مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره پنجم، شماره بیستم - پائیز ۱۳۹۴

Research Article
مقاله تحقیقی

ارزیابی کارایی نانوذرات مغناطیسی آهن لود شده با سیس پلاتین بر روی سرطان پستان در مطالعات درون تنی و برون تنی

ژیلا حسینیان[۱]، رحیمه رسولی[۲] ، امین آذرنوش[۳] ، مهری مرتضوی[۴]، عظیم اکبرزاده خیاوی[۵*]

۱- کارشناسی ارشد،پایلوت بیوتکنولوژی، انیستیتو پاستور ایران، تهران
۲- دکترای نانو پزشکی،گروه نانوپزشکی ،دانشکده بین الملل،دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران، پایلوت بیوتکنولوژی، انیستیتو پاستور ایران، تهران
۳- استادیار ،دانشگاه آزاد اسلامی،دانشکده پزشکی تهران،ایران
۴- استادیار ،پایلوت بیوتکنولوژی، انیستیتو پاستور ایران، تهران
۵- استاد،پایلوت بیوتکنولوژی، انیستیتو پاستور ایران، تهران

چکیده

سابقه و هدف: امروزه استفاده از نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن در حوزه های مختلف پزشکی برای تصویر برداری و انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه نانو ذرات مغناطیسی آهن به همراه داروی شیمی درمانی سیس پلاتین به عنوان سیستم دارو رسانی کارا در ارائه دوز کمتری از عامل شیمی درمانی ، کنترل توزیع دارو در بدن و از بین بردن سلول های سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش ها:در مطالعه حاضر، نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی داروی شیمی درمانی سیس پلاتین سنتز شد. اندازه و مورفولوژی نانو پارتیکل و اثرات سمیت سلولی در شرایط درون تنی و برون تنی بر روی رده سلولی MCF-۷ و مدل حیوانی موش Balb / c مورد ارزیابی قرار گرفت. در شرایط برون تنی اثرسیس پلاتین و نانو ذرات مغناطیس لود شده با سیس پلاتین بر روی رده سلولی MCF-۷ مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه درون تنی بر دوزهای مختلف از نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین و سیس پلاتین روی بافت پیوندی آدنوکارسینوم پستان در موش Balb / c مورد بررسی قرار گرفت، تغییر در سایز تومور با محاسبه حجم تومور مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد که نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین به طور موثری بر بافت توموری پستان انسانی تاثیر می گذارد. نانو ذرات مغناطیسی لود شده با سیس پلاتین در مقایسه با کاربرد سیس پلاتین آزاد اثرات سمیت بالاتری در دوز پایین تری از سیس پلاتین بر روی رده سلولی MCF-۷ نشان داد.

نتیجه گیری:نتایج مطالعه صورت گرفته نشان داد که نانو ذرات مغناطیسی لود شده با سیس پلاتین را می توان به عنوان داروی کاندیدای مناسبی در درمان سرطان پستان با حداقل عوارض جانبی پیشنهاد کرد.

واژه های کلیدی: نانو ذرات، پگیلاسیون، سیس پلاتین، سرطان پستان، MCF-۷

مقدمه:

سرطان پستان یکی از علل عمده مرگ و میر در سراسر جهان است و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا است. براساس آمار سازمان جهانی بهداشت از هر ۸ تا ۱۰ زن، یک نفر دچار سرطان پستان می شود. بر اساس آمار های ایران، از هر ۱۰ تا ۱۵ زن، احتمال ابتلای یک زن به سرطان پستان وجود دارد اما سن بروز سزطان پستان در زنان ایرانی دست کم یک دهه کمتر از زنان کشور های توسعه یافته است (۱۹، ۲۷). سرطان پستان اولین سرطان شایع در زنان ایران است (۲). شیمی درمانی به گزینه ای متداول برای درمان سرطان پستان و افزایش طول عمر بیمار به کار می رود. موفقیت در شیمی درمانی سرطان نیازمند تحویل غلظت کافی از دارو به سلول های تومور بدون ایجاد اثر سمیت برای سلول های سالم بیماراست(۷). سیس پلاتین دارویی است ،که به طور گسترده ای برای درمان سرطان ریه، پستان ، مثانه، تخمدان، دهانه رحم ، پروستات ، بیضه و سرطان گردن و سر استفاده می شود(۸) . یکی از معایب در کاربرد

