Journal of Birjand University of Medical Sciences

Birjand University of Medical Sciences

Review Article

Application of mesoporous silica nanoparticles for drug delivery to cancer cells

Bizhan Malaekeh-Nikouei [1], Mohammad Yahya Hanafi-Bojd [2, 3]

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death worldwide. Chemotherapy is the most common method for cancer therapy which represent non-specific side effects on normal cells and tissues and drug resistance in cancer cells. There are two main mechanisms for Multi Drug Resistance (MDR) in cancer cells including: drug efflux pump and activation of anti-apoptotic pathways. Cancer chemotherapy disadvantages can be overcome by using nanoparticulate drug delivery systems like Mesoporous Silica Nanoparticles (MSNs) that have been used as drug delivery system since 2001. The present review included synthesis, targeted (active or passive) drug delivery to cancer cells, co-delivery of anticancer drugs and siRNA by MSNs and its toxicity. This review revealed that MSNs are good candidate for drug delivery to cancer cells due to its unique properties including: controllable pore and particle sizes, thermal and chemical stability, modifications of outer and inner surfaces of nanoparticles for drug and siRNA loading, attachment of ligand for targeted drug delivery, high drug loading capacity and controlled drug release, biocompatibility and biodegradation in aqueous medium.

Key Words: Cancer, Mesoporous Silica Nanoparticles (MSNs), Targeted Drug Delivery

Citation: Malaekeh-Nikouei B, Hanafi-Bojd MY. [Application of mesoporous silica nanoparticles for drug delivery to cancer cells]. J Birjand Univ Med Sci. 2020; 27(3): 220-230. [Persian].

DOI http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101

Received: February 19, 2020 **Accepted:** May 2, 2020

[1] Nanotechnology Research Center, Institute of Pharmaceutical Technology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[3] Nanomedicine Department, faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
Corresponding author; Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
Tel: +985632381513 Fax: +985632433004 E-mail: myhanafibojd@bums.ac.ir, my_hanafi_bojd@yahoo.com

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

مقاله مروری

کاربرد نانوذرات متخلخل سیلیکا در دارورسانی به سلول‌های سرطانی

بیژن ملائکه نیکویی[1]، محمد یحیی حنفی بجد[3,2]

چکیده

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان می باشد. رایج‌ترین روش درمان سرطان، شیمی‌درمانی است که از معایب آن عوارض غیراختصاصی داروهای شیمی‌درمانی بر سلول‌ها و بافت‌های سالم بدن و همچنین مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی است. ۲مکانیسم اصلی برای مقاومت چند دارویی (MDR) در سلول های سرطانی وجود دارد که عبارتند از: پمپ های انتشار دارو به خارج از سلول و فعال شدن مسیرهای آنتی آپوپتوتیک. برای غلبه بر این مشکلات می‌توان از نانوذرات به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی استفاده کرد که یکی از آنها نانوذرات متخلخل سیلیکا می‌باشد که از سال ۲۰۰۱ به عنوان سیستم دارورسانی در مطالعات مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. در این مقاله مروری، به بررسی نانوذرات متخلخل سیلیکا شامل: سنتز، دارورسانی هدفمند به سلول‌های سرطانی به صورت غیرفعال و فعال، رساندن همزمان داروی ضدسرطان و siRNA به وسیله نانوذرات متخلخل سیلیکا و سمیت این نانوذرات پرداخته شده است. این مقاله مروری نشان می‌دهد که نانوذرات متخلخل سیلیکا به‌واسطه خصوصیات منحصر به فردشان مانند اندازه قابل تنظیم نانوذره و منافذ آن، پایداری دمایی و شیمیایی نانوذرات، اصلاح گروه‌های عاملی داخل و خارج نانوذرات برای بارگیری دارو و siRNA بر سطح خارجی یا داخل نانوذرات، قابلیت اتصال لیگاند برای دارورسانی هدفمند، ظرفیت بارگیری بالای دارو و رهش کنترل شده آن، زیست‌سازگاری مناسب و تجزیه نانوذرات متخلخل سیلیکا در محیط مایی، انتخاب خوبی برای دارورسانی به سلول‌های سرطانی است.

واژه‌های کلیدی: سرطان، نانوذرات متخلخل سیلیکا، دارورسانی هدفمند

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۹؛ ۲۷ (۳): ۲۲۰-۲۳۰.

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۱۳

[1] مرکز تحقیقات نانوفناوری، پژوهشکده فناوری‌های نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[2] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[3] گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول؛** مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۱۳ نمابر: ۰۵۶۳۲۴۳۳۰۰۴ پست الکترونیک: my_hanafi_bojd@yahoo.com

