

مقاله مروری

خواص زیستی، درمانی و کاربردهای تشخیصی ساماریوم و نانوذرات ساماریوم

زهرا قدرتی (M.Sc)، عادلہ دیوسالار* (Ph.D)

گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۴/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۶

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۶ ۳۴۵۱۳۰۰۸ divsalar@khu.ac.ir

چکیده

لانتانیدها شامل عنا صری هستند که معمولاً به عنوان عنا صر کمیاب خاکی شناخته می شوند. فلز ساماریوم یکی از مهم ترین اعضای این خانواده می باشد که نقش بسیار مهمی را در تشخیص و درمان بیماری های مختلف به ویژه سرطان ایفا می نماید. بسیاری از کمپلکس های لانتانیدی به ویژه ساماریوم اثرات ضد سرطانی بر سلول های توموری نشان داده اند. هم چنین ساماریوم به دلیل دارا بودن خواص پارامغناطیسی، برای تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic resonance imaging, MRI) در پزشکی استفاده می شود. ترکیبات حاوی ساماریوم در رادیوتراپی متاستازهای استخوانی استئوبلاستیک، عامل تسکین دهنده دردهای استخوانی ناشی از سرطان، عامل درمانی موثر در سرطان مغز استخوان، انتقال دارو در بیماران مبتلا به کولیت های زخم شونده و بیماری کرون، به عنوان ردیاب در سیستم انتقال دارو در کولون، به عنوان عامل درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، پستان و رادیوتراپی سرطان بدخیم کبد، و بسیاری از کاربردهای درمانی و تشخیصی دیگر استفاده می شوند. هم چنین خواص ضد میکروبی (ضدباکتریایی و قارچی) نانوذرات ساماریوم گزارش شده است. لذا در این مقاله مروری، خواص زیستی و کاربردهای پزشکی و تشخیصی ساماریوم و نانوذرات ساماریوم بررسی خواهد شد. به طور کلی، با توجه به کاربردها و خواص ویژه نانوذرات ساماریوم، امید آن است تا در آینده ای نزدیک به عنوان دارو و یا سامانه ای نوین جهت طراحی هدفمند داروها و یا تشخیص سریع برخی بیماری های صعب العلاج گردد.

واژه های کلیدی: لانتانیدها، ساماریوم، نانوذرات ساماریوم، سرطان، سیستم انتقال دارو

مقدمه

خصوصیات بیولوژیکی لانتانیدها، عمدتاً به دلیل شباهت آن ها به کلسیم، مبنای بسیاری از تحقیقات برای کاربردهای درمانی بالقوه آن ها از اوایل قرن بیستم بوده است. لانتانیدها (به اختصار Ln) گروهی از عناصر واسطه داخلی می باشند که شامل Lanthanum با عدد اتمی $Z=57$ تا Lutetium با عدد اتمی $Z=71$ هستند. اگر چه به دلیل خاصیت طبیعی اکسیدکنندگی فلزات، به عنوان عناصر کمیاب خاکی نیز در نظر گرفته می شوند، اما آن ها به طور ویژه نادر نیستند. به دلیل مشابه بودن شعاع یونی آن ها به یون کلسیم اما با یک بار الکتریکی بالاتر، برای مثال یون Ln^{3+} ، تمایل بسیار بالایی به جایگاه های کلسیم در مولکول های بیولوژیکی دارند. از این رو می توانند به عنوان مهارکننده کلسیم یا به عنوان پروب عمل کنند. یکی از اولین کاربردهای درمانی لانتانیدها، استفاده از اگزالات سریم به عنوان یک داروی ضد تهوع بوده است. کمپلکس های لانتانیدی به عنوان فاکتورهای استفاده شونده در تصویربرداری پزشکی که معمولاً در تصویربرداری MRI

تومورها به کار گرفته می شوند و نیز داروهای ضد سرطانی، نقش مهمی در درمان سرطان پیدا کرده اند. هم چنین برهمکنش لانتانیدها با پروتئین ها جهت بررسی عوارض جانبی بر ساختار و عملکرد آن ها نیز گزارش شده است [۱-۵]. یکی از مهم ترین عناصر نماینده از خانواده لانتانیدها ساماریوم (Sm) است. ساماریوم یک عنصر شیمیایی با نماد Sm و عدد اتمی ۶۲ می باشد. یک فلز نقره ای رنگ با سختی اندک است که به آرامی در هوا اکسید می شود. به عنوان یک عضو از خانواده لانتانیدها، ساماریوم معمولاً حالت اکسیداسیون 3^{+} را شامل می شوند. هم چنین ترکیبات ساماریوم (II) مانند ساماریوم مونواکسید، ساماریوم سولفید، ساماریوم سلتوئید و هم چنین ساماریوم (II) دیده شناخته شده است. ترکیب آخر یک عامل کاهش دهنده رایج در سنتز ترکیبات شیمیایی است. یون های Sm^{3+} یکی از جالب ترین یون هایی است که به دلیل استفاده از آن ها در ذخیره سازی نوری با تراکم بالا، خواص نوری بسیار عالی و خواص ضد باکتریایی، در تحقیقات مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرند [۶]. ساماریوم در

تسکین‌دهنده درد، در بیماران مبتلا به سرطان استخوان به کار می‌رود. ساماریوم در بدن به شیوه‌ای مشابه کلسیم، به طور انتخابی به استخوان متصل شده و از این طریق اثرات درمانی خواهد داشت [۸-۱۱]. ایزوتوپ ^{149}Sm یک جذب‌کننده قوی نوترون است به همین دلیل به میله‌های کنترل راکتور هسته‌ای افزوده می‌شود. از کاربردهای دیگر ساماریوم می‌توان به کاتالیز واکنش‌های شیمیایی و لیزر اشعه ایکس اشاره کرد [۱]. ساماریوم دارای دو ساختار کریستالی متفاوت می‌باشد، ساختار rhombohedral، که این ساختار در سطوح انرژی پایین تشکیل می‌شود و یک ساختار مکعبی زمانی که ماده در دماهای بالا (بالا تر از ۹۱۷ درجه سانتی‌گراد) قرار می‌گیرد، به دست می‌آید. با این حال در یک مقیاس نانو انرژی سطحی در تشکیل ذرات فلزی کنترل می‌شود و به منظور پایداری بیشتر آن‌ها و همچنین تمایل آن‌ها به تشکیل اشکال کروی، کونفورماسیون خوشه‌ای مکعبی شکل مورد استفاده قرار می‌گیرد. وجود چنین خواصی در ساماریوم، اجازه می‌دهد تا اتم‌های ساماریوم طی یک فرآیند مجتمع شدن، کونفورماسیون خوشه‌ای یا کروی با انرژی پایین به خود بگیرند و برای سنتز نانوذرات ساماریوم استفاده شوند. از نانوذرات اکسید ساماریوم پایدار در سلول‌های خورشیدی، عینک‌های جاذب مادون قرمز، همچنین به عنوان کاتالیزور و مواد نیمه‌رسانا استفاده می‌شود [۱۲]. علاوه بر اثرات درمانی ساماریوم، خواص ضد باکتریایی و ضد قارچی نیز از آن گزارش شده است که به تفصیل در مورد خواص ساماریوم و نانوذرات آن در تشخیص و درمان اشاره خواهد شد. با توجه به پیشرفت علم نانو تکنولوژی در زمینه تشخیص و درمان بیماری‌ها و همچنین کاربرد عناصر واسطه داخلی در این زمینه، هدف از نگارش مقاله مذکور آشنایی با عنصر ساماریوم و نانوذرات حاصل از آن در جهت استفاده از آن‌ها برای تولید داروهای جدید در مبحث تشخیص و درمان بیماری‌هاست.

خواص زیست محیطی

بسیاری از کاربردهای بالقوه کمپلکس‌های فلزی الحاق شده با یون‌های لانتانیدی مانند یون‌های سه ظرفیتی ساماریوم، مانند پروپ‌های بیو شیمیایی، کاربردهای درمانی و پزشکی بر اساس ویژگی‌های الکترونیکی، نوری و شیمیایی ناشی از الکترون‌های لایه الکترونی ۴f ناشی می‌شود [۱۳]. در سراسر دنیا پساب‌هایی که حاوی آلاینده‌های رنگی هستند، مشکل جدی به شمار می‌آیند. مواد رنگ‌زای آلی در پساب‌های صنعتی با کاهش نفوذ نور، بر فعالیت فتو سنتزی گیاهان آبی تاثیر دارند. همچنین به علت وجود ترکیبات آروماتیکی، نمک‌ها و کلرایدها برای زندگی آبزیان سمی هستند و موجب

سال ۱۸۷۹ توسط شیمیدان فرانسوی Paul-Emile Lecoq de Boisbaudran کشف شد و به نام ماده معدنی سامارسکیت (samarskite) که از آن جدا شده بود نام‌گذاری شد. اگرچه این عنصر به عنوان یک فلز خاکی کمیاب طبقه‌بندی شده است، اما ساماریوم جزء ۴۰ عنصر فراوان پوسته زمین می‌باشد حتی از فلزاتی مانند قلع رایج‌تر می‌باشد. ساماریوم با غلظتی تا ۲/۸٪ در چندین ماده معدنی از جمله سریت، گادولونیت، سامارسکیت، مونازیت و باستانسیت وجود دارد که دو مورد آخر شایع‌ترین منابع تجاری این عنصر محسوب می‌شوند. این مواد معدنی بیشتر در چین، ایالات متحده، برزیل، هند، سریلانکا و استرالیا یافت می‌شود. کشور چین تاکنون از پیشگامان تولید و معدن ساماریوم در جهان می‌باشد. ساماریوم با دمای جوش ۱۷۹۴ درجه سانتی‌گراد، سومین لانتانید فرار پس از یتربیم (Ytterbium) و یورویوم (Europium) است. ساماریوم تازه دارای درخششی نقره‌ای است که در هوا به آرامی در دمای اتاق اکسید شده و در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد به طور خود به خود مشتعل می‌شود. ساماریوم کاملاً الکتروپوزیتیو است و به آرامی با آب سرد و به سرعت با آب گرم به شکل هیدروکسید ساماریوم تبدیل می‌شود. بیست و یک ایزوتوپ از ساماریوم وجود دارد. ساماریوم طبیعی از پنج ایزوتوپ پایدار ^{144}Sm ، ^{149}Sm ، ^{150}Sm ، ^{152}Sm و ^{154}Sm تشکیل شده است و دارای دو رادیوایزوتوپ با نیمه عمر بسیار طولانی (^{147}Sm با نیمه عمر 1.06×10^{11} سال و ^{148}Sm با نیمه عمر 7×10^{15} سال) می‌باشد. ^{146}Sm نیز دارای نیمه عمری نسبتاً طولانی می‌باشد. رادیوایزوتوپ‌های دیگر ساماریوم با نیمه عمر بالا شامل ^{151}Sm با نیمه عمر ۸۸/۸ سال، ^{145}Sm با نیمه عمر ۳۴۰ روز می‌باشد. ساماریوم دارای رادیوایزوتوپ‌های دیگری نیز می‌باشد که اکثر آن‌ها نیمه عمری کم‌تر از ۴۸ ثانیه دارند. همچنین این عنصر دارای ۱۲ ایزومر شناخته شده است. کاربرد اصلی ساماریوم در آهن‌بای‌های ساماریوم-کبالت است. ترکیبات ساماریوم می‌توانند به طور قابل توجهی دماهایی بالاتر از ۷۰۰ درجه سانتی‌گراد را بدون از دست دادن خواص مغناطیسی خود تحمل کنند [۱]. ساماریوم (III) شباهت زیستی مشخصی از لحاظ شعاع یونی، به کلسیم دارد. این ویژگی کلیدی می‌تواند یک پیشرفت جدید و نویدبخش در زمینه درمان سرطان‌های استخوانی باشد [۷]. ^{153}Sm یک ایزوتوپ رادیواکتیو ساماریوم است که دارای نیمه عمری معادل ۴۶/۳ ساعت می‌باشد. این ایزوتوپ یک ترکیب فعال دارویی از ساماریوم می‌باشد که سلول‌های سرطانی را در درمان سرطان ریه، سرطان پروستات، سرطان پستان و سرطان استخوان از بین می‌برد. همچنین به عنوان یک عامل

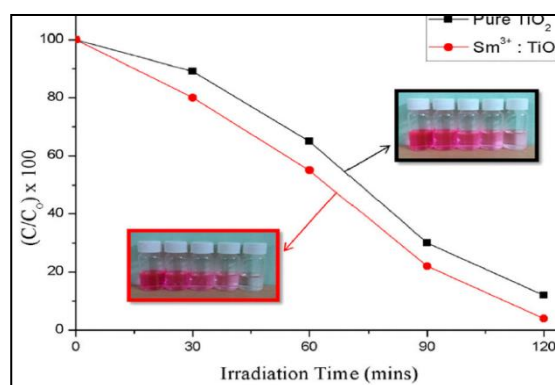
به دست آمده افزایش فعالیت‌های فتوکاتالیستی این نانوذرات را در حضور یون‌های ساماریوم نشان داده است [۱۵]. شکل (۱).

