



The Role of Gold Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Therapy

Ali shir haidari^{1*} - Sayed Zia Askari² - Jumagul malakzade³ - sohail Rahman Akhondzadeh³

¹-Department of Basic Sciences, Faculty of Curative Medicine, Afghan swiss medical University, Kabul, Afghanistan.

2- Head of Research Center, Razi University, Kabul, Afghanistan

3-student of faculty medicine, Kabul Afghanistan

Email: alishirhaidari986@gmail.com

Abstract

Gold nanoparticles (AuNPs), due to their unique physical, chemical, and optical properties, have emerged as one of the most prominent nanomaterials in cancer diagnosis, therapy, and imaging. Their nanoscale size, excellent biocompatibility, large surface area, and ability to conjugate with biomolecules such as proteins, DNA, antibodies, and drugs make them ideal candidates for targeted drug delivery and imaging applications.

In photothermal therapy, gold nanoparticles effectively destroy cancer cells by absorbing light and converting it into heat. In photodynamic therapy, they generate reactive oxygen species (ROS), leading to targeted cancer cell death. Their use in radiotherapy, owing to the high atomic number of gold, enhances the absorption of ionizing radiation, allowing for more precise tumor destruction. In molecular diagnostics, the optical properties of gold nanoparticles—such as localized surface plasmon resonance (LSPR) and surface-enhanced Raman scattering (SERS)—play a crucial role in improving detection accuracy and sensitivity. Furthermore, as contrast agents in computed tomography (CT) imaging, they significantly enhance image resolution and tumor visualization.

Despite certain concerns about nanoparticle toxicity, studies indicate that surface modification and the use of biocompatible coatings can ensure their safety. Overall, gold nanoparticles hold great potential for advancing therapeutic, diagnostic, and imaging approaches in oncology, representing a promising future for medical nanotechnology.

Keywords: Gold nanoparticles; Cancer; Targeted drug delivery; Medical imaging; Molecular diagnosis; Nanotechnology; Nanoparticle toxicity



نقش نانو ذرات طلا در تشخیص و تداوی سرطان

علی شیر حیدری^{۱*}، سید ضیا عسکری^۲، جمعه گل ملک زاده^۳، سهیل الرحمن آخندزاده^۳

۱- دبیرارتمنت علوم پایه، پوهنهی / دانش کده طب معالجوی، پوهنتون / دانش گاه طبی افغان سوپس، کابل، افغانستان.

۲- آمریت مرکز تحقیقات پوهنتون رازی، کابل، افغانستان

۳- محصلین پوهنهی طب، کابل، افغانستان

Email: alishirhaidari986@gmail.com

چکیده

نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles) به دلیل خواص فیزیکی، کیمیاوی و نوری منحصر به فرد، به عنوان یکی از برجسته ترین نانومواد مورد توجه محققین در حوزه تشخیص، تداوی و تصویربرداری سرطان قرار گرفته اند. ویژگی هایی چون اندازه نانومتری، زیست سازگاری بالا، سطح فعال بزرگ و قابلیت اتصال به مولیکول های زیستی مانند پروتئین ها، DNA، آنتی بادی ها و دواها، این ذرات را به گزینه ای مناسب برای تحویل هدفمند دوا و عوامل تصویربرداری تبدیل کرده اند.

نانوذرات طلا در فوتوترمال تراپی با جذب نور و تولید حرارت، در تخریب حجرات سرطانی بسیار مؤثرند. در فوتودینامیک تراپی نیز با تولید گونه های فعال اکسیجن (ROS) باعث مرگ هدفمند حجرات سرطانی می شوند. استفاده از این ذرات در اشعه درمانی نیز به دلیل عدد اتمی بالای طلا، منجر به جذب بیشتر اشعه یونیزه کننده و تخریب دقیق تر نسج های سرطانی می گردد. در زمینه تشخیص مالکولی، خواص نوری نانوذرات طلا مانند پلاسمون سطحی موضعی و پراکندگی رامان تقویت شده سطحی نقش مهمی در افزایش دقت و حساسیت دارند. در تصویربرداری طبی نیز به عنوان عامل کنتراست در سی تی اسکن، باعث بهبود وضوح تصاویر و تشخیص دقیق تر تومورها می شوند.

با وجود بعضی نگرانی ها درباره سمیت نانوذرات، مطالعات نشان می دهد که با اصلاح سطح و استفاده از پوشش های زیست سازگار، می توان ایمنی آن ها را تضمین کرد. در مجموع، نانوذرات طلا ظرفیت بالایی برای ارتقای روش های درمانی، تصویربرداری و تشخیص در طب سرطان دارند و آینده ای روشن در نانو تکنولوژی طبی ترسیم می کنند.

کلمات کلیدی: نانوذرات طلا؛ سرطان؛ تحویل هدفمند دوا؛ تصویربرداری طبی؛ تشخیص مولکولی؛ نانو تکنولوژی؛ سمیت نانوذرات.

