمند بنزیل گوانین به گلیوبلاستوما مولتی‌فرم توسعه دادند. این نانوذرات، پوشش داده شده با یک پلیمر زیست‌سازگار و اصلاح شده برای هدف‌گیری تومور، پایداری در گردش خون و آزادسازی مؤثر دارو در شرایط سلولی را نشان دادند. در شرایط آزمایشگاهی، آنها به طور قابل توجهی فعالیت MGMT را کاهش داده و اثرات ضد توموری تموزولامید را افزایش دادند. مطالعات بالینی روی موش‌ها نشان داد که درمان مشترک با NPCP-BG-CTX[3] و تموزولامید میانگین بقای کلی را تا سه برابر نسبت به سایر درمان‌ها افزایش می‌دهد و همچنین سرکوب عصبی مشاهده شده با بنزیل گوانین-O6 آزاد را کاهش می‌دهد (۳۴).

سیستم‌های پاسخگو به گونه‌های اکسیژن فعال(ROS) سلول‌های سرطانی به دلیل فعال‌سازی انکوژن‌ها، التهاب و آسیب‌های میتوکندری، سطوح بالاتری از گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) نسبت به سلول‌های طبیعی تولید می‌کنند (۳۵). این وضعیت منجر به توسعه نانوذرات پاسخگو به ROS شده است که به‌طور خاص برای درمان هدفمند سرطان طراحی شده‌اند. این نانوذرات با فعال‌سازی رهاسازی پایدار دارو در حضور ROSهای مشخصی نظیر رادیکال‌های هیدروکسیل، پراکسیدهای هیدروژن و آنیون‌های سوپراکسید عمل می‌کنند. پیوندهای مختلفی مانند تیوکتال‌ها، تیو اترها و استرهای بورونیک، فرآیند آزادسازی دارو را تحت تأثیر ROS تسهیل می‌کنند. به‌ویژه، نانوذراتی که از پیوندهای تیوکتال و پپتیدهای هدف‌دار تومور بهره‌مند هستند، در القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کارایی قابل توجهی نشان داده‌اند. فرمولاسیون‌های دیگر مانند لیپوزوم‌ها و میسل‌های مبتنی بر پلیمر نیز از ROS برای آزادسازی دارو استفاده کرده و اثرات هدف‌گیری و درمانی خاصی را ارائه می‌دهند. علاوه بر این، مطالعاتی که از ROS میتوکندری برای دارورسانی استفاده می‌کنند، تطابق‌پذیری این سیستم‌ها را برجسته می‌سازند. به‌طور کلی، سیستم‌های نانوذرات پاسخ‌دهنده به ROS یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان ارائه می‌دهند، به‌ویژه زمانی که با سایر محرک‌ها مانند دما و هیپوکسی ترکیب شوند تا اثربخشی درمان افزایش یابد (۳۶).

Raddeanin A RA، یک ماده دارویی فعال از Anemone raddeana Regel، نقش مهمی در سرکوب تومور ایفا می‌کند. در مطالعاتی نقش این ماده در سرکوب سلول های سرطانی گلیوما و گلیوبلاستوما مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۸، ۳۷). در مطالعهPeng و همکاران، اثر درمانی بالقوه RA بر روی گلیوبلاستوما و مکانیسم‌های زمینه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است.آنها یک مدل پیوند زنوگرافت گلیوما U251 برای ارزیابی اثر RA در داخل بدن ایجاد نمودند. داده‌های این مطالعه نشان داد که RA زنده ماندن سلول های تومور را مهار می‌کند و توانایی‌های تهاجمی/مهاجری سلول‌های گلیوبلاستوما را لغو می‌کند. علاوه بر این، RA باعث آپوپتوز توسط گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) / ژان- ان ترمینال کیناز (JNK[4]) در گلیوبلاستوما می‌شود. برعکس، آنتی اکسیدان (N-Acetyl-L-cysteine NAC) و بازدارنده پان کاسپاز z-VAD-fmk با از بین بردن ROS و غیرفعال کردن کاسپاز ۳، آپوپتوز ناشی از RA را کاهش داد. علاوه بر این، مهار اتوفاژی توسط MA-۳ آپوپتوز را از طریق تولید ROS و فسفوریلاسیون JNK تشدید کرد. در داخل بدن، RA اثر درمانی بر پیوندهای مشتق شده از U251 در موش برهنه نشان داد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که RA رشد گلیوبلاستوما را سرکوب می‌کند، بنابراین به‌عنوان یک استراتژی امیدوارکننده و بالقوه برای شیمی درمانی گلیوبلاستوما عمل می‌کند (۳۹).

[2] O6- methylguanine-DNA methyltransferase
[3] Biocompatible chitosan-PEG copolymer- O6 benzylguanine- chlorotoxin
[4] Jun N-terminal kinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

جدول ۱- جدیدترین مطالعات ثبت و انجام شده در حوزه تشخیص و درمان گلیوبلاستوما به‌عنوان شایع‌ترین تومور مغزی. برگرفته شده از پایگاه داده Clinicaltrials.gov