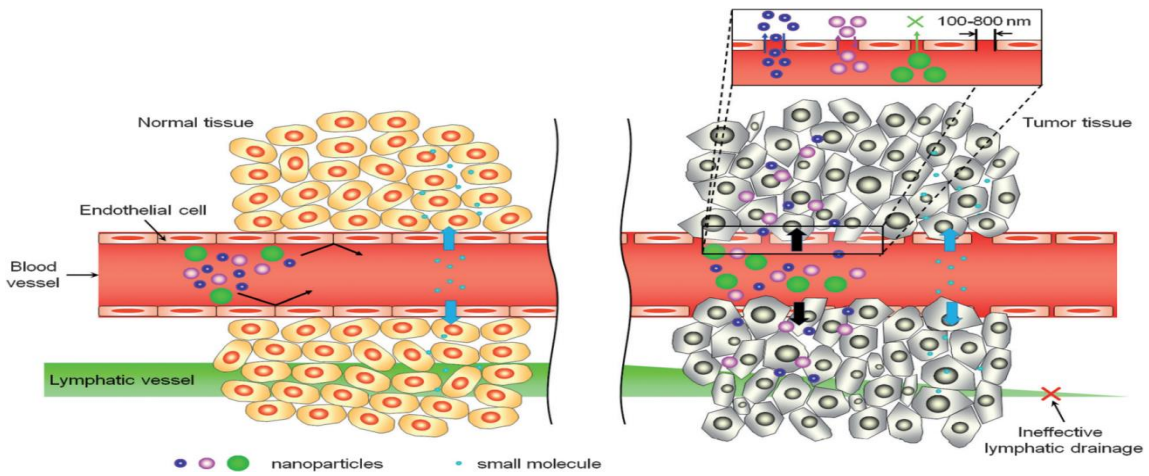
[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

مقدمه

سرطان، یکی از علل اصلی مرگ و میر است که با رشد کنترل نشده و گسترش غیر نرمال سلول‌ها مشخص می‌شود. سرطان ناشی از عوامل خارجی همانند: دخانیات و مواد شیمیایی و همچنین ناشی از عوامل داخلی همانند: جهش‌های ژنتیکی و هورمون‌ها می‌باشد. معمولاً زمان تشخیص سرطان ۱۰ سال یا بیشتر از زمان قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی است. سرطان با روش‌های مختلفی مانند: جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی معالجه می‌شود (۱). یکی از علل اصلی مرگ و میر بالای سرطان، ناتوانی در دارورسانی هدفمند به سلول‌های سرطانی بدون عوارض جانبی بر سلول‌های سالم است. به نظر می‌رسد نانوتکنولوژی بتواند در حل این مشکل راهگشای خوبی باشد.

خصوصیات منحصر به فرد نانوذرات مانند اندازه ذرات، نسبت سطح به حجم بالا، توانایی هدف‌گیری آنها، توان بارگیری داروهای نامحلول در آب و رهش کنترل‌شده و پاسخگو به محرّک دارو می‌تواند آنها را به‌عنوان کاندید مناسبی برای درمان سرطان درآورد (۴-۲). نانوذرات وقتی که به درون خون تزریق می‌شوند، لازم است از دیواره‌های عروق عبور کرده و به محل هدف رسیده و سپس دارو را آزاد کنند. برخلاف مولکول‌های کوچک، نانوذرات به‌دلیل اندازه به‌نسبت بزرگ آنها نمی‌توانند از میان اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال عروق خونی سالم عبور کنند (شکل ۱- سمت چپ). عروق خونی محل تومور، به‌دلیل داشتن دیواره‌های نشت‌پذیر، اجازه می‌دهند نانوذرات به‌خوبی عبور کنند (شکل ۱-سمت راست) (۵).

دارورسانی هدفمند به تومور به‌وسیله نانوذرات، به دو صورت هدف‌گیری غیرفعال و فعال انجام می‌شود. در هدف‌گیری غیرفعال، از خصوصیات بافت تومور برای دارورسانی استفاده می‌شود. در بافت تومور به‌علت رشد سریع سلول‌ها، رگزایی سریع صورت گرفته ولی فاصله بین سلول‌های اندوتلیوم عروق بیش از حد معمول است که باعث نشت ماکرومولکول‌ها و نانوذرات از عروق خونی به بافت تومور می‌شود. از طرفی سیستم لنفاوی بافت تومور کامل نیست و قادر به جمع‌آوری نانوذرات و وارد کردن آن به جریان خون نیست؛ در نتیجه نانوذرات در بافت تومور تجمع یافته و داروی خود را آزاد می‌کنند که به این اثر EPR (Enhanced Permeability and Retention) گفته می‌شود. برای هدف‌گیری غیرفعال، معمولاً اندازه نانوذرات باید زیر ۲۰۰ نانومتر باشد. هدف‌گیری فعال تومور به‌وسیله اتصال یک لیگاند همانند: آنتی‌بادی، پپتید، آپتامر و بعضی از مولکول‌های کوچک مانند فولیک‌اسید به نانوذره حاصل می‌شود (۷، ۶).



شکل ۱- انتقال نانوذرات با اندازه‌های مختلف و مولکول‌های کوچک از میان بافت‌های نرمال (سمت چپ) و بافت سرطانی (سمت راست). اثر EPRیک خصوصیت منحصر به فرد در اغلب تومورهاست که باعث تجمع نانوذرات با اندازه مناسب در بافت سرطانی می‌شود (۵).

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

تاکنون از نانوذرات مختلفی برای درمان سرطان استفاده شده است. لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد، دندریمرها، میسل‌ها، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات طلا و نانوذرات متخلخل سیلیکا به این منظور استفاده شده است (۹، ۸). نانوذرات متخلخل سیلیکا (سیلیسیم‌دی‌اکسید با فرمول شیمیایی SiO2)، مواد جامدی هستند که دارای ساختار متخلخل شبیه لانه زنبور عسل با صدها کانال خالی بوده و قادر به بارگیری مقادیر به‌نسبت زیاد مولکول‌های فعال زیستی هستند. این نانوذرات، خصوصیات منحصر به فردی به‌عنوان حامل دارو دارند که شامل: اندازه قابل تنظیم نانوذره و منافذ آن، پایداری دمایی و شیمیایی نانوذرات، اصلاح گروه‌های عاملی سطح داخل و خارج نانوذرات، قابلیت اتصال لیگاند برای دارورسانی هدفمند، ظرفیت بارگیری بالای دارو و رهش کنترل شده آن، زیست سازگاری مناسب و تجزیه نانوذرات متخلخل سیلیکا در محیط مایی می‌باشد (۱۰، ۴).

