

مروری بر نانوذرات و کاربرد آنها در بیماری‌های ریوی

ماندانا عسکری^۱، عطیه کربلایی^۲، مهرداد بهمنش^{۱*}

(۱) گروه نانویست‌فناوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

(۲) گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده:

بیماری‌های تنفسی در سراسر جهان در حال افزایش‌اند و سالانه بر سلامتی و کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر تاثیر می‌گذارند. بیماری‌های مزمن تنفسی و عفونت‌های حاد تنفسی مسئول بسیاری از بستری‌ها و مرگ‌ها در بیمارستان‌ها هستند و نیاز به درمان‌های پیچیده‌ای دارند. در این بیماری‌ها انتقال داروها به محل خاص هدف و با مقدار انتشار کنترل شده مشکل است. امروزه علم نانو در زمینه‌های مختلف پزشکی و درمانی بطور چشم‌گیری توسعه یافته است و زمینه‌های مختلف آن از جمله نانوذرات به‌صورت گسترده برای انواع برنامه‌های کاربردی، به ویژه دارورسانی و موارد تشخیصی و تصویربرداری مورد توجه و استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر تعداد زیادی از سیستم‌های دارورسان از نانوذرات ساخته شده‌اند و به عنوان عوامل کنترل کننده مقدار و سرعت رهایش دارو، بهبود اثربخشی درمان و افزایش ایمنی داروها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این زمینه، نانوذرات با منشا مختلف مثل نانوذرات لیپیدی، لیپوزومی، پروتئینی، کربنی، پلیمری، فلزی و مغناطیسی برای مطابقت با این تقاضا مورد بررسی قرار گرفته‌اند. همچنین این مواد می‌توانند تغییرات و بهینه‌سازی سطحی مانند اتصال هدفمند و کارآمد به لیگاندهای خاص و آنتی‌بادی‌ها را نیز فراهم کرده و به صورت هدفمند عمل کنند. مقاله مروری حاضر، نگاهی اجمالی به سهم نانوذرات در درمان بیماری‌های ریوی خواهد داشت و خلاصه‌ای از پیشرفت‌های اخیر در زمینه استفاده از نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسانی برای درمان بیماری‌های مرتبط با دستگاه تنفسی را ارائه خواهد نمود.

واژگان کلیدی: بیماری تنفسی، رهایش دارو، نانوذرات

* نویسنده مسئول:

دکتر مهرداد بهمنش، استاد ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، پست الکترونیک: Behmanesh@modares.ac.ir

مقدمه:

امروزه نانوذرات به دلیل کاربردهای وسیع‌شان در زمینه‌های مختلف بیولوژیکی، دارو و پزشکی بسیار مورد توجه هستند. از نظر ساختاری اندازه نانوذرات در محدوده ۱۰۰ نانومتر قرار می‌گیرد. محدوده وسیعی از داروها همچون داروهای با اندازه کوچک (با ویژگی‌هایی همچون آبدوستی و یا آبگریزی)، واکسن‌ها و مولکول‌های نانوذرات بیولوژیک، به‌وسیله این نانوذرات قابل کنترل و انتقال هستند. از سوی دیگر فناوری مبتنی بر نانو کاربرد وسیع بالقوه‌ایی در افزایش کارایی درمان و تشخیص بیماری‌ها دارد. نانوذرات به شکل‌های نانولیپوزوم^۱، نانولوله‌های کربنی^۲، نانوفیبرها^۳ و نانوذرات کروی^۴ به عنوان حامل‌هایی برای دارو و یا ساخت داربست سلولی کاربرد گسترده‌ای دارند. از جمله کاربردهای نانوذرات در رهایش دارو می‌توان به حامل‌های دارویی در بیماری‌هایی چون سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی، آلزایمر و بیماری‌های مزمن اشاره کرد [۱].

ابتدایی‌ترین عملکرد ریه تبادل گاز بین خون و محیط خارجی و نگهداری pH در محدوده هموستاتیک است. در فرآیند تنفس، ریه‌ها در تماس با مواد مختلف و نیز با اندازه‌های متفاوتی از باکتری‌ها و آلودگی‌های موجود در هوا قرار می‌گیرند [۲]. این ذرات در قسمت‌های مختلف راه‌های هوایی مانند حلق، نای، نایژه و نایژک‌ها و حبابچه‌های تنفسی به دام می‌افتند. حدوداً ۳۰۰ میلیون حبابچه در ریه‌ها موجود است که سطحی حدود ۱۰۰ مترمربع بوجود می‌آورند. ضخامت دیواره این حبابچه‌ها حدود ۰/۱ میکرومتر است. در نتیجه ریه محلی مناسب برای تبادل ترکیبات می‌باشد [۲]. ذرات بزرگ‌تر از ۵ میکرومتر در دهان و راه‌های بالاتر تنفسی به دام می‌افتند. اگر اندازه ذرات بین ۱ تا ۵ میکرومتر باشد، می‌توانند به راه‌های انتهایی تنفسی و حبابچه‌ها برسند. اما ذرات کوچک‌تر از ۱ میکرومتر غالباً معلق می‌مانند و با بازدم از بدن خارج می‌شوند. ریه هدفی جالب توجه برای دارورسانی با روش‌های غیرتهاجمی است. به علاوه ریه

فراهم‌زیستی^۵ بالا و سطح تماس زیادی برای جذب ترکیبات ایجاد می‌کند [۳].

از جمله مزایای استفاده از سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو برای دارورسانی به ریه می‌توان به موارد زیر اشاره کرد [۴]:

- افزایش سطح تبادل مواد با ریه به واسطه افزایش نسبت سطح به حجم نانوذرات
- افزایش سرعت انحلال و سرعت انتقال آن‌ها در محیط اطراف بواسطه کاهش اندازه ذرات
- امکان توزیع دوز تقریباً یکسان به حبابچه‌های ریه
- آزادسازی کنترل شده نانوذرات از دارو
- کاربرد برای انتقال مولکول‌های بزرگ (مثل پروتئین‌ها)
- افزایش احتمال ورود دارو به سلول‌ها با توجه به اندازه ذرات

از جمله پرکاربردترین حامل‌های نانو برای دارورسانی به ریه می‌توان از نانوذرات پلیمری^۶، لیپوزوم‌ها^۷ و نانوذرات لیپیدی جامد^۸ نام برد.

۱) نانوذرات پلیمری

هدف از استفاده از پلیمرها در دارورسانی، حمل مولکول دارویی، محافظت آن از تخریب و کنترل رهاسازی دارو است [۴]. از پلیمرهای بکار رفته در ساخت نانوذرات برای دارورسانی به ریه می‌توان به PLGA^۹، PBCA^{۱۰}، Alginate و Polysorbate اشاره کرد [۳].

۲) لیپوزوم‌ها

به دلیل آن که امکان تولید لیپوزوم‌ها از ترکیبات طبیعی خود ریه مثل سورفاکتانت^{۱۱} ریه وجود دارد، این ساختارها برای دارورسانی به ریه بسیار مورد توجه هستند. Alveofact، اولین داروی لیپوزومی است که وارد بازار شده و از سورفاکتانت‌های ریوی تهیه شده است. اغلب فرمولاسیون‌های لیپوزومی در حالت مایع و با کمک نبولایزرها^{۱۲} استفاده می‌شوند [۴].

^۵ Bioavailability^۶ Polymeric nanoparticles^۷ Liposomes^۸ Solid lipidic nanoparticles^۹ Poly(n-butylcyanoacrylate)^{۱۰} Poly (lactic-co-glycolic acid)^{۱۱} Surfactant^{۱۲} Nebulizers^۱ Nanoliposomes^۲ Carbone nanotubes^۳ Nanofibres^۴ Spherical nanoparticles

۳) نانوذرات لیپیدی جامد

این ساختارها از سورفاکتانت، لیپید و آب تشکیل می‌شوند. مزیت مهم آن‌ها، کنترل آزادسازی دارو، آزادسازی طولانی مدت و تخریب سریع‌تر در فاز درون تنی (in vivo) نسبت به نانوذرات پلیمری است. همچنین این ساختارها سازگاری بهتری نسبت به برخی پلیمرها در داخل ریه دارند [۴].

A) سرطان ریه

۱. درمان و داروهای ضد سرطان مبتنی بر نانوفناوری

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت^۱ (WHO) سرطان سرطان ریه با آمار مرگ و میر ۱/۸ میلیون نفر در سال ۲۰۱۸، در بین انواع سرطان‌ها رتبه نخست را از نظر شیوع و میزان تلفات به خود اختصاص داده است [۵]. پس از تایید اولین داروی مبتنی بر نانوفناوری توسط سازمان غذا و دارو^۲ (FDA) به نام Doxil که برای سارکوم کاپوسی^۳ مرتبط با ایدز در سال ۱۹۹۵ منتشر شد، این دسته از درمان‌ها در طی بیش از دو دهه مورد توجه قرار گرفته و تاییدیه‌های مورد نیاز را دریافت کرده‌اند. درحال حاضر دو نانوداروی تایید شده برای درمان سرطان ریه موجود است و هردو حاوی عامل شیمی‌درمانی Paclitaxel به عنوان ترکیب دارویی فعال هستند. این دارو برای درمان بسیاری از تومورهای جامد مانند سرطان ریه، سینه و تخمدان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶]. با توجه به حلالیت پایین Paclitaxel در آب، این دارو همراه با سورفاکتانت‌هایی از قبیل Cremophor EL مصرف می‌شود تا به عنوان ماده حل کننده، فراهم زیستی دارو افزایش یابد؛ هرچند استفاده از این ترکیب همراه با عوارضی همچون حساسیت بالا و سمیت برای سلول‌های عصبی همراه است [۷]. فرموله کردن این دارو با استفاده از تکنولوژی Nano-DDS، موجب کاهش استفاده از این ترکیبات جانبی که با بروز سمیت همراه هستند، خواهد شد. محصول Genexol-PM اولین نانوداروی تایید شده برای درمان سرطان ریه سلول غیر کوچک^۴ (NSCLC) است که متشکل از

Paclitaxel انکسپوله شده^۵ در میسل‌های پلیمری^۶ با ابعاد نانو می‌باشد. محصول Genexol-PM این امکان را فراهم می‌سازد که دوزهای بالاتری از Paclitaxel بدون آنکه سمیت فزاینده در بیماران مشاهده شود مورد استفاده قرار گیرد [۸]. هو و همکاران در مطالعه اخیر خود از Paclitaxel انکسپوله شده در نانوذرات پلی کاپرولاکتون-پلی اتیلن گلیکول-پلی کاپرولاکتون^۷ برای درمان ترکیبی سرطان ریه همراه با شیمی درمانی با زمان تعدیل شده استفاده کرده‌اند. این درمان ترکیبی، اثرات بهتری بر مهار رشد تومور در in vivo داشته است [۹]. Abraxane یک نانودارو با اساس پروتئین است که در سال ۲۰۱۲ تایید FDA را دریافت کرد و به عنوان خط اول درمان NSCLC پیشرفته معرفی شد [۱۰]. این دارو که در اصل در سال ۲۰۰۵ تاییدیه خود را برای درمان سرطان سینه متاستاتیک دریافت کرده بود، از نانوذرات Paclitaxel متصل به آلبومین تشکیل شده است و مشابه با Genexol-PM، امکان تجویز مقدار دوز بیشتری از دارو را ممکن و در عین حال نیاز به ماده جانبی (اکسی‌پینت)^۸ را برطرف کرده است [۱۱].

داروی Irinotecan یک مهارکننده نیمه سنتزی است که با مهار آنزیم توپوایزومراز I، باعث آسیب رسانیدن به DNA و ایجاد مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. این دارو از جمله داروهای مورد تایید FDA برای درمان سرطان پیشرفته یا متاستاتیک پانکراس است که به عنوان کاندیدایی امیدوارکننده به عنوان یک نانودارو در سرطان ریه نیز به شمار می‌رود. Onyvyde یک Nano-DDS لیپوزومی^۹ به شکل ذرات نانویی حاوی داروی Irinotecan می‌باشد که دارای مزایایی مانند رهاسازی آرام و پیوسته دارو در طی زمان است. همچنین خواص کاهش سمیت دارو و عوارض آن را به همراه دارد. با این حال استفاده مجزا از این دارو تایید نشده است و الزاما به همراه دو داروی دیگر (5-FU/LV)^{۱۰} مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد

^۵ Encapsulated^۶ Polymeric micelles^۷ Polycaprolactone-polyethylene glycol-polycaprolactone (PCL-PEG-PCL)^۸ Excipient^۹ Liposomal nano based drug delivery systems^{۱۰} 5-Fluorouracil/Leucovorin^۱ World health organization^۲ Food and drug administration^۳ Kaposi sarcoma^۴ Non-small cell lung cancer (NSCLC)

زیست‌سازگار^{۱۱} ساخته می‌شود و در ارزیابی‌های مربوط به سمیت‌سنجی نیز نتایج مناسبی را نشان داده است. نتایج حاصل از آزمایش آن نشان داد که مهار رشد سلول‌های توموری در درمان ترکیبی با استفاده از نانوذرات ژانوس، بسیار بالاتر از داروها به فرم آزاد یا به صورت مصرف جداگانه هرکدام از آن‌ها می‌باشد [۱۸].