خواص ضد میکروبی

مواد ضد باکتریایی اهمیت بسیاری در صنایع مختلف از قبیل ضد عفونی کردن آب، صنایع بسته بندی، تولید پارچه، داروسازی، پزشکی، صنایع غذایی و غیره دارند. به طور گسترده یون‌های نقره، روی و مس شناخته شده ترین یون‌هایی هستند که به عنوان عوامل ضد باکتریایی غیر آلی استفاده می‌شوند. فعالیت ضد میکروبی این فلزات از طریق جذب آن‌ها به و سیله میکروارگانیسم‌ها انجام می‌شود. اخیراً مطالعاتی بر روی آماده سازی و خواص ضد میکروبی مواد ضد باکتریایی که حاوی عناصر کمیاب خاکی می‌باشند انجام گرفته است. طبق مطالعات انجام شده، خواص ضد باکتریایی یون‌های غیر آلی با افزودن فلزات کمیاب خاکی افزایش می‌یابد. در همین راستا آماده سازی ترکیب بلاک کربنی سفید ضد باکتریایی حاوی روی-ساماریوم (Zn-Sm antibacterial white carbon black) علیه باکتری اشریشیاکلا (Escherichia coli) و بررسی خواص ضد باکتریایی آن نشان داده است که خواص ضد باکتریایی این ترکیب بسیار زیاد است، به طوری که میزان خصوصیت کشندگی باکتری این ترکیب می‌تواند به ۹۲/۹۷٪ برسد. بلاک‌های کربن سفید به عنوان یک حامل، یون روی به عنوان یک فلز آنتی باکتریال و یون‌های ساماریوم به عنوان عامل افزایشده خاصیت ضد باکتریایی، در آماده سازی این ماده ضد باکتریایی استفاده گردیده است. این افزایش عملکرد بالا علیه باکتری ای کلا می‌تواند به علت آزاد سازی بسیار زیاد رادیکال‌های اکسیژن آزاد، توسط ترکیب Zn-Sm antibacterial white carbon black باشد که به طور موثر موجب کشتن باکتری‌ها خواهد شد. شکل (۲). در نتیجه ترکیب فوق می‌تواند به عنوان یک عامل ضد باکتریایی بسیار قوی در زمینه‌های مختلف علمی مورد استفاده قرار گیرد [۱۶].

کادمیوم اکساید (CdO) یک ماده نیمه رساناست که هم‌چنین به عنوان یک اکسید هادی شفاف Transparent conducting oxides (TCO) نیز شناخته شده است. این ماده یک ترکیب بسیار مناسب برای کاربردهای اپتوالکترونیک (Optoelectronic) از قبیل سلول‌های خورشیدی، ترانزیستورهای عکس برداری (Photo transistors)، فتودیودها، الکترودهای شفاف و سنسورهای گازی می‌باشد. خصوصیات فیزیکی TCO می‌تواند از طریق الحاق یون‌های فلزی مانند آلومینیوم، روی، مگنزیوم و یون‌های دیگر کنترل شود. تحقیقات اخیر بر روی الحاق عناصر کمیاب خاکی

مرگ و میر آن‌ها می‌شوند. از این رو به منظور حفظ سلامت انسان و محیط زیست، بهره‌گیری از روش‌های موثر برای حذف رنگ از پساب‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. رنگ رودامین بی (Rhodamine B) که در صنایع نساجی، چرم، داروسازی و آرایشی به کار می‌رود، دارای اثرات سرطان‌زایی و سمیت شدید است. از بین بردن آلودگی‌های آلی رنگی در تصفیه پساب‌ها بسیار مهم می‌باشد، زیرا ماهیت آلاینده‌ها موجب عدم تخریب آن‌ها خواهد شد. امروزه تخریب فتوکاتالیستی (Photocatalytic degradation) که زیر شاخه‌ای از فرآیندهای اکسیداسیون پیشرفته است، توسط پرتو فرابنفش در حضور نیمه هادی‌هایی مانند دی‌اکسید تیتانیوم برای حذف آلاینده‌های آلی به دلیل کارایی بالا، قابلیت بازیافت کاتالیست و عدم تولید آلودگی‌های جانبی نسبت به سایر روش‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۴].



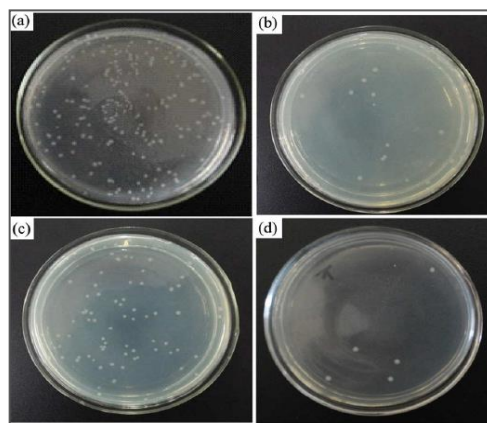
شکل ۱. تخریب فوتوکاتالیستی رودامین B در حضور نانوذرات TiO₂ (اکسید تیتانیوم) خالص و الحاق شده با ساماریوم [۱۴]

اکسیدهای فلزی مانند تیتانیوم اکسید و سایر اکسیدهای فلزی به عنوان فوتوکاتالیست، می‌تواند روش موثری در از بین بردن و تخریب رنگ‌های آلی ارگانیک باشد [۱۳]. مطالعات نشان داده است، الحاق ساماریوم به نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید، اثر تقویت‌کنندگی بر فعالیت فتوشیمیایی و تجزیه فتوکاتالیستی رنگ رودامین بی خواهد داشت [۱۴]. در فرآیندهای فتوشیمیایی کاتالیستی، مواد آلی در حضور فتوکاتالیست‌هایی مانند تیتانیوم دی‌اکسید و یک منبع نور با انرژی تخریب می‌شوند. افزودن یون ساماریوم منجر به بهبود فعالیت فتوکاتالیستی نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید خواهد شد. الحاق ساماریوم موجب کاهش اندازه قطر نانوذرات شده که منجر به افزایش مساحت سطحی نانوذرات می‌شود که خود می‌تواند موجب افزایش فعالیت فتوکاتالیستی نانوذرات شود [۱۳]. هم‌چنین مطالعات مشابهی بر روی نانوذرات اکسید روی-نقره الحاق شده با ساماریوم انجام گرفته است که نتایج

H_2O_2 را می‌توان این‌گونه بیان کرد: هنگامی که نانوپودرهای کادمیم اکساید، نوری با انرژی فوتون بالاتر ساطع می‌کنند، موجب انتقال الکترون‌ها از حالت پایه به باندهای برانگیخته در ماده محصول می‌شوند، در نتیجه مکان‌هایی در باندهای پایه ایجاد می‌شود که می‌توانند با گروه‌های هیدروکسیل واکنش دهند و مولکول‌های آب را جذب نمایند تا رادیکال‌های هیدروکسیل ایجاد نمایند. الکترون‌های باند برانگیخته نیز می‌توانند در حضور O_2 تولید آنیون‌های سوپر اکسید نمایند که به نوبه خود می‌توانند با یون‌های هیدروژن برای ایجاد رادیکال‌های هیدروکسیل واکنش دهند. این ترکیبات عموماً دارای بار منفی بوده و توانایی نفوذ به غشای سلولی را ندارند اما می‌توانند باعث آسیب کشنده به سطوح بیرونی باکتری شوند، در حالی که H_2O_2 می‌تواند به طور مستقیم به دیواره سلولی نفوذ کند و باعث کشتن باکتری شود. فعالیت ضد باکتریایی نانو ماده تولید شده علیه هر چهار میکروارگانیسم، با افزایش سطوح الحاقی Sm افزایش می‌یابد. این افزایش در خاصیت مهار، ناشی از پیوستن یون‌های ساماریوم به جایگاه‌های اکسیژن می‌باشد. همچنین این نکته قابل توجه است که اثر مهار نانوپودرهای کادمیم اکساید الحاق شده با ساماریوم علیه باکتری‌های گرم منفی بیش‌تر از باکتری‌های گرم مثبت است زیرا دیواره سلولی این باکتری‌ها از تعداد زیادی پپتیدوگلیکان، لیپولی ساکارید، موکوپتید، مورین و اسید لیپتیک تشکیل شده است که موجب می‌شود رادیکال‌های اکسیژن باردار منفی به میزان بیش‌تری از طریق ترکیبات فوق به درون دیواره سلولی نفوذ نمایند و منجر به آسیب شدید غشای سلولی و در نتیجه مرگ باکتری شوند [۱۷].

در مطالعه‌ای دیگر فعالیت ضدباکتریایی نانو ذرات اکسید ساماریوم تحت شرایط روشنائی علیه چهارسویه از باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس، انتروکوکوس فوکالیس، اشیشیا کلی و سودوموناس آئروژنز مورد بررسی قرار گرفت. فعالیت باکتریایی به عنوان پارامتر MIC (حداقل غلظتی از ماده میکروبی که رشد قابل مشاهده میکروارگانیسم را بعد از انکوباسیون، مهار می‌کند) بیان می‌شود. حداکثر غلظت مواد ضد باکتریایی در این مطالعه ۵۰ mg/mL بوده است، که تفاوت قابل توجهی میان مقادیر MIC نانوذرات اکسید ساماریوم تحت شرایط روشنائی و شرایط تاریکی وجود دارد. کم‌ترین میزان MIC برای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس برابر با ۱۶/۷ mg/mL تعیین شده است. مقادیر MIC برای باکتری سودوموناس آئروژنزا در شرایط روشنائی برابر ۶/۵ mg/mL است در حالی که در شرایط تاریکی این مقدار برابر ۱۶/۷ mg/mL می‌باشد. مقدار MIC نانوذرات اکسید ساماریوم برای

با CdO، به دلیل تأثیری که عناصر کمیاب حاکی بر روی تغییر در خصوصیات ترکیب CdO خواهند داشت تمرکز یافته‌اند. این تغییرات می‌تواند در افزایش خواص آپوالکتریک ترکیب CdO مفید باشند. بنابراین مطالعه‌ای بر روی نانوپودرهای کادمیم اکساید الحاق شده با ساماریوم (Sm doped CdO nanopowders) و بررسی خواص ضد باکتریایی و لومینسانسی و نیز ساختارهای آن انجام گرفته است. یون‌های ساماریوم در ترکیبات می‌توانند در دو حالت ظرفیتی متفاوت وجود داشته باشند، Sm^{2+} و Sm^{3+} یون‌های Sm^{3+} می‌توانند جایگزین یون‌های کادمیم (Cd^{2+}) در ساختارهای کریستالی CdO شده که می‌تواند موجب افزایش غلظت الکترون‌های رسانا و در نتیجه بهبود هدایت الکتریکی آن شود. بررسی خواص ضد باکتریایی نانو ماده CdO:Sm علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی (کلبسیلا پنومونیه (Klebsiella pneumoniae)، اشیشیا کلی (Escherichia coli)، انتروکوکوس فوکالیس (Enterococcus faecalis)، استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus aureus)) نشان داده است که نانوپودرهای کادمیم اکساید الحاق شده با ساماریوم، به طور قابل توجهی از رشد باکتری‌ها جلوگیری نموده و موجب تشکیل یک منطقه مهار در اطراف نمونه‌ها خواهند شد. این ناحیه مهار برای هر میکروارگانیسم، با افزایش سطح الحاقی یون ساماریوم افزایش می‌یابد.



شکل ۲. تست شمارش باکتری، خصوصیت کشندگی ترکیب بلک کربنی حاوی روی-ساماریوم علیه باکتری اشیشیا کلی: (a) بلک‌های کربن خالص، (b) بلک‌های کربن سفید حاوی یون روی، (c) بلک‌های کربن حاوی یون ساماریوم، (d) بلک‌های کربن حاوی یون روی و ساماریوم [۱۶].

فعالیت‌های ضدباکتریایی نانوذرات کادمیم اکساید ممکن است از طریق سه مکانیسم انجام شود که اصلی‌ترین آن تولید گونه‌های بسیار واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) بر روی سطح ذرات می‌باشد. تولید گونه‌های فعال اکسیژن مانند O_2^- ، OH و

نمی‌باشند. هم‌چنین این مواد گران و ناپایدار می‌باشند. طبق تحقیقاتی که Dolgov و هم‌کارانش انجام داده‌اند، ترکیب تیتانیوم دی‌اکسید الحاق شده با یون‌های ساماریوم همراه نانوذرات نقره (*Sm/Ag/TiO₂ nanomaterials*)، به عنوان یک ماده فلوروسنت جدید اثبات شده است. حساسیت اثر نقره بر روی یون‌های ساماریوم، می‌تواند به عنوان دلایل افزایش خاصیت فلورو سانس یون‌های ساماریوم سه ظرفیتی در نظر گرفته شود. به علاوه خواص ضد میکروبی عالی، ضد انعقادی، ضد التهابی و قابلیت‌های ضد توموری عناصر لاتنانیدی در بسیاری از مطالعات تایید شده است. بر همین اساس نانومواد *Sm/Ag/TiO₂* به عنوان عواملی با فعالیت‌های فتوکاتالیتیکی و عوامل ضد میکروبی بسیار قوی می‌توانند پی‌شنهاد شوند. بررسی‌ها اثبات کرده است که نانو ماده فوق به عنوان مواد ضد باکتریایی و ضد قارچی عمل می‌کند. نتایج حاصل از تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی SEM از نانومواد *Sm/Ag/TiO₂* که بر روی سطوح قارچ کاندیدا آلبیکانس متصل شده بودند، حاکی از تغییر شکل مورفولوژیکی سلول‌های قارچی است. شکل (۳). این نتایج علاوه بر اثبات خواص ضد میکروبی این نانو مواد، خواص چسبندگی سلولی این مواد را نیز تایید می‌نمایند. بنابراین می‌توان انتظار داشت که در آینده از این عوامل ضد میکروبی در رشته دندان‌پزشکی استفاده نمود [۱۹].