سنتز و عامل‌دار کردن نانوذرات متخلخل سیلیکا

سنتز نانوذرات متخلخل سیلیکا برای اولین‌بار در سال ۱۹۹۲ انجام شد (۱۱). برای سنتز این نانوذرات، ۴ جزء اصلی مورد نیاز است که عبارتند از:

۱- پیش‌ساز سیلیکا (تترا اتیل ارتوسیلیکات (TEOS)[1] و تترامتیل ارتوسیلیکات (TMOS)[2])
۲- عامل قالب‌گیری (سورفکتانت: ستیل‌تری‌متیل آمونیوم‌بروماید (CTAB)[3]، پلیمر: پلورونیک و ....)
۳- حلال (آب)
۴- کاتالیزور (اسید، باز)

برای سنتز نانوذرات متخلخل سیلیکا، ابتدا عامل قالب‌گیری را که معمولاً سورفکتانت می‌باشد با حضور کاتالیزور در حلال حل کرده و سپس پیش‌ساز سیلیکا را به محلول سورفکتانت اضافه کرده تا شبکه سیلیکا بر روی میسل‌های سورفکتانت تشکیل شود؛ سپس حذف سورفکتانت به روش کلسیناسیون[4]، استخراج با حلال یا به روش دیالیز انجام می‌شود. روش دیالیز برای کاربردهای درون‌تنی نانوذرات نسبت به سایر روش‌ها بهتر است؛ زیرا با روش‌های کلسیناسیون و استخراج با حلال، معمولاً از بین رفتن گروه‌های عاملی سطحی و افزایش اندازه نانوذرات را خواهیم داشت که به روش دیالیز شاهد این مشکلات نیستیم، اما روش دیالیز گران و زمان‌بر می‌باشد (۱۳، ۱۲).

عامل‌دار کردن نانوذرات متخلخل سیلیکا به‌طور عمده به ۲ روش عامل‌دار کردن در حین سنتز[5] یا عامل‌دار کردن بعد از سنتز[6] انجام می‌شود. توزیع یکنواخت گروه‌های عاملی در سطح داخلی و خارجی نانوذرات و عدم انسداد منافذ نانوذرات، از مزایای روش عامل‌دار کردن در حین سنتز است. عامل‌دار کردن انتخابی سطح داخلی یا خارجی نانوذرات متخلخل سیلیکا، مزیت روش عامل‌دار کردن بعد از سنتز می‌باشد (۱۴).

در مقاله حاضر با توجه به مزایای متعدد نانوذرات متخلخل سیلیکا، کاربرد آن در دارورسانی به سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفته است.

◄ نانوذرات متخلخل سیلیکا به عنوان حامل داروهای ضدسرطان:

در مطالعات متعددی، نانوذرات متخلخل سیلیکا به‌عنوان حامل داروهای ضدّ سرطان آبدوست (دوکسوروبیسین، اپی‌روبیسین) و آبگریز (کامپتوتسین، پاکلی‌تاکسل) به کار رفته است که ناشی از خصوصیات منحصر به فرد این نانوذرات می‌باشد که در بالا به آن اشاره شد (۱۷-۱۵). علاوه بر داروهای ضدّ سرطان، مواد گیاهی که دارای اثرات ضدّ سرطانی و آنتی‌اکسیدانی هستند همانند: کورکومین، کوئرستین و گالیک اسید در نانوذرات متخلخل سیلیکا

1 Tetraethyl orthosilicate
2 Tetramethyl orthosilicate
3 Cetyltrimethylammonium bromide
4 Calcination
5 Co-condensation
6 Grafting

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

بارگذاری شده‌اند (۲۳-۱۸).

همان‌گونه که در مقدمه به آن اشاره شد، دارورسانی هدفمند به دو صورت غیرفعال و فعال انجام می‌شود. در شکل غیرفعال، از اندازه ذره و خصوصیات بافت تومور استفاده می‌شود و تجمع دارو در ناحیه تومور اتفاق می‌افتد. در مطالعات مختلفی، این نوع هدف‌گیری توسط نانوذرات متخلخل سیلیکا انجام شده است (۲۵، ۲۴).

هدف‌گیری فعال تومورها توسط نانوذرات به‌دلیل سمیّت کمتر برای سایر بافت‌ها و اثرات اختصاصی‌تر، مورد توجه قرار گرفته است؛ برای این منظور، اتصال لیگاندها به سطح نانوذرات ضروری است. بعضی از گیرنده‌ها بر سطح سلول‌های نرمال بیان می‌شوند که بیان آنها در بعضی از بیماری‌ها مانند سرطان افزایش می‌یابد؛ گیرنده‌های فولات، ترانسفرین[1]، CD44[2] و گالاکتوز از این نوع هستند. بعضی از گیرنده‌ها بر روی عروق خونی تومور بیان می‌شوند مانند: گیرنده فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGFR)[3] و گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)[4] که در این مقاله به بعضی از مطالعات انجام شده در این زمینه اشاره خواهیم کرد (۲۹-۲۶).