نانوذرات سیلیکا مزومتخلخل^{۱۲} (MSNs) از جمله موادی هستند که در بیست سال اخیر به عنوان عامل انتقال دارو و ژن مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱۹]. وانگ و همکاران موفق به طراحی سیستم انتقال دارو در مقیاس نانو شده‌اند که در آن داروی Paclitaxel ساختار Core-shell نانوذرات سیلیکا مزومتخلخل (PAC-csMSN)^{۱۳} برای درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. نانوذرات سیلیکا برای بهبود جذب داروی Paclitaxel که انحلال‌پذیری پایینی در آب دارد به کار گرفته شد و طبق گزارش منتشر شده از این مطالعه، میزان آپپتوز^{۱۴} در رده سلول سرطانی ریه A549 نسبت به داروی آزاد بیشتر بوده است و کاندید مناسبی برای مصرف استنشاقی داروی Paclitaxel به شمار می‌آید [۲۰]. نانوذرات MSN برای هم‌انتقالی داروی دوکسوروبیسین و siRNA^{۱۵} به سلول‌های سرطانی ریه نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۲۱].

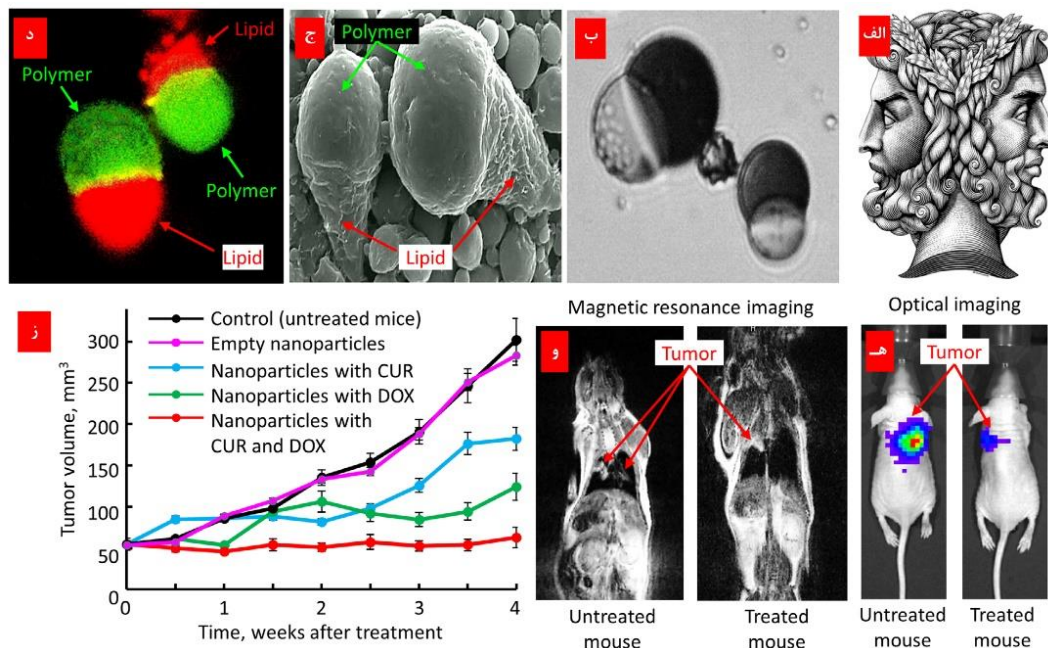
ii. درمان مبتنی بر نانوفناوری و ایمونوتراپی سرطان ریه
ایمونوتراپی^{۱۶} جزو مهم‌ترین روش‌های درمانی جایگزین برای درمان سرطان به شمار می‌آید [۲۲]. لیگاند ۱ مرگ برنامه‌ریزی شده^{۱۷} (PD-L1) یک مولکول تنظیم کننده ایمنی است که باعث تنظیم منفی فعال‌سازی سلول‌های T خاطره^{۱۸} می‌شود. طبق مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به NSCLC، داروهایی که PD-1 و لیگاند آن (PD-L1) را مورد هدف قرار می‌دهند از جمله داروهای بسیار موثری هستند که سبب افزایش

مصرف این محصول به شکل نانویی در بیماران مبتلا به سرطان ریه، درمقایسه با حالت آزاد دارو، فعالیت ضد سرطانی امیدوارکننده بیشتری را همراه با افزایش مدت زمان ماندگاری و گردش در بدن به دنبال دارد [۱۲، ۱۳]. یکی دیگر از داروهای Nano-DDS لیپوزومی که به عنوان داروی ضد سرطان تایید شده است Lipoplatin می‌باشد. این دارو حاوی Cisplatin انکپسوله شده است و مصرف آن اثرات ضد سرطانی قوی‌تر و عوارض جانبی کم‌تری (از جمله کاهش نفروتوکسیسیته^۱) را نسبت به Cisplatin نشان می‌دهد [۱۴]. نتایج بدست آمده از یک پژوهش بالینی در زمینه بکارگیری ترکیب Lipoplatin و Gemcitabine در درمان NSCLC حاکی از به تاخیر افتادن زمان تکثیر سلول‌های توموری می‌باشد [۱۵].

در یک مطالعه دیگر، پژوهشگران توانسته‌اند یک ترکیب لیپوزومی حاوی هر دو داروی Cisplatin و Paclitaxel برای درمان NSCLC تهیه کنند که در حال گذراندن فاز III مطالعات بالینی می‌باشد. این فرمولاسیون لیپوزومی اثرات درمانی بهتر و نفروتوکسیسیته کمتری برای بیماران داشته است [۱۶]. ترکیب این دو دارو در حامل‌های کopolymer^۲ PEG و پلی‌لاکتیک اسید^۳ نیز برای درمان سرطان ریه مورد استفاده قرار گرفته است [۱۷].

نانوذرات ژانوس^۴ کاندیدای دیگری است که از ترکیب دو فاز لیپیدی و پلیمری متصل به هم تشکیل شده است که برای انتقال هم‌زمان دو دارو که از نظر شیمیایی دارای ماهیت هیدروفوب^۵ و هیدروفیل^۶ هستند به کار می‌رود. طبقه مصرف این نانوذرات به صورت استنشاقی است و دو داروی کورکومین^۷ (لیپوفیل^۸) و دوکسوروبیسین^۹ (هیدروفیل) مورد استفاده هم‌زمان قرار می‌گیرند (شکل ۱). این نانوذرات از مواد زیست‌تخریب‌پذیر^{۱۰} و

¹¹ Biocompatibility¹² Mesoporous silica nanoparticles¹³ Paclitaxel-core shell Mesoporous Silica Nanoparticles¹⁴ Apoptosis¹⁵ Small interfering RNA¹⁶ Immunotherapy¹⁷ Programmed death-ligand 1¹⁸ Memory T cell¹ Nephrotoxicity² Polyethylene glycol copolymer³ Polylactic acid⁴ Janus nanoparticles⁵ Hydrophobe⁶ Hydrophil⁷ Curcumin⁸ Lipophil⁹ Doxorubicin¹⁰ Biodegradability



شکل ۱ - مهار رشد تومور ریه در موش درمان شده با نانوذرات ژانوس حاوی داروهای ضدسرطانی.

(الف) خدای ژانوس از اساطیر روم باستان که با دو صورت به تصویر کشیده شده است، (ب) تصویر اپتیکی، (ج) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی، (د) تصویر میکروسکوپ فلورسنت از نانوذرات زیست تخریب پذیر، آنیزوتروپیک و دوفازی پلیمر/لیپید ژانوس (فاز پلیمری نانوذرات با FITC [رنگ سبز فلورسنت] و فاز لیپیدی با DiR [رنگ قرمز فلورسنت] لیبل شده اند)، (ه) تصاویر اپتیکی، (و) رزونانس مغناطیسی موش تیمار نشده (کنترل) و موش تیمار شده ۴ هفته پس از تزریق تدریجی به تومور، (ز) تغییرات حجم تومور پس از شروع درمان با نانوذرات حاوی دوکسوروبیسین (DOX)، کورکومین (CUR) به تنهایی و هر دو دارو با هم.

در این آزمایش موش‌ها دو بار در هفته تیمار شده‌اند. میانگین $\pm$ انحراف معیار در نمودار نشان داده شده است [۱۸]

سلول‌های سرطانی مختلف و حتی تشخیص آن شده‌اند. اتصال داروها از طریق پیوند کووالانسی یا الکترواستاتیک به سطح نانوذرات می‌باشد. برای هدفمندی و افزایش زیست‌سازگاری این نانوذرات، راه‌های مختلفی از جمله عامل‌داری^۲ سطحی آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عنوان مثال اتصال قطعاتی همچون پپتید RGD- HK باعث هدفمندی این نانوذرات بر علیه سلول‌های سرطانی با بیان بیش از حد اینتگرین^۳ در سطح غشای سلولی می‌شود [۲۵]. در سال ۲۰۱۴ کی‌یان و همکارانش از نانوذرات طلا برای انتقال Cetuximab (C225) - که عامل انتقال هدفمند برای گیرنده فاکتور رشد

چشمگیر در نرخ زنده‌مانی^۱ بیماران می‌شوند. دسته‌ای از این مطالعات درخصوص اثربخشی Abraxane و Carboplatin در ترکیب با روش‌های مبتنی بر ایمونوتراپی‌های سرطان است. یکی از این پژوهش‌ها که در فاز III مطالعات بالینی است، شامل استفاده از آنتی‌بادی انسانی Pembrolizumab در بیماران مبتلا به NSCLC متاستاتیک سنگفرشی و دیگری فاز II مطالعات بالینی با آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی Atezolizumab می‌باشد. هر دو آنتی‌بادی ذکر شده PD-L1 را هدف قرار می‌دهند [۲۴، ۲۳]. در طی سال‌های اخیر، نانوذرات طلا (AuNPs) نیز تبدیل به کاندیدایی مناسب برای انتقال هدفمند دارو به

^۲ Functionalization

^۳ Integrin

^۱ Survival

اپیدرمی^۱ (EGFR) است - جهت درمان سرطان ریه غیر سلول کوچک EGFR Positive استفاده کردند. این نانوذرات C225-AuNPs مانع تکثیر و مهاجرت سلول‌های A549 شده و سرعت آپوپتوز را در این رده سلولی افزایش دادند. این سیستم در رده سلولی بیان کننده EGFR (یعنی A549) نسبت به رده‌هایی که به میزان کمتری این رسپتور را بیان می‌کنند (H1299)، عملکرد بهتری از خود نشان داده است [۲۶].

iii. هدف‌گیری فعال نانوداروهای سرطان ریه

استراتژی هدف‌گیری فعال به منظور افزایش غلظت عامل درمانی فعال در محل سرطان و کاهش عوارض جانبی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است که با به کارگیری آن، افزایش کارایی درمان مشاهده می‌گردد [۲۷]. این شیوه درمانی با قرارگیری لیگاندهای هدف‌گیرنده بر سطح نانوحامل‌ها قابل اجرا بوده و این لیگاندها تنها به رسپتورهای اختصاصی سطح سلول توموری که بر روی سایر سلول‌های نرمال وجود ندارد، متصل می‌شوند (شکل ۲) [۲۸]. همچنین BIND-014 یک نانوحامل دارویی از جنس پلیمر است که Docetaxel در درون آن انکپسوله شده و آنتی‌ژن اختصاصی غشای سلول‌های سرطانی پروستات را مورد هدف قرار می‌دهد. نتایج یک مطالعه بالینی فاز II برای BIND-014 نشان‌دهنده کاهش چشمگیر حجم تومور در بیماران مبتلا به سرطان مجاری صفراوی و متاستازهای متعدد ریوی بوده است [۳۰]؛ این در حالی است که تجویز Docetaxel آزاد فعالیت کمی را در افراد مبتلا به سرطان مجاری صفراوی نشان داده است [۳۱]. سانگ و همکاران یک سیستم چندکاره مبتنی بر لیپوزوم برای درمان سرطان ریه غیر سلول کوچک در سطح درون‌تنی (in vivo) طراحی کرده‌اند. در این سیستم، داروی ضد سرطانی Epirubicin در داخل مرکز آبی لیپوزوم و یک داروی ضد متاستاز به نام Honokiol در بین دو لایه لیپیدی قرار گرفته‌اند. سطح لیپوزوم نیز با Ocreotide کانژوگه^۲ شده و می‌تواند به گیرنده‌های سوماتوستاتین^۳ که در ریزمحیط^۴ توموری بیش از حد بیان می‌شوند متصل شود

و به این ترتیب، دارورسانی هدفمند را تسهیل کند. این سیستم کمپلکس لیپوزومی اثرات ضد توموری خوبی در سطح درون‌تنی از خود نشان داده است [۳۲]. ژانگ و همکاران موفق به طراحی یک نانوحامل آلی PLGA-SS-PEG پاسخ‌دهنده به تحریک توسط گلوکاتینون^۵ شدند که عامل ضد سرطانی هموهرینگتونینگ^۶ (HHT) را به سلول‌های سرطان ریه منتقل می‌کند. مقادیر بالای گلوکاتینون احیا شده در سلول‌های سرطانی باعث شکست پیوند دی‌سولفید (SS) شده و در نهایت HHT در داخل سلول سرطانی رها می‌شود. این نانوحامل، نتایج منطقی و قابل توجهی از زیست‌سازگاری نشان داده است. همچنین با قرار دادن اپتامر گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی به عنوان عامل هدفمندی، عملکرد آن بهبود یافته است [۳۳].