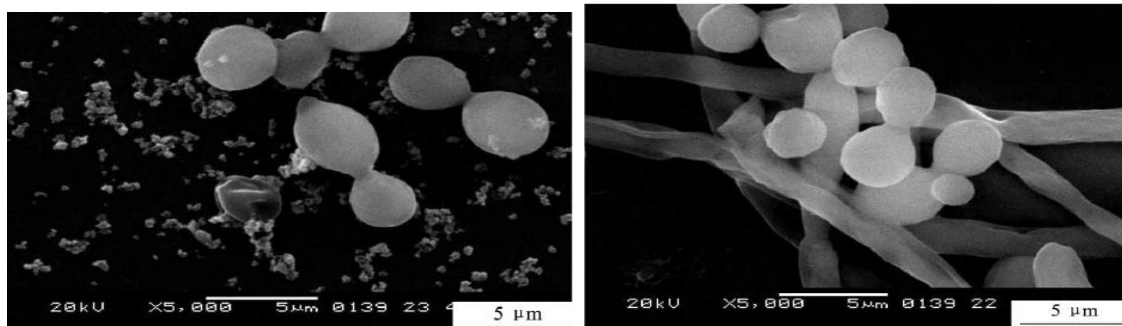
این باکتری در شرایط تاریکی به $5/6 \text{ mg/mL}$ طی زمان واکنش در روز دوم واکنش کاهش می‌یابد. میزان MIC نانو ذرات اکسید ساماریوم برای این چهار سویه از باکتری‌ها در هر دو شرایط روشنی و تاریکی در جدول (۱) نشان داده شده است. این نتایج ممکن است به دلیل وجود دو مکانسیم احتمالی در واکنش باشد که بر هم‌دیگر تاثیر می‌گذارد. توضیح دیگر مبتنی بر مکانیسم مهاری، ممکن است به علت تولید مواد فتوشیمیایی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) باشد [۱۸].

میکرواکوسیستم دهانی (*Oral microecosystem*)، اغلب ارتباط نزدیکی با سلامتی دهان و بیماری‌های وابسته به آن دارد. صرف‌نظر از این‌که آیا این اکوسیستم در حال تعادل باشد یا نباشد. در درمان بالینی بیماری‌های مختلف دهانی، عوامل درمانی خوراکی باید ویژگی‌های خاصی از قبیل اثر طولانی مدت، مقاومت در برابر حرارت و عدم سمیت داشته باشند. عوامل ضد باکتری باید با محیط زیست دهان سازگار شوند تا تعادل پویا از سیستم زیست‌شناسی میکروبی دهان و اثر درمانی طولانی مدت در درمان بالینی حفظ شود. عوامل ضد باکتریایی تو سط مجموعه‌ای از فلزات Ag و یا Ti نشان داده می‌شوند. با این حال، اگر چه مواد ضد باکتریایی نقره دارای طیف وسیعی از خواص ضد باکتریایی و میزان استریلیزاسیون بالا هستند اما قادر به ایجاد مقاومت بالا در برابر میکروب‌ها

جدول ۱. مقادیر MIC (mg.mL-1) نانوذرات ساماریوم در مقابل باکتریهای مختلف

زمان واکنش Sm ₂ O ₃ Np	S. aureus		E. faecalis		E. coli		P. aeruginosa	
	تاریکی	روشنایی	تاریکی	روشنایی	تاریکی	روشنایی	تاریکی	روشنایی
روز اول قبل از تابش نور	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	۱۶/۷	۵/۶
روز اول بعد از تابش نور	نامشخص	نامشخص	نامشخص	نامشخص	۵۰	۵۰	۱۶/۷	۵/۶
روز دوم قبل از تابش نور	نامشخص	۱۶/۷	نامشخص	نامشخص	۵/۶	۵۰	۵/۶	۵/۶
روز دوم بعد از تابش نور	نامشخص	۱۶/۷	نامشخص	نامشخص	۵/۶	۵/۶	۵/۶	۵/۶

نامشخص، منظور مقادیری از MIC است که برای باکتری مورد نظر تعریف نشده است.



شکل ۳. تصویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) از شکل طبیعی قارچ کاندیدا آلبیکانس (راست)، تغییر شکل مورفولوژیکی قارچ کاندیدا آلبیکانس پس از افزودن نانوماده *Sm/Ag/TiO₂* (چپ) [۱۹]

آمده است. حتی در غلظت های پایین از این نانوذرات، فعالیت های ضد میکروبی بسیار بالایی ضد باکتری گرم مثبت ائروکوک فکالی مشاهده شده است. هم چنین در تمامی غلظت های متفاوت نانوذرات افزایش خاصیت ضد میکروبی این نانوذرات ضد باکتری استرپتوکوک اورئوس مشاهده شده است که فعالیت های ضد میکروبی بسیار مثبتی حاصل شده است. به طور کلی خواص ضد باکتریایی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم ضد باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، به غلظت ساماریوم بستگی دارد. خواص ضد میکروبی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم می تواند موجب افزایش کاربردهای این نانوذرات در مطالعات پزشکی و محیط زیستی شود [۲۷]. هم چنین فعالیت های ضد باکتریایی نانوذرات ساماریوم اکسید در حداقل غلظت مهاری بر روی ۴ گونه از پاتوژن های انسانی شایع (استافیلوکوک اورئوس، ائروکوک فکالی، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروژنز)، در هر دو شرایط تاریکی و تحت شرایط نور بررسی شد، نتایج به دست آمده مکانیسم های پیچیده ای از فعالیت های ضد باکتریایی این نانوذره را نشان می دهد [۲۸].

خواص آنتی اکسیدانی

گونه های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) و نیتروژن (Reactive Nitrogen Species) از طریق فرآورده های متابولیسم اکسیژن و نیتروژن در بدن ما تولید می شوند. سطوح پایه این ترکیبات برای مسیرهای پیام رسانی سلولی لازم است در حالی که مقدار بیش از حد آنها به سلول ها و بافت ها آسیب می رساند. بنابراین میزان اضافی این گونه های فعال دائماً توسط آنزیم های آنتی اکسیدان طبیعی که در بدن حضور دارند، تحت نظارت هستند. افزایش غیر معمول سطوح ترکیبات فعال اکسیژن و نیتروژن طی شرایط استرس های اکسیداتیوی مانند آترواسکلروزیس، سرطان، دیابت، آرتروز، روماتوئید، بیماری های قلبی - عروقی، التهاب مزمن و پیری نیاز به درمان آنتی اکسیدانی دارد. نانوذرات سریم اکساید به عنوان یک آنتی اکسیدان برای از بین بردن این گونه های واکنشی در نانوپزشکی مورد بررسی قرار گرفتند. هم چنین نانوذرات سریم اکسید پوشش داده شده با یون سه ظرفیتی ساماریوم دارای اثرات آنتی اکسیدانی بوده و از آنها برای نشان دادن نقشی که در تغییر کاهش یون های سریم (Ce^{+3}/Ce^{+4}) در خواص آنتی اکسیدانی نانوذرات سریم اکسید داشته اند، استفاده شده است. در نتیجه پوشش نانوذرات سریم با یون های سه ظرفیتی مانند ساماریوم می تواند به عنوان ابزاری مهم برای تولید نانوذرات سریم اکسید تغییر یافته کاهش دهنده

سنتز هیدروکسی آپاتیت (Hydroxyapatite)، که یک ماده زیستی بسیار شناخته شده است، به طور رایج در بسیاری از کاربردهای پزشکی مانند تشخیص و ترمیم بافت های سخت انسانی استفاده می شود [۲۰-۲۵]. سنتز فیلم های نازک هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم (Samarium doped hydroxyapatite (Sm:HAp) thin films) و بررسی اثرات ضد قارچی این ترکیب علیه قارچ کاندیدا آلبیکانس (Candida albicans) نشان داده است که لایه های ساماریوم هیدروکسی آپاتیت می توانند بر روی تشکیل بیوفیلم های قارچ کاندیدا آلبیکانس تاثیر بگذارند و یون های ساماریوم بدون تاثیر قرار دادن ساختار کریستالی هیدروکسی آپاتیت، به طور موفقیت آمیز جایگزین یون کلسیم شوند. نتایج نشان داده است که ساماریوم ممکن است موجب کاهش رشد قارچ شود. اثر ضد قارچی ترکیب هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم را این گونه می توان بیان نمود که نانوذرات ساماریوم به غشای سلولی متصل شده و منجر به تغییر در خاصیت نفوذپذیری غشائی سلولی خواهند شد و از این طریق می توانند در توسعه عوامل ضد قارچی جدید نقش داشته باشند [۲۶]. در مطالعه ای دیگر اثرات ضد باکتریایی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم، در مقابل رشد باکتری های گرم مثبت (استافیلوکوکوس اورئوس، ائروکوک فکالی) (Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus) و گرم منفی (سودوموناس آئروژنزا، اشرشیاکلی) (Pseudomonase aeruginosa, Escherichia coli) نشان داده است که این نانوذرات خواص ضد باکتریایی نیز دارند. باکتری های گرم منفی موجب عفونت در ناحیه جراحی و زخم ها، عفونت های خونریزی شونده، پنومونی و حتی مننژیت می شوند. باکتری های گرم منفی یک ساختار منحصر به فرد در غشای خارجی خود دارند که این توانایی را به باکتری می دهد تا روش جدیدی برای مقاومت در برابر داروها پیدا نمایند. یکی از مهم ترین ویژگی نگران کننده در باکتری سودوموناس آئروژنز، حساسیت بسیار کم آن نسبت به آنتی بیوتیک ها است. به عبارت دیگر این باکتری می تواند به آسانی در برابر آنتی بیوتیک ها از طریق جهش در ژن های کدکننده ژنتیکی، مقاومت داشته باشد. نتایج بررسی ها نشان داده است که برهمکنش نانوذرات هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ساماریوم با باکتری های گرم مثبت و گرم منفی متفاوت می باشد. در تمامی غلظت های متفاوت از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت ساماریوم فعالیت های ضد میکروبی این نانوذرات در مقایسه با نمونه کنترل مثبت، ضد باکتری های گرم منفی سودوموناس و اشرشیاکلی مشاهده شده است. در مورد باکتری های گرم مثبت نیز نتایج مشابه به دست

کاربردهای بسیار متعدد آن‌ها در پزشکی و زیست نانو با شد [۲۹].

اسید اوریک موقعیت منحصر به فردی در علم زیست‌شناسی به عنوان تنها پیش‌ساز موثر در بیوسنتز بازهای پیریمیدینی اسید نوکلئیکی در موجودات زنده دارد. سنتز و مشخصه‌یابی کمپلکس‌های لاتنانیدی با بسیاری از لیگاند‌های فعال بیولوژیکی در تحقیقات گذشته، فعالیت‌های سمیت سلولی آن‌ها را بر روی بسیاری از سلول‌های سرطانی انسانی ثابت نموده است. بنابراین کمپلکسی از یون‌های لاتنانیدی سه ظرفیتی ساماریوم، با یکی از مشتقات پرکاربرد زیستی اوروتیک اسید به نام 5-aminoorotic acid (HAOA) می‌تواند فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی از خود نشان دهد. زیرا فعالیت‌های اکسیداتیوی یون‌های سه ظرفیتی لاتنانیدی، نقش بسیار مهمی در کاربردهای پزشکی آن‌ها دارد. آنزیم زانتین اکسیداز به علت انطباق با محیط‌های جدید یا بیماری‌ها، یکی از آنزیم‌های ضروری در مسیر متابولیسمی پورین‌ها و تولید رادیکال‌های سوپراکسید در طول استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی لیگاند و کمپلکس (Sm (III)، در یک سیستم مدل از زانتین/زانتین اکسیداز (X/XO) با استفاده از اندازه‌گیری تجمع رادیکال‌های آزاد و تشکیل اوریک اسید صورت پذیرفت. تشکیل کمپلکس (SmAOA) توسط اتصال سه لیگاند (HAOA) به یون ساماریوم از طریق دو اتم اکسیژن گروه کربوکسیل در هر سه لیگاند انجام می‌گیرد. نتایج به دست آمده نشان داده است که فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی SmAOA و HAOA به خواص اهداکنندگی الکترون در آن‌ها بستگی دارد. با این حال لیگاند HAOA می‌تواند به عنوان یک پوشش محافظ برای یون‌های ساماریوم در محیط بیولوژیکی عمل نماید. بر اساس یافته‌های مطالعات قبلی مبنی بر فعالیت ضد سرطانی کمپلکس‌های لاتنانیدی، ارتباط آن‌ها با لیگاند‌هایی مانند HAOA و سایر ترکیباتی که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشند، می‌تواند کمپلکس‌هایی پایدار تولید کنند تا فرصتی برای انتقال عوامل ضد سرطانی به سلول‌های هدف را با اجتناب از عوارض جانبی مضر که به دلیل استرس‌های اکسیداتیو در اطراف بافت‌های سالم اتفاق می‌افتد، ایجاد نماید [۳۰].

کاربردهای تشخیصی و درمانی

نانوکمپلکس‌های حاوی ساماریوم در سیستم انتقال دارو کیتوسان به عنوان یک ماده زیستی، پتانسیل بالقوه‌ای در زیست‌سازگاری در بدن موجود زنده نشان داده است و یک پلیمر زیستی قابل تجزیه و غیر سمی برای سلول‌های

پستانداران می‌باشد. به دلیل ماهیت کاتیونی گروه‌های آمینی آن، کیتوسان به عنوان یک حامل دارویی در سامانه‌های انتقال دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. با استفاده از مواد شیمیایی مانند N-سوکسینیل، گلو تار آلدهید و مواد مشابه دیگر می‌توان در کیتوسان تغییراتی ایجاد نمود و به عنوان حامل دارو در بیماری‌های مشخص استفاده کرد. مطالعات نشان داده است که از یون‌های لاتنانیدی نیز می‌توان در حاملان دارویی استفاده نمود. یون‌های لاتنانیدی به دلیل تحریک الکترون‌هایشان، نور فلور سنت متشر می‌کنند. رنگ انتشار که فلور سانس نامیده می‌شود به عنوان شاخصی از انتشار دارو در فرآیندهای انتقال دارو استفاده می‌شود. در همین راستا مطالعه‌ای بر روی تولید یک حامل دارویی شامل کیتوسان ترکیب شده با یون‌های ساماریوم، انجام شده است. کیتوسان ترکیب شده با یون‌های ساماریوم موجب تولید یک سیستم حامل دارویی با خاصیت فلور سنت می‌شود. در این حامل دارویی از داروی ایبوپروفن به عنوان یک مدل دارویی استفاده شده است. اضافه شدن یون‌های ساماریوم موجب تغییر در خواص فیزیکی و شیمیایی کیتوسان خواهد شد. یون‌های ساماریوم به عنوان یک شناساگر برای آزاد شدن داروی ایبوپروفن به عنوان یک مدل دارویی عمل می‌کنند. هنگامی که ایبوپروفن در یک محلول آبی حل می‌شود، گروه‌هایی هیدروکسیل تشکیل می‌شود که دارای بار منفی هستند، در حالی که کیتوسان دارای بار مثبت می‌باشد. بنابراین انتظار می‌رود ایبوپروفن و کیتوسان از طریق پیوندهای الکتروستاتیک و یا هیدروژنی با هم برهمکنش داشته باشند. ایبوپروفن اغلب به عنوان یک مدل دارویی به منظور انتقال مداوم و رهایش کنترل شده دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. الحاق یون‌های ساماریوم در کیتوسان می‌تواند موجب افزایش توانایی کیتوزان برای جذب داروی ایبوپروفن شود. هم‌چنین افزودن یون‌های ساماریوم به کیتوزان اجازه خواهد داد تا آزاد شدن دارو از کمپلکس chitosan-Sm-IBU از طریق تغییرات شدت نور فلور سنت مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین بر اساس فعالیت زیستی کیتوزان و خصوصیت فلور سنت یون‌های ساماریوم، کمپلکس chitosan-Sm-IBU می‌تواند به عنوان یک ترکیب کاربردی در زمینه انتقال دارو و درمان بیماری‌ها پیشنهاد شود [۳۱].

