

کاربرد نانوساختارهای تشخیصی و درمانی در سرطان

گردن رحم: یک مقاله مروری

کیانا کتابی^۱، آیدا قلوبی^۲، دکتر زهرا مشکات^{۳*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دکترای تخصصی PhD پزشکی مولکولی، گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار، ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۸

خلاصه

مقدمه: سرطان، یکی از اصلی‌ترین مشکلات سلامتی انسان‌ها در سراسر جهان است. از این میان، سرطان گردن رحم دومین سرطان شایع در میان زنان در دنیاست. حدود ۸۰٪ از موارد جدید سرطان گردن رحم در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد. با توجه به مشکلات موجود در امر تشخیص و درمان این سرطان طی دو دهه گذشته، داروهای مولکولی، کمک شایانی به تشخیص و درمان انواع سرطان‌ها از جمله سرطان گردن رحم نموده‌اند که از جمله این مواد و داروها می‌توان به انواع نانوساختارهای چند منظوره اشاره کرد. مطالعه مروری حاضر با هدف معرفی و بررسی تعدادی از نانوساختارهای تولید شده در این زمینه انجام شد.

روش کار: کلمات کلیدی Diagnostic nanoparticles, Therapeutic nanoparticles, Organic nanoparticles, Inorganic nanoparticles و Cervical cancer که از واژه‌نامه پزشکی Mesh انتخاب شده بودند، در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI, PubMed, Google scholar و Scopus جستجو شدند. برای انتخاب مقالات، محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد. ورود مقالات به این مطالعه مروری، بر اساس استفاده از نانو ساختارها در تشخیص یا درمان سرطان گردن رحم بود. در انتها، داده‌های ورودی به صورت کیفی، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: با بررسی مقالات مختلف و با توجه به نتایج آزمایشات، مشخص شد که نانوذرات به طور کلی می‌توانند یکی از کاندیداهای مناسب برای تشخیص و درمان سرطان گردن رحم باشند. از میان این نانوساختارها، نانوذرات اکسید آهن دارای بیشترین کاربرد در زمینه تشخیص این سرطان بودند که به وسیله خاصیت سوپر پارامغناطیسی، امکان تصویربرداری غیر تهاجمی MRI را برای بیماران فراهم کرده‌اند. برای درمان نیز از داروهای متداول مورد استفاده در این زمینه به همراه نانوساختارهای مناسب مانند PLGA برای هدف‌گیری و تجمع دارو در بافت مورد نظر استفاده شده است.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس و نانوذرات طلا با پوشش نقره می‌توانند کاندیدای مناسبی در تشخیص و درمان همزمان سرطان گردن رحم باشند. همچنین، از میان نانوذرات آلی، نانوذرات PLGA در زمینه دارورسانی به بافت توموری سرطان گردن رحم بیشترین کاربرد را داشته‌اند.

کلمات کلیدی: سرطان گردن رحم، نانوتکنولوژی، نانوذرات آلی، نانوذرات تشخیصی، نانوذرات درمانی، نانوذرات غیر

آلی، ویروس پاپیلومای انسانی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهرا مشکات؛ مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۵۳؛ پست الکترونیک: meshkatz@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان مشکل اساسی سلامت انسان‌ها در بیشتر نقاط جهان به شمار می‌رود. یک مرگ از هر چهار مرگ در آمریکا به علت سرطان گزارش شده است (۱). در کشورهایی که روش زندگی غربی در آن‌ها غالب است، نیمی از مرگ‌ومیرها ناشی از بیماری‌های مربوط به گردش خون و یک چهارم آن‌ها ناشی از انواع سرطان‌هاست. سرطان، صرف نظر از توسعه کشور، یک مشکل مهم در بهداشت عمومی و شرایط سیاسی در سراسر جهان است. جدیدترین مطالعات نشان می‌دهند که ۸/۱ میلیون مورد سرطان جدید به جز سرطان پوست غیر ملانوم در ۱۹۹۰ ایجاد شدند. این مقدار امروزه به ۱۰ میلیون مورد جدید رسیده است (۲).

سرطان گردن رحم، دومین سرطان شایع در میان زنان و پنجمین سرطان شایع در جهان می‌باشد (۳) که حدود ۸۰٪ موارد سرطان‌های گردن رحم در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد. همچنین شیوع انواع ویروس پاپیلومای انسانی ژنیتال و کارسینومای گردن رحم در کشورهای جهان سوم بسیار بالا است (۴). عامل ۹۹/۷٪ از موارد سرطان دهانه رحم، ویروس پاپیلومای انسانی است (۵).

ویروس‌های پاپیلومای انسانی و سرطان‌زایی:

ویروس‌های پاپیلوما (PVs)^۱ گروهی از ویروس‌های دارای DNA کوچک حلقوی هستند (۶). بیش از ۱۰۰ تیپ انسانی از آن‌ها شناسایی شده است. ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPVs) می‌توانند سلول‌های اپی‌تلیال بازال پوست و لایه مخاطی بافت‌ها را آلوده کرده و انواع مخاطی آن می‌توانند دیواره دهان، گلو، دستگاه تنفس یا اپی‌تلیوم آنوژنیتال را آلوده نمایند و به انواع پرخطر، با خطر متوسط و کم خطر تقسیم‌بندی شده‌اند (۴).

انواع پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی عامل مسبب حدود ۵٪ کل سرطان‌های جهان محسوب می‌شود. تقریباً همه موارد سرطان‌های گردن رحم توسط عفونت ویروس پاپیلومای انسانی ایجاد شده و دو تیپ ۱۶ و ۱۸ عامل حدود ۷۰٪ سرطان‌های گردن رحم هستند. ویروس پاپیلومای انسانی عامل ایجاد سرطان ناحیه آنال

نیز می‌باشد که حدود ۸۵٪ این موارد توسط تیپ ۱۶ ایجاد می‌شود؛ همچنین تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ در حدود نیمی از موارد سرطان‌های واژینال^۲، وولوار^۳ و پنیل^۴ را تشکیل می‌دهند (۷). پاپیلوما ویروس‌های انسانی موجب بروز ۲۵۰ هزار مرگ در سال بر اثر سرطان گردن رحم می‌شوند که بیشتر آن‌ها در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد (۸).