مقدمه

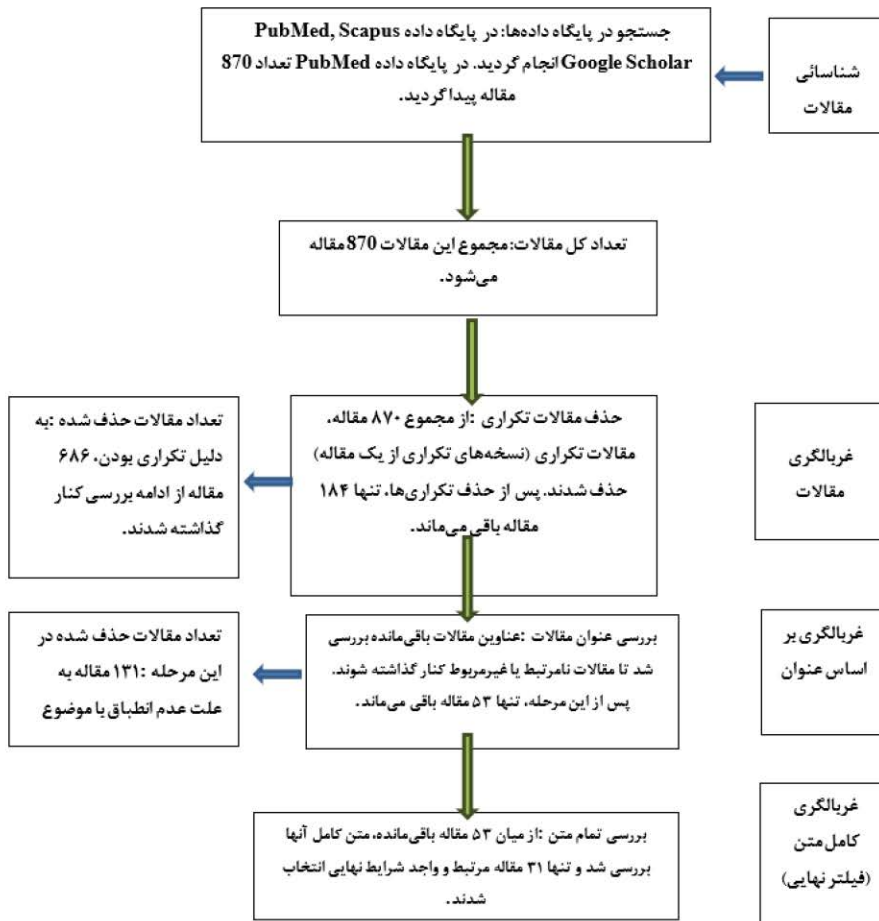
نانوپارتیکل‌ها عبارت از ذرات اند که در آن حداقل یک بعد فضای سه بعدی در مقیاس نانومتر (0.1 تا 100 نانومتر) باشد اصطلاح نانو از کلمه یونانی (nanos) به معنی کوچک گرفته شده است و به حیث پیشوند به یک قصه بیلیون (10^{-9}) اطلاق می‌گردد. نانومواد نوع جدیدی از مواد هستند که در سال‌های اخیر ظهور کرده‌اند. نانوذرات نمونه‌ای از نانومواد هستند که در حال حاضر بیشترین زمان توسعه را دارند نانوتکنولوژی به یک حوزه پرتعداد در ساینس توسعه و پیشرفت‌های زیادی داشته است نانوذرات و نانوتکنولوژی به دلیل خواص منحصر به فرد خود به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرند و نقش مهمی در طیف وسیعی از زمینه‌ها مانند طبی، بیولوژیکی، فزیک و کیمیا دارند. در مقایسه با سایر نانوذرات نانوذرات فلزی، آن‌هم نانوذرات فلزی نجیبه (مس، سیماپ، نقره، پلاتین و طلا) به طور خاصی توجه محققان را به خود جلب کرده است (۱).

روش تحقیق (Methodology)

این مقاله یک مرور سیستماتیک است که اطلاعات جامعی در مورد ساختار، عملکرد و مزایای درمانی نانو ذرات طلا پرداخته شده و همچنین نقش آن‌ها در تحریک روندهای حجروی و مولکولی مرتبط با بازسازی نسج، کاهش عوارض جانبی و درمان‌های سنتی و بهبود نتایج بالینی در بیماران مبتلا به انواع بیماران حاد و مزمن بدهد.

این مقاله یک مرور سیستماتیک که در پایگاه‌های داده PubMed, Scopus, Google scholar انجام شد. تمام مطالعات مرتبط با نانو ذرات طلا وارد مطالعه شده و مطالعات غیرمرتبط و گزارش‌های غیرعلمی از آن حذف شدند. تمام فرآیند مقاله توسط دو محقق مرور شدند همچنین اختلاف‌نظرها از طریق مشورت با یک متخصص سوم حل شد.





نانوذرات طلا

نانوذرات طلا به حیث یکی از عناصر تداوی سرطان برای اولین بار توسط مایکل فارادی سنتیز و در طول دهه ۱۹۵۰ در تشخیص ایمنی سازی و هستوپتولوژی به کار گرفته شد. در بین نانوذرات فلزی نانوذرات فلزات نجیبه (سیماب، مس، نقره، پلاتین و طلا) و از آن جمله نانوذرات طلا در دهه‌های اخیر توجه علمی و فناوری محققان را جلب کرده است (۲). و علت آن را می‌توان خواص منحصر به فرد این ذرات عنوان کرد که دیگر مواد دارا نمی‌باشد. خواص نوری آن‌ها به تشدید پلاسمون سطحی وابسته است که نوسان و تعامل الکترون‌ها بین چارجهای منفی و مثبت در سطح است (۳).

۲-۱. خصوصیات نانوذرات طلا

سیستم‌های دوا رسانی به واسطه نانوذرات طلا نسبت به سایر نانوحامل‌ها و همچنین دواهای معمولی مزایای زیادی دارند. نانوذرات طلا به طور گسترده‌ای به عنوان آنتی‌جن سرطانی و در تداوی تومورها استفاده شده است. برخی از مزایا در اینجا ذکر شده است مثلاً: نانوذرات طلا دارای خواص نوری، خواص فیزیکی و کیمیاوی منحصربه‌فرد و همچنان به دلیل اندازه و شکل شان نانوذرات طلا سطح بالایی دارند که جذب و پراکندگی بالا داشته و بارگذاری دوايي متراکم را فراهم می‌کنند.