مطالعات متعددی برای استفاده از فولیک‌اسید به‌عنوان یک لیگاند بر روی نانوذرات متخلخل سیلیکا انجام شده است که به‌علت عدم وجود گیرنده فولات بر روی بافت‌های سالم و افزایش بیان آن بر روی سلول‌های سرطانی است. در مطالعه‌ای که اخیراً توسط Bhavsar و همکاران انجام شد، ابتدا نانوذرات متخلخل سیلیکا سنتز شده و با آمینوپروپیل‌تری اتوکسی سیلان (APTES)[5] و سپس با سوکسینیک انیدرید واکنش داده شده است تا نانوذرات متخلخل سیلیکا با گروه کربوکسیل حاصل شود. داروی آناستروزول در این نانوذرات بارگیری شده و با کنژوگه کیتوزان-فولات پوشیده شد تا مانع رهش زودهنگام دارو شده و همچنین دارورسانی هدفمند با فولات انجام شود. نتایج آزمون سمیت سلولی و اثرات ضدّ سرطانی در مدل موش Balb/c نشان داد که این فرمولاسیون سمیت بیشتری نسبت به داروی آزاد بر روی سلول‌های سرطانی در مطالعه برون‌تنی و درون‌تنی دارد (۳۰).

CD44، گیرنده هیالورونیک اسید بر روی سطح سلول است که بر روی سلول‌های اپی‌تلیال، هماتوپوئتیک و سلول‌های عصبی با مقدار کم بیان می‌شود و در بسیاری از سرطان‌ها با منشأ اپی‌تلیال وجود دارد. بیان بیش از حد CD44 با رگزایی تومور و متاستاز همراه است (۲۷)؛ بنابراین برای هدف‌گیری سلول‌های سرطان از هیالورونیک اسید به‌عنوان لیگاند بر روی نانوذرات استفاده می‌شود (۳۲، ۳۱). در پژوهش Palanikumar و همکاران، نانوذرات متخلخل سیلیکا سنتز شد و داروی ضدّ سرطان دوکسوروبیسین در آن بارگیری گردید و به‌وسیله اتصالات الکترواستاتیک با پلیمر PEG-PDS-NH2 پوشش داده شد؛ سپس هیالورونیک اسید با استفاده از پیوند آمیدی به پلیمر سطح سیلیکا متصل شد. نتایج تست سمیت سلولی، بیانگر افزایش سمیت سلولی نانوذرات دارای هیالورونیک اسید نسبت به دوکسوروبیسین آزاد بر روی سلول‌های دارای این گیرنده (HeLa) بود (۳۳).

ترانسفرین یک گلیکوپروتئین پلاسمایی است که به آهن موجود در جریان خون متصل شده و با اتصال به گیرنده‌های ترانسفرین، آن را به سلول‌ها منتقل می‌کند. به دلیل نیاز بالای سلول‌های با رشد زیاد به آهن، گیرنده‌های ترانسفرین در سلول‌های سرطانی تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد (۲۷). در مطالعه Ke و Xiang، نانوذرات سیلیکا سنتز شده و گروه کربوکسیل روی آن قرار گرفت و سپس ترانسفرین به نانوذرات متصل و داروی سورافنیب درون نانوذرات بارگیری شد. تست سمیت سلولی نانوذرات حاوی دارو بر روی رده‌های سلولی سرطان تیروئید مقاوم (res-TPC-1, res-BCPAP) که بیان بالای گیرنده ترانسفرین داشتند انجام شد که نشان‌دهنده تأثیر بیشتر نانوذرات دارای ترانسفرین حاوی سورافنیب نسبت به نانوذرات فاقد ترانسفرین و همچنین

[1] *Transferrin*
[2] *Cluster of differentiation 44*
[3] *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*
[4] *Epidermal Growth Factor Receptors*
[5] *3-Aminopropyltriethoxysilane*

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

داروی آزاد بود. مطالعات درون‌تنی در موش‌های حاوی تومور، نشان‌دهنده تجمع بیشتر دارو در محل تومور و اثر ضدّ سرطانی بهتر نسبت به نانوذرات فاقد ترانسفرین بود (۳۴).

موسین-۱ (MUC-1)[1]، گلیکوپروتئین سطح سلولی است که عمدتاً گلیکوزیله می‌شود. گلیکوزیله‌شدن نادرست و ناکافی موسین-۱، گلیکوفرم[2] نامیده می‌شود که در بسیاری از سلول‌های سرطانی اپی‌تلیال مانند: سرطان سینه، کولون، پانکراس و پروستات مشاهده می‌شود (۱۲). در مطالعه‌ای که توسط گروه ما انجام شد نانوذرات سیلیکا دارای گروه تیول سنتز شد و آپتامر MUC-1 توسط پیوند دی‌سولفیدی به نانوذرات متصل گردید. نانوذرات با داروی اپی‌روبیسین بارگیری شد و برداشت سلولی نانوذرات و سمیت سلولی بر روی رده سلولی سرطان سینه (MCF-7) انجام گردید (۳۵).

◄ نانوذرات سیلیکا به‌عنوان حامل دارو و siRNA:

RNA مداخله‌گر کوچک (siRNA)[3]، دو رشته‌ای‌هایی با ۱۹-۲۳ نوکلئیک اسید است که باعث خاموش‌کردن ژن در سلول‌های پستانداران می‌شود. مولکول‌های siRNA بیان اختصاصی ژن‌ها را در رده‌های مختلف سلول‌های پستانداران متوقف می‌کند (۳۷، ۳۶).