نویسنده مسئول :
انیستیتو پاستور ایران، تهران
ایمیل : azim.akbarzadeh@yahoo.com
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۱۱/۰۱
تاریخ پذیرش :۱۳۹۴/۲/۲۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

سیس پلاتین ، غیرفعال شدن آن به علت تشکیل کمپلکس پیچیده با پروتئین پلاسما و بافت و ایجاد مقاومت به سیس پلاتین است(۳). یکی از روش امیدبخش برای غلبه این مشکل ، استفاده از نانو ذرات برای حمل دارو به سلول های سرطانی است . نانو ذرات به عنوان ذرات خیلی ریز با سایز بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر تعریف شده است(۵, ۹). سیستم های دارورسانی با نانو ذرات منجر به پایداری دارو ، افزایش زمان ماندگاری در جریان خون، ارائه دوز کمتری از عوامل موثر شیمی درمانی و کنترل توزیع دارو را در داخل بدن فراهم می کند(۲۱، ۲۲) . نانو ذرات مغناطیسی نتایج موفقیت آمیزی درکاربرد تشخیصی و درمانی نشان داده اند(۲۶) مطالعه هایی در زمینه استفاده از نانو ذرات مغناطیسی و القای حرارت برای از بین بردن سلول های سرطان پستان انجام شده است، که نتایج موفقیت آمیزی را نشان داده است.(۱۱، ۱۲،۱۶) . از نانو ذرات مغناطیسی هم چنین برای انتقال دارو های شیمی درمانی به سرطان پستان استفاده شده است(۲۳، ۲۸). پگیله کردن نانو ذرات منجر به افزایش طول عمر نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین در سرم تا یک ساعت می گردد (۲۴،۲۹). در مطالعه حاضر، نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی داروی شیمی درمانی سیس پلاتین سنتز شد.اندازه و مورفولوژی نانو پارتیکل و اثرات سمیت سلولی در شرایط درون تنی و برون تنی بر روی رده سلولی MCF-۷ و مدل حیوانی موش Balb / c مورد ارزیابی قرار گرفت. در شرایط برون تنی اثرسیس پلاتین و نانو ذرات مغناطیس لود شده با سیس پلاتین بر روی رده سلولی MCF-۷ مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه درون تنی بر دوزهای مختلف از نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین و سیس پلاتین روی بافت پیوندی آدنوکارسینوم پستان در موش Balb / c مورد بررسی قرار گرفت، تغییر در سایز تومور با محاسبه حجم تومور مورد بررسی قرار گرفت. هدف ما در این تحقیق مطالعه مقایسه پتانسیل اثرات ضد سرطانی نانو ذرات مغناطیسی آهن لود شده با سیس پلاتین و سیس پلاتین در شرایط درون تنی و برون تنی بود .

مواد و روش ها:

سنتز PEG-COOH/Fe۳O۴ لود شده با سیس پلاتین

در ابتدا نانو ذرات مغناطیسی پگیله با استفاده از روش هم رسوبی از $FeCl_2$ و $FeCl_3$ سنتز و در ادامه پگیله شدند. در ادامه سیس پلاتین (۰/۵میلی گرم / میلی لیتر ، ۱۳۴۰ میکرومولار) با نانو ذره اکسیدآهن پگیله سونیکه شده (غلظت ۰/۲ mg / ml) در نسبت مشابه مخلوط شده و به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق روی هم زن مغناطیسی با قدرت ۶۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد. سپس به مدت ۵ دقیقه اولترا سانتریفوژشده و مایع رویی و محلول سیس پلاتین (۳۴۴۰ میکرولیتر) برای تعیین سیس پلاتین و میزان بارگذاری با استفاده از طیف سنجی جذب اتمی (AAS) مورد استفاده قرار گرفت. کارایی بارگیری توسط معادله زیرمشخص شد:

درصد بارگیری=(مقدار سیس پلاتین در محلول رویی-میزان سیس پلاتین در محلول استوک)/میزان سیس پلاتین محلول استوک××۱۰۰

مشخصه یابی نانوذرات

اندازه (قطر، نانومتر) و مورفولوژی ذرات با استفاده از SEM مورد بررسی قرار گرفت. بار سطحی نیز(پتانسیل زتا، میلی ولت اندازه گیری شد. طیف سنجی FT-IR بر روی نانوذرات مغناطیسی صورت گرفت.