پیوند کیتوزان با پلی‌اتیلن ایمین نشان داده است که به طور موثر باعث افزایش جذب سلولی می‌شود. هم‌چنین کمپلکس‌های حاوی فلزات راديوکتیو به همراه DTPA (Diethylene triamine pentaacetic acid) به طور گسترده‌ای در تصویربرداری مولکولی و رادیوتراپی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. علاوه بر این، بسیاری از آنالوگ‌های لاتنانیدی-

مشکل سیستم‌های میکروسفری برای انتقال هدفمند دوکسوروبیسین پیشنهاد شده‌اند. مطالعات بسیاری در گذشته عملکردهای چندگانه میکروسفرهای شیشه‌ای نیمه‌منفذدار زیست فعال (Mesoporous bioactive glasses (MBG microspheres) را به عنوان سیستم انتقال دارو نشان داده‌اند. به دلیل این که آن‌ها برخلاف نانوذرات SiO_2 در طی زمان تجزیه پذیر و زیست تخریب پذیر می‌باشند. روش‌های مختلفی برای سنتز میکروسفرهای MBG مطالعه شده است که یکی از آن‌ها روش اتصال عرضی آلزینات توسط یون کلسیم می‌باشد. کلسیم آلزینات به عنوان یک ماتریکس زیست فعال در نظر گرفته می‌شود. ماتریکس‌های شیشه‌ای غیر ارگانیک می‌توانند حاوی یون‌های کوچکی از عناصر کمیاب خاکی باشند. ساماریوم به عنوان یک عنصر کمیاب خاکی با دربرداشتن ویژگی‌های الکترونیکی و نوری منحصر به فرد توجه زیادی را در رشته‌های بسیاری به خود جلب نموده است. رهاسازی کنترل شده داروها عامل بسیار مهمی در بازسازی پزشکی مدرن است. الحاق یون‌های Sm^{3+} ، داخل شیشه‌های زیست فعال منفذدار، با استفاده از روش اتصال عرضی آلزینات توسط یون Ca ، به منظور تولید میکروسفرهای مرکب آلزینات $\text{Sm}/\text{MBG}/$ (Sm/MBG/alginate composite microspheres) می‌تواند به عنوان یک سیستم انتقالی برای داروی شیمی درمانی دوکسوروبیسین در درمان سرطان استخوان به کار رود. الحاق یون‌های ساماریوم درون میکروسفرهای مرکب، به طور قابل توجهی موجب افزایش در صد رهاسازی دوکسوروبیسین در تمامی محدوده‌های pH محیط می‌شود. نتایج بررسی‌ها نشان داده است که میکروسفرهای مرکب آلزینات $\text{Sm}/\text{MBG}/$ دارای قابلیت بسیار عالی برای آپاتیت معدنی شده (Apatite-mineralization) و همچنین رهاسازی کنترل شده دوکسوروبیسین برای درمان سرطان استخوان می‌باشند. این نکته پذیرفته شده است که ترکیب شیمیایی و ساختار کریستالی شیشه‌های زیست فعال نیمه‌منفذدار، تاثیر فوق‌العاده‌ای در توانایی تشکیل آپاتیت خواهند داشت. زیرا خواص زیستی فعال از مواد زیستی، توانایی پیوند با استخوان‌های زنده از طریق تشکیل یک لایه آپاتیت بر روی سطح آن‌ها را در هر دو محیط *in vivo* و *in vitro* دارند. الحاق مقادیر کمی از یون‌های Sm^{3+} موجب حفظ شکل کره‌ای میکروسفرها می‌شود. میزان غلظت ساماریوم مصرف شده و همچنین pH محیط، پارامترهای بسیار مهمی در سیستم رهایش دارو محسوب می‌شوند. الحاق ساماریوم با در صد نیم مول درون MBG برای تشکیل میکروسفرهای مرکب نه تنها توانایی لود

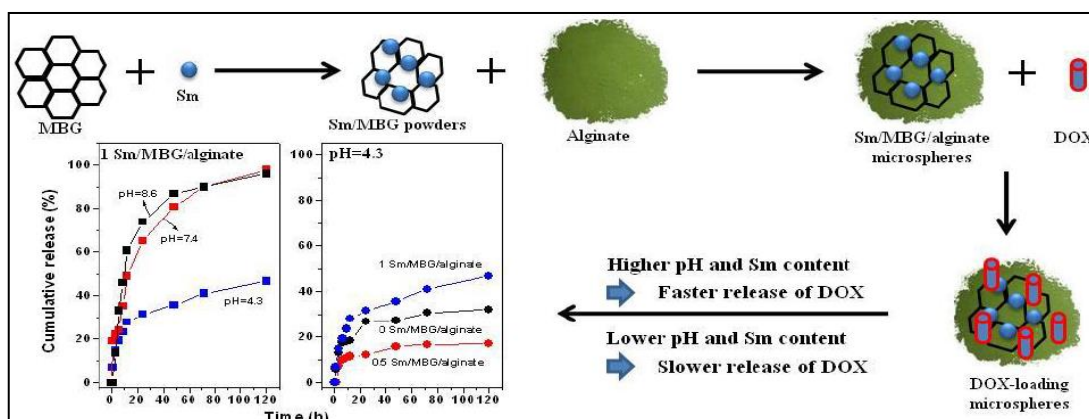
DTPA به اندازه کافی پایدار هستند و استفاده از آن‌ها در محیط‌های فیزیولوژیکی به عنوان داروهای رادیواکتیو اثبات شده است. گیرنده فولات یک پروتئین متصل شونده به فولات غشایی است که بیش از حد در انواع گسترده‌ای از تومورهای انسانی بیان می‌شود. در عین حال، توزیع گیرنده‌های فولات در بافت‌های طبیعی بسیار محدود است، این ویژگی می‌تواند به عنوان یک مارکر بسیار مفید برای سیستم هدفمند انتقال دارو در تومورها مطرح باشد. نانوذرات کیتوزان حاوی ساماریوم و پوشش داده شده با پلی‌اتیلن آمین، EDTPA و فولات، یک ماده کاندیدا برای درمان توسط گیرنده‌های فولات در بسیاری از تومورها می‌توانند مطرح باشند. بر همین اساس پایداری، اتصال به سلول‌های توموری انسانی و توزیع زیستی این نانوذرات مورد مطالعه قرار گرفت. بررسی توزیع زیستی نانو ماده (Samarium-153 chitosan-153Sm-CHI-g-PEI-FA) (graft-PEI-folate) در مدل حیوانی موشی نشان داده است که توزیع کاتیون ساماریوم (^{153}SM) به طور عمده در کبد، کلیه و استخوان می‌باشد، در حالی که کاتیون آزاد عمدتاً محلول در آب بوده و از طریق دستگاه ادراری دفع می‌شود. مطالعات بر روی میزان ورود این نانوذرات درون سلول‌های سرطانی MCF-7 و 4T1 که دارای گیرنده‌های فولات بر سطح خود می‌باشند، در محیط کشت نشان داده است که این نانوذرات به طور هدفمند و به آسانی می‌توانند وارد سلول شوند و درون اندوزومها (Endosome) قرار گیرند [۳۲].

سرطان استخوان یکی از مخرب‌ترین بیماری‌هاست. در حال حاضر درمان این بیماری شامل جراحی به منظور حذف و به دنبال آن پیوند استخوان در نقاطی از استخوان که درگیر بیماری است و نیز رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌باشد، که موارد اخیر می‌تواند بر سلول‌های سالم نیز اثر گذاشته و باعث ایجاد سمیت در بیمار شود. یکی از راه‌های موثر برای غلبه بر این مشکل طراحی و ساخت یک سیستم کنترل شده انتقال دارویی ضد سرطان، به منظور قرار دادن در مکان‌های هدف خاص می‌باشد [۳۳].

دوکسوروبیسین (Doxorubicin) به عنوان یک دارو، ترجیحاً برای درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها از قبیل سرطان ریه، سارکوماستئوژنیک و لیمفوماهای بدخیم استفاده می‌شود. سینتیتیک دوکسوروبیسین نه تنها به pH محیط و غلظت داروی لود شده بستگی دارد، بلکه به ترکیب و ساختار ماتریکسی نیز بستگی خواهد داشت. با این حال دوکسوروبیسین یک داروی جهانی ضد سرطانی است که پس از استفاده‌ی دوزهای متعدد در درمان سرطان، باعث ایجاد سمیت قلبی غیر قابل برگشت می‌شود. به منظور غلبه بر این

بیشتر این میکروسفرها در PBS می‌باشد. نتایج نشان داده‌اند که حلالیت میکروسفرهای آلژینات Sm/MBG/، رهاسازی دوک سورویب سین از میکروسفرهای مرکب را افزایش می‌دهد. بنابراین الحاق غلظت پایینی از ساماریوم درون میکروسفرهای مرکب MBG، نقش مهمی در ساختار میکروسفر، توانایی تشکیل آپاتیت و آزادسازی مداوم دارو ضد سرطانی دوک سورویب سین و همچنین پتانسیل بسیار عالی برای درمان سرطان را خواهند داشت [۳۳]. شکل (۴)

نمودن دارو را افزایش می‌دهد بلکه سرعت رها سازی دارو را بهبود می‌بخشد. به علاوه قرار دادن غلظت‌های بیش‌تری از ساماریوم، میزان رهایش دوک سورویب سین را افزایش می‌دهد، در حالی که غلظت‌های پایین ساماریوم از رهاسازی دوک سورویب سین جلوگیری می‌نماید. در غلظت‌های متفاوتی از ترکیب آلژینات Sm/MBG/، میکروسفرهای آلژینات Sm/MBG/ با درصد مولی ۱٪، نسبت به دیگران سریع‌تر یون‌ها را آزاد می‌کنند که نشان‌دهنده قابلیت انحلال پذیری



شکل ۴. کنترل رهاسازی دوک سورویب سین در میکروسفرهای شبیه ای نیمه منفردار زیست فعال/ آلژینات/ ساماریوم [۳۳].

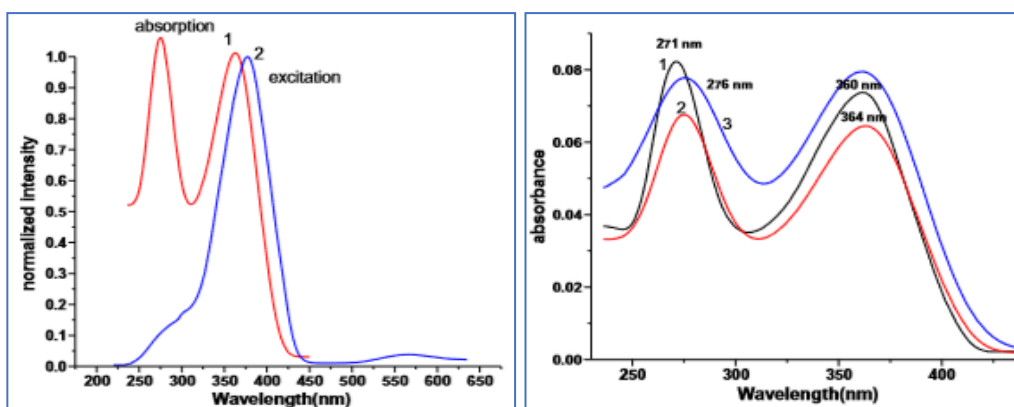
فعالیت آنزیم گلوکز اکسیداز با شدند. آرایش الکترونی ۴f نقش مهمی در انتقال تابشی عناصر لانتانیدی ایفا می‌کنند. اگر چه زمانی که لانتانیدها به لیگاندهای سفت و بسیار محکم حاوی اتم‌های اکسیژن، نیتروژن و گوگرد متصل می‌شوند، شدت نور لومینانس منتشر شده توسط آن‌ها می‌تواند افزایش یابد. این افزایش ناشی از جذب شدید لیگاند و اثر اتمی سنگین یون لانتانیدی است که موجب انتقال انرژی جذب شده به یون لانتانیدی از طریق فرآیندهای درون مولکولی می‌شود. در نتیجه خاصیت لومینسانس یونی در یون لانتانیدی با محافظت یون فلزی از مولکول‌های آب، هنگام اتصال به توده لیگاندی افزایش می‌یابد. یکی از لیگاندهایی که می‌توانند به یون‌های لانتانیدی متصل شوند و کاربردهای بسیاری در زمینه‌های درمانی نیز دارد، داکسی سیکلین می‌باشد. داکسی سیکلین (Doxycycline) یک آنتی‌بیوتیک است که دارای گروه‌های جذبی در طول موج ۳۶۰ nm می‌باشد. هنگامی که با یون‌های سه ظرفیتی ساماریوم (Sm^{3+}) ترکیب می‌شود، کمپلکس Samarium-Doxycyclin تشکیل می‌شود که دارای باند جذبی بسیار شدید در طول موج ۶۴۵ nm می‌باشد. این شدت نشر نور لومینسانس در حضور هیدروژن پراکسید تا ده برابر افزایش می‌یابد، زیرا این مولکول‌ها توانایی قوی‌تری برای پیوند با یون‌های ساماریوم نسبت به مولکول‌های آب