مطالعات اپیدمیولوژیک در دنیا نشان داده‌اند که ۱۵ ژنوتیپ ویروس پاپیلومای انسانی شامل: ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۸، ۷۳ و ۸۲ در ارتباط با سرطان گردن رحم هستند و این در حالی است که ۳ نوع ویروس پاپیلومای انسانی دیگر نیز می‌توانند به عنوان ژنوتیپ‌های با ریسک خطر بالا در نظر گرفته شوند که شامل انواع ۲۶، ۵۳ و ۶۶ می‌باشند. پاپیلوما ویروس انسانی تیپ ۱۶ و پاپیلوما ویروس انسانی تیپ ۱۸، بیشترین انواع ویروس پاپیلومای انسانی درگیر در سرطان گردن رحم در جهان به شمار می‌روند که به ترتیب حدود ۵۰٪ و ۲۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. بخشی از بدخیمی‌های دیگر نیز مانند سرطان ناحیه آنال، سرطان پنیل، نئوپلازی وولوار، واژن و سرطان‌های سر و گردن مرتبط با ویروس‌های پاپیلومای انسانی بوده‌اند (۹).

پاپیلوما ویروس انسانی موجب ساخت دو پروتئین به نام‌های E6 و E7 می‌شوند و این آنکو پروتئین‌ها در ارتباط با ایجاد سرطان گردن رحم و بدخیمی‌ها هستند (۱۰). این پروتئین‌ها باعث خاموش شدن برخی ژن‌های سرکوبگر تومور شده که در نتیجه آن موجب رشد غیر قابل کنترل سلول‌های گردن رحم و در نهایت سرطان می‌شوند. آنالیز سلول‌ها نشان می‌داد که اینتگره شدن DNA ویروس منجر به تخریب چندین ژن ویروسی و حفظ تنها ژن‌های E6 و E7 می‌شود که به صورت فعالانه نسخه‌برداری می‌شود. آنالیز وضعیت DNA در ضایعات پیش بدخیم درجه پایین و بالا و در سرطان گردن رحم نشان داده است که فراوانی اینتگره شدن DNA ویروسی با شدت بیماری افزایش می‌یابد. بیان

² Vaginal cancer

³ Vulvar cancer

⁴ Penile cancer

¹ Papilloma viruses

نانوتکنولوژی رشته‌ای چند بُعدی و در برگیرنده علم ساخت و مهندسی مواد با اندازه کم‌تر از ۵۰۰ نانومتر است (۱۵). با گسترش این علم مجموعه‌ای از خواص تشخیصی و درمانی آن‌ها کشف شد. از دلایل اصلی استفاده از این مواد نسبت سطح به حجم بالا و اندازه کوچک این نانوذرات است که موجب تماس بیشتر آن‌ها با فضای بیرون می‌شود (۱۶). انسیتو بین‌المللی سرطان دریافته است که نانوتکنولوژی، فرصتی استثنائی برای پیشرفت در امر تشخیص و درمان سرطان‌ها در اختیار دانشمندان قرار داده است. در ابتدا از این علم برای سیستم‌های دارورسانی مانند: لیپوزوم‌ها، نانوساختارهای ژلاتینی و میسل‌ها^۴ استفاده می‌شد. امروز پیشرفت‌ها در نانوتکنولوژی موجب ایجاد نانوذرات با ساختارهای مختلفی چون نقاط کوانتومی^۵، نانوشل‌ها^۶، نانوذرات طلا، طلا، نانوذرات پارامغناطیسی و نانوتیوب‌های کربن شده است. همچنین استفاده از این مواد در علم سرطان‌شناسی^۷، تشخیص و درمان بیماری‌ها بسیار گسترش پیدا کرده است. نانوساختارها زمینه‌های گسترده‌ای از کاربردها، از تشخیص آپوپتوز به وسیله تصویربرداری رزونانس مغناطیسی تا نقشه‌برداری گره-های لنفوای و فرسایش گرما-نوری تومورها را دارا می‌باشند (۱۵).

استفاده از مواد در مقیاس نانو به ما امکان استفاده از ویژگی‌های خاص آنها مانند حلالیت، نفوذ، نیمه عمر بالای آن‌ها در گردش خون، ویژگی رهاسازی دارو و ایمونوژنیسیته را می‌دهد. در دو دهه گذشته، تعداد زیادی از عوامل درمانی و تشخیصی بر پایه نانو برای درمان سرطان، دیابت، دردها، آسم، آلرژی، عفونت و غیره ایجاد شده‌اند. این عوامل نانو موجب به وجود آمدن درمان‌های مؤثرتر یا راحت‌تر، درمان با میزان سمیت کمتر، افزایش نیمه عمر محصول درمانی و کاهش هزینه‌های درمانی شده‌اند. در زمینه تشخیص، نانوذرات امکان تشخیص بیماری‌ها و ناهنجاری‌ها را در ابعاد مولکولی ایجاد کرده‌اند. آن‌ها می‌توانند به تشخیص

مداوم E6 و E7 برای بقای فنوتیپ بدخیم ضروری است. پروتئین E6 پاپیلوما ویروس انسانی تیپ ۱۶ و پروتئین E7 هر دو با هم قادر هستند کراتینوسیت‌های انسانی (سلول میزبان طبیعی ویروس) را نامیرا^۱ کنند. در راستای آزمایش‌های برون‌تنی، موش‌های ترانس ژن که هر دو ژن‌های ویروسی را تحت کنترل پروموتورهای خاص کراتینوسیت‌ها با هم بیان می‌کنند، هیپرپلازی اپیدرمال را نشان داده و حساس به ایجاد سرطان، در اثر مواجه شدن با مواد گوناگون مانند کارسینوژن‌های شیمیایی یا درمان استروژنی بودند (۹).

عفونت‌های ویروس پاپیلوما انسانی که یک عفونت منتقله از راه جنسی است، نه تنها باعث سرطان گردن رحم، بلکه مسبب دیگر سرطان‌های ناحیه ژنیتال مانند وولوار، واژینال، آنال^۲، پنیل و برخی موارد سرطان‌های سر و گردن نیز می‌باشد (۱۱). با اینکه پاپ اسمیر یک تست غربالگری کم هزینه، راحت و تقریباً غیرتهاجمی برای تشخیص سرطان گردن رحم می‌باشد و با وجود پیشرفت‌های مهم در درمان اولیه سرطان گردن رحم مانند جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی، هنوز مشکلاتی مانند مقاومت به داروهای شیمی درمانی و جلوگیری از متاستازها یک چالش بالینی ترسناک باقی‌مانده است.