کشت سلولی

سلول ها ی MCF-۷ در محیط کشت RPMI حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاو غیرفعال شده با حرارت ، ۲ میلی مولار گلوتامین، پنی سیلین (۱۰۰ IU / میلی لیتر) و استرپتومایسین (۱۰۰ میلی گرم / میلی لیتر) در انکوباتور (۵٪ CO_2) در ۳۷ درجه سانتی گراد و رطوبت اتمسفر کشت داده شدند.

تاثیر سیس پلاتین و نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین بر روی رده سلولی MCF-۷

لاین سلولی MCF-۷ با غلظت های مختلف سیس پلاتین و نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین (۰،۳، ۶، ۱۲،۵، ۲۵، ۵۰ ،۱۰۰و ۱۲۵میکرو مولار) به مدت ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شد. یک چاهک به عنوان کنترل منفی مورد استفاده قرار گرفت. هر غلظت سیس پلاتین در ۳ چاهک از ۹۶ چاهک پلیت ۹۶ خانه ای حاوی ۱ × 10^4سلول از ردههای سلولی MCF-۷ مورد آزمایش قرار گرفت.

روش سنجش MTT و تعیین IC۵۰

صد میکرو لیتر از محلول MTT (۰/۵ میلی گرم / میلی لیتر در PBS) به هر چاهک پلیت ۹۶ خانه ای اضافه شده و سلول های در انکوباتور مرطوب در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۳ ساعت انکوبه شدند. چگالی نوری (OD) توسط دستگاه ELISA reader و در طول موج ۵۷۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

نانومتر خوانده شد. میزان زنده ماندن و بقای سلول های سرطان پستان در حضورسیس پلاتین و نانو ذرات بارگذاری شده با سیس پلاتین با کمک رابطه زیر محاسبه شد :

سمیت سلولی ٪ = ۱ - (میانگین جذب سلول های در تماس با دارو) / (متوسط جذب کنترل منفی) × ۱۰۰

درصد زنده ماندن = درصد سمیت سلولی – ۱۰۰

مطالعه های درون تنی

توده سرطانی آدنوکارسینومای پستان برای کارآزمایی درون تنی به موش های *Balb / c* پیوند زده شد. بعد از ۲ هفته، شروع به تزریق داخل صفاقی از نانو ذرات لود شده باسیس پلاتین با غلظت (۲ و ۵ میلی گرم / کیلوگرم) به صورت هفته ای یک مرتبه تزریق صورت گرفت و اندازه گیری تومور دو مرتبه در هفته با کولیس انجام شد. در این آزمون از رابطه زیر برای محاسبه حجم تومور استفاده شد.

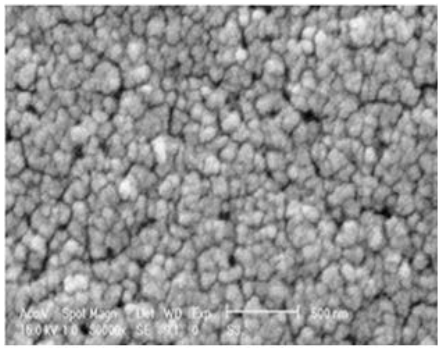
(طول توده توموری ×عرض توده توموری)۱/۲=حجم تومور(۱۴/۲۵)

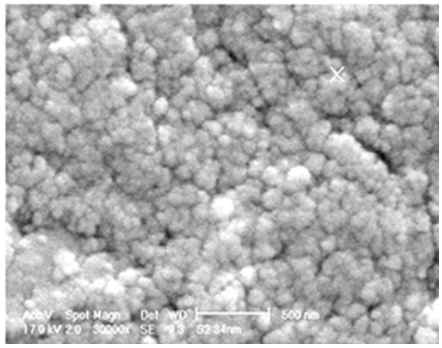
یافته ها:

اندازه و مورفولوژی ذرات

اندازه نانوذرات مغناطیس لود شده با سیس پلاتین SEM اندازه گیری شد.در نتایج SEM مشاهده شده که ذرات در مایع به شکل کروی هستند (شکل ۱).