کاربردهای تشخیصی

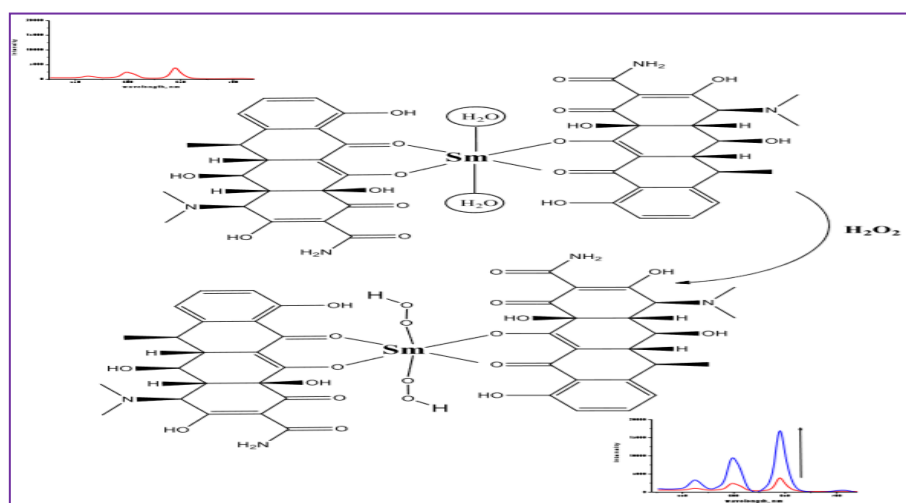
دیابت ملیتوس یک بیماری عمومی در سراسر جهان است. این اختلال متابولیکی ناشی از کمبود انسولین و هیپرگلیسمی (Hyperglycemia) است و منعکس‌کننده غلظت گلوکز خون بالاتر یا پایین‌تر از حد نرمال، ۱۲۰-۸۰ میلی‌گرم در لیتر است. این بیماری یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی در جهان محسوب می‌شود. تشخیص و درمان بیماری دیابت ملیتوس، نیازمند نظارت دقیق بر سطوح گلوکز خون می‌باشد [۳۴]. سنسورهای نوری مبتنی بر آنزیم گلوکز اکسیداز، نقش مهمی را در تسهیل استفاده از تست قند خون داشته و انتظار می‌رود که عملکرد مشابهی نیز بر روی نظارت مداوم میزان قند خون داشته باشند. این روش بر اساس ارزیابی غلظت پراکسید تولید شده در واکنش آنزیم گلوکز اکسیداز با گلوکز می‌باشد. بنابراین ارزیابی میزان هیدروژن پراکسید در سرم بیماران دیابتی بسیار مهم می‌باشد [۳۵]. تکنیک‌های بسیاری مانند اسپکتروفتومتری، فلورومتری و تکنیک‌های دیگر برای تعیین فعالیت آنزیم گلوکز اکسیداز مورد استفاده قرار گرفته است. اما با توجه به اثبات این نکته که محلول‌های آبی از یون‌های لانتانیدی، شدت نور لومینانس ضعیفی به علت تراکم جذب اندک و انتقال انرژی بسیار قوی به مولکول‌های آب اطراف، از خود نشان می‌دهند، می‌توانند گزینه بسیار مناسبی برای تعیین

تحریکی (Absorption and the excitation spectra) نانو سنسور $[Sm-(DC)_2]$ که در شکل (۵) سمت چپ نشان داده شده است، طیف لومینانس این نانوسنسور، پیک‌های مشخصی از یون ساماریوم سه ظرفیتی را از حالت پایه به حالت برانگیخته در طول موج‌های مختلف نشان می‌دهد. پس از افزودن هیدروژن پراکسید، افزایش در تمامی پیک‌های لومینانس نانوسنسور مشاهده می‌گردد. علاوه بر این پیک مشخصی از یون Sm^{3+} در طول موج ۶۴۵nm پس از افزودن غلظت‌های متفاوتی از هیدروژن پراکسید، افزایش چشمگیری را نشان می‌دهد. زیرا هیدروژن پراکسید جایگزین مولکول‌های آب در موقعیت ششم نانوسنسور $[Sm-(DC)_2]$ می‌شود. مکانیسم این واکنش در شکل (۶) نشان داده شده است. بنابراین کمپلکس Samarium-Doxycyclin به عنوان یک نانو سنسور نوری برای هیدروژن پراکسید به منظور سنجش فعالیت آنزیم گلوکز اکسیداز در بیماران دیابتی استفاده می‌شود. [۳۶]

دارند. این ویژگی‌ها موجب شده است تا کمپلکس Samarium-Doxycyclin ترکیبی بسیار ویژه و حساس برای تشخیص هیدروژن پراکسید باشد. در نتیجه با توجه به پیشرفت‌های بسیار چشمگیر در زمینه نانو تکنولوژی، نانو مواد می‌توانند به منظور سنجش میزان هیدروژن پراکسید مورد توجه بیشتری قرار گیرند. بنا بر این نانوسنسور Samarium-Doxycyclin, $[Sm-(DC)_2]$ برای ارزیابی فعالیت آنزیم گلوکز اکسیداز در بیماران دیابتی پیشنهاد می‌شود. این روش به افزایش شدت لومینانس سنسور نوری در اثر تولید شدن هیدروژن پراکسید در واکنش آنزیمی گلوکز اکسیداز با گلوکز در نمونه‌های سرم بیماران دیابتی مختلف، در pH 7 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در آب بستگی دارد. شکل (۶).
با توجه به شکل (۵) شدت باند جذبی پس از افزودن هیدروژن پراکسید افزایش می‌یابد (سمت راست). علت این امر توانایی قوی یون Sm^{3+} برای ترکیب با هیدروژن پراکسید نسبت به آب می‌باشد. هم‌چنین با توجه به طیف‌های جذبی و



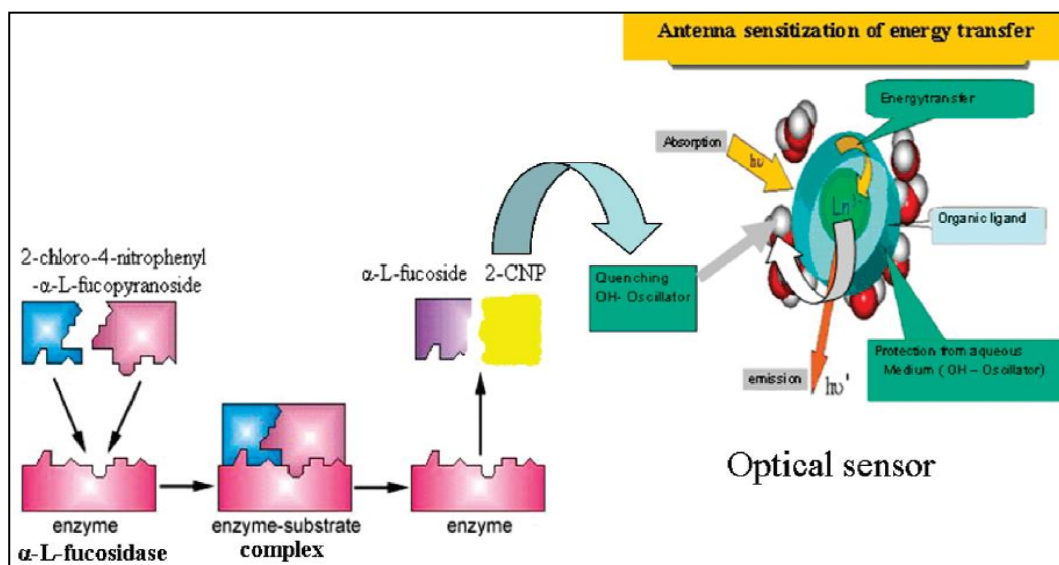
شکل ۵. طیف جذبی از (۱) داکسی سکلین در آب، (۲) داکسی سیکلین در حضور یون ساماریوم، (۳) نانوسنسور $[Sm-(DC)_2]$ در حضور هیدروژن پراکسید (سمت راست)، طیف جذبی و تحریکی نانوسنسور $[Sm-(DC)_2]$ (سمت چپ) [۳۶].



شکل ۶. مکانیسم برهمکنش هیدروژن پراکسید با نانوسنسور $[Sm-(DC)_2]$ [۳۶]

Fucose در حالت دارد. فعالیت آنزیم α -L-fucosidase (AFU) enzyme یک تست عالی برای تشخیص HCC می باشد و حساسیت تشخیص را تا ۹۵/۵٪ در بیماران مبتلا به HCC افزایش می دهد [۳۷]. این روش بر اساس اندازه گیری خاموش شدن شدت نور لومینسانسی است که توسط کمپلکس یونی زرد رنگ وابسته به ترکیب 2-chloro-4-nitrophenol [2-CNP] و نانوسنسر $[Sm^{3+}-DC]^+$ می باشد، انجام می شود. مطالعات قبلی نشان داده است که آنزیم AFU می تواند با ترکیب 2-chloro-4-nitrophenol به عنوان سوپسترا در pH ۴ و ۵ واکنش دهد و محصولاتی زرد رنگ تولید کند. رنگ تولید شده برای اندازه گیری فعالیت آنزیم از طریق جذب آن در pH ۵ و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد استفاده می شود. اما به دلیل تداخل رنگ زرد سرم بیماران با واکنش دهنده یا 2-chloro-4-nitrophenol و نیز میزان بیلی روبین بالا در بسیاری از بیماران مبتلا به HCC، این روش از حساسیت مناسبی برخوردار نمی باشد. بنابراین روش خاموش شدن نور لومینسانس ناشی از کمپلکس یونی کاتیونی $[Sm^{3+}-DC]^+$ ، توسط ترکیب 2-chloro-4-nitrophenol که نتیجه یک واکنش آنزیمی است روشی مناسب برای سنجش فعالیت آنزیمی و تشخیص زود هنگام HCC می باشد [۳۸]. شکل (۷)

در مطالعه ای دیگر از نانوسنسر $[Sm^{3+}-DC]^+$ به عنوان روش جدیدی از طیف سنجی برای اندازه گیری آنزیم α -L-fucosidase استفاده شده است. سرطان سلول های کبدی (HCC) Hepatocellular carcinoma یکی از تئوپلاسم های بدخیم شایع در جهان است. در بیماران مبتلا به بیماری های مزمن کبدی، تشخیص زود هنگام HCC در کنترل این بیماری بسیار مهم می باشد. سیروز کبدی یک بیماری کبدی است که در بسیاری از موارد می تواند به HCC تبدیل شود. از این رو، بیماران سیروتیک مبتلا به سیروز کبدی (Liver cirrhosis) معمولاً در طی مراحل پیگیری (منظور همون چکاب) خود، برای HCC نیز غربالگری می شوند. مارکرهای توموری ابزار تشخیص بالینی مناسب برای تشخیص زود هنگام تومورها هستند. اولین تومور مارکر برای HCC یک گلیکوپروتئین با یک زنجیره پلی پتییدی منفرد به نام آلفا فیتوپروتئین می باشد. حساسیت و اختصاصی بودن این تومور مارکر برای تشخیص سرطان سلول های کبدی در همه بیماران کافی نیست. بنابراین به منظور بهبود و افزایش حساسیت روش های تشخیص سرطان کبد، اندازه گیری فعالیت آنزیم α -L-Fucosidase از طریق تومور مارکر های موثر و کم هزینه می تواند روشی مناسب باشد. این آنزیم در تمامی سلول های پستانداران وجود دارد و در کاتابولیسم قند L-

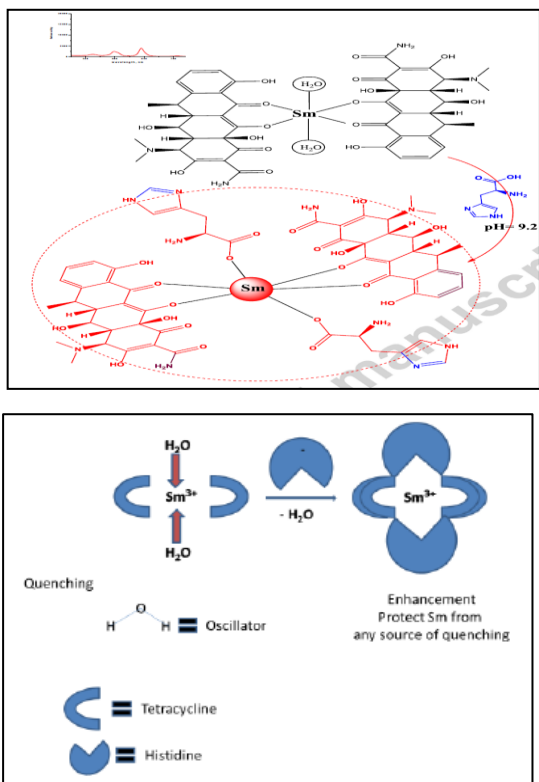


شکل ۷. مکانیسم فرآیند خاموش کنندگی میان نانوسنسر نوری و ترکیب ۲-کلرونیتروفنل [2-CNP] [۳۸].