به طور کلی درمان‌های رایج سرطان با محدودیت‌های بسیاری روبروست که شامل: ۱- عدم توانایی عبور از سد‌های بیولوژیک ۲- دارورسانی غیر اختصاصی و توزیع زیستی ناچیز دارو ۳- عدم کارایی در برابر متاستاز ۴- سرطان‌های مقاوم به دارو و ۵- عدم وجود وسیله کارا در پایش درمان می‌باشد (۱۲).

در حال حاضر در درمان بیماران مبتلا به سرطان گردن رحم از رادیوتراپی به همراه شیمی درمانی به طور توأمان استفاده می‌شود که سیسپلاتین^۳ بیش‌ترین داروی شیمی درمانی مورد استفاده در درمان این سرطان به شمار می‌رود (۱۱، ۱۳، ۱۴).

نانوتکنولوژی و پزشکی:

⁴ Micelles

⁵ Quantum dots

⁶ Nano-shell

⁷ Oncology

¹ Immortal

² Anal cancer

³ Cisplatin

جانبی ترکیب می‌شود (۲۰). مطالعه حاضر با هدف مروری بر نانوساختارهای کاربردی در پژوهش‌های مختلف، برای تشخیص، تصویربرداری و درمان سرطان گردن رحم انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مروری ابتدا جستجوی کلمات کلیدی *organic nanoparticles*، *inorganic nanoparticles*، *diagnostic nanoparticles*، *therapeutic nanoparticles* و *cervical cancer* که از واژه‌نامه پزشکی MeSH انتخاب شده بودند، در پایگاه‌های اطلاعاتی *Scopus*، *Google scholar*، *PubMed* و *ISI* انجام شد. مقالات مرتبط نگارش شده در کشور یا خارج کشور، بدون توجه به محدودیت زمانی و بر اساس استفاده از انواع نانوساختارهای آلی و غیر آلی، در امر تشخیص یا درمان سرطان گردن رحم، وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است که تجزیه و تحلیل داده‌های این مطالعه مروری به صورت کیفی انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه مروری، تعدادی از مقالات نگارش شده در رابطه با کاربرد انواع نانوذرات آلی و غیر آلی در تشخیص و درمان سرطان گردن رحم بررسی شدند که از میان نانوذرات آلی، مطالعات روی نانوذرات آهن، طلا و نقره و از میان نانوذرات غیر آلی، نانوذرات *PLGA* و نانوذرات پپتیدی مورد بررسی قرار گرفتند.

بر این اساس بیش از ۲۵ دارو بر پایه نانومواد برای استفاده بالینی معرفی شده‌اند که شامل: دوکسوروبیسین، پگیله لیپوزومال، پکلیتاکسل متصل به آلبومین، عوامل کنتراست دهنده بر پایه نانوذرات مورد استفاده در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و واکسن‌هایی با پایه ویروسی می‌باشند. داروهای دیگری نیز در حال گذراندن مراحل بالینی آزمایشات می‌باشند (۲۱).

محلول‌های کلونیدی نانوذرات مغناطیسی نیز موضوعی جذاب در زمینه مطالعات نانومواد هستند که خصوصاً در تصویربرداری زیستی و جدیداً در هایپرترمی سیالات

ناهنجاری‌هایی چون وجود اجزای ویروسی، سلول‌های پیش سرطانی و نشانگرهای بیماری کمک کنند که شناسایی آن‌ها به روش‌های سنتی، امکان‌پذیر نبوده است. عوامل کنتراست دهنده تصویربرداری بر پای نانوذرات همچنین باعث افزایش حساسیت و اختصاصیت تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)^۱ شده است (۱۷). علاوه بر این، استفاده از نانوذرات به عنوان حامل‌های دارو، دارای مزیت‌هایی چون افزایش بهره‌وری دارو، جذب سلولی بالاتر، افزایش فارماکوکینتیک دارو و توزیع زیستی قابل قبول با توجه به افزایش قدرت نفوذ و نگه‌داری دارو (EPR)^۲ می‌شود (۱۸).

از این میان، طراحی و ساخت نانوساختارهای چند منظوره که قابلیت تشخیص و درمان به صورت همزمان را داشته باشند، در ضمن اینکه روشی غیر تهاجمی است، می‌تواند اجازه پایش درون‌تنی^۳ توزیع زیستی حامل‌های نانو و پاسخ تومور به درمان را نیز امکان‌پذیر سازد (۱۹). تومورهای توپر به طور معمول دارای سیستم عروقی منفذدار و آسیب دیده هستند. محققین بر این باورند که نانوذرات، در این سیستم عروقی معیوب بهتر و بیشتر تجمع پیدا کرده که به این پدیده هدف‌گیری غیر فعال^۴، با استفاده از اثر نفوذپذیری و احتباس گفته می‌شود. در مقایسه با بافت سالم، هدف قرار دادن غیر فعال، برای مثال با استفاده از نانوذرات اکسید آهن با خاصیت سوپر پارامغناطیسی^۵ و بدون پوشش، دارای مشکلاتی در زمینه تشخیص بافت توموری هدف از بافت سالم است. بنابراین نسل دوم این نانوذرات، همراه با ساختارهایی برای شناسایی هدف ایجاد شدند که از جمله این ساختارها می‌توان به آنتی‌بادی‌ها، آپتامرها و ... اشاره کرد. این ساختارها می‌توانند به گیرنده‌های اختصاصی خود در بافت هدف متصل شوند. با استفاده از این روش که هدف‌گذاری فعال^۶ نام دارد، تعداد بیشتری از نانوذرات می‌توانند در بافت هدف تجمع یابند. علاوه بر این هدف‌گذاری فعال موجب کاهش اثرات و عوارض

¹ Magnetic Resonance Imaging

² Enhanced Permeability and Retention

³ In vivo

⁴ Passive targeting

⁵ SPIONs (Super paramagnetic iron oxide nanoparticles)