(ب) (الف)

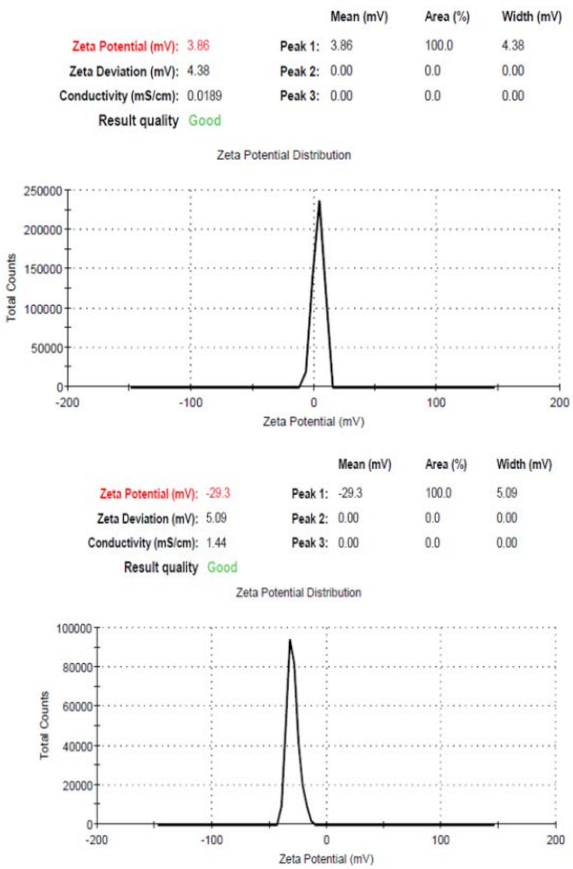




شکل ۱. میکروسکوپ الکترونی (SEM) تصاویر (الف) نانوذرات مغناطیسی (۲۶ نانومتر) و (ب)نانوذرات مغناطیسی لود شده با سیس پلاتین (۴۸ نانومتر).

بررسی پایداری نانوذرات مغناطیسی

نانو ذرات Fe_3O_4 به علت سطح ویژه بالا به آسانی اگریگیت می شوند. انتظار می رود که پایداری نانو ذرات Fe_3O_4 پس از پوشش با COOH-PEG بهبود یابد. نتایج پتانسیل زتا نشان می دهد که بار خالص سطح در نانو ذرات Fe_3O_4 مثبت بوده (۳/۸۶ولت) اما پتانسیل زتای ۲۹/۳- میلی ولت به دلیل بار منفی گروه های کربوکسیل از PEG می باشد. (شکل ۲).



شکل ۲. (الف)پتانسیل زتا نانو ذرات Fe۳O۴ (ب)نانوذرات Fe۳O۴ پگیله

کارایی بارگذاری داروی سیس پلاتین

میزان بار گذاری سیس پلاتین در نانو ذرات توسط طیف سنجی جذب اتمی سنجش شد. محلول کلروپلاتینیک اسید (H_2PtCl_6، سیگما) به عنوان استاندارد به کار رفت.کارایی

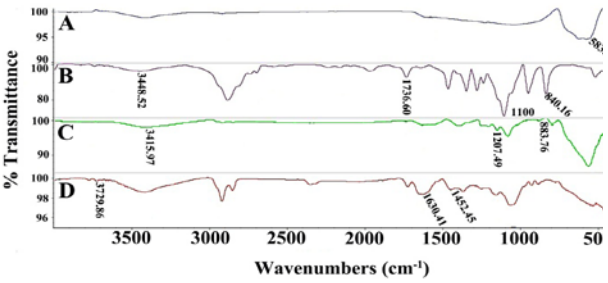
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

بارگذاری به طور متوسط ٪ ۱۴/۳۱۱بود.