ردیف	نانوذره/ دارو مورد استفاده	مکانیسم عمل نانوذره/ دارو	روش درمان مورد استفاده	وضعیت مطالعه	شماره دسترسی
۱	نانوذرات اکسید آهن (NanoTherm ASI)	نانودره به کار رفته سبب افزایش تاثیر پذیری شیمی درمانی و رادیوتراپی شده است	هایپرترمی مغناطیسی	ثبت شده	NCT06271421
۲	SGT-53 و تموزولومایاد	SGT-53 مجموعه‌ای از لیپوزوم کاتیونی است که توالیDNA p53 نوع وحشی طبیعی انسان را در یک چارچوب پلاسمیدی محصور می‌کند	ژن درمانی/ شیمی درمانی	ثبت شده	NCT02340156
۳	NU-0129 (اسید نوکلئیک کروی که بر روی سطح یک نانوذره کروی کوچک طلا قرار گرفته است)	نانوذره کنژوگه شده با siRNA بر روی تجمع وفعالیت Bcl2 اثر می‌گذارد	درمان مولکولی هدفمند	اتمام یافته	NCT03020017
۴	نانولیپوزوم CPT-11	باعث افزایش تحویل موثر دارو در داخل تومور می‌گردد	دارو درمانی	اتمام یافته	NCT00734682
۵	نانوذرات AGuIX (Polysiloxane Gd- /Chelates based nanoparticles) تموزولومایاد	این نانوذرات حاوی گادولینیوم بوده و به عنوان حساس کننده پرتو عمل می‌کنند	دارو/پرتو و شیمی درمانی	در حال انجام	NCT04881032
۶	EGFR(V)-EDV-Dox	نانودرات به پادتن های EGFR متصل میشوند و در دارورسانی دقیق به سلول های توموری نقش ایفا می‌کنند.	دارودرمانی	نامشخص	NCT02766699
۷	123I-ATT001	123I-ATT001 به عنوان مهارکننده پلی ادنوزین دی فسفات ریبوز پلیمراز ۱ عمل می‌کند	دارو درمانی	ثبت شده	NCT06650605
۸	ارزیابی کارآیی افزودن BPM31510، به عنوان یک نانو پراکندگی لیپیدی CoQ10	افزایش فعالیت سیستم ایمنی،کاهش رشد تومور، تاثیر بر متابولیسم سلولی و ایجاد استرس اکسیداتیو	دارو درمانی	ثبت شده	NCT06855628
۹	سلول درمانی TX103 CAR-T	شناسایی آنتی ژن سلول های توموری،هدف گیری انتی ژن، فعال سازی ایمنی و نابودی سلول های تومور	سلول درمانی	ثبت شده	NCT06482905
۱۰	پمبرولیزوماب و تموزولومایاد	پمبرولیزوماب(یک آنتی‌بادی مونوکلونال که با هدف قرار دادن PD-1، فعالیت سیستم ایمنی را برای شناسایی و نابودی سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد.) و تموزولومایاد(یک داروی شیمی‌درمانی که با القای آسیب به DNA سلول‌های سرطانی، منجر به مرگ آن‌ها می‌شود.)	دارو/ شیمی درمانی	ثبت شده	NCT05700955
۱۱	فروموکسیتول و آسکوربات فارمکولوژیک	فروموکسیتول(یک ترکیب آهنی که می‌تواند به بهبود وضعیت آهن و تقویت پاسخ ایمنی در بیماران سرطانی کمک کند.) و آسکوربات فارمکولوژیک (ویتامین C)(به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، ممکن است با ایجاد استرس اکسیداتیو در سلول‌های سرطانی، رشد آن‌ها را مهار کند.)	دارو درمانی	در حال انجام	NCT04900792
۱۲	Olaptesed Pegol	یک داروی RNA که با هدف قرار دادن mRNA خاص در سلول‌های سرطانی، تولید پروتئین‌های مرتبط با تومور را مهار می‌کند.	دارودرمانی	در حال انجام	NCT04121455
۱۳	داروهای ضد گلوتامات گاباپنتین، سولفاسالازین، ممانتین به همراه تموزولومایاد	داروهای ضد گلوتامات گاباپنتین(دارویی که به تسکین درد عصبی کمک می‌کند و ممکن است کیفیت زندگی بیماران مبتلا به تومورهای عصبی را بهبود بخشد)، سولفاسالازین(یک داروی ضدالتهابی که ممکن است با کاهش التهاب در میکرو محیط تومور، به کنترل رشد تومور کمک کند) و ممانتین (یک آنتاگونیست NMDA که ممکن است با کاهش فعالیت بیش از حد نورون‌ها در تومورهای عصبی، به محافظت از سلول‌های سالم کمک کند) به همراه تموزولومایاد	دارو/ شیمی درمانی	ثبت شده	NCT05664464
۱۴	بورتزومیب و تموزولومایاد	بورتزومیب(یک مهارکننده پروتئازوم که با اختلال در تجزیه پروتئین‌ها، منجر به مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی می‌شود.) و تموزولومایاد	دارو/ شیمی درمانی	ثبت شده	NCT03643549
۱۵	روپیدوکسوریدین	روپیدوکسوریدین یک داروی ضد ویروسی که ممکن است به عنوان یک درمان کمکی در برخی تومورهای عصبی عمل کند. به عنوان یک حساس کننده رادیویی نیز عمل می‌نماید	دارو درمانی/ رادیوتراپی	ثبت شده	NCT06359379
۱۶	Optune® و تموزولومایاد	Optune®(یک دستگاه درمانی مبتنی بر میدان الکترومغناطیسی که با اختلال در تقسیم سلولی، رشد تومور را مهار می‌کند.) و تموزولومایاد	رادیو تراپی / شیمی درمانی	در حال انجام	NCT04471844
۱۷	Retifanlimab و Epacadostat در ترکیب با بواسیزوماب	Retifanlimab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال که با هدف قرار دادن PD-1، پاسخ ایمنی بدن را علیه سلول‌های سرطانی تقویت می‌کند) و Epacadostat (یک مهارکننده IDO1 که با افزایش سطح تریپتوفان و تقویت پاسخ ایمنی، به مقابله با تومورها کمک می‌کند.) در ترکیب با بواسیزوماب(یک آنتی‌بادی مونوکلونال که با مهار VEGF، رشد عروق خونی جدید در تومورها را متوقف می‌کند)	دارودرمانی	در حال انجام	NCT03532295
۱۸	Nivolumab و تموزولومایاد	Nivolumab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال که با هدف قرار دادن PD-1، فعالیت سیستم ایمنی را برای نابودی سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد) و تموزولومایاد	دارو/ شیمی درمانی	در حال انجام	NCT04195139
۱۹	دوروالوماب	دوروالوماب(یک آنتی‌بادی مونوکلونال که با هدف قرار دادن PD-L1، پاسخ ایمنی را برای مبارزه با تومورهای سرطانی تقویت می‌کند.)	دارودرمانی و رادیو تراپی	اتمام مطالعه	NCT02866747

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

سیستم‌های پاسخگو به هیپوکسی

ریزمحیط تومور به ایجاد هیپوکسی کمک می‌کند که با سطوح پایین اکسیژن (۲ درصد یا کمتر) مشخص می‌شود و این وضعیت به پیشرفت سرطان و به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی عمل می‌کند. تکثیر سریع سلول‌های گلیوبلاستوم منجر به تشکیل نواحی هیپوکسیک در تومورها می‌شود، که این امر به سلول‌های موجود در این نواحی اجازه می‌دهد تا به دلیل عدم فعالیت و عدم دسترسی به دارو، در برابر شیمی‌درمانی مقاومت کنند. هیپوکسی همچنین موجب تهاجم تومور به بافت سالم مغز می‌شود، که نقش قابل توجهی در مرگ و میر ناشی از GBM دارد. فاکتور رونویسی HIF-1، به‌ویژه زیرواحد HIF-1α آن، نقش مهمی در تهاجم تومور تحت شرایط هیپوکسیک ایفا می‌کند، زیرا با فعال کردن ژن‌های مرتبط با رگ‌زایی و بقای سلول، به تهاجم تومور کمک می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که مهار HIF-1 باعث افزایش حساسیت سلول‌های گلیوما به شیمی‌درمانی می‌شود. سلول‌های هیپوکسیک معمولاً با تنظیم مجدد پروتئین‌های خاص، مقاومت بیشتری در برابر درمان نشان می‌دهند. تلاش‌ها برای هدف‌گیری این سلول‌های هیپوکسیک شامل داروهایی مانند تیراپازامین است که در محیط‌های کم اکسیژن سمی عمل می‌کند؛ با این حال، در کارآزمایی‌های بالینی مزایای قابل توجهی برای بقا نشان نداده است (۴۱، ۴۰). همچنین تحقیقات بر روی استفاده از هیپوکسی برای طراحی نانوذراتی که قادر به آزادسازی داروها هستند، متمرکز شده است.