⁶ Active targeting

نانوذرات طلا:

نانوذرات‌های طلا و نقره جز نانوذرات فلزی بی‌اثر هستند. این نانوذرات‌ها با توجه به خصوصیات رفتاری که در مواجهه با نور از خود بروز می‌دهند، سنتز آسان و پایداری شیمیایی بالا، توجهی زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۲۷). اکثر مطالعات برون‌تنی نشان داده‌اند که نانوذرات طلا برای سلول‌ها غیر سمی هستند. در واقع سمیت این نانوذرات بستگی به اندازه، شکل و لیگاندهای احاطه کننده آنها دارد. همچنین در بسیاری از مقالات به این موضوع اشاره شده است که نانوذرات کروی طلا، برای مصارف زیست-پزشکی مناسب‌تر است (۲۸). برخی عوامل کنتراست دهنده می‌توانند با نانوذرات فعال نوری ترکیب شوند. نانوذرات طلا و نقره منبع قوی از نور متفرق را برای ایجاد کنتراست در زمینه‌ای وسیع، فراهم آورده و موجب تصویربرداری با وضوح بالا می‌شوند. سیگنال پراکندگی ساطع شده از یک نانوذره منفرد، حدود یک میلیون فلوروفور^۵ نشان داده شده است (۲۹). (۲۹)

نانوذرات نقره:

در مورد نانوذرات نقره می‌توان گفت طیف وسیع از کاربردها را در مصارف پزشکی و سالم‌سازی آب دارند. خاصیت منحصر به فرد رزونانس پلاسمون سطحی^۶ در آنها باعث شده تا در زمینه بیوسنسورها و تصویربرداری مورد توجه قرار گیرند. همچنین شواهدی از خواص درمانی آنها کشف شده که از جمله آنها می‌توان به تعامل این نانوذرات با ویروس HIV-1 اشاره کرد. این تعامل در شرایط برون‌تنی موجب جلوگیری از اتصال این ویروس به سلول‌های میزبان می‌شود. با این حال، تحقیقات نشان داده‌اند نانوذرات نقره، توانایی القای اثرات سمی بر روی سلول‌های مشتق شده از ارگان‌های مختلف بدن را دارد. علاوه بر این، این نانوذرات موجب ایجاد اثر سمی بر ژرم لاین سلول‌های بنیادی از طریق کاهش عملکرد میتوکندریایی و القای نشت سلولی از طریق غشاء و آپوپتوز می‌شود (۳۰).

نانوساختارهای آلی:

مغناطیسی (MFH)^۱، کاربرد دارند. MFH به نظر روشی با دوام و جایگزین مناسب برای درمان تومورهای سرطانی و موضعی می‌باشد (۲۲).

نانو ساختارهای غیر آلی:

نانوذرات اکسید آهن:

این نانوذرات در اواخر دهه ۱۹۷۰ برای انتقال اختصاصی داروها در مطالعات درون‌تنی استفاده شد. امروزه این نانوذرات مغناطیسی کاربرد زیادی در زیست پزشکی پیدا کرده است مانند انتقال داروها، هایپرترمی^۲ و MRI (به علت توانایی این نانوذرات در ایجاد کنتراست). این کاربردها به علت ویژگی‌های منحصر به فرد این ذرات می‌باشد از جمله این‌که اندازه بسیار ریزی دارند، زیست سازگارند و رفتار سوپراپارامغناطیسی از خود بروز می‌دهند (۱۹، ۲۵-۲۳).

امروزه نانوذرات SPIONS به علت ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند، از جمله کاربردهای سوپر پارامغناطیسی مانند تصویربرداری MRI، انتقال داروها به بافت ویژه، مگنتیک هایپرترمی و درمان رادیونوکلییدی با استفاده از میدان مغناطیسی^۳، کاربرد فراوانی در زیست پزشکی پیدا کرده‌اند (۱۹).

نانوذرات اکسید آهن معمولاً در سه بخش اصلی: یک هسته آهنی، پوشش پلیمری و یک بخش عملکردی^۴ ساخته می‌شوند. هسته آهنی تجزیه پذیر را می‌توان با ویژگی سوپراپارامغناطیسی طراحی نمود. این ویژگی زمانی اهمیت پیدا می‌کند که نانوذره به عنوان یک ماده کنتراست برای تصویربرداری غیر تهاجمی MRI به کار برده شود. اطراف هسته آهنی معمولاً پوششی از پلیمر قرار می‌گیرد که نه تنها به عنوان یک لایه محافظت کننده به شمار می‌رود، بلکه جزء بسیار مهمی برای استفاده نانوذرات به عنوان ابزار نانویی و زیست-پزشکی در استفاده درون‌تنی است. در نهایت اجزای مختلف دیگری مانند ماکرومولکول‌های هدفمند، داروها یا موادی که برای تصویربرداری مورد استفاده قرار می‌گیرند، به نانوذره متصل می‌شوند (۲۳، ۲۶).

¹ Magnetic Fluid Hyperthermia

² Hyperthermia

³ Magnetic field assisted radionuclide therap

⁴ Functional moieties

⁵ Fluorophores

⁶ Surface plasmon resonance

نانو ذرات PLGA:

در دو دهه گذشته PLGA یکی از بهترین و جذابترین کاندیدهای پلیمری برای دارورسانی و مهندسی بافت به شمار رفته است. PLGA یکی از پلیمرهای زیست تجزیه پذیر مورد تأیید FDA است که از نظر فیزیکی بسیار محکم و با زیست سازگاری بالا می باشد. این پلیمر در مطالعات متعددی برای انتقال داروها، پروتئینها و ماکرومولکولهای گوناگونی مانند DNA، RNA و پپتیدها به کار رفته است. PLGA به علت تجربه استفاده بالینی طولانی مدت، ویژگیهای تجزیه پذیری دلخواه و امکان دارورسانی ثابت، یکی از محبوبترین پلیمرهای زیست تجزیه پذیر در دسترس می باشد. مطالعات اخیر نشان داده اند که تجزیه پذیری PLGA می تواند برای آزادسازی دارو به طور ثابت و مداوم و در دوزهای دلخواه توسط کاشت بدون جراحی انجام پذیرد. به علاوه، امکان تنظیم خواص فیزیکی کلی ماتریکس پلیمر- دارو توسط کنترل پارامترهای مربوطه وجود دارد: مانند وزن مولکولی پلیمر، نسبت لاکتیک به گلایکولیک و غلظت دارو برای رسیدن به دوز دلخواه و آزادسازی فاصله ای دارو که بستگی به نوع دارو دارد. با این حال، آزادسازی و برهمکنش دارو- پلیمر نیاز به ارزیابی دقیق تر دارد (۳۱).