مهم‌ترین مشکل برای استفاده از siRNA، رساندن کارآمد و بی‌خطر آن به سلول‌های هدف است. خصوصیات siRNA همانند: آب‌دوستی، بار منفی و اندازه آن (۱۳ kDa) مانع نفوذ غیرفعال آن از طریق غشای سلول‌ها می‌شود. تزریق داخل وریدی siRNA آزاد منجر به پاک‌سازی[4] کلیوی سریع، تجزیه توسط نوکلئازهای سرم و تحریک پاسخ ایمنی می‌شود. برای تجویز سیستمیک siRNA، نیاز به سیستم‌های دارورسانی جدید است تا بتوان بر مشکلات فوق غلبه کرد (۳۹، ۳۸).

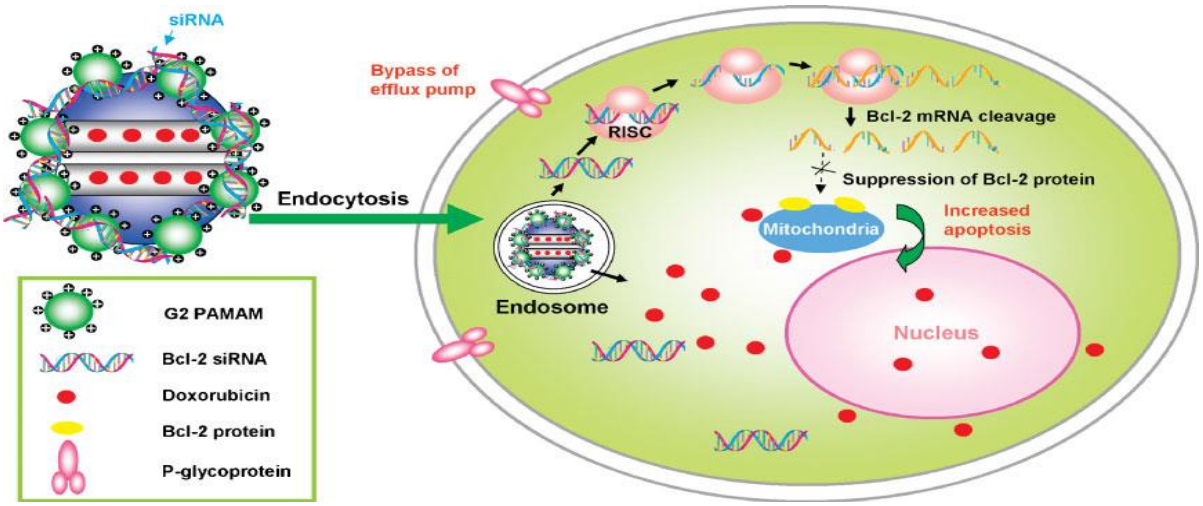
سیستم‌های بهینه برای انتقال سیستماتیک siRNA باید زیست‌سازگار، زیست‌تجزیه‌پذیر و غیر ایمونوژن باشد و بتواند با محافظت از siRNA در مقابل نوکلئازهای سرم، آن را به بافت هدف برساند؛ همچنین این سیستم باید بتواند پس از رسیدن به سلول‌های هدف، رهش اندوزومی siRNA را به سیتوپلاسم افزایش دهد. از نانوذرات مختلفی همانند: پلیمرها (پلی‌اتیلن ایمین، کیتوزان و ....)، نانوذرات لیپیدی (لیپوزوم)، نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات طلا و نانوذرات متخلخل سیلیکا به این منظور استفاده شده است (۴۲-۴۰).

نانوذرات متخلخل سیلیکا علاوه بر مزایای ذکر شده در مقدمه، توانایی بارگیری siRNA در سطح خارجی نانوذرات و داروهای ضدّ سرطان داخل منافذ نانوذرات را دارد. به طور کلی با دو روش می‌توان siRNA و ژن را توسط این نانوذرات منتقل کرد (۴۴، ۴۳، ۴): ۱) عامل‌دار کردن سطح خارجی نانوذرات متخلخل سیلیکا با گروه‌های آمین و یا اتصال الکترواستاتیک/کووالانت پلیمرهای کاتیونی به سطح خارجی نانوذرات برای بارگیری siRNA بر سطح خارجی نانوذرات و ۲) قرار گرفتن siRNA یا ژن داخل منافذ این نانوذرات.

اخیراً برای افزایش کارآیی داروهای ضدّ سرطان، رساندن همزمان دارو و siRNA توسط نانوذرات متخلخل سیلیکا به سلول‌های سرطانی انجام می‌شود. در یکی از اولین مطالعات در این زمینه، دندریمر کاتیونی نسل ۲ با انتهای آمین (G2 PAMAM)[5] بر سطح خارجی نانوذرات متخلخل سیلیکا متصل شد تا بارگیری siRNA داشته و همچنین از رهش زودهنگام دوکسوروبیسین محبوس درون نانوذرات جلوگیری نماید. در این مطالعه کارآیی دوکسوروبیسین ۱۳۲ برابر افزایش یافت (شکل شماره ۲) (۴۵).

1 mucin-1
2 mucin-1 (MUC-1) glycoform
3 small interfering RNA
4 Clearance
5 Generation 2 Polyamidoamine

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]



شکل ۲- رساندن همزمان دارو و siRNA توسط نانوذرات متخلخل سیلیکا به درون سلول (۴۵)

در پژوهشی که در سال ۲۰۱۰ انجام شد، از نانوذرات متخلخل سیلیکا و siRNA بر ضدّ پروتئین مقاومت دارویی (P-gp)[1] استفاده شد. داروی ضدّ سرطان دوکسوروبیسین داخل منافذ این نانوذرات بارگیری شده و سپس سطح خارجی نانوذرات با پلیمر کاتیونی پلی‌اتیلن‌ایمین پوشش داده شد تا با siRNA با بار منفی تداخل الکترواستاتیک برقرار کند. نانوذرات پوشیده‌شده با پلی‌اتیلن‌ایمین، از لیپوفکتامین ۲۰۰۰ که یک عامل تجاری انتقال (ترانسفکشن)[2] است کارآیی بیشتری داشت. این نانوذرات کارآیی داروی دوکسوروبیسین را در رده سلولی KB-V1 که بیان بیش از حد P-gp را دارد، به‌طور معنی‌داری افزایش داد (۴۶).