در طی دو دهه اخیر، نانولوله‌های کربنی^۷ (CNT) نیز به دلیل میزان بالای سطح در دسترس، زیست‌سازگاری و ظرفیت انتقال دارو برای کاربردهای مختلف زیستی از جمله انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند [۳۴، ۳۵]. سطح این نانولوله‌ها قابلیت تغییر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی از طریق عامل‌دسازی با داروهای هیدروفوب یا هیدروفیل را داشته و برای انتقال هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عنوان مثال چربگو و همکاران گزارش کردند که با عامل‌دسازی آرژنین^۸ روی سطح نانولوله‌های کربنی، میزان سمیت این نانولوله‌ها کاهش می‌یابد [۳۶]. در سیستمی که کیم و همکاران بر پایه نانولوله‌های کربنی ایجاد نمودند، نانولوله‌های پوشیده با PEG با یک مولکول مهارکننده BCL-2 به نام ABT-737 بارگذاری شدند تا انتقال هدفمند به سلول‌های سرطانی ریه انجام گردد. این تیم توانستند جذب سلولی، آپوپتوز و سمیت این نانولوله PEG-CNT-ABT737 را در رده سلولی سرطان ریه A549 اثبات کنند و آپوپتوز مبتنی بر BCL-2 را مشاهده نمایند. این سیستم اثرات سمیت بهتری را نسبت به درمان با ABT737 آزاد و غیر متصل نشان داد [۳۷]. در پژوهشی دیگر، نانولوله‌های کربنی چند

⁵ Glutathione

⁶ Homoharringtonine

⁷ Carbon nanotube

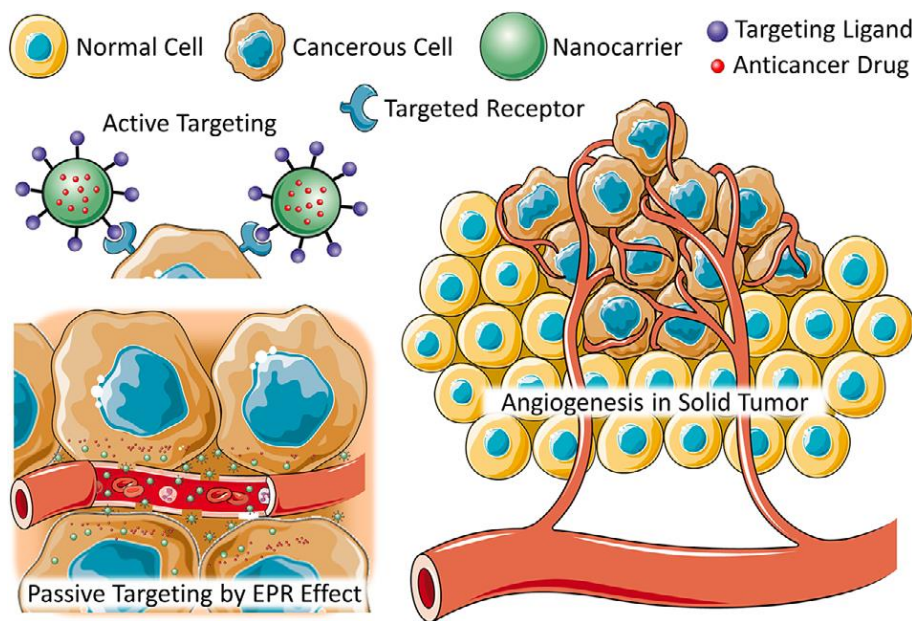
⁸ Arginine

¹ Epidermal growth factor

² Conjugated

³ Somatostatin

⁴ Microenvironment



شکل ۲ - هدف‌گیری انفعالی (Passive) و فعال (Active) سلول‌های سرطانی. هدف‌گیری انفعالی براساس اثر نفوذپذیری و نگهداری بهبودیافته^۱ (EPR effect) انجام می‌شود. هدف‌گیری فعال براساس توانایی جذب نانوذرات توسط اندوسیتوز با واسطه رسپتور انجام می‌پذیرد. برای مثال، نانوذرات بر روی سطح خود لیگاند اختصاصی رسپتور هدف دارند که این رسپتور بر روی غشای سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان شده است [۲۹].

EDV را داراست [۴۰]. TargomiR نوعی siRNA هدفمند با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی علیه EGFR و منتقل کننده miR الگوبرداری شده از miR-16 می‌باشد [۴۱]. هدف TargomiR، جبران کمبود خانواده miRNAهای miR-15 و miR-16 مرتبط با رشد مهار نشده تومور سرطان مزوتلیومیای پرده جنب ریوی در مدل‌های پیش‌بالینی بود. لازم است در پژوهش‌های بعدی، ترکیب TargomiR با شیمی‌درمانی و مهارکننده‌های نقاط بازرسی سیستم ایمنی مورد بررسی قرار بگیرد [۴۲]. اخیراً، یک سیستم جدید EDV به نام EGFRminicellsPac مورد مطالعه بالینی برای سرطان قفسه سینه قرار گرفته است که در آن Paclitaxel بارگذاری شده و آنتی‌بادی اختصاصی ضد EGFR برای هدفمندی سیستم در طراحی به کار رفته است. تاکنون مطالعات نشان دهنده ایمن بودن این استراتژی درمانی بوده است [۴۳].

SGT-53 یک حامل دارویی لیپوزومی و حاوی پلاسمید کد کننده مهارگر طبیعی تومور انسانی به نام P53 است. این سیستم سلول‌های سرطانی را با بطور اختصاصی با

دیواره^۱ (MWCNT) در ترکیب با کیتوسان^۲ برای انتقال داروی متوترکسات به کار گرفته شده‌اند [۳۸]. از جمله استراتژی‌های تاثیرگذار در درمان سرطان ریه، ژن‌درمانی است که به دلیل خاموش کردن بیان یک ژن کلیدی، تمامی مسیرهای پایین‌دستی آن متوقف می‌شود. در درمان سرطان ریه از siRNAهای متنوع و مهارکننده ژن‌های ایجاد کننده بیماری از جمله KRAS و P53 استفاده می‌شود. شایان توجه است که انتقال این مولکول‌های درمانی با نانوذرات RNA، درمان موثرتری به همراه خواهد داشت [۳۹].

نانوداروهای منتقل کننده siRNA، microRNA و DNA نیز برای درمان سرطان ریه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. EnGeneIc delivery vehicle یا به اختصار EDV، یک Nano-DDS مشتق شده از باکتری است که مشابه حامل‌های لیپوزومی نانوداروها بوده و قابلیت بارگذاری عوامل دارویی مانند miRNA و

^۱ Multi-walled carbon nanotubes

^۲ Chitosan

استفاده از آنتی‌بادی علیه رسپتور گلیکوپروتئینی ترانسفرین مورد هدف قرار می‌دهد [۴۴] در بررسی‌های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به تومورهای جامد، این سیستم به عنوان یک داروی ایمن و با حداقل عوارض جانبی عملکرد مناسبی داشته است. به علاوه، SGT-53 تنها در تومورهای متاستاتیک تجمع می‌یابد و هیچگونه اثری از دارو در بافت پوست نرمال دیده نمی‌شود که این خود شاهدهی بر هدمندی دارورسانی و حفاظت از سلول‌های سالم در این استراتژی درمانی است [۴۵].

Oncoprex یک نانوحامل برپایه کلسترول است که ژن TUSC2 را منتقل می‌کند. این سیستم که به عنوان یک سامانه Nano-DDs غیرهدمند برای انتقال عامل درمانی مربوط به حوزه ژن درمانی محسوب می‌شود، ژن بیان‌کننده پروتئین مهارکننده تومور^{۱۲} را به سلول‌های سرطانی مختلفی مانند NSCLC که فاقد این ژن هستند، منتقل می‌کند. در مطالعات بالینی فاز I، از داروی Oncoprex برای بیماران مبتلا به سرطان ریه متاستاتیک که قبلاً شیمی‌درمانی مبتنی بر پلاتین را دریافت کرده بودند، استفاده شد. نتایج این مطالعات به حدی رضایت‌بخش بود که مطالعات بالینی فاز I/II این دارو برای بیماران مرحله IV سرطان ریه در حال اجرا است [۴۶].

از دیگر حوزه‌های ارزشمند درمان مبتنی بر نانوفناوری، رفع مشکلات واکسن‌های مرسوم از قبیل تجزیه شدن، هدمند نبودن و کمبود سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن برای مشاهده عمل Cross-presentation می‌باشد [۴۷]. یک نانوواکسن عبارت است از ذراتی که در مقیاس نانو به آنتی‌ژن‌ها متصل هستند یا با آن‌ها ترکیب شده‌اند و تمایل به جذب آن‌ها در سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن بالا است [۴۸]. در مطالعات پیش‌بالینی، نانوذرات ویژگی‌های امیدوارکننده‌ای همچون ایمنی‌زایی طولانی مدت، بهبود پایداری آنتی‌ژن، قابلیت استفاده از پلتفرم‌های متنوع به عنوان ادجوانت^۲ و همچنین تقلید خصوصیات پاتوژن‌ها مانند ویروس‌ها را از خود نشان داده‌اند [۴۹]. از توانمندی‌های این نانوذرات، دارا بودن

ظرفیت ارائه چندین اپی‌توپ^۳ پپتیدی در یک الگوی تکرار شونده است و این استراتژی می‌تواند به ما در غلبه بر مشکلات واکسن‌های مبتنی بر زیرواحدهای پپتیدی از جمله ایمنی‌زایی ضعیف کمک کند [۵۰]. اکثر نانواکسن‌های در حال توسعه که مربوط به سرطان ریه هستند، از anti-MUC1 به عنوان گزینه واکسن پپتیدی بهره می‌برند. در حقیقت MUC1 یک گلیکوپروتئین غشای سلولی و یکی از آنتی‌ژن‌هایی است که به طور گسترده‌ای در سرطان ریه بیان می‌شود [۵۱].

L-BLP25 (Stimuvax) یک واکسن لیپوزومی است که این آنتی‌ژن را مورد هدف قرار می‌دهد [۵۲]. نانولوله‌های کربنی تک دیواره^۴ (SWCNT) و چند دیواره (MWCNT) و عامل‌دار شده با گروه آمین، برای انتقال siRNA به سلول‌های سرطانی ریه نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۵۳]. ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانولوله‌های کربنی در اثربخشی آن‌ها و انتقال قطعه نوکلئوتیدی اهمیت دارد. به عنوان مثال نانولوله‌های کربنی زیر ۴۵۰ نانومتر توانایی نفوذ به درون سلول بالاتری داشته و حامل‌های بهتری برای انتقال قطعات نوکلئیک اسیدی به شمار می‌روند [۵۴]. مطالعات بر روی نانوذرات طلا عامل‌دار شده با PEG، به صورت کانژوگه با پپتید RGD و c-myc siRNA روی سطح نانوذرات، بر روی موش‌های دارای تومورهای کارسینومای ریوی CMT/167، نشان‌گر تنظیم کاهشی انکوژن c-myc و کاهش چشمگیر رشد تومور ریه بوده است [۵۵].

(B) آسم

بیماری آسم رایج‌ترین بیماری التهابی طولانی مدت ریوی است که دارای علایمی از قبیل انسداد متناوب و برگشت‌پذیر راه‌های هوایی، حساسیت بسیار بالای برونشی و التهاب مزمن مجاری تنفسی می‌باشد [۵۶]. بینی الکترونیک^۵ (E-nose) یک دستگاه نوین است و از نانوسنسورهای ساخته شده که توانایی تشخیص ترکیبات فرار آلی^۶ (VOCs) خاصی را در هوای بازدمی دارد. بطور کلی، تشخیص غیر تهاجمی بیماری‌های مختلف یکی از مزایای کلیدی تکنیک‌های آنالیز تنفس بازدمی،

³ Epitop

⁴ Single-walled carbon nanotubes

⁵ Electronic nose

⁶ Volatile organic compound

¹ Inhibitor of growth protein-2

² Adjuvant

فراهم‌زیستی و پیوستگی رهایش دارو در حال انجام است [۶۴].

C) بیماری‌های مزمن ریوی

انتقال ریوی نانوذرات روشی غیر تهاجمی است که می‌تواند برای هدف‌درمانی به سلول‌های ریوی استفاده شود. استفاده از دارو به همراه نانوذرات علاوه بر پایداری، مصرف دارو را برای بیمار آسان‌تر می‌کند. مصرف استنشاقی دارو باعث می‌شود که دارو مستقیم به داخل دستگاه تنفس وارد شود و از مصرف بیشتر دارو و عوارض جانبی ناشی از انتقال آن به سایر بافت‌ها جلوگیری شود. یکی از مشکلات دارورسانی با فناوری نانو به ریه، سرنوشت این ذرات و از بین رفتن سریع آن‌ها در دستگاه تنفس است که می‌توان این مشکل را از راه محصور کردن نانوذرات در پوشش‌های قابل تخریب و افزایش سطح ذرات تا حدی قابل قبول، برای بالا بردن پایداری آن در ریه برطرف نمود. در نتیجه، یکی از راه‌های غیر تهاجمی مصرف دارو، از طریق استنشاق است. دارو از طریق حفره‌های مجاری تنفسی و غشای مخاطی جذب می‌شود. ساختار فیزیولوژیک خاص ریه، خصوصیات و کارایی داروهای استنشاقی را تعیین می‌کند. استنشاق ریوی سه خصوصیت برجسته دارد:

۱) استنشاق ریوی می‌تواند به عنوان دارورسانی هدفمند ریه عمل کند و فعالیت بیولوژیکی دارو را که برای درمان بیماری‌های تنفسی شایع از جمله آسم، آمفیزم و برونشیت مزمن مناسب است، حفظ کند [۶۵].

۲) برخلاف راه‌های دیگر دارورسانی مانند تزریق خوراکی و عضلانی، به سرعت عمل می‌کند [۶۶].

۳) استنشاق ریوی می‌تواند از متابولیسم عبور کبدی جلوگیری کند، دوز مصرف دارو را بکاهد و عوارض جانبی سیستمیک را کاهش دهد [۶۷].