این مکانیسم بر فرآیندهای تخریب مواد خاص تحت شرایط کم اکسیژن متکی است. اجزای کلیدی شامل نیترویمیدازول‌ها، آزو لینکرها و نیتروبنزیل الکل هستند که با تغییر خواص خود به هیپوکسی پاسخ می‌دهند تا آزادسازی دارو را تسهیل کنند. به‌عنوان مثال، پلیمرهای حساس به هیپوکسی، مانند آن‌هایی که با p-nitrobenzyl کونژوگه شده‌اند، به دلیل تغییر در ساختار شیمیایی خود، موجب افزایش ترشح داروهایی مانند دوکسوروبیسین (DOX) در محیط‌های کم اکسیژن می‌شوند. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که نانوذرات مبتنی بر آزوبنزن قادرند siRNA را آزاد کنند و اثرات ضدسرطانی را در شرایط هیپوکسی افزایش دهند. علاوه بر این، هدف‌گیری سرطان با استفاده از یک پلیمروزوم بارگذاری شده با DOX، رهایش دارو را در شرایط هیپوکسیک به‌طور قابل توجهی بهبود بخشیده است. این تحقیق پتانسیل سیستم‌های دارورسانی پاسخگو به هیپوکسی را در درمان سرطان برجسته می‌کند (۴۴-۴۲).

نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک‌های بیرونی

سیستم‌های واکنش‌دهنده مغناطیسی

نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده مغناطیسی از ترکیب محموله‌های درمانی و اجزای فعال مغناطیسی تشکیل شده‌اند که در شرایط عادی پایدار باقی می‌مانند. اعمال میدان مغناطیسی خارجی باعث افزایش دما و در نتیجه آزادسازی محموله از نانوحامل می‌شود. این نانوحامل‌ها معمولاً از نانوذرات اکسید آهن مانند مگنتیت (Fe_3O_4) یا ماگمیت (Fe_2O_3) استفاده می‌کنند که به دلیل خواص فوق‌پارامغناطیس خود شناخته شده‌اند. نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs) کاربردهای متنوعی از جمله هدف‌گیری دارو، جداسازی زیستی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و هیپرترمی مغناطیسی دارند.

با این حال، SPIONها به طور طبیعی آبگریز و مستعد تجمع هستند و بنابراین نیاز به اصلاحات سطحی با موادی مانند دکستران، PEG، سیلیس یا PEI دارند تا زیست‌سازگاری آن‌ها افزایش یابد. نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده مغناطیسی همچنین برای افزایش غلظت دارو در نواحی هدف و کاهش اثرات جانبی خارج از هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند. این تکنیک شامل یک منبع میدان مغناطیسی است که نانوذرات را به مکان‌های خاصی مانند تومورها هدایت می‌کند و به این ترتیب انتقال و رهاسازی دارو را تسهیل می‌کند.

نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs[5]) به‌عنوان عوامل کنتراست MRI و نانوحامل برای انتقال ژن از طریق مغناطیسی نیز عمل می‌کنند. علاوه بر این، واکسن‌های مغناطیسی و هیپرترمی که توسط میدان‌های مغناطیسی متناوب ایجاد می‌شوند، به طور انتخابی به سلول‌های تومور آسیب می‌رسانند و در عین حال بافت سالم را حفظ می‌کنند و می‌توانند با افزایش پرفیوژن و نفوذپذیری تومور، دارورسانی را بهبود بخشند (۴۵-۴۸). Cui و همکاران به بررسی سنتز نانوذرات سیلیس مغناطیسی پلی (لاکتیک-کوگلیکولیک اسید) (PLGA) اصلاح شده با ترانسفرین (Tf) برای هدف‌گیری سلول‌های گلیوما که گیرنده‌های ترانسفرین را به‌طور قابل توجهی بیان می‌کنند، پرداخته‌اند. این نانوذرات ابتدا با ایجاد یک پوسته سیلیکا از نانوذرات مغناطیسی و نانوذرات سیلیکا مزوپور تهیه شدند. دوکسوروبیسین (DOX) درون سیلیکا بارگذاری شد و سپس یک پوشش با PLGA بارگذاری شده با PTX به روش امولسیون

[5] Superparamagnetic iron oxide nanoparticles

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

دوگانه اضافه گردید. در نهایت، Tf برای تشکیل نانوذرات DOX-PTX-NP-Tf متصل شد. تحت تأثیر میدان مغناطیسی، انتقال و جذب این نانوذرات افزایش یافت و در نتیجه سمیت قابل توجهی برای سلول‌های گلیوما نسبت به سایر فرمول‌ها مشاهده شد. در یک مطالعه بالینی روی موش‌ها، DOX-PTX-NP-Tf قوی‌ترین مهار رشد تومور را نشان داد که نشان‌دهنده پتانسیل آن به‌عنوان یک سیستم مؤثر برای درمان گلیوما است، در حالی که هیچ سمیت قابل‌توجهی گزارش نشد (۴۹).

گیرنده لاکتوفرین (LfR) نه تنها در BBB بلکه در سطح سلول های گلیوبلاستوما نیز وجود دارد، که نشان می‌دهد ترانس سیتوز با واسطه گیرنده ترانسفرین (TfR) مکانیسمی را برای مغز فراهم می‌کند تا آهن در گردش و سایر کاتیون های دو ظرفیتی را جذب کند. بر این اساس، ویژگی‌های منحصربه‌فرد برای هدف‌گیری تومورهای مغزی مفید خواهد بود، زیرا حامل‌های حاوی دارو که با ترانسفرین (Tf) اصلاح شده‌اند، ممکن است هم انتقال داروها از طریق BBB و هم اندوسیتوز داروها توسط سلول‌های تومور مغزی را افزایش دهند. Fang و همکاران نانوکپسول‌های امولسیونی دوگانه مغناطیسی متصل به لاکتوفرین (Lf-MDCs[6]) را برای دارورسانی توسعه دادند که شامل ترکیبی از نانوذرات PVA،PAA و اکسید آهن بود. آن‌ها یک امولسیون W/O با نانوذرات Dox آبدوست و آبگریز SPIO و Cur ایجاد کردند و سپس یک امولسیون دوگانه W/O/W با استفاده از PVA تشکیل دادند. این روش امکان محصور کردن Dox و Cur را فراهم کرده و الگوهای آزادسازی دارو را کنترل می‌کند که منجر به افزایش سمیت سلولی در برابر سلول‌های گلیوما RG2 از طریق اثر هم‌افزایی می‌شود. Lf-MDCها جذب سلولی بهتری را در سلول‌های RG2 که گیرنده Lf را به‌طور زیاد بیان می‌کنند، نشان دادند و هنگامی که در موش‌های حامل تومور مغزی تحت تأثیر میدان مغناطیسی قرار گرفتند، سرکوب تومور قابل توجهی را نسبت به استفاده از هر دو دارو به تنهایی نشان دادند (۵۰).