در مطالعه‌ای که توسط گروه ما انجام شد، نانوذرات متخلخل سیلیکا توسط داروی ضدّ سرطان اپی‌روبیسین بارگیری شد و siRNA بر ضدّ پروتئین Bcl2[3] به پوشش کوپلیمری متشکل از پلی‌اتیلن‌ایمین و پلی‌اتیلن گلیکول متصل شد. این نانوذرات کارآیی اپی‌روبیسین را در رده سلولی کولون کارسینوما (C26) و در مدل موشی دارای کولون کارسینوما به‌طور معنی‌داری افزایش داد (۴۷).

◄ زیست سازگاری و سمیت نانوذرات متخلخل سیلیکا:

زیست‌سازگاری نانوذرات متخلخل سیلیکا در بسیاری از مطالعات برون‌تنی و درون‌تنی به اثبات رسیده است (۵۰-۴۸). زیست‌سازگاری نانوذرات متخلخل سیلیکا به عوامل متعددی همچون: دوز نانوذره، شکل و خصوصیات سطحی نانوذرات، ساختار متخلخل و اندازه نانوذرات بستگی دارد (۵۱). به طور کلی دو مکانیسم کلی سمیت نانوذرات سیلیکا عبارتند از: ۱) برهمکنش گروه‌های سیلانول موجود بر سطح نانوذرات سیلیکا با غشای سلول‌ها که منجر به لیز غشا می‌شود و ۲) تولید گونه‌های فعال اکسیژن که باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت القای آپوپتوز می‌شود.

نانوذرات متخلخل سیلیکا در محیط بیولوژیک می‌تواند به سیلیسیک‌اسید محلول در آب تبدیل شده و از طریق ادرار دفع شود (۵۱). دو پارامتر برای توصیف میزان انحلال نانوذرات متخلخل سیلیکا ضروری است: خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات متخلخل سیلیکا (مساحت سطحی، اندازه ذره و اندازه منافذ، مورفولوژی و گروه‌های عاملی سطحی) و شرایط محیط تجزیه (pH، دما و غلظت)(۱۰).

[1] *P-gylycoprotein*
[2] *Transfection*
[3] *B-cell lymphoma 2*

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

نتیجه گیری

درمان‌های رایج سرطان، عوارض زیادی شامل: مقاومت دارویی، سمیت بالا و دارورسانی غیراختصاصی به سلول‌های سرطانی دارد؛ بنابراین توسعه سامانه‌های نوین دارورسانی مورد نیاز است. نانوذرات متخلخل سیلیکا به‌دلیل داشتن خصوصیات منحصر به فرد، می‌تواند در این زمینه مورد استفاده قرار گیرد. کارآیی بارگیری بالای دارو، قابلیت تنظیم اندازه نانوذره و شکل آن، قابلیت رهش کنترل شده و دارورسانی هدفمند به سلول/ بافت مورد نظر، از ویژگی‌های منحصر به فرد این نانوذرات هستند. اخیراً مطالعات پیش‌بالینی گسترده‌ای در زمینه زیست‌سازگاری و سمیت نانوذرات سیلیکا انجام شده است؛ با این وجود، توزیع زیستی و سمیت این نانوذرات نیاز به تحقیق بیشتر برای ورود به بازار دارد.

تقدیر و تشکر

از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند قدردانی می گردد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

1- Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. Angew. Chem Int Ed Engl. 2014; 53(46): 12320–12364. DOI: 10.1002/anie.201403036.

2- Steichen SD, Caldorera-Moore M, Peppas NA. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. Eur J Pharm Sci. 2013; 48(3): 416-27. doi: 10.1016/j.ejps.2012.12.006.

3- Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. Nature Nanotech. 2007; 2(12): 751-60. doi: 10.1038/nnano.2007.387

4- Hanafi-Bojd MY, Ansari L, Malaekeh-Nikouei B. Codelivery of anticancer drugs and siRNA by mesoporous silica nanoparticles. Ther Deliv. 2016; 7(9): 649-55. doi: 10.4155/tde-2016-0045.

5- Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65(1): 71-9. doi: 10.1016/j.addr.2012.10.002.

6- Morales-Cruz M, Delgado Y, Castillo B, Figueroa CM, Molina AM, Torres A, et al. Smart Targeting To Improve Cancer Therapeutics. Drug Des Devel Ther. 2019; 2019: 3753-72. doi: 10.2147/DDDT.S219489.

7- Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. J Control Release. 2015; 200: 138-57. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.030.

8- Majumder J, Taratula O, Minko T. Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2019; 144: 57-77. doi: 10.1016/j.addr.2019.07.010

9- Mosallaei N, Jaafari MR, Hanafi-Bojd MY, Golmohammadzadeh S, Malaekeh-Nikouei B. Docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterization, in vitro, and in vivo evaluations. J Pharm Sci. 2013; 102(6): 1994-2004. doi: 10.1002/jps.23522.