طیف FT-IR

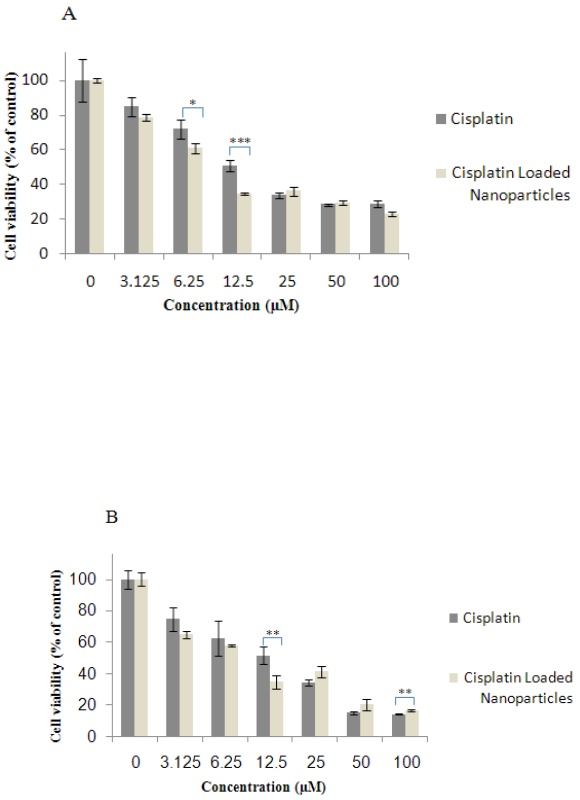
طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه نانو ذرات Fe_3O_4 ، PEG با گروه COOH- ، نانو ذرات مغناطیسی پگیله، نانو ذرات مغناطیسی پگیله لود شده با سیس پلاتین در شکل ۳ نشان داده شده است. پیک خاص نانو ذرات Fe_3O_4 در cm^{-1} ۵۸۳ (شکل ۳، پلات A) نشان داده شده است. پیک جذبی در cm^{-1} ۱۱۱۰، ۸۴۰، ۳۴۴۸ مربوط به باند C-O-C، CH_2CH_2O، C = O ، OH در COOH-PEG، است (شکل ۳ ، پلات ب). پیک جذبی در cm^{-1} ۱۶۳۰، ۳۷۲۹، ۱۴۵۲ به ترتیب مربوط C = O، NH، C = C نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین است (شکل ۳ ، پلات د)، این پیک ها نشان دهنده باند آمیدی بین گروه کربوکسیل نانو ذرات و گروه آمین سیس پلاتین است.



شکل ۳.طیف FT-IR (A) نانو ذرات Fe3O4 ، COOH-PEG (B)، COOH-PEG (C) / نانو ذرات Fe_3O_4 ، COOH-PEG (D) / نانو ذرات Fe3O4 لود شده با سیس پلاتین می باشد.

بررسی سمیت سلولی سیس پلاتین و نانوذرات Fe_3O_4 لود شده باسیس پلاتین در شرایط درون تنی و محاسبه IC_{50}.

اثر سیس پلاتین و نانو ذرات Fe_3O_4 لود شده باسیس پلاتین با غلظت های مشخص شده بر روی رده سلولی MCF-۷ شکل ۴ (الف) و (ب) پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت را نشان می دهد. IC_{50} نانو ذرات Fe_3O_4 لود شده باسیس پلاتین به طور قابل توجهی کمتر از سیس پلاتین بود. IC_{50} سیس پلاتین و نانو ذرات Fe_3O_4 لود شده باسیس پلاتین به ترتیب۶۹۴/ ۴۳و ۲۴/۷۲۱ بود.