همچنان این ذرات زیست سازگار هستند و به آسانی برای کانتجوگیشن با مالیکول‌های زیستی کوچک مانند پروتین‌ها، آنزیم‌ها، کاربوکسیلیک اسید، DNA و امینواسیدها در دسترس هستند. بنا بر وزن مالیکولی پایین، سایز کوچک می‌تواند به خوبی به حجره هدف با استفاده از جریان خون خود را برساند و نفوذ نماید. یکی از خصوصیات دیگر این ذرات آن‌ها برای حجرات نارمل غیرسایتوتوکسیک می‌باشد. نانو ذرات طلا می‌تواند به روش‌های مختلف و آسان سنتیز گردد (۴). این ذرات تحویل دهی هدفمند دوا را عملی کرده و عوارض کمتر ایجاد می‌کند (۵). نانوذرات طلا می‌توانند به طور مستقیم با مولیکول‌های مختلف حاوی پروتین‌ها، دواها، آنتی بادی‌ها، آنزیم‌ها، نوکلئیک اسیدها (RNA یا DNA) وصل شده و تعامل نماید و رنگ‌های فلورسنت روی سطح خود، برای کاربردهای طبی و فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع تشکیل دهد (۶).

۲-۲. سمیت ناشی از نانوذرات طلا

مطالعات جدید نشان می‌دهد که سمیت نانوذرات طلا مشاهده شده است و آن هم مرتبط به سایز آن می‌باشد. کوچک نمودن سایز آن باعث نفوذ بهتر، توزیع نسجی بالا، پوتانشیل بالا، و داخل شدن مؤثر در حجرات را سبب شده و باعث افزایش سمیت و تأثیرات سمی می‌شود (۱۰). با مطالعه فعالیت سطحی، مشخص شده‌اند که اصلاح سطح نانوذرات طلا جذب، عکس‌العمل با اجزای حجروی و سایتوتوکسیسیته را متأثر می‌سازد (۱۱). مطالعات نشان داده است که سمیت ناشی از نانوذرات طلا از اثر القا اکسداثیف استرس نیز می‌باشد. برای مثال: وقتی که حجرات سرطانی (Hela) را در معرض نانوذرات طلای 14 nm قرار دادند این حجرات تولید انواع اکسیجن عودکننده (ROS) و اکسیداثیف استرس را افزایش داد که سبب اکسیدیشن پروتین و لپید شده بعداً باعث اختلال فعالیت مایتوکاندریایی و در نهایت سبب مرگ حجره می‌شود (۱۲).



سرطان

سرطان عبارت از رشد غیرقابل کنترل (غیر نارمل) حجرات می‌باشد. به اساس تعریف ویلیس نیوپلازم کتله غیرطبیعی نسجی است که نشو و نما سریع داشته، با نسج نارمل که از آن منشأ می‌گیرد یکسان نبوده، با وجود توقف تنبیه که باعث تنبیه آن گردیده بازهم به نشوونمای خود ادامه بدهد. از نظر تعریف اصطلاح تومور به تمام پندیدگی‌ها و تورمها اطلاق می‌گردد که در حالات مختلف مثل التهاب (علامه کلاسیک آن) و تروما به وجود می‌آید با وجودیکه ازهم فرق می‌کند (۷). طبق تحقیقات انجام‌شده است دانشمندان به صورت عموم سه عامل را که عوامل اصلی ایجاد کننده سرطان می‌باشد که شامل مواد کیمیایی، انرژی شعاعی، عوامل میکروبی و ویروسی می‌باشد. یگانه عامل و مرضی که دومین علت عمده مرگ و میر بعد از امراض قلبی-وعایی در امریکا را تشکیل می‌دهد.

طبق آمار سازمان صحتی جهان در حدود 2,7 میلیون واقعه مرگ و میر ناشی از سرطان در سال 2007 به ثبت رسیده است و اولین عامل میزان مرگ و میر را در بین امراض تشکیل داده‌اند که این واقعه در سال 2030 در حدود 12 میلیون در سراسر جهان خواهد رسید (۸، ۹).

استفاده طبی نانوپار تیکل‌های طلا

اگرچه تقریباً تمام مطالعات در سطح تجربی بوده، واضح است که نانوپار تیکل‌های طلا موارد استفاده در بخش‌های مختلف را دارد. با توجه به مشخصات آن، کاربرد آن در رشته‌ها مشخص می‌گردد در رشته طب به حیث انتقال‌دهنده در تحویل‌دهی (Delivery Carriers) در مورد (دوا، جین و پروتین)، تداوی، تشخیص، عکس‌برداری و دیگر فعالیت‌های بیولوژیکی در این بخش در مورد کاربردهای فوتوترمال تراپی، فوتودینامیک تراپی و تداوی با شعاع از بحث شده است که همچنان در حال توسعه هستند (۱۳). کاربردهای فوتوترمال تراپی که به‌عنوان فرسایش حرارتی یا هایپرترمی نوری نیز شناخته می‌شود، یک روش غیرتهاجمی است و به دلیل مزایای آن در مشاهده بلادرنک مکان‌های تومور و تخریب ناشی از نور حجرات یا انساج تومور، به‌طور گسترده برای تداوی سرطان استفاده می‌شود (۱۴). فوتوترمال تراپی از موادی با موثریت فوتوترمال تبدیل بالا، تزیق شده به بدن استفاده می‌کند که با هدف قرار دادن فناوری شناسایی در نزدیکی انساج تومور جمع می‌شوند تحت تابش منابع نور خارجی، معمولاً نور مرئی یا نزدیک به مادحت سرخ (NIR)، مواد فوتوترمال (مانند نانوذرات فلزی) می‌توانند انرژی نور را به انرژی حرارتی تبدیل کنند منجر به تخریب نسج تومور شده و از بین ببرند.