نانو ذرات پلی اتیلن امین و کیتوزان:

درسانگکریت و همکاران (۲۰۱۲)، از نانوذرات کاتیونی PEI-introduced CS shell/PMMA core برای خاموش کردن انکوژنهای E6 و E7 رده سلولی SiHa سرطان گردن رحم با siRNA استفاده کردند و نشان دادند که ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از ترانسفکشن، این نانوذرات قادر به خاموش کردن انکوژنها بودند (۳۲).

نانوتیوبهای پپتیدی:

در مطالعه جان کستیلو و همکاران (۲۰۱۳) به منظور تشخیص انتخابی سلولهای سرطان گردن رحم انسان یک الکتروود گرافن^۱ اصلاح و ترکیب شده با نانوتیوبهای پپتیدی و اسیدفولیک تولید شد. این مواد به منظور تشخیص انتخابی سلولهای سرطان گردن رحم انسان که بیش از اندازه معمول گیرنده فولات بیان کرده است،

به کار می روند. عملکرد نانوتیوبهای پپتیدی به همراه اسیدفولیک قبلاً توسط میکروسکوپ فلورسانس و میکروسکوپ با نیروی اتمی تأیید شده است. اصلاح الکتروود گرافن با نانوتیوبهای پپتیدی موجب افزایش سیگنال جریان می شود. اتصال گیرنده فولات سلولهای سرطان گردن رحم انسانی به الکتروودهای فولیک اسید اصلاح شده نانوتیوبهای پپتیدی، باعث کاهش عبور الکترون شده که در نتیجه آن، جریان عبوری کاهش می یابد. حد تشخیصی این روش ۲۵۰ سلول سرطانی گردن رحم انسانی در میلی لیتر اندازه گیری شده است. آزمایشات کنترلی نشان داد الکتروودهای فولیک اسید نانوتیوبهای پپتیدی به طور مشخص، گیرندههای فولات را شناسایی می کنند. این الکتروود اصلاح شده می تواند در تشخیص زودهنگام بیماریهایی مورد استفاده قرار گیرد که در آنها، گیرندههای فولات در سلولها بیش از حد بیان می شوند که می توان به سرطانها یا بیماری لیشمانیازیس اشاره کرد (۳۳).

بحث

در مطالعه بختیاری و همکاران (۲۰۱۵) برای هدفمند کردن ورود نانوذرات به بافت هدف، از آنتی بادیها استفاده شد، اما یکی از مشکلات این روش، اندازه بزرگ آنتی بادیها است. برای غلبه بر این موضوع، از قطعات تشکیل دهنده آنتی بادیها مانند ScFv-Fv، Fab، ScFv و ... استفاده شد. البته به دلیل مشکل بودن تولید این قطعات، استفاده از آنها محدود بود. برای این منظور، از آپتامرها بهره جست. آپتامرها DNAهای تک رشته ای یا اولیگومرهای RNA هستند که برای هدف گذاری زیست مولکولها استفاده می شوند. آپتامرها در مقایسه با آنتی بادیهای مونوکلونال مزایای بیشتری، از جمله اندازه کوچکتر و روش تولید آسانتر دارند (۲۰).

در مطالعه کیویت و همکاران (۲۰۱۱) همچنین نانوذرات اکسید آهن به علت انطباق زیستی و زیست تجزیه پذیریشان مورد توجه فراوان قرار گرفتند. آهن آزاد شده از این نانوذرات به عنوان ذخیره طبیعی آهن بدن مثلاً در هموگلوبین گلبولهای قرمز مورد استفاده واقع شد (۱۲). در مطالعه ونگ و همکاران (۲۰۰۸) با طراحی مناسب و

¹ Graphene

نقره^۱، یک دیود حساس و یک DVD^۲ نوری استفاده شد تراشه مورد استفاده برای ژنوتایپینگ DNA ویروس پاپیلومای انسانی، به وسیله نانوذرات با هسته طلا و پوشش نقره، نشانه‌گذاری می‌شوند. در این روش ارتباطی خطی بین غلظت DNA هدف ویروس پاپیلوما و سیگنال‌های نوری وابسته به غلظت نانوذرات طلا-نقره مشاهده شد که این موضوع نشان می‌دهد DNA ویروس پاپیلومای انسانی که به وسیله نانوذرات نشانه‌گذاری شده بود، می‌تواند به وسیله سیگنال‌های فوتودیود کم هزینه اندازه‌گیری شود. این روش می‌تواند جایگزین استفاده از ریزتراشه‌های گران قیمت فلونورسانس به همراه PMT^۳ شود (۳۸).

در مطالعه تکک و همکاران (۲۰۰۸) نانوذرات طلا متصل شده به آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده فاکتور رشد سطحی^۴ در شرایط آزمایشگاهی، برای تصویربرداری با کنتراست بالا از مراحل ابتدایی سرطان گردن رحم^۵ استفاده شدند. سلول‌هایی که فاکتور رشد سطحی را بیش از حد معمول بیان می‌کردند، موجب تجمع نانوذرات طلا شده که این امر خود منجر به افزایش پراکندگی می‌گشت. همچنین توانست میان سیگنال‌های متوسط و قوی تفاوت قائل شود. این مطالعه نشان داد تجمع نانوذرات موجب افزایش سیگنال شده و این موضوع موجب افزایش کنتراست تا ۲۰ برابر برای مراحل پیش سرطانی با درجات بالا می‌شود (۳۹). مطالعه لی یی و همکار (۲۰۱۵) نشان داد رتینوئیک اسید پگیله متصل شده به نانوذرات طلا در مقایسه با رتینوئیک اسید پگیله متصل نشده، می‌تواند اثر درمانی بهتری روی بیماری سرطان گردن رحم داشته باشد. این نتیجه به دلیل اتصال نانوذرات طلا به سلول‌هایی است که گیرنده استروژن آلفا را در سطح خود بیان می‌کنند. بنابراین در دارورسانی هدفمند به بافت مورد نظر، مؤثرتر عمل می‌کند. این پژوهش نشان داد رشد سلول‌های تحت درمان با RA- PEG-SH-AuNPs بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت انکوباسیون مهار می‌شود. بنابراین درمان سرطان گردن