بر اساس مزایای اساسی استنشاق ریوی، استفاده از فناوری نانو در سیستم‌های انتقال دارو باعث بهبود اثربخشی درمان استنشاقی برای بیماری‌های مختلف تنفسی از جمله بیماری‌های مزمن تنفسی شده است [۶۸]. طبق مطالعات انجام شده، نانوحامل‌ها باعث افزایش جذب سلولی و دستیابی به اثرات درمانی در ریه‌ها با دوزهای دارویی کمتر [۶۹]، افزایش حلالیت داروها، به

مانند E-nose نسبت به سایر متدهای رایج است [۵۷]. براساس مطالعات بالینی انجام شده، E-nose توانایی تشخیص افتراقی بازدم بیماران مبتلا به آسم و نمونه‌های کنترل سالم را دارد و می‌تواند بین درجات مختلف شدت آسم تفاوت قائل شود. این اولین پژوهشی بود که با بکارگیری آنالیز الگوی ترکیبات VOC بازدمی، از E-nose در حوزه آسم استفاده شد [۵۸]. علاوه بر این، تکنیک E-nose برای تشخیص و افتراق بیماری‌های تنفسی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵۹]. در بیماری آسم ۴ نوع فنوتیپ التهابی شامل ائوزینوفیلی، نوتروفیلی، گرانولوسیتی ترکیبی و پاسبی‌گرانولوسیتی^۱ توصیف شده است که براساس تعداد سلول‌های التهابی تهییج شده در خلط سینه دسته‌بندی شده‌اند. گزارش شده که فنوتیپ‌های التهابی آسم براساس میکروبیولوژی مسیر هوایی متفاوت بوده و حتی به درمان کورتیکواستروئیدی واکنش متفاوتی نشان می‌دهند. بنابراین تشخیص نوع فنوتیپ آسم برای تعیین شیوه درمانی شخصی‌سازی شده اهمیت بالایی دارد [۶۰]. با استفاده از E-nose این تشخیص قابل انجام بوده و یک مطالعه بالینی نیز برای ارزیابی عملکرد آن در حال اجرا است [۶۱].

نانوداروها نیز برای انتقال داروهای مورد استفاده در درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرند [۶۲]. سالبوتامول^۲ یک داروی متسع کننده برونش‌های هوایی است که برای تخفیف علائم و جلوگیری از انسداد برونش مصرف می‌شود. با این حال، پایین بودن توانایی ذخیره داروی تنفس شده در ریه، چالشی همیشگی برای کنترل آسم است [۶۳]. با فرموله کردن سالبوتامول به شکل نانوذرات، میزان ذخیره ریوی دارو تا ۲ تا ۳ برابر نسبت به شرایط قبلی افزایش می‌یابد [۶۳]. در پژوهش دیگری، داروی سالبوتامول در نانوزیکول‌های^۳ غیریونی با پایه سورفاکتانتی (نیوزوم‌ها)^۴ انکپسوله شده و در نتیجه با رهایش کنترل شده دارو در طی دوره ۸ ساعته همراه بوده است. یک مطالعه فاز I بالینی برای بررسی

¹ Pauci granulocyte

² Salbutamol

³ Nanovesicles

⁴ Niosomes

لیپوزوم‌ها [۸۳، ۸۲] در بیماری‌های ریه میکوباکتریایی غیر سل^۱، سرطان ریه و همچنین استفاده از PLGA در بیماری فشار خون شریانی ریوی اشاره کرد [۸۴].

(D) سیستمیک فیبروزیس

سیستمیک فیبروزیس^۲ (CF)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی اتوزوم مغلوب ریه بوده و با نقص در ژن (CFTR)^۳ بروز می‌کند. ژن CFTR یک کانال پروتئینی انتقال دهنده یون کلر را بر روی سطوح اپی‌تلیالی بدن مثل پانکراس، ریه، کبد، روده و پوست بطور گسترده بیان می‌کند. نقص در انتقال کلر و کاهش تعداد کانال‌های کلر موجود بر سطح سلول، ناشی از اثرات ژن معیوب CFTR بر روی مقدار و عملکرد پروتئین CFTR است [۸۵]. بروز این مشکلات در کانال CFTR باعث ترشح ناکافی غدد برون‌ریز، جذب نامناسب مواد غذایی، بسته شدن و عفونت‌های مکرر مجاری هوایی می‌شود. تاکنون تحقیقات زیادی در راستای شناخت بیشتر این بیماری و شیوه‌های بهبود کیفیت زندگی مبتلایان انجام شده است. با این حال، به دلیل پیچیدگی زیاد این بیماری و درگیری وسیع اندام‌های مختلف بدن هنوز درمان قطعی برای این بیماری شناخته نشده است. مطالعه و بررسی دقیق این بیماری می‌تواند در یافتن روش‌های جدید درمانی بسیار موثر باشد. در سال‌های اخیر با پیشرفت علم در زمینه‌های مختلف از جمله فناوری نانو، داروهای ترکیبی برای تقویت و تصحیح عملکرد کانال CFTR معرفی شده است که تاثیر به سزایی در کاهش علایم این بیماری داشته‌اند. برای مثال طی سال‌های اخیر آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی، مانند توبرامایسین^۴ برای درمان عفونت‌های ریوی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا^۵ در بیماران CF استفاده شده است. با این حال، اثر این آمینوگلیکوزید^۶ به دلیل ناتوانی در نفوذ مخاط غنی از DNA در ریه‌های این بیماران محدود می‌شود و باعث می‌شود که

ویژه مولکول‌های آبگریز [۷۱، ۷۰]، افزایش ثبات داروها در شرایط فیزیولوژیک [۷۲]، جلوگیری از رهایش سریع داروها [۷۳-۷۵] و منجر به انتقال هدفمند دارو می‌شوند. با این حال، اگرچه نانوحامل‌ها باعث توسعه داروهای مرتبط با بیماری‌های تنفسی شده‌اند، اما سمیت بالقوه نانوذرات در محیط ریه حائز اهمیت است و این امر باعث توجه زیاد به آن در تحقیقات نانوداروها شده است [۷۶]. گزارش شده است که اندازه، بار سطحی، قطبیت و تجزیه پذیری نانوذرات از ویژگی‌های معمول مربوط به سمیت است [۶۸]. مطالعات قبلی نشان داده است که استنشاق نانومواد کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر معمولاً با سمیت مزمن مرتبط است [۷۸، ۷۷]. بنابراین اندازه ذرات تاثیر مستقیمی بر اثر بخشی و سمیت داروی نانویی دارد. با این وجود، یک مطالعه اثرات ذرات با اندازه‌های مختلف (۵۰ تا ۱۵۰ نانومتر) و مواد مختلف پلیمری را بر روی موش‌ها ارزیابی نمود و نشان داد که سمیت حاد تنفسی مستقل از اندازه ذرات است و فقط مواد آب‌گریز باعث التهاب می‌شوند [۷۹]. همچنین دایلی و همکاران، پلیمرهای غیر قابل تجزیه زیستی و پلیمرهای قابل تجزیه زیستی با همان اندازه را مقایسه و تایید کردند که نانوذرات حاصل از پلیمرهای قابل تجزیه زیستی سمیت و پاسخ‌های التهابی کمتری دارند [۸۰]. علاوه بر این، استفاده از نانوحامل‌ها در فرایندهای دارویی ممکن است رفتار توزیع داروهای اصلی را در بدن تغییر دهند و در نتیجه باعث واکنش‌های جانبی غیر قابل پیش‌بینی جدید شوند.

بطور کلی، در روند تولید نانوداروها برای درمان بیماری‌های مزمن تنفسی، لازم است که بطور سیستماتیک برهم‌کنش بین نانوداروها و سیستم تنفسی از جمله آسیب رسانی به مواد ژنتیکی، سمیت سلولی و سمیت بافتی مورد بررسی قرار گیرد [۸۱] و دارو به منظور بررسی کامل ایمنی، پایداری و اثر درمانی نانوذرات از طریق روش‌های تشخیص آزمایشگاهی و *in vivo* بررسی شود. اگر چه برخی از مطالعات بالینی چشم‌اندازهای کاربردی امیدوار کننده‌ای را نشان داده‌اند، اما آزمایشات بالینی فعلی نانوداروهای مربوط به بیماری‌های تنفسی محدود باقی مانده‌اند. از کاربردهای شناخته شده بالینی نانوحامل‌ها می‌توان به کاربرد

¹ Nontuberculous Mycobacteria

² Poly (lactic-co-glycolic acid)

³ Cystic fibrosis

⁴ Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

⁵ Tobramycin

⁶ Pseudomonas aeruginosa

⁷ Aminoglycoside

می‌کند، بلکه موجب یک عارضه عفونی جدی نیز می‌گردد.

(E) عفونت باکتریایی

عفونت در قسمت تحتانی سیستم تنفسی، چهارمین علت مرگ و میر بوده و طبق گزارش WHO سالیانه باعث مرگ حدود ۳/۲ میلیون نفر در دنیا می‌شود [۹۶]. شواهد محکمی دال بر وجود ارتباط بین عفونت باکتریایی با افزایش مرگ و میر، تشدید علائم مکرر، تسريع از دست رفتن عملکرد ریه و تشدید التهاب در بیماران مبتلا به CF یا عفونت‌های غیر سیستمیک فیبروز وجود دارد [۹۷]. افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک در سال‌های اخیر، لزوم توسعه سیستم‌های دارویی جدید و بهبود یافته با اثربخشی و کارایی بالاتر را روشن کرده است. با کشف پتانسیل نانوذرات مغناطیسی، به دلیل داشتن خصوصیات منحصر به فرد و مطلوبی از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، ویژگی‌های مغناطیسی و واسطه گرمایی، از آنها به عنوان ناقلین دارویی استفاده شده است [۹۸]. علاوه بر این، می‌توان از یک نیروی مغناطیسی خارجی برای افزایش رساندن دارو به هدف مورد نظر استفاده کرد و لایه بیوفیلم باکتریایی و مخاطی ضخیم در CF را با استفاده از نانوذرات مغناطیسی از بین برد [۹۹]. شکل ۳ نشان دهنده انواع نانومواد است که می‌توانند برای انتقال موثرتر و هدفمند دارو به هسته نانوذرات مغناطیسی اضافه شوند. بطور کلی، جلوگیری از مقاومت باکتریایی و استفاده دوز کمتر از آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران CF بسیار حائز اهمیت است و منجر به افزایش امید به زندگی و طول عمر این بیماران می‌شود. در جدول ۱، برخی از نانوذرات استفاده شده به همراه آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با عفونت باکتریایی ناشی از بیماری CF ذکر شده است.

از آنجایی که بیوفیلم‌های ایجاد شده در ریه بیماران CF معمولاً توسط لایه‌های مخاطی ضخیم و چسبنده احاطه می‌شوند، دارورسانی به این نقاط بسیار مهم است. دارورسانی هدفمند به این بیوفیلم‌ها می‌تواند از طریق افزایش نفوذ در آنها باشد که این امر وابسته به اندازه دارو است.

باکتری‌های انباشته شده در ریه به خوبی در معرض آنتی‌بیوتیک قرار نگیرند. نتایج مطالعاتی که از نانوذرات پلیمری به عنوان حامل توپرامایسین استفاده می‌نمود نشان داد آنتی‌بیوتیک توپرامایسین به نانوذرات آلزینات^۱/کیتوزان^۲ متصل می‌شود و به هدف مورد نظر می‌رسد [۸۶]. لازم به ذکر است که طبق مطالعات انجام شده، از مزایای اصلی فرمولاسیون آنتی‌بیوتیکی مبتنی بر نانوذرات برای استفاده در بیماری‌های عفونی، می‌توان به قرارگیری طولانی مدت در محل هدف و کاهش مقابله سیستمیک اشاره کرد که باعث کاهش خطر عوارض جانبی جدی مرتبط با دوز آنتی‌بیوتیک می‌شود [۸۸، ۸۷].