10- Croissant JG, Fatieiev Y, Almalik A, Khashab NM. Mesoporous Silica and Organosilica Nanoparticles: Physical Chemistry, Biosafety, Delivery Strategies, and Biomedical Applications. Adv Healthc Mater. 2018; 7(4): 1700831. doi: 10.1002/adhm.201700831

11- Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, Vartuli JC, Beck JS. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. Nature. 1992; 359(6397): 710-2. doi: 10.1038/359710a0

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

12- Jalalian SH, Taghdisi SM, Shahidi Hamedani N, Kalat SAM, Lavaee P, ZandKarimi M, et al. Epirubicin loaded super paramagnetic iron oxide nanoparticle-aptamer bioconjugate for combined colon cancer therapy and imaging in vivo. Eur J Pharm Sci. 2013; 50(2): 191-7. doi: 10.1016/j.ejps.2013.06.015.

13- Lin YS, Hurley KR, Haynes CL. Critical considerations in the biomedical use of mesoporous silica nanoparticles. J Phys Chem Lett. 2012; 3(3): 364-74. doi: 10.1021/jz2013837

14- Hoffmann F, Cornelius M, Morell J, Froba M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. Angew Chem Int Ed. 2006; 45(20): 3216-51. doi: 10.1002/anie.200503075

15- Liu Q, Zhang J, Sun W, Xie QR, Xia W, Gu H. Delivering hydrophilic and hydrophobic chemotherapeutics simultaneously by magnetic mesoporous silica nanoparticles to inhibit cancer cells. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 999-1013. doi: 10.2147/IJN.S28088.

16- Chen X, Liu Z. Dual responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted co-delivery of hydrophobic and hydrophilic anticancer drugs to tumor cells. J Mater Chem B. 2016; 4(25): 4382-8. doi: 10.1039/C6TB00694A.

17- Hanafi-Bojd MY, Ansari L, Mosaffa F, Malaekeh-Nikouei B. The effect of mesoporous silica nanoparticles loaded with epirubicin on drug-resistant cancer cells. Nanomed J. 2017; 4(3): 135-41. doi: 10.22038/nmj.2017.8954.

18- Lewandowski D, Ruszkowski P, Pińska A, Schroeder G, Kurczewska J. SBA-15 Mesoporous Silica Modified with Gallic Acid and Evaluation of Its Cytotoxic Activity. PLOS ONE. 2015; 10(7): e0132541. 10.1371/journal.pone.0132541

19- Sarkar A, Ghosh S, Chowdhury S, Pandey B, Sil PC. Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2016; 1860(10): 2065-75. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.07.001

20- Lin J, Cai Q, Tang Y, Xu Y, Wang Q, Li T, et al. PEGylated Lipid bilayer coated mesoporous silica nanoparticles for co-delivery of paclitaxel and curcumin: Design, characterization and its cytotoxic effect. Int J Pharm. 2018; 536(1): 272-82. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.043.

21- Kong ZL, Kuo HP, Johnson A, Wu LC, Chang KLB. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Markedly Enhanced Cytotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Cells. Int J Mol Sci. 2019; 20(12): 2918. doi: 10.3390/ijms20122918.

22- Lv Y, Li J, Chen H, Bai Y, Zhang L. Glycyrrhetinic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles as hepatocellular carcinoma-targeted drug carrier. Int J Nanomedicine. 2017; 12: 4361-70. doi: 10.2147/IJN.S135626.

23- Li N, Wang Z, Zhang Y, Zhang K, Xie J, Liu Y, et al. Curcumin-loaded redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted breast cancer therapy. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018; 46(sup2): 921-35. doi: 10.1080/21691401.2018.1473412.

24- Hanafi-Bojd MY, Jaafari MR, Ramezanian N, Xue M, Amin M, Shahtahmassebi N, et al. Surface functionalized mesoporous silica nanoparticles as an effective carrier for epirubicin delivery to cancer cells. Eur J Pharm Biopharm. 2015; 89: 248-58. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.009

25- Meng H, Xue M, Xia T, Ji Z, Tarn DY, Zink JI, et al. Use of size and a copolymer design feature to improve the biodistribution and the enhanced permeability and retention effect of doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles in a murine xenograft tumor model. ACS Nano. 2011; 5(5): 4131-44. doi: 10.1021/nn200809t

26- Attia MF, Anton N, Wallyn J, Omran Z, Vandamme TF. An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. J Pharm Pharmacol. 2019; 71(8): 1185-98. doi: 10.1111/jphp.13098.

27- Wang X, Li S, Shi Y, Chuan X, Li J, Zhong T, et al. The development of site-specific drug delivery nanocarriers based on receptor mediation. J Control Release. 2014; 193: 139-53. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.05.028.

28- Arranja AG, Pathak V, Lammers T, Shi Y. Tumor-targeted nanomedicines for cancer theranostics. Pharmacol Res. 2017; 115: 87-95. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.014.

29- Ku SH, Kim K, Choi K, Kim SH, Kwon IC. Tumor-Targeting Multifunctional Nanoparticles for siRNA Delivery: Recent Advances in Cancer Therapy. Adv Healthc Mater. 2014; 3(8): 1182-93. doi: 10.1002/adhm.201300607.