شکل ۴.میزان بقای لاین سلول MCF-۷با استفاده از روش MTT را نشان می دهد. میزان بقای سلول های در حضور غلظت های مختلف سیس پلاتین (۰، ۳/۱۲۵، ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومتر) برای ۴۸ ساعت (الف) و ۷۲ ساعت(ب) است. نتایج درصد زنده ماندن نسبت به شاهد نشان داده شده است و به صورت میانگین ± انحراف معیار (* P <۰/۰۵؛ ** P <۰/۰۱؛ *** P <۰/۰۰۱ آزمون t).

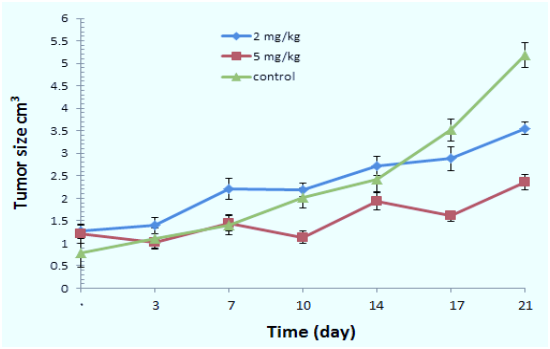
بررسی اثرات در مطالعات درون تنی

تزریق دارو دو مرتبه در هفته انجام شده و اندازه تومورها با توجه به معادله محاسبه شد. مقادیر محاسبه شده برای هر گروه به به عنوان متوسط حجم تومورها در نظر گرفته شد. حداکثر کاهش حجم تومور در گروه نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین در غلظت ۵ میلی گرم / میلی لیتر به ازای وزن بدن (P <۰/۰۵) به طور معنی داری مشاهده شد، اما هیچ کاهشی حجم تومور درغلظت ۲ میلی گرم / میلی لیتر به ازای وزن بدن مشاهده نشد (شکل ۵).

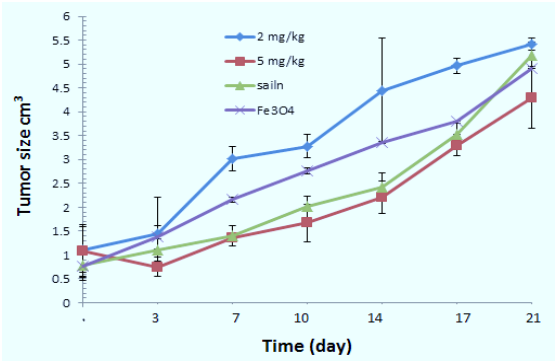
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

(الف)



(ب)



شکل ۵ . اندازه تومور از موش های درمان شده با دو دوز مختلف (الف) سیس پلاتین (ب) نانو ذرات لود شده باسیس پلاتین در مدت ۲۱ روز درمان .

بحث:

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در دنیا است. شیمی درمانی نقش مهمی در درمان سرطان دارد. علی رغم افزایش تعداد داروهای شیمی درمانی، دستیابی به داروی شیمی درمانی با حداقل عوارض جانبی در درمان سرطان هنوز به عنوان یک چالش مهم مطرح است. سیس پلاتین به عنوان یک داروی شیمی درمانی در درمان خیلی از سرطان ها استفاده می شود(۱, ۱۰, ۱۸, ۲۰, ۲۴). مشکلاتی ازقبیل ناپایداری شیمیایی ،نفوذ پذیری پایین به داخل سلول و سمیت بالا در کاربرد این قبیل داروهای شیمی درمانی وجود دارد. مطالعه ها نشان داده که استفاده از نانو پارتیکل ها منجر به بهبود ضریب درمانی ، افزایش نیمه عمر دارو در جریان خون، کنترل رهایش دارو ، کاهش دوز و در نتیجه کاهش عوارض جانبی و سمیت دارو می گردد.