همچنین در مطالعه‌ای گزارش شده است که نانوذرات پلیمری، انتقال و ماندگاری طولانی مدت آنتی‌بیوتیک‌ها را به محل عفونت امکان پذیر می‌کنند [۹۰، ۸۹]. بطور کلی یک پارامتر مهم برای هدف قرار دادن عفونت‌های موجود در ریه‌های بیماران CF، نفوذ موثر در سدی است که به واسطه مخاط ریه ایجاد شده است. مخاط موجود در ریه بیماران CF ویسکوالاستیک^۳ بوده و حاوی سطح بالایی از DNA، اکتین^۴ ناشی از نوتروفیل‌ها، عوامل بیماری‌زا و سلول‌های اپیتلیال است [۹۱]. این موارد به همراه بیوفیلم‌های^۵ باکتریایی رشد یافته و در نتیجه سدی قوی در روند درمان عفونت ریوی در بیماران مبتلا به CF ایجاد می‌کند [۹۳، ۹۲]. از نظر بالینی، DNase (Pulmozyme) برای بهبود عملکرد ریه، پاکسازی و کاهش ویسکوزیته مخاط در ریه‌های بیماران CF بصورت استنشاقی تجویز می‌شود [۸۶]. تاکنون گزارشات متعددی از درمان‌های کمکی DNase به همراه نانوذرات ثبت شده است [۹۵، ۹۴]. برای مثال نتایج حاصل از یک مقاله نشان می‌دهد که استفاده از نانوذرات به عنوان حامل، منجر به نفوذ بهتر DNase در خلط بیماران CF و در نتیجه تجزیه DNA شده است [۸۶]. همان طور که ذکر شد، مخاط چسبناک و ضخیمی که در بیماری CF ایجاد می‌شود، نه تنها به عنوان یک مانع فیزیکی عمل

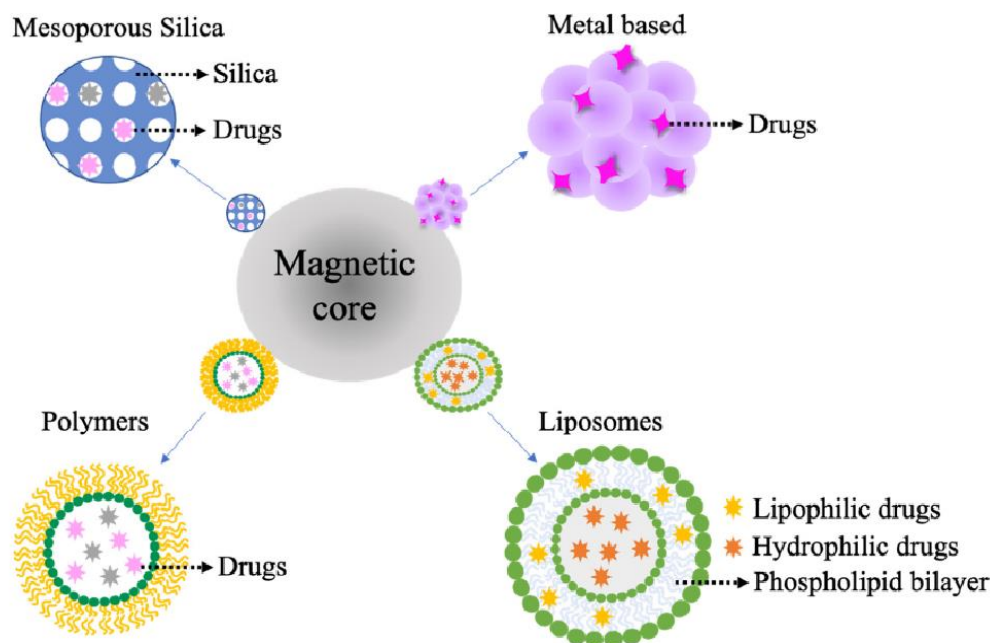
¹ Alginate

² Chitosan

³ Viscoelastic

⁴ Actin

⁵ B



شکل ۳ - نانومواد قابل اتصال به نانوذرات مغناطیسی [۱۰۰].

جدول ۱- برخی از بیوفیلیم‌های مربوط به CF تحت درمان با ترکیبات آنتی‌بیوتیک + نانوذرات [۹۹].

Reference	سایز (nm)	جزء آنتی‌بیوتیک	جزء نانوذره	باکتری
[۱۰۱]	7.43 ± 80.9	اریتروسین	کیتوزان	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۲]	۱۰	آزترونام	کیتوزان - نقره	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۳]	4 ± 5	آمی‌سیلین	نقره	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۳]	4 ± 5	ونکومايسين	نقره	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۴]	251.9	سیپروفلوکساسین	PLGA-DNAse	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۵]	220.9 ± 7.4	سیپروفلوکساسین	PLGA	سودوموناس آئروژینوزا
[۹۰]	241.3 ± 12.4	جنتامایسین	PLGA	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۶]	300	12.4 ± 241.3	PLGA - کیتوزان	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۷]	240 ± 50	لووفلوکساسین	PLGA - فسفاتیدیل کولین	سودوموناس آئروژینوزا
[۱۰۳]	5 ± 4	آمی‌سیلین	نقره	استافیلوکوکوس اورئوس
[۱۰۳]	5 ± 4	ونکومايسين	نقره	استافیلوکوکوس اورئوس

علاوه بر این، محققان یافته‌اند که تعادل الکترواستاتیک کلنی‌های درون بیوفیلیم ممکن است توسط ذرات تک لایه کاتیونی مختل و باعث افزایش اثرات ضد بیوفیلیم آن شود [۱۰۸]. با این حال، افزایش فعالیت دارویی لیپوزوم‌های کاتیونی نیز در مقایسه با سیستم‌های دارای بار منفی یا بدون بار، برای سلول‌های ریوی انسان سمی است. این تعادل پیچیده سود و زیان ناشی از سنتز نانوذرات مختلف یا بارهای سطحی را برجسته می‌کند.

دونگ و همکاران دریافتند که ذرات تک لایه‌ای کاتیونی با ابعاد کوچک‌تر از ۱۲۸ تا ۱۴۱ نانومتر در بیوفیلیم‌های استافیلوکوک آرئوس^۱ و سودوموناس آئروژینوزا، قادر به نفوذ عمیق‌تر و با سرعت بیشتری نسبت به ذرات بزرگ چند لایه هستند [۱۰۸]. لیپوزوم‌های کاتیونی کوچک‌تر نیز به ترتیب ۷۵ و ۴۳ درصد رشد بیوفیلیم استافیلوکوک آرئوس و سودوموناس آئروژینوزا را مهار می‌کنند [۱۰۸].

¹ Staphylococcus aureus

[۱۰۹]. از آنجا که ترکیبات با غلظت کم، در ناحیه عفونت بیوفیلیم به سرعت از ریه‌ها پاک می‌شوند، تعدادی از مطالعات دارورسانی توسط حامل‌های لیپوزومی به ریه‌ها را از طریق استنشاقی، به فرم‌های مایع یا پودر بررسی کرده‌اند.

آمیکاسین^۱ یک آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزیدی نیمه سنتتیک و مشتق شده از کانامایسین^۲ A است. این دارو برعلیه طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی و برای درمان عفونت‌های شدید و مزمن ریوی که بر اثر باکتری‌های مقاوم به داروهای چندگانه^۳ (MDR)، مانند عفونت حاصل از سودوموناس آئروژینوزا در بیماران مبتلا به CF/Non-CF مورد استفاده قرار گرفته است. به منظور بهبود نیمه عمر درمانی و کاهش عوارض جانبی داروی آمیکاسین، این دارو در نانوحامل‌های لیپوزومی انکپسوله شده است [۱۱۰] که علاوه بر ایجاد رهایش پیوسته دارو، باعث سرعت بالای انتقال دارو و حفاظت از دارو در عوامل موجود در بزاق و خلط سینه می‌شود [۱۱۱]. از آنجا که آمیکاسین پک شده در مقیاس نانو برای تجویز به شکل آئروسول طراحی شده است، نام عمومی آمیکاسین لیپوزومی برای استنشاق^۴ (LAI) و نام تجاری Arikayce را انتخاب کرده‌اند [۱۱۲، ۱۱۱].

شایان توجه است که درمان‌های مبتنی بر انتقال داروها به فرم آئروسول، به عنوان یکی از استراتژی‌های جایگزین و امیدوار کننده برای غلظت حداکثری دارو در سیستم تنفسی و کاهش خطر سمیت سیستمی به شمار می‌آید [۱۱۳]. اخیراً طی یکی از مطالعات *in vitro*، داروی LAI به خوبی توانسته است که در بیوفیلیم باکتری *Mycobacterium avium complex* که از جمله شایع‌ترین گونه‌های باکتریایی غیرتوبرکلوزیسی^۵ (NTM) جدا شده از بیماران مبتلا به CF می‌باشد، نفوذ کند. در مقایسه با حالت آزاد، قرار گرفتن دارو در لیپوزوم باعث افزایش^۴ برابری جذب آمیکاسین در ماکروفاژهای سیستم تنفسی می‌شود [۱۱۴]. در یک مطالعه بالینی فاز III بر روی بیماران مبتلا به CF و

عفونت مزمن باکتریایی سودوموناس آئروژینوزا، دو داروی LAI و TOBI (فرمی از آنتی بیوتیک Tobramycin که از طریق دستگاه نبولایزر^۶ اسپری شده و استنشاق می‌شود) برای مقایسه کارایی و ایمنی مورد بررسی قرار گرفتند. داروی TOBI درمان استاندارد در بیماران CF دارای عفونت مزمن آئروژینوزا می‌باشد. براساس نتایج بدست آمده، عملکرد ریه در بیمارانی که یک دوز در روز از داروی LAI مصرف کرده‌اند نسبت به بیمارانی که دو دوز از داروی TOBI دریافت کرده‌اند، بهتر بوده است. نتایج یک مطالعه بالینی دیگر بر روی گروهی از بیماران مبتلا به CF و دارای عفونت *Mycobacterium abscessus* که روزانه ۵۹۰ میلی گرم LAI تک دوز مصرف می‌نمودند حاکی از عدم مشاهده هیچ اثری از این باکتری در نمونه خلط سینه بیماران و بهبود عملکرد ریه آن‌ها بود. نتیجه‌گیری این پژوهش حاکی از اثر فعال بر هر دو نوع باکتری سودوموناس آئروژینوزا و *M. abscessus* می‌باشد [۱۱۵].

سیپروفلوکساسین^۷ یکی دیگر از آنتی بیوتیک‌های مرسوم برای درمان تعدادی از عفونت‌های ریوی مزمن و حاد می‌باشد [۱۱۶]. طبق مطالعات پیش‌بالینی انجام شده، ویژگی‌های مطلوب فارماکوکینتیکی سیپروفلوکساسین لیپوزومی به فرم آئروسول مشاهده شد. پژوهش‌های *in vitro* بر روی سویه‌های *M. avium* و *M. abscessus* نشان دهنده کارایی بالاتر سیپروفلوکساسین لیپوزومی به فرم آئروسول نسبت به فرم آزاد این دارو بوده است [۱۱۷]. علاوه بر آن، فرم لیپوزومی آئروسول سیپروفلوکساسین در مدل‌های موشی تا ۱۰ ساعت نیمه عمر پاک‌سازی داشته و تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز آئروسول، اثرات سیپروفلوکساسین همچنان در ریه موش قابل ردیابی بوده است. این در حالی است که سیپروفلوکساسین به فرم آزاد حداکثر ۲ ساعت نیمه عمر دارد [۱۱۸]. همچنین سیپروفلوکساسین انکپسوله شده در لیپوزوم اثر آنتی باکتریال قوی‌تری نسبت به حالت آزاد دارد [۱۱۹]. داروی Pulmaquin (Linhaliq) دارای سیستم رهایش دوگانه است که شامل نسبت ۱:۱ از دو داروی سیپروفلوکساسین

¹ Amikacin² Kanamycin A³ Multidrug-resistant⁴ Liposomal Amikacin for inhalation⁵ Nontuberculous mycobacteria⁶ Nebulizer⁷ Ciprofloxacin

لیپوزومال و سیپروفلوکساسین آزاد بوده و فرم لیپوزومال در این دارو قابلیت رهایش آهسته را دارد [۱۲۰]. در یک مطالعه بالینی فاز II، برای بیماران non-CF و دارای برونشکتازی داروی Pulmaquin تجویز و منجر به کاهش جمعیت باکتری سودوموناس آئروژینوزا در خلط سینه افراد شد. این میزان کاهش Colony forming units (CFU) در حدود ۴/۲ در مبنای لگاریتمی نسبت به میزان پایه در روز ۲۸ ام درمان بوده است [۱۱۶]. این نتایج باعث شد دو مطالعه بالینی فاز III به صورت موازی درخصوص ارزیابی عملکرد این دارو در بیماران ذکر شده آغاز شود. نتایج آنها حاکی از کاهش نرخ تشدید سالیانه و میزان تجمع سودوموناس آئروژینوزا در خلط سینه، در مقایسه با گروه دارونما بوده و درمان نیز به شکل ایمن و کنترل شده صورت پذیرفته است [۱۲۱].

علاوه بر عفونت‌های باکتریایی مرتبط با فیبروز سیستیک، از نانوکلاستر متصل به آنتی‌بیوتیک آزیترومايسين برای درمان عفونت مزمن ریه ناشی از بیوفيلم‌های باکتریایی (که به دلیل مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک مشکل بالینی بسیار جدی بشمار می‌رود) استفاده شده است [۱۲۲].

F) مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

سل (توبرکلوزیس^۱ یا TB) عفونت حاصل از باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس^۲ (Mtb) است که در میان عوامل عفونت تک عاملی، نخستین علت اصلی مرگ و میر در جهان است [۱۲۳]. از مهم‌ترین چالش‌ها در درمان بیماری سل، تجویز روزانه دارو برای مدت زمان طولانی (تا ۹ ماه) می‌باشد. این مسئله باعث عدم پیگیری بیماران و نامنظم شدن روند درمان شده که نه تنها احتمال بهبودی بیمار را کاهش می‌دهد، بلکه به دلیل عفونت‌زایی بسیار بالای این بیماری، بهداشت جامعه نیز به خطر می‌افتد. در حال حاضر شیوه مورد استفاده برای مقابله با این مشکل، نظارت مستقیم درمان به صورت روزانه و توسط یک عضو کادر درمان است که هزینه قابل توجهی را به سیستم درمان، چه هزینه زمانی و چه مالی، تحمیل می‌کند. از طرفی داروهای در حال استفاده برای درمان سل، دارای عوارض جانبی بسیاری از جمله سمیت‌زایی کبدی و همچنین حضور کوتاه مدت در

پلاسما و پاک‌سازی سریع از بدن هستند [۱۲۴]. با توجه به قابلیت کنترل و پیوستگی رهایش دارو در نانوذرات، نانوتکنولوژی این امکان را فراهم می‌آورد که تعداد دفعات مصرف دارو کاهش یافته و مشکل مصرف‌کنندگان دارو در تعهد به برنامه درمانی رفع شود. نانوحامل‌های متنوعی برای این هدف مورد ارزیابی و مطالعات پیش‌بالینی قرار گرفته‌اند [۱۲۵-۱۲۷]. فعالیت‌های چشمگیری در خصوص تشخیص بیماری سل در حوزه نانوتکنولوژی صورت گرفته است. تشخیص زودهنگام، سریع و دقیق عفونت سل در جلوگیری از شیوع بیماری سیستمی و میزان مرگ و میر نقش بسزایی دارد [۱۲۸-۱۳۰].