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

30- Bhavsar D, Gajjar J, Sawant K. Formulation and development of smart pH responsive mesoporous silica nanoparticles for breast cancer targeted delivery of anastrozole: In vitro and in vivo characterizations. Microporous Mesoporous Mater. 2019; 279:107-16. doi: 10.1016/j.micromeso.2018.12.026

31- Dosio F, Arpicco S, Stella B, Fattal E. Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2016; 97: 204-36. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.011

32- Huang G, Huang H. Hyaluronic acid-based biopharmaceutical delivery and tumor-targeted drug delivery system. J Control Release. 2018; 278: 122-6. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.04.015

33- Palanikumar L, Kim J, Oh JY, Choi H, Park MH, Kim C, et al. Hyaluronic Acid-Modified Polymeric Gatekeepers on Biodegradable Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy. ACS Biomater Sci Eng. 2018; 4(5): 1716-22. doi: 10.1021/acsbiomaterials.8b00218

34- Ke Y, Xiang C. Transferrin receptor-targeted HMSN for sorafenib delivery in refractory differentiated thyroid cancer therapy. Int J Nanomedicine. 2018; 13: 8339-54. doi: 10.2147/IJN.S187240

35- Hanafi-Bojd MY, Moosavian Kalat SA, Taghdisi SM, Ansari L, Abnous K, Malaekeh-Nikouei B. MUC1 aptamer-conjugated mesoporous silica nanoparticles effectively target breast cancer cells. Drug Dev Ind Pharm. 2018; 44(1): 13-8. doi: 10.1080/03639045.2017.1371734.

36- Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, Sood AK, Lopez-Berestein G. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. Adv Drug Deliv Rev. 2015; 87: 108-19. doi: 10.1016/j.addr.2015.01.007.

37- John M, Constien R, Akinc A, Goldberg M, Moon YA, Spranger M, et al. Effective RNAi-mediated gene silencing without interruption of the endogenous microRNA pathway. Nature. 2007; 449(7163): 745-7. doi: 10.1038/nature06179.

38- Senapati D, Patra BC, Kar A, Chini DS, Ghosh S, Patra S, et al. Promising approaches of small interfering RNAs (siRNAs) mediated cancer gene therapy. Gene. 2019; 719: 144071. doi: 10.1016/j.gene.2019.144071.

39- Grimm D. Small silencing RNAs: State-of-the-art. Adv Drug Deliv Rev. 2009; 61(9): 672-703. doi: 10.1016/j.addr.2009.05.002.

40- Tan SJ, Kiatwuthinon P, Roh YH, Kahn JS, Luo D. Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery. Small. 2011; 7(7): 841-56. doi: 10.1002/smll.201001389.

41- Aigner A. Nonviral in vivo delivery of therapeutic small interfering RNAs. Curr Opin Mol Ther. 2007; 9(4): 345-52.

42- Juliano R, Alam MR, Dixit V, Kang H. Mechanisms and strategies for effective delivery of antisense and siRNA oligonucleotides. Nucleic Acids Res. 2008; 36(12): 4158-71. doi: 10.1093/nar/gkn342

43- Ngamcherdtrakul W, Morry J, Gu S, Castro DJ, Goodyear SM, Sangvanich T, et al. Cationic Polymer Modified Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted siRNA Delivery to HER2+ Breast Cancer. Adv Funct Mater. 2015; 25(18): 2646-59. doi: 10.1002/adfm.201404629

44- Yu M, Niu Y, Yang Y, Hartono SB, Yang J, Huang X, et al. An approach to prepare polyethylenimine functionalized silica-based spheres with small size for siRNA delivery. ACS Appl Mater Interfaces. 2014; 6(18): 15626-31. doi: 10.1021/am503060n.

45- Chen AM, Zhang M, Wei D, Stueber D, Taratula O, Minko T, et al. Co-delivery of doxorubicin and Bcl-2 siRNA by mesoporous silica nanoparticles enhances the efficacy of chemotherapy in multidrug-resistant cancer cells. Small. 2009; 5(23): 2673-7. doi: 10.1002/smll.200900621.

46- Meng H, Liong M, Xia T, Li Z, Ji Z, Zink JI, et al. Engineered design of mesoporous silica nanoparticles to deliver doxorubicin and p-glycoprotein siRNA to overcome drug resistance in a cancer cell line. ACS Nano. 2010; 4(8): 4539-50. doi: 10.1021/nn100690m

47- Hanafi-Bojd MY, Jaafari MR, Ramezanian N, Abnous K, Malaekeh-Nikouei B. Co-delivery of epirubicin and siRNA using functionalized mesoporous silica nanoparticles enhances in vitro and in vivo drug efficacy. Curr Drug Deliv. 2016; 13(7): 1176-82. doi: 10.2174/1567201813666151231094056.

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]

48- Braun K, Stürzel CM, Biskupek J, Kaiser U, Kirchhoff F, Lindén M. Comparison of different cytotoxicity assays for in vitro evaluation of mesoporous silica nanoparticles. Toxicol In Vitro. 2018; 52: 214-21. doi: 10.1016/j.tiv.2018.06.019.

49- Jafari S, Derakhshankhah H, Alaei L, Fattahi A, Varnamkhasti BS, Saboury AA. Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications. Biomed Pharmacother. 2019; 109: 1100-11. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.167

50- Sadeghnia HR, Zoljalali N, Hanafi-Bojd MY, Nikoofal-Sahlabadi S, Malaekeh-Nikouei B, Effect of mesoporous silica nanoparticles on cell viability and markers of oxidative stress. Toxicol Mech Methods. 2015, 25(6): 433-439.

51- Croissant JG, Fatieiev Y, Khashab NM. Degradability and Clearance of Silicon, Organosilica, Silsesquioxane, Silica Mixed Oxide, and Mesoporous Silica Nanoparticles. Advanced Materials. 2017; 29(9):1604634. doi: 10.1002/adma.201604634

[DOI: 10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.3.101]