در این مطالعه از نانو ذرات مغناطیسی آهن به عنوان سیستم حامل برای داروی شیمی درمانی سیس پلاتین استفاده شد. مزیت استفاده از استفاده سیستم های دارو رسانی هدفمند مغناطیسی حداقل رساندن جذب توسط سیستم رتیکولواندوتلیال است(۶, ۱۳). برخی از محققان نتایج موفقیت آمیزی درمطالعات برون تنی بر روی حیوانات آزمایشگاهی با استفاده از حامل مغناطیسی حاوی داروی ضد سرطان تحت میدان های مغناطیسی را گزارش کرده اند(۴). یافته های مطالعات قبلی نشان می دهد که نانوذرات مغناطیسی آهن می تواند منجر به افزایش غلظت سیس پلاتین در سلول SKOV۳ شده و منجر به بهبود تجمع موثر از عوامل ضد سرطان در سلول های سرطانی مقاوم گردد(۱۵). در مطالعه ای دیگر، نانوذرات اکسید آهن -طلا با موفقیت سلول های سرطانی را هدف قرار داده ومنجر به رهایش سیس پلاتین به سلول های بدخیم توموری و منجر به کشتن ۸۰ درصد سلول های سرطانی شده است (۱۷).

در این مطالعه نانوذرات مغناطیسی آهن لود شده با سیس پلاتین سنتز شد.نتایج مشخصه یابی های فیزیکوشیمیایی از قبیل اندازه گیری سایز، بار، مورفولوژی سطحی و طیف سنجی FT-IR دلالت بر صحت سنتز نانوپارتیکل لود شده با سیس پلاتین داشت.

مطالعات درون تنی و برون تنی جهت بررسی کارایی نانوپرتیکل به عنوان حامل داروی شیمی درمانی انجام شد . بر اساس مطالعات برون تنی اثر سیتوتوکسیک نانوذرات لود شده با سیس پلاتین و سیس پلاتین رفتار وابسته به زمان و دوز را داشته است. علاوه بر این، مطالعات حاکی از افزایش سمیت برون تنی نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین در مقایسه با دارو آزاد در رده سلولی MCF -۷ بود. فعالیت های ضد تومور در شرایط in vitro با استفاده از تست MTT تعیین شد. $IC_{۵۰}$ نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین به طور قابل توجهی از ۴۳/۶۹۴میکرولیتر به ۲۴/۷۲۱میکرولیتر کاهش یافته بود ، این نتایج امکان کاربرد دوز کمتری از نانوپارتیکل لود شده با سیس پلاتین را در مقایسه با داروی آزاد در مهار تومور را نشان می دهد. هم چنین مطالعات درون تنی در موش های *Balb / c* کاهش قابل توجه در رشد تومور و افزایش بقا در گروه درمان با نانو ذرات لود شده با سیس پلاتین نشان داد.

نتیجه گیری:

امروزه استفاده از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن در حوزه های مختلف پزشکی برای تصویربرداری و انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه نانوذرات مغناطیسی آهن به همراه داروی شیمی درمانی سیس پلاتین به عنوان سیستم دارورسانی کارا در ارائه دوزکمتری از عامل شیمی درمانی ، کنترل توزیع دارو در بدن و از بین بردن سلول های سرطان پستان مورد

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

مطالعه قرار گرفته است.بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه به نظر می رسد نانوپارتیکل مغناطیسی لود شده با سیس پلاتین می تواند به عنوان حامل دارویی مناسب برای داروی شیمی درمانی سیس پلاتین و کاربرد آن در سرطان پستان با حداقل عوارض جانبی پیشنهاد شود.

سپاسگزاری

تمامی مراحل آزمایشگاهی در این پژوهش در بخش پایلوت نانوبیوتکنولوژی انیستیتو پاستور انجام شده است. بدینویسیله از تمامی کارکنان این بخش کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