حجرات سرطانی به‌عنوان یک ماده فوتوترمال، با حداکثر جذب در موارد مرئی نانوذرات طلا یا ناحیه NIR به دلیل اثر SPR دارای موثریت تبدیل فوتوترمال بالایی هستند. علاوه بر این،



پیک از نانوذرات را می‌توان با کنترل پارامترهای هندسی و فیزیکی آن‌ها، مانند اندازه و شکل، که به عمق نفوذ مؤثر کمک می‌کند، به ناحیه NIR تنظیم کرد. بنابراین، بسیاری از محققان بر روی اندازه و شکل مختلف نانوذرات برای کاربرد در ترمال تراپی (in vitro & in vivo) به دلیل وجود پیک جذب آن‌ها در ناحیه مرئی و توانایی آن‌ها در بارگیری و تحویل دواهای ضد سرطان مختلف کوشش دارند (۱۵).

عموماً فوتوترمال تراپیهای مورد استفاده در نانومیل یا نانوپوسته هستند، اما زمانی که در یک محیط بیولوژیک وارد می‌شوند، جذب حجروی می‌تواند محدود شود. نانواستارهای طلای سنتز شده با pH (کم) پپتیدهای درج شده آن‌ها سمیت کمی دارند، پلاسمون قابل تنظیم در آن‌ها سمیت کمی دارند، پلاسمون قابل تنظیم در ناحیه NIR هستند و سازگاری با حیات (زیست سازگاری) عالی و فوتوترمال مؤثر را نشان می‌دهند (۱۶). دیگری از نور تراپی است که در دهه‌های اخیر توسعه یافته و برای از بین بردن حجرات سرطانی و باکتری‌های بیماری‌زا استفاده می‌شود. (۱۷) (۱۸).

کاربرد در تشخیص

تشخیص برای علم طبی و عمل کلینیکی بسیار ضروری است. برخی از روش‌های تشخیصی (مانند تشخیص immunoassay) برای تشخیص کلینیکی استفاده شده‌اند، اما محدودیت‌هایی در تشخیص مولکولی دقیق به دلیل عدم دقت و حساسیت کم، دارند باتوسعه نانوتکنولوژی، حساسیت، ویژگی و چندگانه سازی تست‌های تشخیصی بهبود یافته است. AuNP ها خواص نوری قابل توجه و عالی، عمدتاً شامل تشدید پلاسمون سطحی موضعی و پراکندگی رامان تقویت شده سطحی (SERS) را نشان می‌دهند که نقش مهمی در کاربرد آن‌ها در تشخیص دارند کاربرد AuNP مبتنی بر LSPR به دلیل نوسان طیفی است (۱۹). زمانی که نور بر روی سطح AuNP ها تابیده می‌شود، اگر فرکانس فوتون ورودی با فرکانس ارتعاش کلی الکترون‌های منتقل شده توسط AuNP ها مطابقت داشته باشد، AuNP ها به شدت انرژی فوتون را جذب می‌کنند و پدیده LSPR را تولید می‌کنند که برای تشخیص مفید است. پیک AuNP LSPR ها معمولاً در ناحیه مرئی-NIR، اغلب در حدود ۵۰۰ نانومتر یا از ۸۰۰ و ۱۲۰۰ نانومتر است. SERS یکی دیگر از تکنیک‌های طیف‌سنجی بسیار جذاب در تشخیص است که غیرتهاجمی و دارای ویژگی‌های حساسیت بالا می‌باشد. نانوپارتنیکل‌های طلای کروی معمولاً به حس سبستریت برای SERS استفاده می‌گردد اگرچه نانوپارتنیکل‌های غیر کروی نیز در این مورد استفاده می‌گردد. افزایش سیگنال پراکنده افزایش SERS را می‌توان با دو مکانیزم توضیح داد. یکی افزایش کیمیایی ناشی از انتقال چارج بین اتم‌های طلا و مولکول‌ها است. دیگری



افزایش الکترومقناطیسی به دلیل LSPR روی سطح طلای فلزی است. امروزه، پدیده LSPR و SERS در AuNP ها به‌طور گسترده‌ای برای توسعه تشخیص مولیکولی استفاده شده است (۲۰).

کاربرد در تصویربرداری

توپوگرافی-کمپیوتری اکسری یکی از روش‌های معمول و عام برای تصویر برداری بوده و ارزان می‌باشد. این روش به شکل سه‌بعدی توانایی تصویربرداری را دارا بوده در ساحه کلینیکی و تحقیقاتی مورد استفاده وسیع قرار می‌گیرد و به نام سیتی اسکن یاد می‌شود.