استاندارد اصلی و مرجع برای تشخیص سل، بر اساس تکنیک‌های میکروسکوپی و مولکولی است که حساسیت پایین و هزینه گزافی دارند. اخیراً یک متد با کارایی بالا به نام NanoDisk-MS با به‌کارگیری نانوفناوری برای تشخیص بهتر Mtb توسعه داده شده است. آنتی‌ژن ESAT-6 و CFP-10 دو پروتئین ارتولوگ^۳ هستند که نقش مهمی در عفونت Mtb ایفا می‌کنند. این دو آنتی‌ژن باعث القای آزادسازی زودگذر Ca^{2+} از ذخایر درون سلولی سلول‌های ایمنی می‌شوند و از باکتری در برابر پاسخ‌های سیستم ایمنی محافظت می‌کنند و سطح زنده‌مانی باکتری در درون سلول را ارتقا می‌دهد [۱۳۱]. بنابراین ESAT-6 و CFP-10 نقش موثر و اساسی در عفونت Mtb دارند [۱۳۲]. در مطالعات منتشر شده، این دو عامل به عنوان بیومارکرهای نشان دهنده عفونت سل فعال شناسایی شده‌اند [۱۳۳]. تست NanoDisk-MS assay به منظور ارزیابی کمی CFP-10 و ESAT-6 موجود در سرم نمونه‌های مشکوک به سل طراحی شده و امکان اندازه‌گیری Mtb فعال با حساسیت و اختصاصیت بالا را فراهم می‌کند. آنتی‌بادی‌های ESAT-6 و CFP-10 با نانوذرات سیلیکا کانژوگه شده و بطور همزمان، هر دو آنتی‌ژن در سرم نمونه‌های دریافتی از بیماران قابل تشخیص است. NanoDisk باعث تجمع پپتید هدف شده و سپس سیگنال واجذب/یونیزاسیون لیزر به کمک ماتریکس حاصل از پپتید جذب شده نیز تقویت می‌شود. در نتیجه مقادیر کمی پپتیدهای ESAT-6 و CFP-10، حتی در غلظت‌های پایین، قابل اندازه‌گیری خواهند

¹ Tuberculosis

² Mycobacterium tuberculosis

³ Orthologous

شده‌اند که امکان درمان پایدار و تشخیص موثر را فراهم می‌کنند.

جالب توجه است که، پتانسیل ضد ویروسی نانوذرات فلزی برای اولین بار توسط Elechiguerra و همکارانش توصیف شد. آنها خاصیت ضد ویروسی وابسته به اندازه نانوذرات نقره (۱۰-۱ نانومتر) را بر علیه ویروس HIV-1 بررسی کرده و نشان دادند که اتصال مناسب نانوذرات نقره به گلیکوپروتئین gp-120، در شرایط *in vitro* منجر به خاصیت ضد ویروسی می‌شود [۱۳۷]. مطالعه دیگری توسط Lara و همکاران پتانسیل ضد ویروسی نانوذرات نقره را در شرایط آزمایشگاهی بررسی کرده و پیشنهاد کردند که نانوذرات نقره از طریق اعمال خاصیت ضد ویروسی در مرحله اولیه تکثیر ویروس HIV-1 و مهار مرحله پس از ورود به سلول عمل می‌کنند [۱۳۸].

بطور کلی، عملکرد ضد ویروسی نانوذرات نقره می‌تواند به توانایی آن‌ها در جلوگیری از اتصال پروتئین‌های ویروسی به اهداف سطح سلولی یا سرکوب روند رونویسی معکوس از ژنوم ویروسی نسبت داده شود [۱۳۹]. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که مکانیسم ضد ویروسی نانوذرات نقره در ویروس‌های مختلف، متفاوت است. در واقع، نانوذرات نقره می‌توانند تکثیر ویروس‌ها را سرکوب کنند (بطور مثال در مورد dsRNA ویروس‌ها) یا از ورود ویروس به سلول‌های میزبان جلوگیری کنند (مانند خاصیت ضد ویروسی برای ویروس HIV-1) [۱۴۰]. طبق مطالعات انجام شده، نانوذرات نقره گزینه مناسبی برای توسعه نانودرمانی انواع مختلف ویروس‌ها هستند [۱۴۱]. همچنین خاصیت ضد ویروسی نانوذرات طلا-گرافن اکسید^۱ بر علیه ویروس‌های پوشش‌دار و بدون پوشش مشخص شده است [۱۴۲]. طبق گزارشی، ترکیب نانوذرات طلا با پپتید تریازول^۲ فعالیت ضد ویروسی علیه HIV-1 را نشان می‌دهد [۱۴۳]. علاوه بر این، از نانوذرات طلا که ساختار متخلخل دارند می‌توان علاوه بر فعالیت ضد ویروسی، برای شناسایی ویروس‌های آنفلوآنزا نیز استفاده کرد [۱۴۴]. نانوذرات طلا به طور گسترده‌ای در ایمنی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا این نانوذرات قادر به جلوگیری از تولید آنتی‌بادی در برابر

بود که حداکثر حساسیت را برای تست مهیا می‌کند. مزایای استفاده از این سیستم عبارتند از:

- ۱) اندازه‌گیری میزان شدت عفونت TB فعال، که اجازه مانیتورینگ اثربخشی درمان را فراهم می‌کند
- ۲) تنها به مقادیر جزئی از آنتی‌ژن در خون نیاز است تا عفونت باکتریایی تشخیص داده شود
- ۳) در مواردی که تکنیک‌های کشت از اختصاصیت پایینی برخوردار است (مانند بیماران HIV مثبت مبتلا به سل و سل خارج از قفسه سینه) این روش تشخیصی موثر است.

تست NanoDisk قابلیت تشخیص با حساسیت بالای ۹۰ درصد عفونت‌های TB در بافت‌های ریوی یا غیرریوی، فارغ از وضعیت HIV بیمار را دارد [۱۳۵، ۱۳۴].

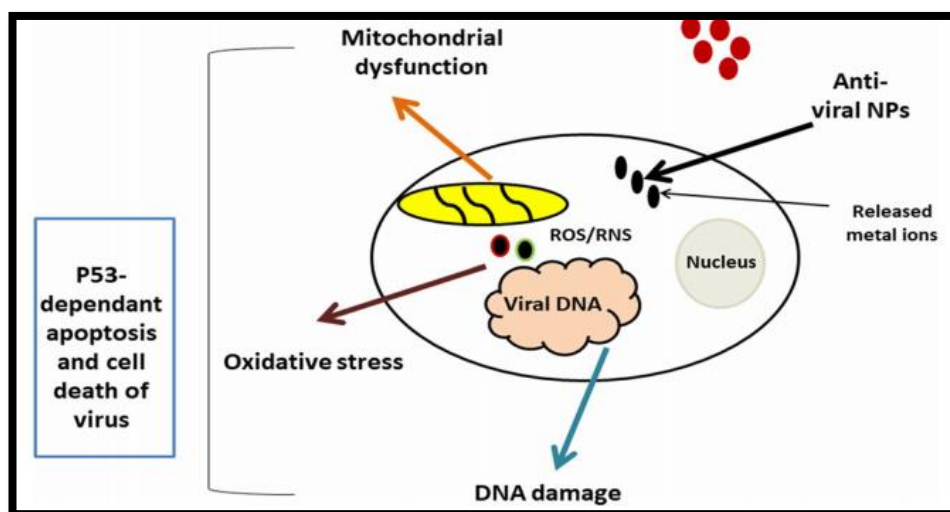
G عفونت‌های ویروسی (COVID-19)

کروناویروس جدید با نام علمی CoV-SARS-2 و بیماری حاصل از آن به نام COVID-19 نگرانی و وحشت زیادی را در بین مردم جهان به وجود آورده و یک وضعیت اضطراری در بهداشت جهانی ایجاد کرده است. COVID-19 به دلیل داشتن توانایی فرار از اقدامات ضد ویروسی بسیار خطرناک است. اپیدمی کروناویروس جدید در مقایسه با کروناویروس‌های قبلی شایع در انسان گسترده‌تر بوده که این موضوع بیانگر قدرت سرایت شدید است. با این حال نرخ مرگ و میر ناشی از کروناویروس جدید بسیار کمتر از سایر کروناویروس‌ها نظیر SARS و MERS و ویروس‌های دیگری نظیر HIV و ابولا است [۱۳۶].

چنین عفونت‌های ویروسی علاوه بر چالش‌های بهداشت جهانی، یک بار اقتصادی-اجتماعی زیادی را تحمیل می‌کنند. این امر نیاز مبرم به توسعه عوامل درمانی ضد ویروسی و ابزارهای تشخیصی چند منظوره، خاص و غیر سمی را نشان می‌دهد. نانوپزشکی به عنوان یک روش امیدوار کننده برای مدیریت عفونت‌های ویروسی مختلف در نظر گرفته می‌شود. نانوپزشکی، هدفمندسازی داروهای ضد ویروسی و همچنین کمک به توسعه سیستم‌های تشخیصی را تسهیل می‌کند. در این میان نانوذرات فلزی به عنوان عوامل تئوریک نوپدید ظاهر

¹ Graphite oxide

² Triazole



شکل ۴ - تصویری شماتیک از عملکرد ضد ویروسی نانوذرات فلزی [۱۴۱].

القای استرس اکسیداتیو^۵ و تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۶ فعال^۶ (ROS) است که در نهایت منجر به اختلال عملکرد میتوکندری سلولی و القای آپوپتوز در سلول آلوده به ویروس می‌شود [۱۴۱].

نتیجه‌گیری:

فناوری نانو به ابزاری مهم برای غلبه بر نقص داروها تبدیل شده و آن‌ها را قادر می‌سازد سلول‌ها یا بافت‌های خاص را منفعلانه یا فعالانه هدف قرار دهند. این مطالعه بطور مختصر کاربردها و مزایای نانوذرات را به عنوان حامل دارو در بیماری‌های تنفسی مانند سرطان ریه، آسم، بیماری‌های مزمن تنفسی، فیبروز کیستیک، عفونت‌های باکتریایی، سل و کووید-۱۹ بیان کرد. استفاده ترکیبی از فناوری نانو و داروهای مربوطه باعث بهبود اثربخشی داروها در روند درمان برای بیماری‌های تنفسی می‌شود. با این حال، اگرچه مطالعات بالینی گسترده و امید بخش بوده‌اند، اما بیشتر تحقیقات مربوطه هنوز در مرحله اولیه آزمایش هستند و اثرات بالینی آن‌ها باید بیشتر تایید و بررسی شوند. بنظر می‌رسد که تحقیقات آینده باید بر روی اصلاح عملکرد، مطالعه مکانیسم‌های مولکولی و ارزیابی مقدار سمیت بالقوه نانوذرات در روند درمان متمرکز باشد.

مواد پلت‌فرم^۱، تحریک ایمنی بدن و افزایش تولید سیتوکین‌های^۲ پیش‌التهابی هستند [۱۴۵]. با این حال، برای آزمایش کارایی واکسن حاوی نانوذرات طلا در برابر عفونت COVID-19، تحقیقات بیشتری لازم است [۱۴۵]. جالب توجه است که نانوذرات سریم دی اکسید^۳ (CeO₂) یکی از نانومواد منحصر به فردی است که می‌تواند در سنتز نانواکسن‌ها گنجانده شود [۱۴۶]. گزارش شده است که اتصال آنتی‌ژن‌ها با نانوحامل‌ها می‌تواند اثر ایمنی‌زایی واکسن‌ها را افزایش دهند و باعث افزایش جذب آنتی‌ژن توسط سلول‌های ایمنی شوند [۱۴۷]. همچنین با توجه به اینکه نانوذرات CeO₂ پتانسیل آنتی‌اکسیداتیو همراه با سمیت ناچیز دارند، می‌توانند کارآمد باشند [۱۴۸]. علاوه بر این، استفاده از نانوذرات CeO₂ می‌تواند فعالیت بیولوژیکی اینترفرون^۴ (یکی از اجزای واکسن آنفلوانزا) را بهبود بخشد [۱۴۸]. با این حال تحقیقات بیشتری برای بررسی اینکه آیا واکسن‌های اصلاح شده با نانوذرات CeO₂ قادر به ایجاد پاسخ ایمنی طولانی مدت در برابر SARS-COV-2 هستند، لازم است. شکل ۴ نشان دهنده یک تصویر شماتیک از عملکرد ضد ویروسی نانوذرات فلزی است. فعالیت ضد ویروسی نانوذرات فلزی تا حد زیادی به دلیل

¹ Platform agents

² Cytokines

³ Cerium dioxide

⁴ Interferon

⁵ Oxidative stress

⁶ Reactive oxygen species

منابع:

- 14) Stathopoulos GP, Boulikas T. Lipoplatin formulation review article. *Journal of Drug Delivery*. 2012;2012.
- 15) Kaltsas K, Anevlavis S, Pataka A, et al. A phase II trial of lipoplatin and gemcitabine in patients with NSCLC previously treated with platinum-based chemotherapy. *European Respiratory Journal*. 2016;18;60-67.
- 16) Stathopoulos GP, Antoniou D, Dimitroulis J, et al. Liposomal cisplatin combined with paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in non-small-cell lung cancer: a randomized phase III multicenter trial. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2227-2232.
- 17) Kim D-W, Kim S-Y, Kim H-K, et al. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2007;18(12):2009-2014.
- 18) Garbuzenko OB, Winkler J, Tomassone MS, Minko T. Biodegradable Janus nanoparticles for local pulmonary delivery of hydrophilic and hydrophobic molecules to the lungs. *Langmuir*. 2014;30(43):12941-12949.
- 19) Lu J, Liong M, Zink JJ, Tamanoi F. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs. *Small*. 2007;3(8):1341-1346.
- 20) Wang T, Liu Y, Wu C. Effect of paclitaxel-mesoporous silica nanoparticles with a core-shell structure on the human lung cancer cell line A549. *Nanoscale Research Letters*. 2017;12(1):1-8.
- 21) Dilnawaz F, Sahoo SK. Augmented anticancer efficacy by si-RNA complexed drug-loaded mesoporous silica nanoparticles in lung cancer therapy. *ACS Applied Nano Materials*. 2018;1(2):730-740.
- 22) Du L, Herbst RS, Morgensztern D. Immunotherapy in lung cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2017;31(1):131-141.
- 23) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1837-1846.
- 24) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-2028.
- 25) Mohebbi S, Tohidi Moghadam T, Nikkiah M, Behmanesh M. RGD-HK peptide-functionalized gold nanorods emerge as targeted biocompatible nanocarriers for
- 1) Naserian F, Heshmati F, Mehdizadeh Omrani M, Salarian R. An overview of nanoparticles and their application to drug delivery in cancer: review article. *Tehran University Medical Journal*. 2018;76(4):221-230.
- 2) Bailey MM, Berkland CJ. Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery. *Medicinal Research Reviews*. 2009;29(1):196-212.
- 3) Sung JC, Pulliam BL, Edwards DA. Nanoparticles for drug delivery to the lungs. *Trends in Biotechnology*. 2007;25(12):563-570.
- 4) Mansour HM, Rhee Y-S, Wu X. Nanomedicine in pulmonary delivery. *International Journal of Nanomedicine*. 2009; 4:299.
- 5) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249.
- 6) Meng Z, Lv Q, Lu J, et al. Prodrug strategies for paclitaxel. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(5):109-115.
- 7) Landesman-Milo D, Ramishetti S, Peer D. Nanomedicine as an emerging platform for metastatic lung cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2015; 34(2):291-301.
- 8) Zhang Y, Huang Y, Li S. Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(4): 862-871.
- 9) Hu J, Fu S, Peng Q et al. Paclitaxel-loaded polymeric nanoparticles combined with chronomodulated chemotherapy on lung cancer: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;516(1):313-322.
- 10) Gupta N, Hatoum H, Dy GK. First line treatment of advanced non-small-cell lung cancer-specific focus on albumin bound paclitaxel. *International Journal of Nanomedicine*. 2014; 9:209-221.
- 11) Paclitaxel Albumin-stabilized nanoparticle formulation. National cancer institute. [Internet]. 2005. [Cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/nanoparticlepaclitaxel>
- 12) Zhang H. Onivyde for the therapy of multiple solid tumors. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:3001.
- 13) Leonard S, Lee H, Klinz S, et al. P1. 07-006 Preclinical support for evaluation of irinotecan liposome injection (nal-IRI, MM-398) in small cell lung cancer: Topic: Drug treatment alone and in combination with radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S699.

- complex targeting mitochondria of lung cancer cells. *Nanotechnology*. 2017;28(46):465102.
- 38) Cirillo G, Vittorio O, Kunhardt D, et al. Combining carbon nanotubes and chitosan for the vectorization of methotrexate to lung cancer cells. *Materials*. 2019;12(18):2889.
 - 39) Charbgo F, Behmanesh M, Mohebbi S, Shirvani Farsani Z. RNA nanotechnology and its application in gene therapy for lung cancer. *Nafas Journal*. 2014;1(2):1-9.
 - 40) Viteri S, Rosell R. An innovative mesothelioma treatment based on miR-16 mimic loaded EGFR targeted minicells (TargomiRs). *Translational Lung Cancer Research*. 2018;7(Suppl 1):S1.
 - 41) Reid G, Kao SC, Pavlakis N, et al. Clinical development of TargomiRs, a miRNA mimic-based treatment for patients with recurrent thoracic cancer. *Epigenomics*. 2016;8(8):1079–1085.
 - 42) Kao SC, Fulham M, Wong K, et al. A significant metabolic and radiological response after a novel targeted microRNA-based treatment approach in malignant pleural mesothelioma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(12):1467–1469.
 - 43) Solomon BJ, Desai J, Rosenthal M, et al. A first-time-in-human phase I clinical trial of bispecific antibody-targeted, paclitaxel-packaged bacterial minicells. *PloS one*. 2015;10(12):e0144559.
 - 44) Daniels TR, Bernabeu E, Rodríguez JA, et al. The transferrin receptor and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2012;1820(3):291–317.
 - 45) Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis D, et al. Phase I study of a systemically delivered p53 nanoparticle in advanced solid tumors. *Molecular Therapy*. 2013;21(5):1096–1103.
 - 46) Lu C, Stewart DJ, Lee JJ, et al. Phase I clinical trial of systemically administered TUSC2 (FUS1)-nanoparticles mediating functional gene transfer in humans. *PloS one*. 2012;7(4):e34833.
 - 47) Mamo T, Poland GA. Nanovaccinology: The next generation of vaccines meets 21st century materials science and engineering. *Vaccine*. 2012;30(47):6609–66011.
 - 48) Liu H, Moynihan KD, Zheng Y, et al. Structure-based programming of lymph-node targeting in molecular vaccines. *Nature*. 2014;507(7493):519–522.
 - 49) Zhu G, Lynn GM, Jacobson O, et al. Albumin/vaccine nanocomplexes that assemble in vivo for combination cancer biomedical applications. *Nanoscale Research Letters*. 2019;14(1):13.
 - 26) Qian Y, Qiu M, Wu Q, et. al. Enhanced cytotoxic activity of cetuximab in EGFR-positive lung cancer by conjugating with gold nanoparticles. *Scientific Reports*. 2014;4(1):1–8.
 - 27) Bregoli L, Movia D, Gavigan-Imedio JD, Lysaght J, Reynolds J, Prina-Mello A. Nanomedicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment. *Nanomedicine*. 2016;12(1):81–103.
 - 28) Seidi K, Neubauer HA, Moriggl R, Jahanban-Esfahlan R, Javaheri T. Tumor target amplification: Implications for nano drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*. 2018; 275:142–161.
 - 29) Majumder J, Minko T. Targeted nanotherapeutics for respiratory diseases: cancer, fibrosis, and coronavirus. *Advances in Therapy*. 2021;4(2):24-32.
 - 30) Hrkach J, Von Hoff D, Ali MM, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Science Translational Medicine*. 2012;4(128): 128ra39-128ra39.
 - 31) Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 22(1):21-27.
 - 32) Song XL, Ju RJ, Xiao Y, et al. Application of multifunctional targeting epirubicin liposomes in the treatment of non-small-cell lung cancer. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12:7433.
 - 33) Zhang Z, Cheng W, Pan Y, Jia L. An anticancer agent-loaded PLGA nanomedicine with glutathione-response and targeted delivery for the treatment of lung cancer. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(4):655–665.
 - 34) Chen D, Dougherty CA, Zhu K, Hong H. Theranostic applications of carbon nanomaterials in cancer: Focus on imaging and cargo delivery. *Journal of Controlled Release*. 2015;210:230–245.
 - 35) Liu Z, Robinson JT, Tabakman SM, Yang K, Dai H. Carbon materials for drug delivery & cancer therapy. *Materials Today*. 2011;14(7–8):316–323.
 - 36) Charbgo F, Behmanesh M, Nikkhah M. Enhanced reduction of single-wall carbon nanotube cytotoxicity in vitro: Applying a novel method of arginine functionalization. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2015;62(5):598–605.
 - 37) Kim S-W, Lee YK, Lee JY, Hong JH, Khang D. PEGylated anticancer-carbon nanotubes

- analyzer. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015;25(6): 431–437.
- 62) da Silva AL, Cruz FF, Rocco PRM, Morales MM. New perspectives in nanotherapeutics for chronic respiratory diseases. *Biophysical Reviews*. 2017;9(5):793–803.
 - 63) Bhavna, Ahmad FJ, Mittal G, et al. Nano-salbutamol dry powder inhalation: A new approach for treating broncho-constrictive conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;71(2):282–291.
 - 64) Arafa MG, Ayoub BM. Nano-vesicles of salbutamol sulphate in metered dose inhalers: formulation, characterization and in vitro evaluation. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2017;9(6):100–105.
 - 65) Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;56(6):588–599.
 - 66) Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Annals of the American Thoracic Society*. 2004;1(4):338–344.
 - 67) Shen AM, Minko T. Pharmacokinetics of inhaled nanotherapeutics for pulmonary delivery. *Journal of Controlled Release*. 2020;326:222–244.
 - 68) Luo M-X, Hua S, Shang Q-Y. Application of nanotechnology in drug delivery systems for respiratory diseases. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(5):1–17.
 - 69) Türeli NG, Torge A, Juntke J, et al. Ciprofloxacin-loaded PLGA nanoparticles against cystic fibrosis *P. aeruginosa* lung infections. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;117:363–371.
 - 70) Ahmad J, Akhter S, Rizwanullah M, et al. Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art. *Nanotechnology, Science and Applications*. 2015;8:55.
 - 71) Ngan CL, Asmawi AA. Lipid-based pulmonary delivery system: a review and future considerations of formulation strategies and limitations. *Drug Delivery and Translational Research*. 2018;8(5):1527–1544.
 - 72) Bellini RG, Guimarães AP, Pacheco MAC, et al. Association of the anti-tuberculosis drug rifampicin with a PAMAM dendrimer. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2015;60:34–42.
 - 73) Kim I, Byeon HJ, Kim TH, et al. Doxorubicin-loaded highly porous large PLGA microparticles as a sustained-release immunotherapy. *Nature Communications*. 2017;8(1):1954.
 - 50) Fujita Y, Taguchi H. Current status of multiple antigen-presenting peptide vaccine systems: Application of organic and inorganic nanoparticles. *Chemistry Central Journal*. 2011;5(1):48.
 - 51) Sharma S, Srivastava MK, Harris-White M, Lee JM, Dubinett S. MUC1 peptide vaccine mediated antitumor activity in non-small cell lung cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011;11(8):987–990.
 - 52) Butts C, Murray N, Maksymiuk A, et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6674–6681.
 - 53) Podesta JE, Al-Jamal KT, Herrero MA, et al. Antitumor activity and prolonged survival by carbon-nanotube-mediated therapeutic siRNA silencing in a human lung xenograft model. *Small*. 2009;5(10):1176–1185.
 - 54) Charbgo F, Nikkhah M, Behmanesh M. Size of single-wall carbon nanotube affects the folate receptor-mediated cancer cell targeting. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2018;65(3):328–337.
 - 55) Conde J, Tian F, Hernández Y, et al. In vivo tumor targeting via nanoparticle-mediated therapeutic siRNA coupled to inflammatory response in lung cancer mouse models. *Biomaterials*. 2013;34(31):7744–7753.
 - 56) Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15025.
 - 57) Broza YY, Haick H. Nanomaterial-based sensors for detection of disease by volatile organic compounds. *Nanomedicine*. 2013;8(5):785–806.
 - 58) Dragonieri S, Schot R, Mertens BJA, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(4):856–862.
 - 59) van de Kant KDG, van der Sande LJTM, Jöbsis Q, van Schayck OCP, Dompeling E. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. *Respiratory Research*. 2012;13(1):117.
 - 60) Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):94–103.e15.
 - 61) Plaza V, Crespo A, Giner J, et al. Inflammatory asthma phenotype discrimination using an electronic nose breath