هدفمند، نانوذرات آهن قابلیت استفاده در تصویربرداری تشخیصی و درمان همزمان را داشتند که در امر پیگیری درمان، تشخیص و درمان کانون‌های متاستاتیک می‌تواند بسیار حائز اهمیت بود. نانوذرات SPIONs در تومور با استفاده از اثر افزایش قدرت نفوذ و نگه‌داری (EPR) تجمع پیدا می‌کنند (۱۹). همچنین در مطالعه یو و همکاران (۲۰۱۲) نشان داده شد که این نانوذرات می‌تواند با استفاده از آپتامرها و نانوذرات مختلف، به صورت هدفمند به بافت توموری مورد نظر رسیده و تجمع یابد (۳۴). از این ویژگی‌ها می‌توان برای تصویربرداری و درمان انواع تومورها از جمله تومورهای سرطان گردن رحم استفاده کرد.

سمیت این نانوذرات در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه ون و همکاران (۲۰۱۰) که اثرات سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن سه ظرفیتی در غلظت‌های گوناگون بر روی سلول‌های HeLa با روش single gel electrophoresis مورد بررسی قرار گرفت، در غلظت‌های پایین نانوذره (۵۰ μg/ml) هیچ آسیب DNA مشاهده نشد (۳۵). جنگ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که در میان نانوذرات اکسید آهن فلزی، Fe₃O₄ کم‌ترین سمیت را بر روی رده سلول‌های پستانداران دارد (۳۶). لی و همکاران (۲۰۱۲) سه نوع نانوذره اکسید آهنی مختلف را در رده سلولی و تومور گزینوگرافت موشی از نظر سمیت و کنتراست شدید مغناطیسی مورد مقایسه قرار دادند. در این مطالعه TCL-SPION کمترین سمیت و کنتراست شدید مغناطیسی بهتری از تومور را به نسبت MION-47 نشان داد (۳۷).

در مطالعه روزلا کورادقینی و همکاران (۲۰۱۳) نانوذرات طلا با اندازه ۱۵ نانومتر برای سلول‌های موش‌های BALB/c، غیرسمی بود و نانوذرات با اندازه ۵ نانومتر سمی بودند. این اختلاف در ایجاد سمیت مربوط به توانایی سلول در بلعیدن نانوذرات با اندازه کوچک‌تر (۵ نانومتر) و در نتیجه تجمع این ذرات در سلول می‌باشد (۲۸). در مطالعه زو ژه لی و همکاران (۲۰۱۳) که با هدف کشف روشی جدید در ژنوتایپینگ ویروس پاپیلومای انسانی انجام شد، از نانوذرات طلا با پوشش

¹ Au/Ag core-shell nanoparticles

² Digital versatile disc

³ Photo multi player tubes

⁴ Anti-epidermal growth factor (EGFR) antibodies

⁵ Cervical precancer

رحم با رتینوئیک اسید متصل شده به انواع نانوذرات، می‌تواند استراتژی خوبی برای درمان این نوع سرطان باشد (۴۰).

نام و همکاران (۲۰۰۹)، نانوذرات هوشمند طلا را برای تجمع در محیط نسبتاً اسیدی سلول طراحی کردند. با توجه به اینکه اندازه این ذرات خیلی کوچک بود (۱۰ نانومتر)، ورود آنها به محیط داخلی سلول‌های سرطانی به سهولت انجام پذیر بود. این نانوذرات بر روی سطح خود هم دارای بار منفی و هم مثبت بودند. حالت الکترواستاتیک بین بارهای سلول موجب تجمع این نانوذرات در فضای داخل سلول شد. پایش ورود نانوذرات به داخل سلول با استفاده از میکروسکوپ دارک فیلد انجام شد و مشاهده شد که این تجمع و اثرات گرمایی - نوری آنها موجب از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌گردد (۴۱).

در مطالعه کیو و همکاران (۲۰۱۲) ترکیبات نانوذرات فتالوسیانین^۱، برای رساندن فوتوسینتسایزرهای آبگریز^۲ به بافت مورد نظر، در روش درمانی فوتودینامیک آماده و سنتز شدند. روش درمانی فوتودینامیک، یکی از روش‌های دارورسانی مؤثر به بافت هدف است که از آن برای درمان سرطان استفاده شد. نانوذرات طلای پایدار شده با فتالوسیانین، دارای اندازه حدود ۴-۲ نانومتر بودند و فتالوسیانین در ابعاد نانو، بر روی سطح نانوذرات وجود داشت. در روشی که می‌توان از آن به عنوان درمان سرطان با استفاده اسب تروجان^۳ یاد کرد، ترکیبات این نانوذره با رده سلولی سرطانی گردن رحم (HeLa)، انکوبه شد و مشاهده گردید که این نانوذرات به طور مؤثری توسط سلول‌ها بلعیده می‌شوند. این امر موجب ایجاد مرگ سلولی به مقدار مورد توجهی شد. اثرگذاری PDT^۴ همراه با نانوذرات، دو برابر بیش تر از زمانی بود که در درمان، از نانوذرات استفاده نشده بود. در انتها، این تحقیقات نشان داد ترکیبات طلا می‌توانند ابزار بسیار مناسبی برای رساندن فوتوسنتز کننده‌های هیدروفوبیک مورد استفاده در درمان فوتودینامیک کشت سلول‌های