سیستم‌های پاسخگو به نور

نانوحامل‌های پاسخ‌دهنده به نور به‌عنوان یکی از جذاب‌ترین سیستم‌ها در میان تمامی محرک‌های آزادسازی دارو، به دلیل غیرتهاجمی بودن نور و قابلیت بالای کنترل مکانی- زمانی از راه دور بر رهاسازی داروها، مورد توجه قرار گرفته‌اند. این نانوحامل‌ها قادرند خواص رهاسازی خود را با توجه به پارامترهای نوری مانند طول موج، شدت، مدت زمان قرار گرفتن در معرض و قطر پرتو نور تنظیم کنند. در حالی که نور مرئی، UV و نزدیک مادون قرمز (NIR) به طور گسترده در کلینیک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، تنها نور NIR توانایی نفوذ بسیار عمیق‌تری (تا ۱۰ سانتی‌متر) را دارد و به سلول‌ها آسیبی نمی‌زند. بنابراین، NIR برای هدف‌گیری بافت‌های عمیق مانند مغز مناسب‌تر است. چندین تحقیق وجود دارد که به بررسی استفاده از سیستم‌های حساس به نور برای دارورسانی در اختلالات سیستم عصبی مرکزی (CNS) پرداخته‌اند (۵۶-۵۱). امروزه، فتودینامیک تراپی (PDT) به طور گسترده در درمان‌های سرطان در کلینیک‌ها، از جمله سرطان ریه، سرطان مری، سرطان پوست و گلیوما و غیره استفاده شده است. ۵-آمینولولینیک اسید(ALA-۵) به‌عنوان یک متابولیت واسطه در مسیر هموگلوبین، توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای برداشتن جراحی تومورهای جامد با هدایت تصویربرداری فلورسانس تأیید شده است. در سال های اخیر، ALA-۵ به تدریج به عنوان یک درمان حساس به نور برای PDT گلیوما مورد استفاده قرار گرفته است. ۵- ALA می‌تواند پس از مصرف خوراکی در سلول های گلیوما تجمع کند که در میتوکندری به پروتوپورفیرین (PpIX) تبدیل می‌شود.

پس از تابش نور، PpIX می‌تواند مقدار زیادی ROS را در سلول های گلیوم القا کند که می‌تواند باعث عدم تعادل استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی شود. با این حال، چالش‌های متعددی برای PDT مبتنی بر ALA-۵ وجود دارد، از جمله عدم توانایی هدف‌گیری فعال، طول موج کوتاه طول موج تحریک، عمق نفوذ ناکافی بافت، و ناکارآمدی در محیط‌های کم اکسیژن و غیره (۵۷).

سیستم‌های پاسخگو به اشعه ایکس و رادیو داروها

اشعه ایکس به عنوان یکی از محرک‌های خارجی مهم، به طور گسترده‌ای در تصویربرداری تشخیصی (CT) و پرتودرمانی (RT) مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از مزایای اصلی اشعه ایکس، قابلیت نفوذ عمیق آن است که امکان هدف‌گیری دقیق سلول‌های توموری در عمق بافت را فراهم می‌آورد. این ویژگی به پزشکان این امکان را می‌دهد که درمان را به نواحی خاصی از بدن، از جمله تومورهای سینه، ریه و مغز محدود کنند (۵۸).

با این حال، پرتودرمانی اغلب با چالش‌هایی مواجه است، به ویژه در مورد تومورهای جامد که به دلیل وجود هیپوکسی، مقاومت رادیویی را تجربه می‌کنند.

[6] Lactoferrin -tethered magnetic double emulsion Nano capsules

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

Yun وهمکاران گزارش کرده اند که مقاومت شیمیایی/ رادیویی مهمترین دلیل شکست درمان گلیوبلاستوما است. معکوس کردن مقاومت شیمیایی/رادیویی GBM برای افزایش اثربخشی درمانی بسیار چالش برانگیز است. انها کاهش قابل‌توجهی در مقاومت شیمیایی/رادیویی GBM توسط تولید درجا SO_2 در یک تومور را گزارش نمودند که بنا به تقاضا از پیش داروی ۵-آمینو-۱،۳-دی هیدروبنزو[c]تیوفن ۲،۲-دی‌اکسید (ATD) بارگذاری شده بر روی نانوپارتیکل‌های ناپایدار استفاده شد. ScNP های جدید پاسخگو به اشعه ایکس به طور موثر پرتوهای ایکس بسیار نافذ را به پرتوهای فرابنفش برای کنترل تجزیه ATD برای تولید SO_2 تبدیل کردند، که به طور موثری به میتوکندری سلول های U87 مقاوم به تموزولومایید آسیب رساند تا تولید ATP را کاهش دهد و بیان P-glycoprote را کاهش دهد. در همین حال، O6-methylguanine-DNA متیل ترانسفراز (MGMT[۷]) سلول‌های تومور مقاوم به دارو نیز برای جلوگیری از ترمیم DNA آسیب دیده و افزایش آپوپتوز سلولی و اثربخشی شیمی درمانی/ رادیوتراپی کاهش یافت. رشد تومور آشکارا سرکوب شد و موش‌ها به طور قابل‌توجهی بیشتر از موش‌های مقاوم به تموزولومایید درمان نشده زنده ماندند. این پژوهش پتانسیل SO_2 را در کاهش مقاومت شیمیایی/ رادیویی برای بهبود اثر درمانی در برابر تومورهای مقاوم نشان می‌دهد، اگر بتوان آن را به خوبی کنترل کرد و در سلول‌های تومور تولید کرد (۵۹).

اعضای خانواده هیستون داستیلاز (HDAC) به دلیل اثرات آنها بر فرآیندهای سلولی مختلف مانند ترمیم DNA، رشد سلولی و آپوپتوز، اهداف مهمی برای درمان گلیوبلاستوما هستند. مهارکننده‌های HDAC (HDACi) نه تنها در درمان سرطان‌ها، بلکه در اختلالات متابولیک، روانپزشکی و نورودژنراتیو نیز امیدوارکننده هستند.