منابع

1. Abu Zaid MI, Sesso HD, Fung C, Feldman DR, Hamilton RJ, et al. Chronic health conditions (CHCs) following cisplatin-based chemotherapy (CHEM): A multi-institutional study of 680 testicular cancer survivors (TCS). *Proc. ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2015, 33:9519:
2. Alireza S, Mehdi N, Ali M, Alireza M, Reza M, Parkin D. 2005. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 6:359
3. Burger KN, Staffhorst RW, de Vijlder HC, Velinova MJ, Bomans PH, et al. 2002. Nanocapsules: lipid-coated aggregates of cisplatin with high cytotoxicity. *Nature medicine* 8:81-4
4. Chertok B, Moffat BA, David AE, Yu F, Bergemann C, et al. 2008. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials* 29:487-96
5. Cho K, Wang X, Nie S, Shin DM. 2008. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research* 14:1310-6
6. Chomoucka J, Drbohlavova J, Huska D, Adam V, Kizek R, Hubalek J. 2010. Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering. *Pharmacological Research* 62:144-9
7. Decatris M, Sundar S, O'Byrne KJ. 2004. Platinum-based chemotherapy in metastatic breast cancer: current status. *Cancer treatment reviews* 30:53-81
8. Galea AM, Murray V. 2008. The anti-tumour agent, cisplatin, and its clinically ineffective isomer, transplatin, produce unique gene expression profiles in human cells. *Cancer informatics* 6:315
9. Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, Heifets L. 2005. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 172:1487-90
10. HAINSWORTH JD, GROSH WW, BURNETT LS, JONES HW, WOLFF SN, GRECO FA. 1988. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Annals of internal medicine* 108:165-70
11. Hilger I, Hergt R, Kaiser W. Use of magnetic nanoparticle heating in the treatment of breast cancer. *Proc. IEE Proceedings-Nanobiotechnology*, 2005, 152:33-9: IET
12. Hilger I, Hergt R, Kaiser WA. 2005. Towards breast cancer treatment by magnetic heating. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293:314-9
13. Huang C, Neoh KG, Xu L, Kang ET, Chiong E. 2012. Polymeric nanoparticles with encapsulated superparamagnetic iron oxide and conjugated cisplatin for potential bladder cancer therapy. *Biomacromolecules* 13:2513-20
14. Jensen MM, Jørgensen JT, Binderup T, Kjær A. 2008. Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by 18F-FDG-microPET or external caliper. *BMC medical imaging* 8:16
15. Jiang Z, Chen B-A, Xia G-H, Wu Q, Zhang Y, et al. 2009. The reversal effect of magnetic Fe3O4 nanoparticles loaded with cisplatin on SKOV3/DDP ovarian carcinoma cells. *International*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]

journal of nanomedicine 4:107

16. Kikumori T, Kobayashi T, Sawaki M, Imai T. 2009. Anti-cancer effect of hyperthermia on breast cancer by magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes. *Breast cancer research and treatment* 113:435-41
17. Lee Y, Garcia MA, Frey Huls NA, Sun S. 2010. Synthetic tuning of the catalytic properties of Au□Fe3O4 nanoparticles. *Angewandte Chemie* 122:1293-6
18. Lordick F, Kang Y-K, Chung H-C, Salman P, Oh SC, et al. 2013. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *The lancet oncology* 14:490-9
19. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. 2013. *Clinically oriented anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins
20. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, et al. 2012. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 13:247-55
21. Praetorius NP, Mandal TK. 2007. Engineered nanoparticles in cancer therapy. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 1:37-51
22. Sheng W-Y, Huang L. 2011. Cancer immunotherapy and nanomedicine. *Pharmaceutical research* 28:200-14
23. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, et al. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 344:783-92
24. Staffhorst RW, van der Born K, Erkelens CA, Hamelers IH, Peters GJ, et al. 2008. Antitumor activity and biodistribution of cisplatin nanocapsules in nude mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. *Anti-cancer drugs* 19:721-7
25. Tomayko MM, Reynolds CP. 1989. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 24:148-54
26. Veiseh O, Gunn JW, Zhang M. 2010. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced drug delivery reviews* 62:284-304
27. Wiechmann L, Kuerer HM. 2008. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer* 112:2130-42
28. Xu C, Wang B, Sun S. 2009. Dumbbell-like Au− Fe3O4 nanoparticles for target-specific platin delivery. *Journal of the American Chemical Society* 131:4216-7
29. Yang J, Lee H, Hyung W, Park S-B, Haam S. 2006. Magnetic PECA nanoparticles as drug carriers for targeted delivery: Synthesis and release characteristics. *Journal of microencapsulation* 23:203-12

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.3.7]