عامل متغیر کننده می‌تواند سبب بهبود کیفیت ناحیه معوفه و روشن‌تر شدن آن شودمانندی اوعیه‌های خون و اورگانها شود. اساس سیتی اسکن این است که حجرات سالم و مرضی در تراکم و غلظت از همدیگر متفاوت می‌باشد که باعث تفاوت بین حجرات نارمل و غیر نارمل می‌شود آن‌هم با استفاده از یک عامل تفاوت کننده (مانند مالیکولهای ترکیب شده با آیودین که مالیکولهای ترکیب شده با آیودین به حیث عامل متغیر کننده استفاده می‌شود (۲۱).

بنا بر خواص منحصر به فرد جذاب آن در اکسری اگرچه بعضی محدودیت‌های خود را داردمانندی کلیرانس کوتاه مدت، حساسیت پایین، سمیت و نفوذ و عایی بدین لحاظ ایجاد یک عامل متغیر کننده که خواص عالی و مفید را دارا باشد مورد کاوش و بررسی می‌باشد. در سال‌های اخیر نانوپار تیکل‌های طلا به حیث عامل متغیر کننده در سیتی اسکن توجه خاص را به خود جلب نموده است بخاطریکه این‌ها می‌تواند شعاع‌های آیونایز کننده را به صورت قوی جذب کنند و سبب افزایش مؤثریت جذب اکسری شده و انرژی نوری را به انرژی حرارتی ناشی از تأثیر تبدیل نماید (۲۲).

علاو‌تا نانوپار تیکل‌های طلا بعضی مزایا را نسبت به مالیکول‌های ترکیب شده با آیودین یا آیودین شده را دارا می‌باشدمانندی خواص منحصر به فرد برقی و نوری، غیر سمی بودن، تراکم بالای الکترونی، نمبر اتمی بالا و مؤثریت جذب بالای اکسری. فکتور کلیدی در نانوذرات طلا برای استفاده در اکسری سیتی اسکن همان هجوم و مهاجرت نمودن به محل هدف و ابقا طولانی آن در اوعیه بوده که باعث آشکارسازی حجرات تحت تداوی می‌باشد (۱۳).

نقش نانوذرات طلا در تداوی سرطان

نانوذرات طلا به‌عنوان نانودواها برای از بین بردن مؤثر سرطان (فوتوترمال تراپی) نانوذرات طلا به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان، مانند جذب و پراکندگی تابش الکترومقناطیسی، برای تداوی فوتوترمال بسیار مهم هستند (۲۳). استفاده از تابش الکترومقناطیسی برای تولید حرارت برای مرگ حرارتی حجرات سرطانی بخشی از این تکنیک تداوی است. خواص متعددی از



نانوذرات طلا وجود دارد که آن‌ها را برای تداوی سرطان مناسب می‌کند. ویژگی‌های نوری نانوذررات طلا منحصربه‌فرد است و جذب موثر بالایی را در غیاب فوتوبلیچینگ نشان می‌دهد. همچنین به دلیل افزایش سطح در مقیاس نانو، جذب نور و قدرت پراکندگی بسیار بالایی از خودنشان می‌دهند. این ویژگی آن‌ها را به یک سیستم کارآمد برای تصویربرداری و تجزیه و تحلیل سرطان تبدیل می‌کند. مشخصه رزونانس پلاسمون سطح موضعی ممکن است در نانومواد طلا با اشکال خاص مانند نانو قفس، نانومیل‌ها و نانوستارها وجود داشته باشد. این اثر رزونانس پلاسمون سطحی آن‌ها را در حذف هدفمند سرطان ارزشمندتر می‌کند. اثر باعث افزایش ارتعاشات الکترون ظرفیتی در یک ماده جامد می‌شود که توسط نور با طول‌موج خاص تابش شود. در این مرحله جذب نور و انتشار فوتون با فرکانس یکسانی وجود دارد که منجر به تخریب حرارتی موضعی حجره‌های سرطانی پس از تجمع در محل هدف به دلیل اثر SPR می‌شود. دواهای ضد سرطان معمولی دارای وزن مولیکولی کم همراه با مقدار متوسط HLB هستند که باعث تقسیم آسان آن‌ها در غشاهای لیپیدی می‌شود. این عامل مسئول توزیع سریع دواهای ضد سرطان در بدن اعم از هدف و غیر هدف است نسچ‌ها، اثر عبور اول بیش از حد توسط کبد، و دفع سریع کلیوی بنابراین، یک سیستم نانوحامل مملو از دواي ضد سرطان نباید به سرعت از بدن پاک شود و باید حداکثر تعامل مولیکول‌های دوا با محل موردنظر را فراهم کند. عوامل مختلفی بر فعالیت نانوذررات در محفظه اوعیه‌ی تأثیر می‌گذارند اندازه، تراکم، شکل و خواص سطحی. این عوامل نوسان و زمان گردش و نحوه ورود نانوحامل به محفظه حجره‌ای هدف را تنظیم می‌کنند. بنابراین، این عوامل باید در طراحی نانوذررات فلزی مانند GNP در نظر گرفته شوند(24).

نانوذرات طلا به حیث حامل در تحویل دهی هدفمند به حجرات سرطانی

تحویل دوا به روش هدف‌گذاری شده بهتر است نسبت به تداوی دوايی مرسوم زیرا در دوا رسانی هدفمند، دواها ناحیه آسیب دیده اصلی را هدف قرار می‌دهند و دوا را به صورت موضعی تحویل می‌دهند، بنابراین عوارض جانبی ناشی از دواهای معمولی را به حداقل می‌رسانند. هدف اولیه از تولید عوامل ضد سرطانی به حداقل رساندن عوارض جانبی مختلف ناشی از دواهای معمولی و بهبود گزینش پذیری و کارایی دوا است. نانوذررات طلا توانایی تصویربرداری زیستی از حجرات سرطانی تحت معوقه را برای تداوی دارند.