هیستیدینمی (Histidinemia) یک اختلال متابولیکی ارثی است که با کمبود آنزیم هیستیداز (Histidase) مشخص می شود. این آنزیم برای متابولیسم اسید آمینه هیستیدین (Histidine) ضروری است. ویژگی معمول بیماری هیستیدینمی، افزایش سطح آمینواسید هیستیدین خون از سطح نرمال (μM)

۷۰-۱۲۰) به سطوح بالای آن می باشد. (۲۹۰-۱۴۴۰ μM) هیستیدینمی با علائم پیشرفته متعددی مانند بیش فعالی، اشکال در سخن گفتن، تاخیر رشد، مشکلات یادگیری و گاهی اوقات عقب ماندگی ذهنی همراه است. تشخیص زود هنگام هیستیدینمی در نوزادان تازه متولد شده

جهانی بهداشت (WHO) اندازه‌گیری فروکتوز منی به عنوان یک مارکر برای عملکرد ویزیکول‌های جنسی سمینال در مردان، بسیار مهم می‌باشد. علاوه بر این مشخص نمودن غلظت فروکتوز می‌تواند به عنوان یک عامل کمکی در تشخیص آروسپرمیا (بی‌نطفگی) و همچنین بسیاری از بیماری‌های وابسته به کمبود میزان فروکتوز که در ناباروری نیز تاثیر دارند، مفید باشد [۴۱].



شکل (۸) مکانیسم واکنش هیستیدین با نانوپروپ نوری ساماریوم-تتراسایکلین (بالا)، محافظت از یون ساماریوم در برابر خاموش کننده (پائین) [۴۰].

کاربردهای درمانی

در پزشکی هسته‌ای متمرکز نمودن تومورها در نقطه‌ای به‌خصوص، از اهمیت زیادی برخوردار است. برای این منظور از مولکول‌هایی که مشخصه اصلی آن‌ها تمایل بالا برای ترکیباتی مانند آویدین و استرپتاویدین (Streptavidin) است، استفاده می‌شود. برای تعیین محل تومورها، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نشان‌دار شده با رادیونوکلیدها، یکی از روش‌های درمانی می‌باشد. به منظور افزایش میزان رادیواکتیویته مرتبط با سلول‌های سرطانی، رویکرد جدیدی در درمان سرطان به کار برده می‌شود که هدف‌گیری اولیه (pre targeting) نامیده می‌شود. در روش هدف‌گیری اولیه با آنتی‌بادی از یک آنتی‌بادی کنژوگه که از یک سو بسیار محکم به آنتی‌ژن توموری وصل است، و از طرف دیگر به مولکولی

بسیار مهم است که با تعیین غلظت هیستیدین در نمونه‌های سرم یا ادرار نوزادان، انجام می‌شود. روش‌های مورد استفاده در اندازه‌گیری مقدار هیستیدین که به طور معمول استفاده می‌شوند مانند کروماتوگرافی و روش‌های رنگ سنجی، دارای نقایص زیادی می‌باشند، از جمله نیاز به مدت زمان طولانی برای انجام آزمایش‌ها در هر اندازه‌گیری و عدم حساسیت برای غلظت‌های کم‌تر از ۱۰-۶ مولار [۳۹]. نانو پروپ‌های نوری لومینسانسی حاوی یون‌های لانتانیدی دارای مزایای بیش‌تر نسبت به روش‌های موجود هستند. آن‌ها می‌توانند پاسخ سیگنال‌های ثابت را برای مدت دو سال فراهم نمایند که در مقایسه با مدت زمان نگهداری روش کروماتوگرافی و روش‌های رنگ‌سنجی، از نظر پایداری ۲۴ برابر پایدارترند. کمپلکس تتراسایکلین-لانتانید به دلیل دارا بودن خواص جذبی و نشری نور، گزینه مناسبی برای اندازه‌گیری میزان هیستیدین، می‌تواند مطرح باشد. تتراسایکلین یک ترکیب بسیار عالی به عنوان دهنده انرژی به یون‌های لانتانیدی به ویژه ساماریوم می‌باشد. با توجه به این‌که یون‌های لانتانیدی در محلول‌های آبی به دلیل کاهش جذب و انتقال انرژی به مولکول‌های آب اطراف، خواص لومینسانسی ضعیفی نشان می‌دهند، اتصال آن‌ها به لیگاندهای محکم که دارای اتم‌های اکسیژن، نیتروژن و گوگرد می‌باشند، موجب افزایش خواص نشر لومینانس در این مولکول‌ها خواهد شد. اتصال لیگاندی مانند آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین، که دارای باند جذبی در ۳۷۰ nm است به یون ساماریوم باعث حفاظت یون لانتانیدی از مولکول‌های آب خواهد شد، در نتیجه نشر لومینانس یون ساماریوم افزایش می‌یابد. هنگامی که یون سه ظرفیتی ساماریوم به تتراسایکلین متصل می‌شود، نانوکمپلکس ساماریوم-تتراسایکلین تشکیل می‌شود که دارای نشر فلور سانس قوی در ناحیه ۶۴۵ nm هستند. این شدت نشر لومینانس در حضور آمینواسید هیستیدین ۱۰ برابر افزایش می‌یابد. شکل (۸). در نتیجه از این ویژگی به عنوان یک روش بسیار موثر و حساس در تشخیص و اندازه‌گیری آمینواسید هیستیدین استفاده می‌شود [۴۰].

بر مبنای همین خاصیت نشر نور لومینانس در یون‌های لانتانیدی و افزایش شدت نشر در ترکیب با لیگاندهای مختلف، در مطالعه‌ای از نانوکمپلکس‌های Sm-Dox (Nano optical sensor thin film Sm-doxycycline complex) برای سنجش و تشخیص میزان فروکتوز در کیسه‌های سمینال (Seminal vesicle) و غدد جنسی مردان استفاده شده است. فروکتوز منبع اصلی کربوهیدرات در پلاسمای سمینال و یک فاکتور اصلی و ضروری برای حرکت اسپرم می‌باشد. طبق دستورالعمل سازمان

ساماریوم می‌تواند برای کاربردهای زیست پزشکی مورد نظر استفاده شود. این نانوذرات نسبت به نانوذرات خالص اکسید آهن کوچک‌تر بوده، به طوری که میانگین اندازه نانوذرات اکسید آهن حدوداً ۲۹ نانومتر بوده، در حالی که نانوذرات اکسید آهن دوپد شده با ساماریوم حدود ۸ نانومتر می‌باشد یعنی این نانوذرات تقریباً سه برابر کوچک‌تر هستند [۴۲].

تأثیر الحاق یون ساماریوم بر خواص مغناطیسی و ساختار نانوذرات مغناطیسی را می‌توان این‌گونه توجیح نمود؛ جایگزینی یون‌های ساماریوم سه ظرفیتی که دارای اوربیتال الکترونی $4f^6$ کاملاً پر نشده می‌باشد با یون‌های آهن، موجب افزایش خواص مغناطیسی در این نانوذرات می‌شود. علاوه بر این نتایج نشان داده است الحاق مقدار اندکی از فلز ساماریوم، اندازه متوسط نانوذرات را کاهش داده و موجب افزایش مقاومت آن‌ها در برابر اکسیداسیون و بهبود خواص مغناطیسی در نانوذرات مغناطیسی الحاق شده با ساماریوم می‌شود [۴۳، ۴۴].

مطالعه‌ی اثر سمیت سلولی نانوذرات مغناطیسی الحاق شده با ساماریوم در مقابل سلول‌های سرطانی HeLa با استفاده از روش رنگ‌سنجی تریپان بلو (Trypan blue)، نشان داده است که این نانوذرات دارای خاصیت توقف در رشد سلول‌ها و القای مرگ در سلول‌های سرطانی HeLa می‌باشند [۴۵].

بارگیری دارو بر روی نانوذرات مغناطیسی پوشیده شده با پلی‌مرهای زیست‌سازگار، نانو ساختارهای بسیار سودمندی را برای تحویل هدفمند داروهای ضد سرطانی با استفاده از یک میدان مغناطیسی ایجاد می‌کند. در این روش فرض اولیه بر این است که عامل درمانی درون محفظه‌هایی (encapsulated) در داخل یا بر روی سطح نانوذرات مغناطیسی قرار می‌گیرد. این ذرات دارای یک پوشش پلی‌مری بر روی نانو ساختار مغناطیسی هستند که پلی‌مر می‌تواند از لحاظ شیمیایی فعال و عملکردی باشد. در همین راستا، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی ساماریوم ($SmFeO_3$) به منظور بارگیری داروی ضد سرطانی 5-fluorouracil و بررسی اثر سمیت آن بر روی سلول‌های سرطانی HeLa مورد مطالعه قرار گرفتند. 5-fluorouracil یک داروی شیمی‌درمانی سرطان است که اثر بخشی فوق‌العاده‌ای را نشان می‌دهد، اما دارای برخی از معایب از قبیل متابولیسم سریع، نیمه عمر کوتاه (۱۰-۲۰ دقیقه)، قابلیت زیستی اندک، و عدم انتخاب هدفمند سلول‌های سرطانی می‌باشد. به منظور غلبه بر این معایب، از ترکیب 5-fluorouracil با بتا سیکلودکسترین استفاده می‌شود. نتایج نشان داده است، فعالیت سمیت سلولی در نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی ساماریوم پوشش داده شده با پلی‌مر SmFeO₃ MNPs coated with PMMA, (PMMA)

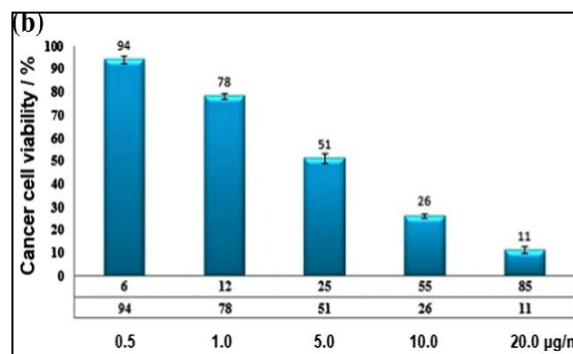
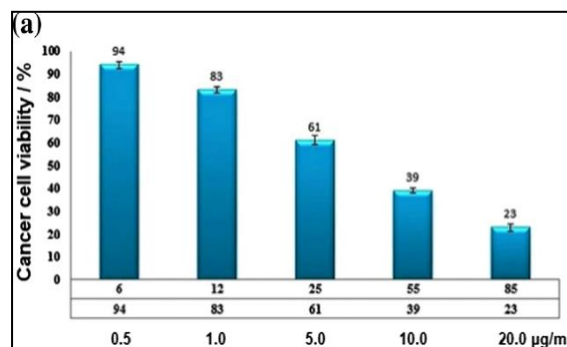
دیگر (مانند بیوتین که به مقدار بسیار زیادی در سلول‌های توموری وجود دارد) و یا یک حامل رادیونوکله‌یدی ارتباط دارد، استفاده می‌شود. این روش می‌تواند در دو یا سه مرحله انجام شود. روش دو مرحله‌ای بر اساس تهیه آنتی‌بادی کتر و گه با استرپتاویدین که به بیوتین رادیوکتیو اتصال دارد می‌باشد. نشاندار کردن ^{153}Sm با DTPA-bis-biotin (Diethylenetriamine pentaacetic acid) می‌تواند به عنوان روشی برای متمرکز نمودن تومورها استفاده گردد. نشاندار کردن ^{153}Sm (III) با DTPA-bis-biotin، که رادیونوکله‌ید نشاندار به عنوان یک مولکولی انتخابی استفاده می‌شود، می‌تواند به عنوان روشی برای پرتوافکنی، نشان دهد که اکثر تومورها به عنوان جمع‌کننده‌های پتیدی عمل می‌کنند. بیوتین به طور تجاری معمولاً با چندین لینکر که عمدتاً لیزین می‌باشد همراه است. البته کاربرد نانوذرات ساماریوم در پزشکی هسته‌ای به قرارگیری اتم‌های ساماریوم داخل پتید بستگی دارد. ^{153}Sm -DTPA-bis-biotin، در هر دو محیط *in vivo* و *in vitro* تمایل بالایی برای سلول‌های هیاتوما در رت نشان داده است [۱۰].

نانوذرات مغناطیسی (Magnetic nanoparticles) یکی از مهم‌ترین انواع نانوذرات محسوب می‌شوند. خصوصیات مغناطیسی این نانوذرات بر اساس قابلیت مغناطیسی القایی آن‌ها و رفتار پارامغناطیسی‌شان، به محققان اجازه می‌دهد تا از آن‌ها برای انتقال به عنوان یک موقعیت و دست‌کاری آن‌ها در حضور یک میدان مغناطیسی خارجی استفاده نمایند. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به علت قابلیت زیست تخریب‌پذیر بودنشان و سمیت پایینشان توجه بسیاری را به خود جلب نموده‌اند در نتیجه باعث شده است آن‌ها در آنکولوژی بسیار جذاب باشند. اگر چه اندازه کوچک آن‌ها و داشتن مساحت سطحی بالا نسبت به حجم‌شان، به آن‌ها اجازه می‌دهد تا ترکیباتی مانند مولکول‌های کوچک مانند DNA، RNA، داروها و پروتئین‌ها را جذب نمایند. نانوذرات مغناطیسی می‌توانند کاربردهایی در انتقال هدفمند داروها و مولکول‌های بیولوژیکی و تصویربرداری مغناطیسی و ضد تومورها داشته باشند. تا به امروز فعالیت‌های ضد توموری نانوذرات مغناطیسی و هم‌چنین نحوه اثرات ضد توموری و هم‌چنین پسرقت کامل تومورها توسط آن‌ها به خوبی شناخته شده است. یکی از نقاط ضعف اصلی نانوذرات مغناطیسی، بی‌ثباتی (عدم پایداری) آن‌ها در برابر اکسیداسیون می‌باشد، زیرا آن‌ها به راحتی در هوا و حتی در دمای اتاق اکسید می‌شوند، در نتیجه موجب کاهش قابل توجه خاصیت مغناطیسی آن‌ها می‌شود. تولید نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن الحاق شده با