سرطانی باشند (۴۲). البته مطالعه مگان سمبرگ و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد نانوذرات نقره بدون پوشش، توانایی القای اثرات سمی بر سلول‌های مختلف انسانی را دارد، اما در مقابل اگر این نانوذرات با لایه‌ای از کربن پوشانده شود، این اثرات سمی مشاهده نخواهد شد (۴۳). در مطالعه زیا اووی زنگ و همکاران (۲۰۱۳) سیستمی دارورسان شامل اسیدکولیک، PLGA و ویتامین ETPGS برای رساندن و کنترل پایداری دوستاکسل^۵ به بافت هدف، به منظور درمان سرطان گردن رحم طراحی شد. اسیدکولیک اصلی‌ترین اسید صفاوی بدن است که از واحدهای استروئیدی و سه گروه هیدروکسیل تشکیل شده است. این ماده می‌تواند موجب سازگاری زیستی بهتر در موادی شود که با آن همراه می‌شوند. کمپلکس سه تایی از این مواد (CA-PLGA-b-TPGS) دارای توانایی بالا در ورود به سلول و همچنین اثرات ضد توموری است، بنابراین این ماده می‌تواند به عنوان ماده مولکولی زیستی جدید در امر دارورسانی و درمان سرطان، با کارایی بالا مورد استفاده قرار گیرد (۴۴). در مطالعه یاندانگ ما و همکاران (۲۰۱۰) که از نانوذرات PCL-PLA-TPGS با هدف شیمی درمانی سرطان گردن رحم استفاده کردند، دوستاکسل را بر روی این نانوذرات لود کردند و جذب سلولی و سمیت آن را در سلول‌های HeLa با فرمولاسیون تجاری تاکسوتر^۶ مورد مقایسه قرار دادند. این نانوذرات به خوبی در داخل سلول‌های HeLa وارد شده و در کاهش تعداد سلول - های توموری بسیار کارا تر عمل کرده بود (۴۵). همچنین در مطالعه کیو و همکاران (۲۰۱۲) برای دارورسانی همزمان از نانوذره زیست تجزیه پذیر جدیدی به نام ((TPGS-b-(PCL-ran-PGA))^۷ استفاده شد تا اثر سینرژیسم آنها بر درمان سرطان گردن رحم بررسی شود. آزمایشات انجام شده با این روش بر روی سلول‌های HeLa موش‌های برهنه نشان داد همراه شدن این داروها با انواع نانوذرات می‌تواند باعث رساندن مؤثر و هم زمان آنها به سلول‌های HeLa شود. در نتیجه این

⁵ Docetaxel

⁶ Taxotere

⁷ d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-b-poly(ϵ -caprolactone-ran-glycolide)

¹ Phthalocyanine

² hydrophobic photosensitizers

³ Trojan house

⁴ photosensitizers for photodynamic therapy

برداری با وضوح بالا قابلیت استفاده مناسبی را در امر تشخیص و تصویربرداری این تومورها در آینده خواهند داشت. این نانوذرات در زمینه درمان نیز با تجمع در محل تومور و ایجاد اثرات گرما-نوری در بافت توموری می‌تواند کاندیدای مناسبی در درمان سرطان گردن رحم باشد.

از پر کاربردترین نانوذرات آلی، نانوذرات PLGA هستند که برای دارورسانی به بافت هدف با توجه به خاصیت زیست سازگاری، زیست تجزیه پذیری و آهسته رهشی داروها مورد توجه قرار می‌گیرد. به طور کلی، با توجه به پیشرفت نانوتکنولوژی در حیطه زیست- پزشکی و ساخت نانوذرات با ویژگی‌های منحصر به فرد، تشخیص و درمان انواع سرطان به ویژه سرطان گردن رحم، وارد حیطه جدیدی شده و امکان تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر، افزایش بازده درمانی بیماران و کاهش هزینه‌های تمام شده درمانی فراهم خواهد شد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت فراهم کردن شرایط نگارش این مقاله تشکر و قدردانی می‌شود.

آزمایش مشاهده شد که حیات سلولی سلول‌های HeLa، در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت ($p < 0.01$). همچنین استفاده از این مکانیسم می‌تواند موجب کاهش رشد تومورها و حتی ریشه‌کنی آن‌ها شود (۴۶).

نتیجه‌گیری

هدف اصلی در رویارویی با سرطان گردن رحم، تشخیص به هنگام و امکان درمان سلول‌های توموری بدون اثرات جانبی سوء بر سایر اندام‌های بدن می‌باشد. در طی دو ده گذشته استفاده از نانوتکنولوژی در درمان سرطان‌ها، خصوصاً سرطان گردن رحم بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به طور کلی، نانوذرات دخیل در تشخیص و درمان سرطان گردن رحم در دو گروه آلی و غیر آلی قرار می‌گیرند که از میان نانوذرات غیر آلی نانوذرات اکسید آهن با اثر سوپراپارامغناطیسی برای تصویربرداری غیر تهاجمی با روش MRI به عنوان یک ماده ایجاد کننده کنتراست، و همچنین درمان همزمان این سرطان با بارگیری نانوذرات با داروهای شیمی درمانی مهم‌ترین کاربرد را در حل مشکل سرطان گردن رحم خواهند داشت. به نظر می‌رسد که نانوذرات طلا و نقره نیز با توجه به رفتار رزونانس پلاسمون سطحی برای ایجاد کنتراست و تصویر

منابع

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10-29.
2. Boyle P, Langman J. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;321(7264):805.
3. Foldvari M. HPV infections: can it be eradicated using nanotechnology? *Nanomedicine* 2012; 8(2):131-5.
4. Meshkat Z. Designing and construction of an expression vector containing the fusion gene of HPV16 E7 immunologic region and HSP70 and evaluation of immune responses in BALB/c vaccinated mice. [PhD Thesis]. Iran. Faculty of Medicine, Tarbiat Modarres University; 2007 (Persian).
5. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(1):1-17.
6. Meshkat Z, Soleimanjahi H, Mahmoudi M, Mirshahabi H, Hassan ZM, Ghaffari SR, et al. Determination of human papillomavirus type 16 genotype and construction of cloning vector pTZ57R encoding HPV16 E7 gene. *Saudi Med J* 2007; 28(10):1511-5.
7. HPV and cancer. National Cancer Institute. Available at: URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>; 2012.
8. Meshkat Z, Hassan ZM, Soleimanjahi H, Mahmoodi H, Mirshahabi H, Langeroudi MF. Detection of human papilloma viruses type 16 and 18 by PCR and RFLP in paraffin-embedded cervical cancer tissue specimens. *Arch Razi Instit* 2006; 61(3):159-87.
9. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes* 2010; 40(1):1-13.
10. Mirshahabi H, Soleimanjahi H, Pourpak Z, Meshkat Z, Hassan ZM. Production of human papilloma virus type 16 e6 oncoprotein as a recombinant protein in eukaryotic cells. *Iran J Cancer Prev* 2012; 5(1):16-20.