خانواده HDAC شامل ۱۸ عضو است که به چندین کلاس تقسیم می‌شوند. هیستون استیل ترانسفرازها HATگروه های استیل را به هیستون‌ها اضافه می‌کنند، در حالی که HDAC ها آنها را حذف می‌کنند و بر بیان ژن و ساختار کروماتین تأثیر می‌گذارند. HDACi می‌تواند سطح استیلاسیون را در سلول های سرطانی افزایش دهد و به طور بالقوه ژن‌های خاموش کننده تومور را فعال کند. بیان غیر طبیعی HDACs به رشد و پیشرفت گلیوما کمک می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که HDAC های خاصی مانند HDAC4 و HDAC5 در گلیوماها در سطوح پایین‌تری نسبت به بافت طبیعی مغز بیان می‌شوند. در مقابل، HDAC1، HDAC2 و ممکن است با بدخیمی تومور افزایش یابد، که با پیامدهای ضعیف مرتبط است. در مدل‌های گلیوما، خاموش کردن HDAC های خاص می‌تواند رشد تومور را مهار کند. کلاس‌های مختلف HDACi برای درمان شرایطی مانند بدخیمی‌های خونی تأیید شده‌اند، با تحقیقات مداوم در مورد استفاده از آنها برای تومورهای جامد مانند GB این داروها ممکن است اثرات درمان‌های استاندارد مانند رادیوتراپی و تموزولومایید را با ارتقای دسترسی بهتر کروماتین، که به عوامل شیمی‌درمانی اجازه می‌دهد موثرتر عمل کنند، افزایش دهند. علاوه بر این، HDACi دارای پتانسیل در غلبه بر مقاومت به TMZ با تأثیر بر مسیرهای پاسخ آسیب DNA است. آنها می‌توانند باعث آسیب ماندگاری DNA شوند و پاسخ به عوامل آسیب رسان به DNA را افزایش دهند و باعث توقف چرخه سلولی و آپوپتوز شوند (۶۰،۶۱).

رادیوتراپی به‌عنوان مؤثرترین روش درمان تومورهای بدخیم مغز شناخته می‌شود؛ اما چالش اصلی در این زمینه، اطمینان از حداقل آسیب به بافت طبیعی اطراف در حالی است که بهترین دوز درمانی برای بافت تومور ارائه می‌شود. بنابراین، یکی از روش‌های اساسی درمان گلیوبلاستوما شامل رادیوتراپی همراه با حساس‌کننده‌های پرتویی است. Shirvalilou و همکاران از iodo-2-deoxyuridine-۵ (IUdR) به‌عنوان یک حساس‌کننده پرتوی برای گلیوبلاستوما استفاده کردند و نانوذرات اکسید گرافن مغناطیسی پوشش‌داده‌شده با پلیمر PLGA را به‌عنوان حامل دارویی برایIUdR (MNPs) معرفی کردند. نتایج آزمایش‌های in vivo و in vitro نشان داد که MNPها نه تنها زمان گردش دارو در بدن را افزایش می‌دهند، بلکه گلیوما را از طریق یک میدان مغناطیسی خارجی پس از تزریق داخل وریدی هدف قرار می‌دهند. علاوه بر این، نتایج آزمایش‌ها نرخ آزادسازی IUdR بالاتری را در PH ۵/۶ نسبت به PH ۷/۴ نشان دادند، که در آن به ترتیب ۸۲ درصد و ۵۶ درصد از IUdR در ۲۴ ساعت آزاد شد. سرعت رهاسازی دارو زمانی که نانوذرات به محل تومور رسیدند، به دلیل تخریب پلیمرهای PLGA تحت شرایط PH اسیدی به طور قابل توجهی افزایش یافت و توانایی‌های آزادسازی داروی کنترل‌شده MNPs را در محیط اسیدی تومور نشان داد. تحت تابش پرتو ایکس با ولتاژ بالا، IUdR/MNPها در مقایسه با گروه کنترل اثر حساس شدن تشعشع قوی‌تری را نشان داده و آپوپتوز ناشی از تابش را افزایش

[7] O6-methylguanine–DNA methyltransferase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

دادند که این امر موجب بهبود اثر درمانی گردید (۶۲).

سیستم‌های پاسخگو به چند محرک

سیستم‌های نانوذرات هوشمند چندمحرکه، با بهره‌گیری از محرک‌های داخلی تومور نظیر PH، گلوتاتیون (GSH) و آنزیم‌ها، به طور قابل توجهی آزادسازی دارو را نسبت به سیستم‌های تک‌محرکه افزایش می‌دهند. به عنوان نمونه، نانوذرات کراتین-DOX (KDNPs) آزادسازی قابل توجهی از دارو را در شرایط محرک ترکیبی نشان داده‌اند. سایر سیستم‌ها از کوپلیمرهایی استفاده می‌کنند که به هیپوکسی و دما پاسخ می‌دهند و بسته به شرایط محیطی، کارایی‌های متفاوتی را برای انتشار دارو فراهم می‌آورند. همچنین، PH و نانوذرات حساس به حرارت برای بهبود تجمع و نفوذ دارو در بافت‌های توموری توسعه یافته‌اند. علاوه بر این، نانوذرات واکنش‌دهنده به اکسایش/ PH و سیستم‌های برگشت‌پذیر بار الکتریکی به منظور دارورسانی مؤثر و درمان تومورهای مقاوم به دارو مهندسی شده‌اند. هرچند که محرک‌های داخلی می‌توانند آزادسازی دارو را تسهیل کنند، اما یکپارچه‌سازی محرک‌های خارجی مانند نور و دما ممکن است تحویل دارو را بهینه‌سازی کند. با این حال، چالش‌هایی در زمینه فعال‌سازی مؤثر این محرک‌ها در محل تومور وجود دارد. پیشرفت‌های آتی ممکن است شامل ترکیب مواد مختلف برای ایجاد سیستم‌های دارورسانی کارآمد چندمحرکه باشد (۶۴، ۶۳).

اخیراً نشان داده شده است که اتوفاژی با واسطه چپرون (CMA[8]) مکانیسم اصلی است که توسط آن درمان TMZ فعالیت HIF-1α را در سلول‌های حساس کاهش می‌دهد، بنابراین با ارتقاء آپوپتوز سلولی، پاسخ‌دهی را بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، کاهش ژن‌های مرتبط با CMA برای از بین بردن حساسیت به TMZ کافی است و نقش مهم آن را در پاسخ به این دارو نشان می‌دهد. فعالیت CMA با انتشار موقت ROS به داخل سیتوپلاسم توسط میتوکندری به دنبال استرس شبکه آندوپلاسمی القا می‌شود. ROS به‌عنوان تنظیم کننده چندین مسیر وابسته به ردوکس مرتبط با رشد، تمایز، بقا و موارد دیگر توصیف شده است. با این حال، از آنجایی که رادیکال‌ها می‌توانند یکپارچگی سلول را مختل کنند، یک سیستم اکسیداسیون و کاهش هموستاز در سلول‌ها برای سم زدایی ROS وجود دارد. این مجموعه آنزیمی شامل: سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون ردوکتاز (GR) و کاتالاز است. آسیب غیر قابل برگشت ناشی از ROS ممکن است تخریب پروتئازومی و لیزوزومی (اتوفاژیک) پروتئین‌های اکسید شده را افزایش دهد. اختلال یا بار بیش از حد این مکانیسم‌های جبرانی منجر به به خطر افتادن زنده ماندن سلول می‌شود.