- for pulmonary arterial hypertension. *Clinical Medicine*. 2017;6(5):48.
- 85) Chang EH, Zabner J. Precision genomic medicine in cystic fibrosis. *Clinical and Translational Science*. 2015;8(5):606–6010.
 - 86) Deacon J, Abdelghany SM, Quinn DJ, et al. Antimicrobial efficacy of tobramycin polymeric nanoparticles for *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: formulation, characterisation and functionalisation with dornase alfa (DNase). *Journal of Controlled Release*. 2015;198:55–1961.
 - 87) Hadinoto K, Cheow WS. Nano-antibiotics in chronic lung infection therapy against *Pseudomonas aeruginosa*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014;116:772–785.
 - 88) Xiong M-H, Bao Y, Yang X-Z, Zhu Y-H, Wang J. Delivery of antibiotics with polymeric particles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;78:63–76.
 - 89) d'Angelo I, Conte C, La Rotonda MI, Miro A, Quaglia F, Ungaro F. Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: challenges and emerging drug delivery strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;75:92–111.
 - 90) Abdelghany SM, Quinn DJ, Ingram RJ, et al. Gentamicin-loaded nanoparticles show improved antimicrobial effects towards *Pseudomonas aeruginosa* infection. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:4053.
 - 91) Fahy J V, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(23):2233–2247.
 - 92) Tseng BS, Zhang W, Harrison JJ, et al. The extracellular matrix protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by limiting the penetration of tobramycin. *Environmental Microbiology*. 2013;15(10):2865–2878.
 - 93) Broughton-Head VJ, Smith JR, Shur J, Shute JK. Actin limits enhancement of nanoparticle diffusion through cystic fibrosis sputum by mucolytics. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;20(6):708–717.
 - 94) Sanders NN, Van Rompaey E, De Smedt SC, Demeester J. On the transport of lipoplexes through cystic fibrosis sputum. *Pharmaceutical Research*. 2002;19(4):451–456.
 - 95) Dawson M, Wirtz D, Hanes J. Enhanced viscoelasticity of human cystic fibrotic sputum correlates with increasing microheterogeneity in particle transport. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(50):50393–50401.
 - 96) Fact sheet on the 10 leading causes of death: The top 10 causes of death. WHO [Internet]. 2019 [Cited 2020 Jan 4]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 - inhalation system for the treatment of metastatic lung cancer. *Biomaterials*. 2012;33(22):5574–5583.
 - 74) Zhong Q, Bielski ER, Rodrigues LS, Brown MR, Reineke JJ, da Rocha SRP. Conjugation to poly (amidoamine) dendrimers and pulmonary delivery reduce cardiac accumulation and enhance antitumor activity of doxorubicin in lung metastasis. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;13(7):2363–2375.
 - 75) Inapagolla R, Guru BR, Kurtoglu YE, et al. In vivo efficacy of dendrimer-methylprednisolone conjugate formulation for the treatment of lung inflammation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;399(1–2):140–147.
 - 76) Conti DS, Brewer D, Grashik J, Avasarala S, da Rocha SRP. Poly (amidoamine) dendrimer nanocarriers and their aerosol formulations for siRNA delivery to the lung epithelium. *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(6):1808–1822.
 - 77) Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *Internal Medicine Journal*. 2010;267(1):89–105.
 - 78) Ferreira AJ, Cemlyn-Jones J, Cordeiro CR. Nanoparticles, nanotechnology and pulmonary nanotoxicology. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Ed)*. 2013;19(1):28–37.
 - 79) Jones M-C, Jones SA, Riffo-Vasquez Y, et al. Quantitative assessment of nanoparticle surface hydrophobicity and its influence on pulmonary biocompatibility. *Journal of Controlled Release*. 2014;183:94–104.
 - 80) Dailey LA, Jekel N, Fink L, et al. Investigation of the proinflammatory potential of biodegradable nanoparticle drug delivery systems in the lung. *Toxicology*. 2006;215(1):100–108.
 - 81) Zhang WF, Zhou HY, Chen XG, Tang SH, Zhang JJ. Biocompatibility study of theophylline / chitosan / β -cyclodextrin microspheres as pulmonary delivery carriers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2009;20(6):1321–1330.
 - 82) Wittgen BPH, Kunst PWA, Van Der Born K, et al. Phase I study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(8):2414–2421.
 - 83) Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(6):814–823.
 - 84) Nakamura K, Matsubara H, Akagi S, et al. Nanoparticle-mediated drug delivery system

- 107) Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K. The roles of lipid in anti-biofilm efficacy of lipid-polymer hybrid nanoparticles encapsulating antibiotics. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*. 2011;389(1-3):158-165.
- 108) Dong D, Thomas N, Thierry B, Vreugde S, Prestidge CA, Wormald P-J. Distribution and inhibition of liposomes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131806.
- 109) Sala V, Murabito A, Ghigo A. Inhaled biologics for the treatment of cystic fibrosis. *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*. 2019;13(1):19-26.
- 110) Meers P, Neville M, Malinin V, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(4):859-868.
- 111) Ehsan Z, Clancy JP. Management of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients using inhaled antibiotics with a focus on nebulized liposomal amikacin. *Future Microbiology*. 2015;10(12):1901-1912.
- 112) Waters V, Ratjen F. Inhaled liposomal amikacin. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2014;8(4):401-409.
- 113) Costa-Gouveia J, Pancani E, Jouny S, et al. Combination therapy for tuberculosis treatment: Pulmonary administration of ethionamide and booster co-loaded nanoparticles. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-14.
- 114) Zhang J, Leifer F, Rose S et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1-12.
- 115) Caimmi D, Martocq N, Trioleyre D, et al. Positive effect of liposomal amikacin for inhalation on *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis patients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(3):1-3.
- 116) Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(9):812-817.
- 117) Gibney M. Results from Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM) Study Using Aradigm's Liposomal Ciprofloxacin. *Proceedings of the American Thoracic Society Conference*; 2014 Sep 23-35.
- 118) Hamblin KA, Wong JP, Blanchard JD, Atkins HS. The potential of liposome-
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 97) Plant BJ, Gallagher CG, Bucala R, et al. Cystic fibrosis, disease severity, and a macrophage migration inhibitory factor polymorphism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(11):1412-1415.
- 98) Han C, Romero N, Fischer S, Dookran J, Berger A, Doiron AL. Recent developments in the use of nanoparticles for treatment of biofilms. *Nanotechnology Reviews*. 2017;6(5):383-404.
- 99) Tan M, Reyes-Ortega F, Schneider-Futschik EK. Magnetic Nanoparticle-Based drug delivery approaches for preventing and treating biofilms in cystic fibrosis. *Magnetochemistry*. 2020;6(4):72.
- 100) Yeh Y-C, Huang T-H, Yang S-C, Chen C-C, Fang J-Y. Nano-based drug delivery or targeting to eradicate bacteria for infection mitigation: a review of recent advances. *Frontiers in Chemistry*. 2020;8:286.
- 101) Chen C, Chen C, Tsai T. Chitosan nanoparticles for antimicrobial photodynamic inactivation: characterization and in vitro investigation. *Photochemistry and Photobiology*. 2012;88(3):570-576.
- 102) Habash MB, Park AJ, Vis EC, Harris RJ, Khursigara CM. Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(10):5818-5830.
- 103) Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SRK, Deepak V, Gurunathan S. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010;79(2):340-344.
- 104) Baelo A, Levato R, Julián E, et al. Disassembling bacterial extracellular matrix with DNase-coated nanoparticles to enhance antibiotic delivery in biofilm infections. *Journal of Controlled Release*. 2015;209:150-158.
- 105) Hua X, Tan S, Bandara H, Fu Y, Liu S, Smyth HDC. Externally controlled triggered-release of drug from PLGA micro and nanoparticles. *PLoS One*. 2014;9(12):e114271.
- 106) d'Angelo I, Casciaro B, Miro A, Quaglia F, Mangoni ML, Ungaro F. Overcoming barriers in *Pseudomonas aeruginosa* lung infections: engineered nanoparticles for local delivery of a cationic antimicrobial peptide. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;135:717-725.

- specimens. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2014;18(6):600–608.
- 129) Yang H, Qin L, Wang Y, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis based on H37R(v) binding peptides using surface functionalized magnetic microspheres coupled with quantum dots – a nano detection method for Mycobacterium tuberculosis. International Journal of Nanomedicine. 2015;10:77–88.
 - 130) Wang S, Inci F, De Libero G, Singhal A, Demirci U. Point-of-care assays for tuberculosis: Role of nanotechnology/microfluidics. Biotechnology Advances. 2013;31(4):438–449.
 - 131) Trimble WS, Grinstein S. TB or not TB: calcium regulation in mycobacterial survival. Cell. 2007;130(1):12–14.
 - 132) Welin A, Björnsdóttir H, Winther M, et al. CFP-10 from Mycobacterium tuberculosis Selectively Activates Human Neutrophils through a Pertussis Toxin-Sensitive Chemotactic Receptor. Infection and Immunity. 2015;83(1):205–213.
 - 133) Feng TT, Shou CM, Shen L, et al. Novel monoclonal antibodies to ESAT-6 and CFP-10 antigens for ELISA-based diagnosis of pleural tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2011;15(6):804–810.
 - 134) Liu C, Lyon CJ, Bu Y, et al. Clinical evaluation of a blood assay to diagnose paucibacillary tuberculosis via bacterial antigens. Clinical Chemistry. 2018;64(5):791–800.
 - 135) Liu C, Zhao Z, Fan J, et al. Quantification of circulating Mycobacterium tuberculosis antigen peptides allows rapid diagnosis of active disease and treatment monitoring. PNAS. 2017;114(15):3969–3974.
 - 136) Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): an emerging infectious disease in the 21st century. Iranian South Medical Journal. 2020;22(6):432–450.
 - 137) Elechiguerra JL, Burt JL, Morones JR, et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. Journal of Nanobiotechnology. 2005;3(1):1–10.
 - 138) Lara HH, Ayala-Núñez N V, Ixtapan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. Journal of Nanobiotechnology. 2010;8(1):1–10.
 - 139) Galdiero S, Falanga A, Vitiello M, Cantisani M, Marra V, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. Molecules. 2011;16(10):8894–8918.
 - encapsulated ciprofloxacin as a tularemia therapy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2014;4:1–5.
 - 119) Wong JP, Yang H, Blasetti KL, Schnell G, Conley J, Schofield LN. Liposome delivery of ciprofloxacin against intracellular Francisella tularensis infection. Journal of Controlled Release. 2003;92(3):265–273.
 - 120) Hayward C. Aradigm awarded NIH grant to investigate the treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) infections with. Aradigm pharmaceutical company [Internet]. 2007 [Cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2017-08-15/aradigm-awarded-nih-grant-to-investigate-the-treatment-of-pulmonary-non-tuberculous-mycobacterial-pntm-infections-with>
 - 121) Haworth C, Wanner A, Froehlich J, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with bronchiectasis and chronic pseudomonas aeruginosa infection: results from two parallel phase III trials (ORBIT-3 and -4). Annals of the American Thoracic Society. 2017:A7604–A7604.
 - 122) Gao Y, Wang J, Chai M, et al. Size and charge adaptive clustered nanoparticles targeting the biofilm microenvironment for chronic lung infection management. ACS nano. 2020;14(5):5686–5699.
 - 123) Global Tuberculosis Report 2020. WHO [Internet]. 2020 [Cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
 - 124) Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. Nature Reviews Immunology. 2017;17(11):691–702.
 - 125) Anusha S, CP B, Mohan CD, et al. A Nano-MgO and Ionic Liquid-Catalyzed ‘Green’ Synthesis Protocol for the Development of Adamantyl-Imidazolo-Thiadiazoles as Anti-Tuberculosis Agents Targeting Sterol 14 α -Demethylase (CYP51). PLOS ONE. 2015;10(10):e0139798.
 - 126) Sharma R, Kaur A, Sharma AK, Dilbaghi N, Sharma AK. Nano-based anti-tubercular drug delivery and therapeutic interventions in tuberculosis. Current Drug Targets. 2017;18(1):72–86.
 - 127) Nasiruddin M, Neyaz MK, Das S. Nanotechnology-based approach in tuberculosis treatment. Tuberculosis Research and Treatment. 2017;2017:4920209.
 - 128) Shojaei TR, Mohd Salleh MA, Tabatabaei M, et al. Development of sandwich-form biosensor to detect Mycobacterium tuberculosis complex in clinical sputum

- 140) Kerry RG, Malik S, Redda YT, Sahoo S, Patra JK, Majhi S. Nano-based approach to combat emerging viral (NIPAH virus) infection. *Nanomedicine*. 2019;18:196–220.
- 141) Fouad GI. A proposed insight into the anti-viral potential of metallic nanoparticles against novel coronavirus disease-19 (COVID-19). *Bulletin of the National Research Centre*. 2021;45(1):1–22.
- 142) Chen YN, Hsueh YH, Hsieh CT, Tzou DY, Chang PL. Antiviral activity of graphene–silver nanocomposites against non-enveloped and enveloped viruses. *International Journal of Environmental Research*. 2016;13(4):430.
- 143) Emileh A, Tuzer F, Yeh H, et al. A model of peptide triazole entry inhibitor binding to HIV-1 gp120 and the mechanism of bridging sheet disruption. *Biochemistry*. 2013;52(13):2245–2261.
- 144) Kim J, Yeom M, Lee T, et al. Porous gold nanoparticles for attenuating infectivity of influenza A virus. *J. Nanobiotechnology*. 2020;18(1):1–11.
- 145) Sekimukai H, Iwata-Yoshikawa N, Fukushima S, et al. Gold nanoparticle-adjuvanted S protein induces a strong antigen-specific IgG response against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. *Microbiology*. 2020;64(1):33–51.
- 146) Zholobak NM, Ivanov VK, Shcherbakov AB et al. UV-shielding property, photocatalytic activity and photocytotoxicity of ceria colloid solutions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. 2011;102(1):32–38.
- 147) Wibowo N, Chuan YP, Seth A, Cordoba Y, Lua LHL, Middelberg APJ. Co-administration of non-carrier nanoparticles boosts antigen immune response without requiring protein conjugation. *Vaccine*. 2014;32(29):3664–3669.
- 148) Zholobak NM, Mironenko AP, Shcherbakov AB, et al. Cerium dioxide nanoparticles increase immunogenicity of the influenza vaccine. *Antiviral Research*. 2016;127:1–9.

Nanoparticles and Their Application in Respiratory Diseases; A review

Mandana Askari¹, Atiyeh Karbalaeei², Mehrdad Behmanesh^{1,2*}

- 1) Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University
- 2) Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University

Abstract:

Over the past century, there has been a dramatic increase in prevalence of respiratory disease which affects health and life quality of many individuals around the world. conventional therapeutic strategies suffer from several major drawbacks, such as non-targeted and uncontrolled drug delivery resulting in chronic respiratory disease and severe lung infections as main reasons of high Hospitalization and death rates. Recent trends in nanotechnology have led to innovative studies that indicate the applications of nanoparticles in various fields of medicine, namely, drug-delivery, diagnosis, and medical imaging. In recent years, numerous types of nanoparticles have been utilized in drug delivery systems, including lipid-based, liposomal, peptide, carbon-based, polymeric, metallic, and magnetic nanoparticles with surface modifications to enhance their target-specific activity. This paper will review researches conducted on therapeutic nanoparticles for respiratory disease and latest approaches in this technology.

Keywords: Respiratory disease, Drug release, Nanoparticles

* Corresponding Author:

Mehrdad Behmanesh, PhD. Professor of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. Email: Behmanesh@modares.ac.ir