11. Cancer Advances in Focus, Cervical Cancer 2010 [Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/cancer-advances-in-focus/cervical>.
12. Kievit FM, Zhang M. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers. *Adv Mater* 2011; 23(36):H217-47.
13. Downs L. Advances in cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3):431-3.
14. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1144-53.
15. Cuenca AG, Jiang H, Hochwald SN, Delano M, Cance WG, Grobmyer SR. Emerging implications of nanotechnology on cancer diagnostics and therapeutics. *Cancer* 2006; 107(3):459-66 .
16. Dizaj SM, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Zarrintan MH, Adibkia K. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. *Materials Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014; 44:278-84.
17. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(5):761-9.
18. Zeng X, Tao W, Mei L, Huang L, Tan C, Feng SS. Cholic acid-functionalized nanoparticles of star-shaped PLGA-vitamin E TPGS copolymer for docetaxel delivery to cervical cancer. *Biomaterials* 2013; 34(25):6058-67.
19. Wang AZ, Bagalkot V, Vasilliou CC, Gu F, Alexis F, Zhang L, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle–aptamer bioconjugates for combined prostate cancer imaging and therapy. *Chem Med Chem* 2008; 3(9):1311-5.
20. Bakhtiary Z, Saei AA, Hajipour MJ, Raoufi M, Vermesh O, Mahmoudi M. Targeted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for early detection of cancer: possibilities and challenges. *Nanomedicine* 2016; 12(2):287-307.
21. Yildiz I, Shukla S, Steinmetz NF. Applications of viral nanoparticles in medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22(6):901-8.
22. Latorre M, Rinaldi C. Applications of magnetic nanoparticles in medicine: magnetic fluid hyperthermia. *P R Health Sci J* 2009; 28(3):227-38.
23. Yigit MV, Moore A, Medarova Z. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *Pharm Res* 2012; 29(5):1180-8.
24. Wahajuddin SA. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplatforms as drug carriers. *Int J Nanomedicine* 2012; 7:3445-71.
25. Mahmoudi M, Sant S, Wang B, Laurent S, Sen T. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(1-2):24-46.
26. Veisoh O, Gunn JW, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62(3):284-304.
27. Gonzalez-Rubio G, Guerrero-Martinez A, Liz-Marzan LM. Reshaping, fragmentation, and assembly of gold nanoparticles assisted by pulse lasers. *Acc Chem Res* 2016; 49(4):678-86.
28. Coradeghini R, Gioria S, Garcia CP, Nativo P, Franchini F, Gilliland D, et al. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts. *Toxicol Lett.* 2013;217
29. Thekkekk N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(9):725-31 .
30. Samberg ME, Oldenburg SJ, Monteiro-Riviere NA. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro. *Environ Health Perspect.* 2010;118(3):407-13.
31. Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers* 2011; 3(3):1377-97.
32. Saengkrit N, Sanitrum P, Woramongkolchai N, Saesoo S, Pimpha N, Chaleawlerl-umpon S, et al. The PEI-introduced CS shell/PMMA core nanoparticle for silencing the expression of E6/E7 oncogenes in human cervical cells. *Carbohydr Polym* 2012; 90(3):1323-9.
33. Castillo JJ, Svendsen WE, Rozlosnik N, Escobar P, Martinez F, Castillo-Leon J. Detection of cancer cells using a peptide nanotube-folic acid modified graphene electrode. *Analyst* 2013; 138(4):1026-31.
34. Yu MK, Park J, Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. *Theranostics* 2012; 2(1):3-44.
35. Wen-wen C, Si-jia H, Chen-xi W, Qiang Z, Chuan-lu H, Juan D, et al., editors. Cytotoxicity Effects of Nano-Fe₃O₄ on HeLa Cells 2010: IEEE.
36. Jeng HA, Swanson J. Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2006; 41(12):2699-711.
37. Li M, Kim HS, Tian L, Yu MK, Jon S, Moon WK. Comparison of two ultrasmall superparamagnetic iron oxides on cytotoxicity and MR imaging of tumors. *Theranostics* 2012; 2(1):76-85.
38. Li XZ, Kim S, Cho W, Lee SY. Optical detection of nanoparticle-enhanced human papillomavirus genotyping microarrays. *Biomed Opt Express* 2013; 4(2):187-92.
39. Thekkekk N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(9):725-31.
40. Ye L, Song Q. Promising potency of retinoic acid-poly(ethylene glycol)-thiol gold nanoparticle conjugates for cervical cancer treatment. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7):10501-7.

41. Nam J, Won N, Jin H, Chung H, Kim S. pH-Induced aggregation of gold nanoparticles for photothermal cancer therapy. *J Am Chem Soc* 2009; 131(38):13639-45.
42. Qiu B, Ji M, Song X, Zhu Y, Wang Z, Zhang X, et al. Co-delivery of docetaxel and endostatin by a biodegradable nanoparticle for the synergistic treatment of cervical cancer. *Nanoscale Res Lett* 2012; 7(1):666.
43. Samberg ME, Oldenburg SJ, Monteiro-Riviere NA. Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro. *Environmental health perspectives*. 2010;118(3):407.
44. Zeng X, Tao W, Mei L, Huang L, Tan C, Feng SS. Cholic acid-functionalized nanoparticles of star-shaped PLGA-vitamin E TPGS copolymer for docetaxel delivery to cervical cancer. *Biomaterials* 2013; 34(25):6058-67.
45. Ma Y, Huang L, Song C, Zeng X, Liu G, Mei L. Nanoparticle formulation of poly (ϵ -caprolactone-co-lactide)-d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate random copolymer for cervical cancer treatment. *Polymer* 2010; 51(25):5952-9.
46. Qiu B, Ji M, Song X, Zhu Y, Wang Z, Zhang X, et al. Co-delivery of docetaxel and endostatin by a biodegradable nanoparticle for the synergistic treatment of cervical cancer. *Nanoscale Res Lett* 2012; 7(1):666.