سلول‌های سرطانی معمولاً به دلیل مکانیسم‌های سازگاری که تومورزایی را حفظ می‌کنند، سطح درون سلولی پایه ROS را بدون عواقب مضر نشان می‌دهند. استرس اکسیداتیو بیشتر می‌تواند بر این مکانیسم ها غلبه کند و آسیب پذیری سلول‌های سرطانی را در برابر آسیب ناشی از ROS بازگرداند و پاسخ درمانی را بهبود بخشد (۶۵). Luo و همکاران یک نانوسیستم پیش‌داروی واکنش دوگانه ردوکس متشکل از پاکلیتاکسل (PTX)، اسید اولئیک و پیوندهای تیواستر را معرفی کردند که به مسائل مربوط به بارگذاری و انتشار کم دارو مرتبط با PTX آبگریز می‌پردازد. این سیستم PTX را از طریق تیولیز توسط GSH یا اکسیداسیون توسط ROS آزاد می‌کند و اثرات ضد توموری قابل توجهی را در موش‌های حامل تومور نشان می‌دهد در حالی که حداقل سمیت را برای اندام‌های اصلی دارد (۶۶). Chen و همکاران نانوذرات تیوکتال (TKNs) را برای تحویل PTX توسعه دادند که به GSH و H_2O_2 حساس هستند و امکان آزادسازی دارو بر اساس تقاضا و تجزیه زیستی به محصولات جانبی ایمن را فراهم می‌کنند. این حامل با واکنش دوگانه، انتشار کنترل‌شده PTX را در محیط‌های توموری با پتانسیل‌های ردوکس متفاوت تسهیل کرده و به طور مؤثری سلول‌های سرطانی با سطوح بالای ROS و GSH را هدف قرار می‌دهد (۶۷).

نتیجه‌گیری

استفاده از نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک‌ها در درمان تومورهای مغزی، به عنوان یک رویکرد نوین و هدفمند، توجه زیادی را در تحقیقات پزشکی به خود جلب کرده است. این نانوذرات به دلیل توانایی عبور ازBBB و تحویل دارو به صورت دقیق به بافت تومور، امیدهای تازه‌ای را برای درمان سرطان‌های مغزی ایجاد کرده‌اند. نانوذرات هوشمند می‌توانند به محرک‌های داخلی (مانند تغییرات PH، آنزیم‌ها یا سطح گلوتاتیون) یا محرک‌های خارجی (مانند نور، میدان مغناطیسی یا اولتراسوند) پاسخ دهند و دارو را تنها در محل تومور رهاسازی کنند (۶۸). این ویژگی باعث کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمان می‌شود. یکی از پیشرفت‌های قابل توجه در این زمینه،

[8] Chaperone mediated autophagy

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

استفاده از نانوذرات حساس به PH است. تومورهای مغزی معمولاً محیط اسیدی‌تری نسبت به بافت‌های سالم دارند. نانوذراتی که با پلیمرهای حساس به PH پوشش داده شده‌اند، می‌توانند دارو را در این محیط اسیدی رها کنند و از آسیب به سلول‌های سالم جلوگیری کنند. به عنوان مثال، نانوذرات پلیمری حساس به PH که حامل داروهای شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین هستند، در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که می‌توانند رشد تومورهای گلیوما را به طور مؤثری مهار کنند. علاوه بر این، نانوذرات مغناطیسی مانند اکسید آهن (Fe_3O_4) که به میدان مغناطیسی خارجی پاسخ می‌دهند، در درمان تومورهای مغزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

این نانوذرات می‌توانند تحت تأثیر میدان مغناطیسی، گرما تولید کنند و از طریق روش هایپرترمی مغناطیسی، سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. ترکیب این روش با شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی، اثربخشی درمان را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. یکی دیگر از کاربردهای نوین، استفاده از نانوذرات حساس به نور در درمان تومورهای مغزی است. این نانوذرات می‌توانند تحت تابش نور با طول موج خاص، دارو را رها کنند یا ROS تولید کنند که به سلول‌های سرطانی آسیب می‌رسانند. این روش، که به عنوان فوتودینامیک تراپی شناخته می‌شود، در مطالعات اخیر نشان داده است که می‌تواند به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین ببرد. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، چالش‌هایی مانند سمیت بالقوه نانوذرات، دشواری در عبور از سد خونی مغزی و نیاز به تولید در مقیاس صنعتی هنوز وجود دارد. تحقیقات بیشتر برای بهبود طراحی نانوذرات و ارزیابی ایمنی آن‌ها در محیط‌های بالینی ضروری است.

در نهایت، نانوذرات هوشمند پاسخگو به محرک‌ها به دلیل توانایی در تحویل هدفمند دارو و کاهش عوارض جانبی، یک گزینه امیدوارکننده برای درمان تومورهای مغزی هستند. با پیشرفت‌های بیشتر در فناوری نانو، این روش می‌تواند به یک درمان مؤثر و شخصی‌سازی شده برای بیماران مبتلا به تومورهای مغزی تبدیل شود.

منابع

1. Janjua TI, Rewatkar P, Ahmed-Cox A, Saeed I, Mansfeld FM, Kulshreshtha R, et al. Frontiers in the treatment of glioblastoma: Past, present and emerging. Advanced drug delivery reviews. 2021; 171: 108-38.

2. Bakhtiari Moghadam B, Shirian S, Safar Mashaie K. The Effect of Astaxanthin on the Treatment of Neurological Diseases and Lesions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 13(1): 87-103.

3. Gholamkhasi N, Asghari Moghaddam N, Mohammadgholi A. Diverse cytotoxic capability of silver nanoparticles against the normal and cancerous lymphocytes. International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research. 2020; 8(4): 429-39.

4. Ahmad F, Varghese R, Panda S, Ramamoorthy S, Areeshi MY, Fagoonee S, Haque S. Smart nanoformulations for brain cancer theranostics: Challenges and promises. Cancers. 2022; 14(21): 5389.

5. Khan MI, Hossain MI, Hossain MK, Rubel MH, Hossain KM, Mahfuz AM, et al. Recent progress in nanostructured smart drug delivery systems for cancer therapy: a review. ACS applied bio materials. 2022; 5(3): 971-1012.

6. Naderi N, Mohammadgholi A, Moghaddam NA. Biosynthesis of Copper Oxide-Silver Nanoparticles from Ephedra Intermedia Extract and Study of Anticancer Effects in HepG2 Cell Line: Apoptosis-Related Genes Analysis and Nitric Oxide Level Investigations. International Journal of Molecular and Cellular Medicine. 2024; 13(3): 303.

7. Tian H, Zhang T, Qin S, Huang Z, Zhou L, Shi J, et al. Enhancing the therapeutic efficacy of nanoparticles for cancer treatment using versatile targeted strategies. Journal of hematology & oncology. 2022; 15(1): 132.

8. Li Z, Huang J, Wu J. PH-Sensitive nanogels for drug delivery in cancer therapy. Biomaterials Science. 2021; 9(3): 574-89.