برای سیستم دوا رسانی مؤثر یا تداوی دوايی، بررسی اثرات بیولوژیکی نانوذررات مهم است، زیرا نانوذررات طلا دارای خواص فزیکو کیمیای منحصربه‌فردی هستند و دارای جاذبه اتصال قوی با تیول‌ها، پروتئین‌ها، اسید کاربوکسیلیک، اپتامیرها و دای سلفایدها هستند(25).



بنأ به طور گسترده در زمینه علوم زیستی استفاده شده‌اند به ویژه در دوا رسانی برای تداوی سرطان سمیت نانوذرات طلا به اندازه، شکل، روش سنتیز، بار سطحی، پوشش سطحی و مالیکول‌های وظیفوی بستگی دارد، اما سمیت حجره‌ای نانوذرات طلا به‌طور کلی در حد قابل قبولی است زیرا نانوذرات طلا به‌عنوان عوامل غیر سمی در نظر گرفته می‌شوند. دو فکتور وجود دارد، یعنی آزادسازی دوا و انتقال آن، که برای سیستم تحویل مؤثر دوا بسیار مهم هستند.

دواها از طریق تعامل غیر کووالانسی یا از طریق کووالانسی به کمک دوا ی جانبی که توسط حجره تداوی می‌شود، روی نانو حامل‌ها بارگذاری می‌شوند. نانوذرات طلا به دلیل تک لایه هایشان انعطاف پذیری عملکردی دارند، بنابراین سیستم کارآمدی را ارائه می‌کنند (۲۶).

در سال‌های اخیر ایده استفاده از نانوپار تیکل‌های طلا به حیث انتقال‌دهنده در تحویل دهی توجه وسیع محققین را جلب نموده‌اند. نانوپار تیکل‌های طلا در تحویل دهی جین، پروتین و دوا مورد استفاده قرار می‌گیرد. شیموترایی یک روش معمول در تداوی سرطان بوده ولی پوتانشیل آن در بعضی موارد محدود می‌باشد. تطبیق یا تحویل دهی دوا به شکل سنتی (از طریق فمی یا تحت جلدی) در کیموترایی دوا با انتشار دوا به تمام بدن با تجزیه شدن یک دوز دوا و رسیدن آن به سطح تومور بوده است.

هدف قراردادن ارگان، حجره ویا نسج مشخص به شکل کنترل شده برای فعلاً در طبابت و تداوی سرطان یک موضوع مهم و چلنج واقعی می‌باشد. سیستم تحویل دهی دوا یک روش متعهد در انتی کانسر تراپی بوده که ممکن است اهداف معقول انتقال را برآورده نموده و موانع بیولوژیک را پشت سر بگذارد مانند: مانعه دموی دماغ علاو تا سیستم تحویل دهی ادویه می‌تواند اعمال کنترل شده را در تحویل دهی دوا برای امراض و تخریبات قبلا بررسی شده فعال نماید. در اینجا چندین شکل مفید برای تحویل دهی دوا وجود دارد که شامل (لیپوزومها، کرسنالهای مایع، دندرایمیرها، پولیمیرها، هایدرو جیل ها و نانوپار تیکل ها) می‌باشد و از این میان فقط تعداد کمی لیپوزومها و پولیمیرها از لحاظ کلینیکی ثابت شده‌اند. چنانچه محققین تمرکز بالای نانوپار تیکل‌های مشهور را بیشتر نموده اند بنا بر آن توانایی این ذرات در تحویل دهی انتی کانسر مورد آزمایش قرار گرفته است.

علاو تا این‌ها می‌تواند دواهای مختلف را انتقال دهد که از طریق فزیک (پوش نمودن) یا روابط کیمیای (اشتراکی یا غیر اشتراکی) با این ذرات قابلیت اتصال را داشته باشد.

کاتجوگیشن نانوپار تیکل‌ها طلا با دواهای دیگر نیز ممکن می‌باشد اما باید به یاد داشته باشیم که عملکرد آن می‌تواند سمیت و توانایی این ذرات را تغییر داده تا بتواند به‌آسانی با دواهای



متوقعه وصل گردد. استفاده از نانوپارتیکل های موصوفه باعث کاهش سمیت دوا و همچنان سبب کاهش مقاومت دوائی گردیده است (۲۷).

جین تراپی استفاده خارجی DNA یا RNA برای تداوی یا وقایه امراض می باشد. نقلین ویروسی معمولاً مورد استفاده قرار گرفته اما نمی تواند به درستی عمل نموده و سیستم ایمنی میزبان را فعال نماید.

دیزاین و طراحی آن ها انعطاف ناپذیر بوده و یک سمت مشخص را با تاثیرات سمی در سیستم بیولوژیک مورد هدف قرار داده و باعث کاهش موثریت جین تراپی می شود. استفاده سیستم نقلین غیر ویروسی (مانندی نانوپارتیکل های فلزی) می تواند این مشکل را حل کند. تحقیقات جدید نشان می دهد که نانوپارتیکل های طلا می توانند نوکلئیک اسیدها را از تجزیه شدن توسط آنزیم نوکلئیز جلوگیری نماید. خواص انفرادی نانوپارتیکل های طلا، کانتجوگیت شده با اولیگونوکلئوتاید ها می تواند آن ها را حاملین بلقوه جین از طریق ایجاد روابط اشتراکی یا غیر اشتراکی بسازند. جین های مرتبط با ایمنی در حجرات تک هسته ای خون محیطی، اما نه در یک رده حجروی جاودانه و محدود به دودمان نشان دهنده کاربرد نویدبخش در کاربرد آن برای سیستم های انتقال جین است اخیراً محققان همچنین شواهدی یافته اند که نشان می دهد AuNP ها می توانند به عنوان حامل پروتئین مورد استفاده قرار گیرند (۲۸).