کرده است. نانوتیوب‌های برون نیتريد دوپد شده با عناصر کیمياب خاکی با نیمه عمر پایین مانند ساماریوم، می‌توانند به عنوان یک نشانگر در تصویربرداری و همچنین رادیوتراپی درونی متاستازهای استخوانی استفاده شوند. همچنین در بیماری سرطان به کمک تکنیک‌های تصویربرداری مانند MRI (X-ray computed, Magnetic resonance imaging) CT (Positron emission tomography) انتقال داروهای شیمی‌درمانی و نیز تکنیک‌هایی بر پایه کاربردهای مغناطیسی نقش دارند. در نتیجه نانو مواد با عملکردهای ویژه می‌توانند به عنوان نانوکورتور برای انتقال پروتئین، دارو و ژن‌ها در درمان سرطان استفاده شوند. به عبارت دیگر نانو مواد الحاق شده با عناصر کیمياب خاکی با داشتن سمیت بسیار پایین بهترین گزینه به عنوان عوامل ضد سرطانی مطرح می‌باشند. استفاده از نانوتیوب‌های برون نیتريد الحاق شده با ساماریوم، می‌تواند کارایی این رادیونوکلید را در کاربردهای پزشکی، بسیار بهبود بخشد. برای این منظور پس از سنتز نانوتیوب‌ها، برای بررسی خواص این نانوذرات از رده سلولی فیبروبلاستی ریه انسان، رده سلولی MRC-5 استفاده شد. فیبروبلاست‌ها در ترمیم بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده همچنین فرایند‌هایی همچون اندام‌زایی، مورفوژنز و تمایز سلول‌های مختلف به اندام‌های خاص، نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. آزمایشات نشان می‌دهد که در بالاترین غلظت در هر دو نمونه (سلول‌های تیمار شده با نانوتیوب‌های برون نیتريت و سلول‌های تیمار شده با نانوتیوب‌های برون نیتريت الحاق شده با ساماریوم)، میزان زنده ماندن سلول بالاتر از ۷۰٪ می‌باشد. این نتیجه موافق مطالعات قبلی است که سمیت پایین نانوتیوب‌های برون نیتريت را در غلظت زیر ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر را نشان می‌دهد. نتایج به‌دست آمده سمیت اندک ساماریوم را اثبات نموده و همچنین بر این نکته تأیید می‌کنند که سیستم تولید شده می‌تواند برای کاربردهای بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرد. بقای سلولی بالای ۷۰٪ نشان می‌دهد که این مواد قابلیت زیست سازگاری خوبی داشته، در نتیجه دارای پتانسیل بسیار بالایی به عنوان یک منبع نانوذرات β پزشکی باشند [۴۶].

اتیلن دی آمین تترا متیلن فسفات (EDTMP) تمایل بسیار بالایی به ^{153}SM دارد، بنابراین بسیار سریع با ساماریوم، کمپلکس $^{153}\text{SM-EDTPA}$ را تشکیل می‌دهد، به طوری که ساماریوم در مرکز کمپلکس قرار می‌گیرد. کاربردهای درمانی و تصویربرداری زیستی کمپلکس $^{153}\text{SM-EDTPA}$ ، از تابش در محدوده کوتاه (عمق نفوذ ۲-۳ نانومتری) پرتوهای بتا و گاما برای متمرکز نمودن و مرگ و میر سلول‌های سرطانی

loading of 5-FU- β -CD و حامل 5-FU- β -CD complex نسبت به داروی آزاد افزایش چشم‌گیری داشته است. به طوری که مقایسه IC_{50} داروی آزاد با نانوذره حامل دارو نشان داده است که نانوذره حامل دارو با میزان IC_{50} بسیار پایین‌تری نسبت به داروی آزاد باعث کشندگی سلول‌های سرطانی می‌شوند. IC_{50} اندازه‌گیری قدرت یک ماده در مهار یک عملکرد بیولوژیکی یا بیوشیمیایی خاص است. به عبارت دیگر یک اندازه‌گیری کمی است که نشان می‌دهد چه مقدار از ماده مهاری خاص (به عنوان مثال دارو) برای مهار یک فرآیند بیولوژیکی خاص در شرایط آزمایشگاهی به اندازه ۵۰٪ مورد نیاز است. بنابراین مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهد نانوذرات مغناطیسی CD-PMMA@SmFeO_3 کاندیدی مناسب برای درمان سرطان دهانه رحم در زنان می‌باشد [۴۵]. شکل (۹)



شکل ۹. سمیت سلولی نانوذرات مغناطیسی الحاق شده با ساماریوم در محیط *in vitro* روی سلول‌های سرطانی *Helo*. شکل (a) آزاد دارو نانوذره حامل دارو [۴۵]

مطالعه بر روی نانوتیوب‌های برون نیتريد الحاق شده با ساماریوم (Samarium doped boron nitride nanotubes) نشان داده است، که این مواد پتانسیل‌های بسیاری به عنوان یک منبع، در مقیاس نانو برای تابش β در کاربردهای پزشکی و درمانی خواهند داشت. اخیراً نانوتیوب‌های برون نیتريد به دلیل مقاومت بالا در برابر اکسیداسیون، توجه بسیار زیادی از محققان را در کاربردهای علمی و تکنولوژیکی به خود جلب

فعالیت‌های بدنی است ولی با شدید شدن بیماری ممکن است در حالت استراحت هم وجود داشته باشد. استخوان‌های اندام بیمار به تدریج دچار کاهش تراکم و پوکی می‌شوند. تمام بیماران مبتلا به هموفیلی که دچار خونریزی‌های مکرر مفصلی می‌شوند مشکلات ذکر شده را کمابیش در مفاصل زانو، مچ پا یا آرنج خود دارند. هر چه سن بیمار بالاتر رفته و دفعات خونریزی‌ها بیشتر می‌شود مشکلات ذکر شده هم شدیدتر می‌شوند. در همین حال بیماران مبتلا به هموفیلی که با درمان جایگزینی مناسب و استفاده از فاکتورهای خونی مانع از خونریزی مفصلی می‌شوند این مشکلات مفصلی را نخواهند داشت. همان‌طور که گفته شد مفاصل لولایی مانند زانو، مچ پا و آرنج بیش‌تر دچار خونریزی مفصلی و عوارض ناشی از آن می‌شوند در حالی که احتمال این مشکلات در مفاصل گوی و کاسه‌ای مانند مفصل ران و شانه کم‌تر است. هموفیلی (Hemophilia) یک بیماری ارثی وابسته به کروموزوم X است که افراد مبتلا به آن مستعد خونریزی می‌باشند. سینوکتومی رادیواکتیو، سینوکتومی شیمیایی و سینوکتومی از طریق جراحی روش‌هایی هستند که با استفاده از آن‌ها می‌توان بیماران مبتلا به آرتروپاتی (بیماری‌های مفصلی مزمن) ناشی از هموفیلی را درمان کرد [۵۱]. استفاده از کمپلکس $^{153}\text{Sm-HA}$ در سینوکتومی رادیواکتیو، روشی امن، مقرون به صرفه، با حداقل تهاجم و موثر در کنترل خونریزی و درد در درمان بیماران آرتروپاتی هموفیلی (Hemophilic Arthropathy) آرنج و مچ پا می‌باشد. سینوکتومی به معنای برداشتن بافت سینوویال از درون مفصل است. گرچه بعد از سینوکتومی این بافت مجدداً رشد می‌کند ولی به اندازه بافت قبلی نرسیده و عروق خونی آن هم به آن اندازه زیاد نمی‌شوند. با انجام سینوکتومی درد مفصلی بیمار کم شده، مفصل کم‌تر خونریزی می‌کند و روند تخریبی مفصل کند شده و یا متوقف می‌شود. در نمونه‌های مورد مطالعه میزان تسکین درد در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مزمن مچ پا، پس از ۱۲ و ۴۲ ماه درمان سینوکتومی توسط کمپلکس $^{153}\text{Sm-HA}$ به ترتیب ۷۱ و ۶۱٪ کاهش داشته است. در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مزمن آرنج نیز، کاهش درد پس از درمان با کمپلکس $^{153}\text{Sm-HA}$ در مدت زمان مشابه به ترتیب ۴۶ و ۳۷٪ کاهش را نشان داده است. هم‌چنین کاهش بسیار قابل توجهی در استفاده از فاکتورهای لخته‌کننده به میزان ۷۴ و ۸۵٪ پس از ۱۲ و ۴۲ ماه درمان با کمپلکس $^{153}\text{Sm-HA}$ در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مزمن مچ پا مشاهده شده است. کاهش استفاده از فاکتورهای انعقادی در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مزمن آرنج پس از درمان با کمپلکس $^{153}\text{Sm-HA}$ در مدت زمان مشابه به میزان

استخراج می‌شود. با توجه به این واقعیت که EDTPA تمایل بالایی به ^{153}Sm ، استخوان و هیدروکسی آپاتیت دارد، این فرصت را فراهم می‌کند تا ترکیب نانو هیدروکسی آپاتیت الحاق شده با ایزوتوپ‌های رادیویی متصل به لیگاند EDTPA برای عملکردهای درمانی و تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند. [۴۸، ۴۷] مطالعات بسیاری بر روی خواص درمانی و نیز استفاده از نانوذرات HA-153Sm-EDTMP انجام گرفته است که می‌توان به آزمایشی که توسط Clunie et al بر روی جذب اسکلتی کمپلکس $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ در موش صحرایی انجام گرفت اشاره نمود [۴۹]. هم‌چنین O'Duffy و هم‌کارانش در مطالعه‌ای بر روی بیماران با التهاب غشای سینوویال (Synovial membrane) مزمن زانو انجام داده‌اند، از کمپلکس HA-153Sm-EDTMP به عنوان یک حامل برای بررسی توزیع زیستی آن و نیز به عنوان عامل درمانی سینوکتومی تابشی (Radiation synovectomy) استفاده نموده‌اند [۵۰].

بافت سینوویال لایه‌ای از سلول‌ها است که سطح داخلی کپسول مفصلی را فرش کرده و وظیفه آن‌ها ترشح و بازجذب مجدد مایع سینوویال است. وظیفه مایع سینوویال یا مایع مفصلی، لیز کردن سطوح غضروف به جهت کاهش اصطکاک و هم‌چنین تغذیه سلول‌های غضروفی است. بافت سینوویال پر از عروق خونی است و یکی از دلایلی که مفصل از محل‌های شایع خونریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی است همین زیاد بودن عروق خونی است. وقتی درون مفصل خونریزی می‌کند سلول‌های بافت سینوویال آن سعی می‌کنند آن خون را جذب کرده و از مفصل خارج کنند. در این فرآیند، آهن موجود در گلبول‌های قرمز خون در سلول‌های بافت سینوویال گیر کرده و به تدریج در درون این سلول‌ها جمع می‌شوند. این تجمع آهن موجب التهاب و کلفتی و بیش‌تر شدن عروق خونی این بافت می‌شود و با بیش‌تر شدن عروق خونی بافت سینوویال، خونریزی‌های درون مفصلی باز هم بیش‌تر اتفاق می‌افتند. از طرف دیگر بافت سینوویال ملتهب، از خود آنزیم‌هایی را ترشح می‌کند که غضروف را در خود حل کرده و می‌خورد. با هر بار خونریزی در مفصل و بازجذب آن، سلول‌های ناخواسته جدیدی در کپسول مفصلی رشد کرده که موجب کم شدن خاصیت انعطاف‌پذیری آن می‌شوند. در نتیجه به تدریج کپسول مفصلی کوچک و جمع و غیر قابل انعطاف شده و به دنبال آن مفصل دچار خشکی و محدودیت حرکتی می‌شود. به تدریج و با کاهش دامنه حرکتی در مفصل عضلات اندام هم ضعیف می‌شوند و بعد از مدتی با افزایش تخریب در غضروف مفصلی، بیمار دچار درد مفصل می‌شود. درد در ابتدا فقط در حین

بر روی بیماران با متاستازهای دردناک استخوان انجام گرفت، نشان داد که Sm-153 EDTMP به عنوان یک گزینه درمانی موثر و ایمن در این بیماران می باشد. [۵۳-۵۵].