9. Shinde VR, Revi N, Murugappan S, Singh SP, Rengan AK. Enhanced permeability and retention effect: A key facilitator for solid tumor targeting by nanoparticles. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2022; 39: 102915.

10. Safakheil M, Ramezani M, Mohammadgholi A. The treatment of exosome and recombinant tissue plasminogen activator reduces neuronal cell death in the middle cerebral artery occlusion stroke model of rats. Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress. 2023; 15(1): 1122-36.

11. Kenchegowda M, Rahamathulla M, Hani U, Begum MY, Guruswamy S, Osmani RA, et al. Smart nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy: A review. Molecules. 2021; 27(1): 146.

12. Shafei A, El-Bakly W, Sobhy A, Wagdy O, Reda A, Aboelenin O, et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 95: 1209-18.

13. Feng Z, Zhao G, Yu L, Gough D, Howell SB. Preclinical

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

efficacy studies of a novel nanoparticle-based formulation of paclitaxel that out-performs Abraxane. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2010; 65: 923-30.

14. Torrisi L. Physical aspects of gold nanoparticles as cancer killer therapy. Indian Journal of Physics. 2021; 95: 225-34.

15. Zhang J, Lin Y, Lin Z, Wei Q, Qian J, Ruan R, et al. Stimuli-responsive nanoparticles for controlled drug delivery in synergistic cancer immunotherapy. Advanced Science. 2022; 9(5): 2103444.

16. Luo D, Wang X, Burda C, Basilion JP. Recent development of gold nanoparticles as contrast agents for cancer diagnosis. Cancers. 2021; 13(8): 1825.

17. Wang L, Shi Y, Jiang J, Li C, Zhang H, Zhang X, J et al. Micro-nanocarriers based drug delivery technology for blood-brain barrier crossing and brain tumor targeting therapy. Small. 2022; 18(45): 2203678.

18. Ahmad A, Imran M, Sharma N. Precision nanotoxicology in drug development: current trends and challenges in safety and toxicity implications of customized multifunctional nanocarriers for drug-delivery applications. Pharmaceutics. 2022; 14(11): 2463.

19. Sun L, Liu H, Ye Y, Lei Y, Islam R, Tan S, et al. Smart nanoparticles for cancer therapy. Signal transduction and targeted therapy. 2023; 8(1): 418.

20. Tamjid M, Ashrafiyan Nansa F, Golivand F, Bahari N, Wasman Smail S, Omar Khudhur Z. Use of Nanoparticles by Overcoming the Blood-Brain Barrier in the Treatment of Central Nervous System Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 12(1): 85-93.

21. Perche F, Torchilin VP. Recent trends in multifunctional liposomal nanocarriers for enhanced tumor targeting. Journal of drug delivery. 2013; 2013(1): 705265.

22. Cheng Y, Dai Q, Morshed RA, Fan X, Wegscheid ML, Wainwright DA, et al. Blood-brain barrier permeable gold nanoparticles: an efficient delivery platform for enhanced malignant glioma therapy and imaging. Small. 2014; 10(24): 5137-150.

23. Ruan, S.; Yuan, M.; Zhang, L.; Hu, G.; Chen, J.; Cun, X.; et al. Tumor microenvironment sensitive doxorubicin delivery and release to glioma using angiopep-2 decorated gold nanoparticles. Biomaterials, 2015; 37: 425-35.

24. Zhao Y, Ren W, Zhong T, Zhang S, Huang D, Guo Y, et al. Tumor-specific PH-responsive peptide-modified PH-sensitive liposomes containing doxorubicin for enhancing glioma targeting and anti-tumor activity. Journal of Controlled Release. 2016; 222: 56-66.

25. Jiang T, Zhang Z, Zhang Y, Lv H, Zhou J, Li C, et al. Dual-functional liposomes based on PH-responsive cell-penetrating peptide and hyaluronic acid for tumor-targeted anticancer drug delivery. Biomaterials. 2012; 33(36): 9246-258.

26. Xu HL, Fan ZL, ZhuGe DL, Tong MQ, Shen BX, Lin MT, et al. Ratiometric delivery of two therapeutic candidates with inherently dissimilar physicochemical property through PH-sensitive core–shell nanoparticles targeting the heterogeneous tumor cells of glioma. Drug delivery. 2018; 25(1): 1302-318.

27. Montazeri A, Ramezani M, Mohammadgholi A. Investigation the Effect of Encapsulated Bromelain Enzyme in Magnetic Carbon Nanotubes on Colorectal Cancer Cells. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products.2021; 16: e108796.

28. Abdel-Hamid NM, Abass SA. Matrix metalloproteinase contribution in management of cancer proliferation, metastasis and drug targeting. Molecular biology reports. 2021; 48(9): 6525-38.

29. Victor SP, Sharma CP. Poly methacrylic acid modified CDHA nanocomposites as potential PH responsive drug delivery vehicles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013; 108: 219-228.

30. Zhao Z, Shen J, Zhang L, Wang L, Xu H, Han Y, et al. Injectable postoperative enzyme-responsive hydrogels for reversing temozolomide resistance and reducing local recurrence after glioma operation. Biomaterials Science. 2020; 8(19): 5306-316.

31. Qin L, Wang C.Z, Fan H.J, Zhang C.J, Zhang H.W, Lv M.H, et al. A dual-targeting liposome conjugated with transferrin and arginine-glycine-aspartic acid peptide for gliomatargeting therapy. Oncology Letters, 2014, 5, 2000-2006.

32. Katz JL, Geng Y, Billingham LK, Sadagopan NS, DeLay SL, Subbiah J, et al. A covalent creatine kinase inhibitor ablates glioblastoma migration and sensitizes tumors to oxidative stress. Scientific reports. 2024; 14(1): 21959.

33. Shao K, Zhang Y, Ding N, Huang S, Wu J, Li J, et al. Functionalized Nanoscale Micelles with Brain Targeting Ability and Intercellular Microenvironment Biosensitivity for Anti-Intracranial Infection Applications. Advanced Healthcare Materials. 2015; 4(2): 291-300.

34. Stephen Z.R, Kievit F.M, Veiseh O, Chiarelli

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

P.A, Fang C, Wang K. et al. Redox-responsive magnetic nanoparticle for targeted convection-enhanced delivery of O6-benzylguanine to brain tumors. ACS Nano Journal, 2014; 8(10): 10383-395.

35. Abraki SB, Chavoshi-Nezhad S. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2014; 2(1): 85-94.

36. Thomas RG, Surendran SP, Jeong YY. Tumor microenvironment-stimuli responsive nanoparticles for anticancer therapy. Frontiers in Molecular Biosciences. 2020; 7: 610533.

37. Jia W, Zhang Y, Zhao Q, Gong M, Cao Y, Liu J, et al. Raddeanin A (RA) Inhibited EMT and Stemness in Glioblastoma via downregulating Skp2. Journal of Cancer. 2025; 16(1): 44.