استراتژی های هدف گذاری برای سرطان با استفاده از نانوذرات طلا

نانوذرات طلا می توانند نسج های سرطانی را از طریق هدف گیری غیرفعال و تکنیک های هدف گیری فعال هدف قرار دهند. هدف گیری از طریق نانو حامل ها تنها زمانی امکان پذیر است که آن ها نسبت به جذب توسط فگوسیت های سیستم فگوسیت تک هسته ای مقاومت نشان دهند. نانوذرات معمولاً توسط اندام های مختلف سیستم رتیکیولو اندوتیلیال گرفته می شوند و به سرعت از بدن پاک می شوند. از جذب RES نانوذرات فلزی می توان با اصلاح خواص سطحی نانوذرات مانند افزایش آب دوستی سطح جلوگیری کرد. آب دوستی سطح بالا مانع از شناسایی آن ها توسط سیستم RES شده و باعث می شود آن ها برای میکروفاژها نامرئی بماند. برای این منظور، پوشش نانوذرات با پلی ایتلین گلایکول یا کوپولیمیرهای آن انجام می شود. گروه های هایدريت شده PEG بر تعامل های بین آپسونین های خون و نانوذرات را مسدود می کنند و زمان گردش خون و تجمع آن ها را در حجره های تومور افزایش می دهند (۲۹). در چندین مطالعه گزارش شده است که نانوذرات با اندازه ۱ تا ۲ میکرومتر تحت فگوسایتوز قرار می گیرند، بنابراین اندازه نانوذرات فلزی مانند GNP باید زیر ۱۰۰ نانومتر حفظ شود. سطح خنثی همچنین می تواند در فرار از سیستم RES کمک کند. هدف گیری غیرفعال شامل استفاده از حالت های پتولوژیک نسج



سرطانی برای توزیع نانوذرات در محل هدف است. به عنوان مثال، غلظت بالاتر از این، مانند الکلین فاسفتاز، در نسج های سرطانی مسئول انتشار دوا از نانوذرات در محل های هدف است. تشکیل نسج سرطانی منجر به جابجایی حجره های طبیعی می شود. علاوه بر این، تشکیل رگ های خونی جدید از رگ های موجود به عنوان آنجیوژنیزس شناخته می شود.

نتیجه تومور سیستم وازکولر (رگ های خونی) متفاوت است که نشان دهنده وجود صفات غیرطبیعی در غشای اساسی است. به دلیل اوعیه ناقص نسج های سرطانی، موی رگ های خونی نشستی تشکیل می شود.

نسج های تومور اوعیه نشت دار باعث نفوذپذیری بالای نانوحامل به سمت حجره های سرطانی می شوند و عدم وجود تخلیه لمفاوی باعث افزایش آن ها می شود (۳۰).

تجمع در ناحیه حجره ای تومور این پدیده به عنوان اثر نفوذپذیری و حفظ افزایش یافته نامیده می شود. هدف گیری غیرفعال از طریق سیستم نانوذرات، هدف ۱۰۰ درصدی حجره های تومور را تضمین نمی کند. بنابراین، هدف گیری فعال با کمک لیگندهای هدف گیری مالیکولی مختلف برای تخریب کامل حجره های سرطانی پیشنهاد می شود.

حجره های سرطانی ممکن است حضور آخذه های سطحی مختلفی را نشان دهند که می توانند به طور فعال با استفاده از نانوذرات فلزی GNP مورد هدف قرار گیرد. لیگندهای مورد استفاده برای هدف گیری فعال سرطان عبارتند از انتی بادی ها، هورمون ها، لکترین ها، اپتامیرها و سکرایدها، لیگاند هدف باید تعامل مؤثری با آخذه موجود در حجره مرضی نشان دهد و باید توانایی القای (RME اندوسایتوز با واسطه آخذه) نانوحامل را داشته باشد RME می تواند هدف گیری داخل حجره ای اهداف مختلف مانند هسته و مایتوکندریا را القا کند. اولاً، لیگندهای هدف گیری، انتی بادی های مونوکلونال بودند که هدف گیری فعال نانوذرات مقناطیسی را القا کردند. آخذه neu2/HER موجود در حجره های تومور (تخمندان و پستان) را می توان با استفاده از "Herceptin" که یک Mab مورد تایید FDA است مورد هدف قرار داد. حجره های سرطانی نیز در مقایسه با حجره های طبیعی بدن، بیان بیش از حد آخذه فولات را نشان می دهند بنابراین، اسید فولیک و تتراهیدروفولات را می توان به عنوان لیگندهای هدف برای هدف گیری فعال حجره های سرطانی حامل آخذه فولات استفاده کرد. نانوذرات مانند نانوذرات فلزی را می توان با استفاده از لیگاند هدف گیری چند ظرفیتی در سطح خود به بسیار حامل های خاص تبدیل کرد. چندین کار تحقیقاتی افزایش ظرفیت اتصال نانوذرات را با لیگندهای هدف گیری چند ظرفیتی نشان داد (۳۰، ۳۱).



نتیجه گیری

نانوذرات طلا به دلیل خواص نوری، فیزیکی و کیمیاوی منحصر به فرد خود، ابزار قدرتمندی در تشخیص، تداوی و تصویربرداری سرطان محسوب می شوند. آن ها با فراهم سازی امکان تحویل هدفمند دارو، کاهش عوارض جانبی و افزایش دقت درمان، جایگاه ویژه ای در نانوتکنولوژی طبی یافته اند. کاربردهای متنوع آن ها در فوتوترمال تراپی، فوتودینامیک تراپی، پرتودرمانی و تشخیص مولکولی، آینده ای روشن در درمان های هدفمند و غیرتهاجمی سرطان رقم می زند. با وجود چالش هایی همچون سمیت احتمالی، اصلاحات سطحی و طراحی دقیق می توانند اثربخشی و ایمنی آن ها را تضمین کنند.



References:

1. Mohanraj V, Chen Y. Nanoparticles-a review. Tropical journal of pharmaceutical research. 2006;5(1):561-73.
2. Giljohann DA, Seferos DS, Daniel WL, Massich MD, Patel PC, Mirkin CA. Gold nanoparticles for biology and medicine. Spherical nucleic acids. 2020 :55-90.
3. Hough R, Noble R, Reich M. Natural gold nanoparticles. Ore Geology Reviews. 2011;42(1):55-61.
4. Baptista P, Pereira E, Eaton P, Doria G, Miranda A, Gomes I, et al. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods. Analytical and bioanalytical chemistry. 2008;391(3):943-50.
5. Dreaden EC, Alkilany AM, Huang X, Murphy CJ, El-Sayed MA. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. Chemical Society Reviews. 2012;41(7):2740-79.
6. Kumari Y, Kaur G, Kumar R, Singh SK, Gulati M, Khursheed R, et al. Gold nanoparticles: New routes across old boundaries. Advances in colloid and interface science. 2019;274:102037.
7. Pantel K, Alix-Panabières C, Riethdorf S. Cancer micrometastases. Nature reviews Clinical oncology. 2009;6(6):339-51 .
8. Weinberg RA, Weinberg RA. The biology of cancer: WW Norton & Company; 2006.
9. Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, El-Sayed MA. Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. Therapeutic delivery. 2012;3(4):457-78.
10. Fratoddi I, Venditti I, Cametti C, Russo MV. How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art. Nano Research. 2015;8(6):1771-99.
11. Elahi N, Kamali M, Baghersad MH. Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. Talanta. 2018;184:537-56.
12. Hammami I, Alabdallah NM. Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications. Journal of king Saud university-science. 2021;33(7):101560.
13. Tomar A, Garg G. Short review on application of gold nanoparticles. Global Journal of Pharmacology. 2013;7(1):34-8.



14. Chiang C-L, Cheng M-H, Lin C-H. From nanoparticles to cancer nanomedicine: old problems with new solutions. *Nanomaterials*. 2021;11(7):1727.
15. Jennings T, Strouse G. Past, present, and future of gold nanoparticles. *Bio-Applications of Nanoparticles*. 2007:34-47.
16. Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnology, science and applications*. 2008:17-32.
17. Cheng J, Gu Y-J, Cheng SH, Wong W-T. Surface functionalized gold nanoparticles for drug delivery. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2013;9(8):1362-9.
18. Sztandera K, Gorzkiewicz M, Klajnert-Maculewicz B. Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular pharmaceutics*. 2018;16(1):1-23.
19. Lim Z-ZJ, Li J-EJ, Ng C-T, Yung L-YL, Bay B-H. Gold nanoparticles in cancer therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(8):983-90.
20. Wilson R. The use of gold nanoparticles in diagnostics and detection. *Chemical Society Reviews*. 2008;37(9):2028-45.
21. Liu F-K. Analysis and applications of nanoparticles in the separation sciences: A case of gold nanoparticles. *Journal of Chromatography A*. 2009;1216(52):9034-47.
22. Dykman LA, Khlebtsov NG. Immunological properties of gold nanoparticles. *Chemical science*. 2017;8(3):1719-35.
23. Versiani AF, Andrade LM, Martins EM, Scalzo S, Geraldo JM, Chaves CR, et al. Gold nanoparticles and their applications in biomedicine. *Future Virology*. 2016;11(4):293-309.
24. Ghosh P, Han G, De M, Kim CK, Rotello VM. Gold nanoparticles in delivery applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(11):1307-15.
25. Haume K, Rosa S, Grellet S, Śmiałek MA, Butterworth KT, Solov'yov AV, et al. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review. *Cancer nanotechnology*. 2016;7(1):8.
26. Sperling RA, Gil PR, Zhang F, Zanella M, Parak WJ. Biological applications of gold nanoparticles. *Chemical Society Reviews*. 2008;37(9):1896-908.



27. Siddique S, Chow JC. Gold nanoparticles for drug delivery and cancer therapy. *Applied Sciences*. 2020;10(11):3824.
28. Gholipourmalekabadi M, Mobaraki M, Ghaffari M, Zarebkohan A, Omrani VF, Urbanska AM, et al. Targeted drug delivery based on gold nanoparticle derivatives. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(20):2918-29.
29. Sani A, Cao C, Cui D. Toxicity of gold nanoparticles (AuNPs): A review. *Biochemistry and biophysics reports*. 2021;26:100991.
30. Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chemical Society Reviews*. 2012;41(6):2256-82.
31. Arvizo R, Bhattacharya R, Mukherjee P. Gold nanoparticles: opportunities and challenges in nanomedicine. *Expert opinion on drug delivery*. 2010;7(6):753-63.