38. Naz I, Ramchandani S, Khan MR, Yang MH, Ahn KS. Anticancer potential of raddeanin a, a natural triterpenoid isolated from anemone raddeana regel. Molecules. 2020; 25(5): 1035.

39. Peng F, Wang X, Shu M, Yang M, Wang L, Ouyang Z, et al. Raddeanin A suppresses glioblastoma growth by inducing ROS generation and subsequent JNK activation to promote cell apoptosis. Cellular Physiology and Biochemistry. 2018; 47(3): 1108-121.

40. Vlaminck B, Toffoli S, Ghislain B, Demazy C, Raes M, Michiels C. Dual effect of echinomycin on hypoxia-inducible factor-1 activity under normoxic and hypoxic conditions. The FEBS journal. 2007; 274(21): 5533-542.

41.Tang JH, Ma ZX, Huang GH, Xu QF, Xiang Y, Li N, et al. Downregulation of HIF-1a sensitizes U251 glioma cells to the temozolomide (TMZ) treatment. Experimental Cell Research. 2016; 343(2): 148-158.

42. Zhang P, Yang H, Shen W, Liu W, Chen L, Xiao C. Hypoxia-responsive polypeptide nanoparticles loaded with doxorubicin for breast cancer therapy. ACS Biomaterials Science & Engineering. 2020; 6(4): 2167-174.

43. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. Molecular cancer. 2019; 18: 1-15.

44. Son S, Rao NV, Ko H, Shin S, Jeon J, Han HS, et al. Carboxymethyl dextran-based hypoxia-responsive nanoparticles for doxorubicin delivery. International journal of biological macromolecules. 2018; 15; 110: 399-405.

45. Torchilin, V. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009; 71(3): 431-444.

46. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. Nature Materials, 2013; 12(11): 991-1003.

47. Zhang L, Dong W.F, Sun H.B. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: design, synthesis and biomedical photonic applications. Nanoscale, 2013; 5(17): 7664-684.

48. Kong G, Dewhirst M.W. Hyperthermia and liposomes. International Journal of Hyperthermia., 1999; 15(5): 345-70.

49. Cui Y, Xu Q, Chow P.K, Wang D, Wang C.H. Transferrinconjugated magnetic silica PLGA nanoparticles loaded with doxorubicin and paclitaxel for brain glioma treatment. Biomaterials, 2013; 34(33): 8511-520.

50. Fang J.H, Lai Y.H, Chiu T.L, Chen Y.Y, Hu S.H, Chen S.Y. Magnetic core-shell nanocapsules with dual-targeting capabilities and co-delivery of multiple drugs to treat brain gliomas. Adv. Advanced Healthcare Materials, 2014; 3(8): 1250-260.

51. Fomina N, Sankaranarayanan J, Almutairi A. Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers. Adv. Advanced Drug Delivery Reviews Journal., 2012; 64(11): 1005-020.

52. Katz J.S, Burdick J.A. Light-responsive biomaterials: development and applications. Macromol. Bioscience, 2010; 10(4): 339348.

53. Oerlemans C, Bult W, Bos M, Storm G, Nijsen J.F, Hennink W.E. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. Pharmaceutical Research, 2010; 27(12): 2569-589.

54. Wang F, Shen Y, Zhang W, Li M, Wang Y, Zhou D, et al. Efficient, dual-stimuli responsive cytosolic gene delivery using a RGD modified disulfide-linked polyethylenimine functionalized gold nanorod. Journal of Controlled Release, 2014; 196: 37-51.

55. Wang S, Xi W, Cai F, Zhao X, Xu Z, Qian J, et al. Threephoton luminescence of gold nanorods and its applications for high contrast tissue and deep in vivo brain imaging. Theranostics, 2015; 5(3): 251-266.

56. Agarwal A, Mackey M.A, El-Sayed M.A,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]

Bellamkonda R.V. Remote triggered release of doxorubicin in tumors by synergistic application of thermosensitive liposomes and gold nanorods. ACS Nano Journal, 2011; 5(6): 4919-926.

57. Wu D, Chen X, Zhou S, Li B. Reactive oxidative species (ROS)-based nanomedicine for BBB crossing and glioma treatment: current status and future directions. Frontiers in Immunology. 2023; 14: 1241791.

58. Shazeeb MS, Acosta MT, Tifft CJ. Role of neuroimaging in the diagnosis and treatment of rare diseases. Frontiers in Neuroimaging. 2025; 4: 1566484.

59. Yun B, Gu Z, Liu Z, Han Y, Sun Q, Li Z. Reducing chemo-/radioresistance to boost the therapeutic efficacy against temozolomide-resistant glioblastoma. ACS Applied Materials & Interfaces. 2022; 14(34): 38617-8630.

60. Diss E, Nalabothula N, Nguyen D, Chang E, Kwok Y, Carrier F. VorinostatSAHA promotes hyper-radiosensitivity in wild type p53 human glioblastoma cells. Journal of clinical oncology and research. 2014; 2(1).

61. Everix L, Seane EN, Ebenhan T, Goethals I, Bolcaen J. Introducing HDAC-targeting radiopharmaceuticals for glioblastoma imaging and therapy. Pharmaceuticals. 2023; 16(2): 227.

62. Shirvalilou S, Khoei S, Khoee S, Mahdavi SR, Raoufi NJ, Motevalian M, et al. Enhancement radiation-induced apoptosis in C6 glioma tumor-bearing rats via PH-responsive magnetic graphene oxide nanocarrier. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2020; 205: 111827.

63. Zheng Y, Wang L, Lu L, Wang Q, Benicewicz BC. PH and thermal dual-responsive nanoparticles for controlled drug delivery with high loading content. ACS Omega Journal. 2017; 2(7): 3399-405.

64. Patel P, Geed SR. Recent advancements in the application of nanomaterial in modern drug delivery and future perspective. InBiogenic nanomaterials for environmental sustainability: principles, practices, and opportunities 2024 (pp. 319-351).

65. Lo Dico A, Salvatore D, Martelli C, Ronchi D, Diceglie C, Lucignani G, et al. Intracellular redox-balance involvement in temozolomide resistance-related molecular mechanisms in glioblastoma. Cells. 2019 Oct 24; 8(11): 1315.

66. Luo C, Sun J, Liu D, Sun B, Miao L, Musetti S, et al. Self-assembled redox dual-responsive prodrug-nanosystem formed by single thioether-bridged paclitaxel-fatty acid conjugate for cancer chemotherapy. Nano letters. 2016; 16(9): 5401-418.

67. Chen D, Zhang G, Li R, Guan M, Wang X, Zou T, et al. Biodegradable, hydrogen peroxide, and glutathione dual responsive nanoparticles for potential programmable paclitaxel release. Journal of the American Chemical Society. 2018; 140(24): 7373-376.

68. Bagheri AM, Ranjbar M. Nanoparticles for Drug Delivery in Parkinson's Disease: A Review of Potential Applications. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(4): 67-80.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-06]