بلینومایسین ها (Bleomycin) آنتی بیوتیک هایی هستند که در طیف گسترده ای از شیمی درمانی سرطان از آن ها استفاده می شود که توسط باکتری *Streptomyces verticillus* تولید می شود. بلینومایسین مانند سایر داروهای شیمی درمانی از قبیل متوتروکسات (Methotrexate)، سیس پلاتین (Cisplatin)، دوکسوروبیسین و داکتینومایسین (Doxorubicin)، جزء عوامل شیمی درمانی مهم محسوب می شود اما امکان ورود به مغز استخوان را ندارد. اعتقاد بر این است که بلینومایسین در DNA به عنوان یک نوکلئوتید اشتباه تداخل می یابد. به عبارت دیگر این ترکیبات به عنوان الحاق یون مثبت، به عنوان عوامل ضد توموری فعال می شوند. تمامی کمپلکس ها می توانند به عنوان یک سیستم پراکسیدازی از طریق تولید هیدروژن پراکسید عمل نمایند، در نتیجه موجب تجزیه DNA شوند. بنابراین نشاندار کردن بلینومایسین با رادیوایزوتوپ های دو یا سه ظرفیتی، می تواند ترکیبات فعال دارویی تولید نماید، که به عنوان رادیوایزوتوپ ها در تشخیص و یا درمان بیماری ها استفاده می شوند. کمپلکس های لاتنانیدی بسیاری اثرات ضد سرطانی در محیط کشت و سلول های توموری نشان داده اند. ساماریوم ۱۵۳ نیمه عمری حدود ۴۶ ساعت دارد که معمولاً از طریق فعال سازی نوترون طبیعی یا غنی سازی ساماریوم (III) اکسید ($^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$) تولید می شود که به علت انرژی متوسط ذرات β آن برای روش های درمانی هدفمند، می تواند به عنوان یک رادیونوکلئید درمانی بسیار عالی برای توسعه ترکیبات پرتودرمانی با استفاده از لیگاندهای کوچک، مطرح باشد. چندین رادیوایزوتوپ نشاندار با بلینومایسین برای درمان بافت های توموری استفاده شده است. به منظور توسعه و بررسی بلینومایسین نشاندار شده برای استفاده رادیوایزوتوپ های تشخیصی و درمانی، برای درمان هدفمند تومورها، مطالعه ای بر روی کمپلکس ساماریوم-بلینومایسین صورت گرفته است. به منظور بررسی توزیع ساماریوم ۱۵۳-بلینومایسین (Samarium-153 bleomycin complex) در نمونه های وحشی، داده های بیولوژیکی برای کاتیون ساماریوم آزاد نیز به دست آمد. پس از تزریق ترکیب $^{153}\text{SmCl}_3$ از طریق ورید دم در موش بالغ، دوز توزیع کاتیون در ارگان های حیاتی مختلف مورد بررسی قرار گرفت. برای کاتیون ساماریوم، توزیع بیولوژیکی عمدتاً در کبد، کلیه و استخوان بوده است. کاتیون آزاد عمدتاً محلول در آب است و از طریق دستگاه ادراری دفع می شود. اما از آن جایی که فلز ^{153}Sm در پلازما

۶۸ و ۷۸٪ بوده است. اتصال ساماریوم به هیدروکسی آپاتیت برای تولید کمپلکس $^{153}\text{SM-HA}$ ، باعث می شود ذراتی با اندازه های بسیار مناسب تولید شوند که به ماکروفاژهای (Macrophages) موجود در بافت سینوویال التهابی، با کمترین احتمال انقباض مفصلی متصل می شوند، در نتیجه استفاده از کمپلکس $^{153}\text{SM-HA}$ را ایمن تر می سازد. علاوه بر این پیوند ساماریوم با هیدروکسی آپاتیت بسیار پایدار بوده و هنگام جدا شدن، ساماریوم به صورت یون سه ظرفیتی Sm^{3+} یافت می شود که منجر به تشکیل ترکیبات نامحلول با عناصربا مع سینوویال می شود که در مفصل رسوب می کند. این خواص ساماریوم (رسوب در مفصل و حضور با درصد بسیار پایین در گردش خون) موجب متمایز شدن آن از سایر ترکیبات شده است و مزیت های استفاده از کمپلکس $^{153}\text{SM-HA}$ را در روش درمانی رادیو سینوکتومی در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مزمن ناشی از هموفیلی را اثبات می نماید [۵۲].

متاستازهای اسکلتی در اکثر بیماران مبتلا به بدخیمی های مرحله پایانی وجود دارد. گزینه های درمانی، تاکنون به ندرت دارای اثرات درمان کننده بوده و در برخی موارد زمانی که اکثریت بیماران از متاستازهای استخوانی رنج می برند، پیشرفت بیماری افزایش یافته و موجب بروز یک سری از رویدادهای مرتبط با بیماری می شود که کیفیت زندگی این بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد. مسکن های غیر اپیوئیدی معمولاً به عنوان درمان اولیه در نظر گرفته می شوند که در ابتدا می توانند به میزان اندکی موجب تسکین درد شوند اما با پیشرفت بیماری دوزهای بالایی از این مسکن ها مورد نیاز بوده که اغلب با افزایش عوارض جانبی از قبیل بیوست و خواب آلودگی نیز همراه است. شیمی درمانی و هورمون درمانی نیز می تواند برای هر دو نوع از متاستاز بافت نرم و بافت استخوانی مورد استفاده قرار گیرد و تا زمانی که بیماری سیر پیشرفت پیدا کند، موثر خواهد بود. رادیوتراپی پرتوهای خارجی نیز می تواند کنترل موثر درد را در یک دوره زمانی کوتاه با دوز بالا و سمیت کم فراهم نماید، اگر بیماری متاستازی گسترده نباشد، اگر چه با گسترده شدن میدان های تابشی توکسیستی به سرعت افزایش پویای استخوانی، یک روش درمانی برای بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی منتشر می باشد که اثربخشی، سمیت پایین و همچنین هزینه های اندک از مزیت های روش فوق محسوب می گردد. رادیونوکلئیدها برای رادیوتراپی سیستمیک در بیماران استخوانی مناسب می باشند که می توان به ساماریوم ۱۵۳ الحاق شده با اتیلن دی آمین تترامتیلن فسفات (Sm-153 EDTMP) اشاره نمود. نتایج مطالعاتی که در هندوستان

موجب افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود و هم‌چنین می‌تواند باعث القای رشد رگ‌های خونی در جنین جوجه شود. هم‌چنین نانوذرات SmCeO_2 کنژوگه با MTS، افزایش بیش‌تر در بقا و تکثیر سلولی سلول‌های اندوتلیال می‌شود. تاثیر متفاوت نانوذرات MTS-CeO_2 و نانوذرات MTS SmCeO_2 بر روی سلول‌های اندوتلیال، به طور عمده به علت الحاق یون‌های ساماریوم است که با تاثیر بر جای خالی اکسیژن موجب حالت‌های کاهش‌ی متغیر $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ در نانوذرات سریوم می‌شود. علاوه بر تاثیری که نانوذرات MTS SmCeO_2 بر تکثیر، زنده ماندن و آنژیوژنز دارند، خواص آنتی‌اکسیدانی نیز در این نانوذرات مشاهده شده است. در نتیجه نانوذرات MTS-SmCeO_2 می‌توانند به عنوان یک استراتژی جدید برای درمان بیماری‌های قلبی، کم‌خونی و بهبود زخم‌ها مطرح باشند [۵۷].

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده در مورد خواص، ویژگی‌ها، کاربردهای ساماریوم و نانوذرات آن، می‌توان انتظار داشت در آینده تحقیقات گسترده‌تری بر روی این ترکیب و نانوذرات حاوی ساماریوم در زمینه‌های مختلف علمی از قبیل پزشکی، درمانی، کاربردهای تشخیصی، کاربردهای زیست محیطی، سیستم انتقال دارو و غیره انجام شود که نیازمند بررسی و مطالعات بیش‌تر در این زمینه‌ها خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه خوارزمی تهران اعلام می‌داریم.

منابع

- [1] Cotton S. Lanthanide and actinide chemistry. John Wiley Sons 2013; 15.
- [2] Rezaei Behbehani G, Divsalar A, Saboury AA, Faridbod F, Ganjali MR. A high performance method for thermodynamic study on the binding of human serum albumin with Erbium chloride. J Thermal Anal Calorimetry 2009; 96: 663-668. (Persian).
- [3] Ganjali MR, Faridbod F, Divsalar A, Saboury AA, Norouzi P, Rezaei Behbehani G. Nano-composite carbon pate electrode used for biophysical study of Ho^{3+} Ion interaction with human serum albumin. J Electrochem Sci 2010; 5: 852-866.
- [4] Ganjali MR, Faridbod F, Divsalar A, Saboury AA, Rezaei Behbehani G, Norouzi P. A New approach for protein binding isotherm analysis by means of an electrochemical microsensor int. J Electrochem Sci 2010; 5: 630-638.
- [5] Rezaei Behbehani G, Barzegar L, Kiani Savad Koohi MK, Mohebbian M, Sa,ak Abedi B, Saboury AA, Divsalar A. Thermodynamic study of human serum albumin upon interaction with Ytterbium(III). J Chemistry 2013; 4: 1-4.
- [6] Dasari S, Abbas Z, Kumar P, Patra AK. Photosensitized samarium (III) and erbium (III) complexes of planar N, N-donor heterocyclic bases: crystal structures and evaluation of biological activity. Cryst Eng Comm 2016; 18: 4313-4322.
- [7] Ciobanu CS, Iconaru SL, Popa CL, Motelica-Heino M, Predoi D. Evaluation of samarium doped hydroxyapatite, ceramics

به شکل پیوند با پروتئین منتقل می‌شود، انباشت نهایی اصلی آن در کبد می‌باشد. در حالی‌که تجمع کمپلکس $^{153}\text{Sm-Blm}$ عمدتاً در کبد، کلیه و استخوان دیده شده است. تزریق ^{153}Sm به بافت‌های موشی حاوی سرطان پستان زونوگرافت BLM نشان داده است تجمع عمده این کمپلکس در کبد، طحال و کلیه می‌باشد. هم‌چنین جذب تومور قابل توجهی در ۴۸ ساعت پس از تزریق مشاهده شد که ترکیب اصلی در چند ساعت اول تشخیص (۲۴-۴ ساعت اول) داده شد. ردیابی توزیع زیستی $^{153}\text{Sm-Blm}$ در موش‌های وحشی پس از ۴۸ ساعت نشان داد که تجمع قابل توجهی در کبد و کلیه‌ها اتفاق می‌افتد. پس از تزریق به موش‌های زونوگرافت سرطان پستان انسانی، $^{153}\text{Sm-Blm}$ ، خواص تجمع تومور را در مقایسه با سایر بلینومایسن‌های نشاندار، از خود نشان داده است. طبق نتایج حاصل در این مطالعه، $^{153}\text{Sm-Blm}$ یک ترکیب بالقوه درمانی است و آزمایشات انجام شده بر روی این ترکیب، کیفیت و پایداری مناسب آن را برای مطالعات درمانی آینده نشان داده است [۵۶].

نقش در آنژیوژنز

تامین مواد غذایی و اکسیژن مناسب از طریق خون برای رشد و قدرت زنده ماندن همه بافت‌های بدن بسیار مهم می‌باشد. فرآیند تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود قبلی، آنژیوژنز (Angiogenesis) نام دارد که نقش بسیار مهمی را در شرایط فیزیولوژیکی بدن (رشد اسکلتی و رشد جنینی) و هم‌چنین در بیماری‌زایی (اختلالات قلبی، آرتروز روماتوئید، بیماری‌های چشمی، کم‌خونی و پیدایش و تکوین تومورها) ایفا می‌نماید. کاربرد نانوتکنولوژی در زیست‌شناسی و پزشکی باعث شده است که از نانومواد برای بررسی آنژیوژنز درمانی استفاده شود. چندین نمونه از نانوذرات فلزی خواص تحریک‌کننده آنژیوژنری از خود نشان داده‌اند. اخیراً بر روی نانوذرات سریوم اکسید در درمان اختلالات متناوب ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن مطالعات بسیاری صورت گرفته است و این نانوذره می‌تواند کاندیدی برای درمان آنتی‌اکسیدانی باشد. در همین راستا این نانوذرات می‌توانند موجب القای آنژیوژنز از طریق تعدیل محیط اکسیژن داخل سلولی شوند. وجود چندین حالت اکسیداسیون در سریوم (Ce^{3+} , Ce^{4+}) و هم‌چنین جای خالی اکسیژن، نقش تعیین‌کننده‌ای در فعالیت‌های کاتالیزوری و بیولوژیکی این نانوذرات دارند. الحاق این نانوذرات با یون‌های سه ظرفیتی مانند ساماریوم اجازه می‌دهد تا با تغییری که در نسبت کاهش $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ ایجاد می‌شود، نانوذرات برای کاربردهای درمانی هدفمند مناسب باشند. نانوذرات عملکردی سریوم اکسید الحاق شده با ساماریوم

- nanoparticles and their aquatic toxicity. *Mat Chem Phys* 2017; 197: 226-235.
- [29] Nanda HS. Preparation and biocompatible surface modification of redox altered cerium oxide nanoparticle promising for nanobiology and medicine. *Bioengineering* 2016; 3: 28.
- [30] Kostova I, Valcheva-Traykova M. New samarium (III) complex of 5-aminoorotic acid with antioxidant activity. *Appl Organomet Chem* 2015; 29: 815-824.
- [31] Kusurini E, Arbianti R, Sofyan N, Abdullah MA, Andriani F. Modification of chitosan by using samarium for potential use in drug delivery system. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2014; 120: 77-83.
- [32] Mollarazi E, Jalilian AR, Johari-daha F, Atyabi F. Development of ¹⁵³Sm-folate-polyethyleneimine-conjugated chitosan nanoparticles for targeted therapy. *J Labelled Comp Radiopharm* 2015; 58: 327-335.
- [33] Zhang Y, Wang X, Su Y, Chen D, Zhong W. A doxorubicin delivery system: samarium/mesoporous bioactive glass/alginate composite microspheres. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 67: 205-213.
- [34] Wang J. Electrochemical glucose biosensors. *Chem Rev* 2008; 108: 814-825.
- [35] Wang J. Glucose biosensors: 40 years of advances and challenges. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*. 2001; 13: 983-988.
- [36] Tharwat MM, Attia MS, Alghamdi MS, Mahros AM. Ultra-sensitive nano optical sensor samarium-doxycycline doped in sol gel matrix for assessment of glucose oxidase activity in diabetics disease. *J Fluorescence* 2017; 27: 1885-1895.
- [37] Giardina MG, Matarazzo M, Morante R, Lucariello A, Varriale A, Guardasole V, Marco GD. Serum α -L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of patients with cirrhosis. *Cancer* 1998; 83: 2468-2474.
- [38] Attia MS, Othman AM, Aboaly MM, Abdel-Mottaleb MS. Novel spectrofluorimetric method for measuring the activity of the enzyme α -L-Fucosidase using the nano composite optical sensor samarium (III)-doxycycline complex doped in sol-gel matrix. *Anal Chem* 2010; 82: 6230-6236.
- [39] Kawai Y, Moriyama A, Asai K, Coleman-Campbell CM, Sumi S, Morishita H, Suchi M. Molecular characterization of histidinemia: identification of four missense mutations in the histidase gene. *Hum Genet* 2005; 116: 340-346.
- [40] Attia MS. Nano optical probe samarium tetracycline complex for early diagnosis of histidinemia in new born children. *Biosens Bioelectron* 2017; 94: 81-86.
- [41] Attia MS, Youssef AO, El-Sherif RH. Durable diagnosis of seminal vesicle and sexual gland diseases using the nano optical sensor thin film Sm-doxycycline complex. *Anal Chim Acta* 2014; 835: 56-64.
- [42] Polozhentsev OE, Butova VV, Kochkina VK, Soldatov AV. Microwave Assisted Synthesis and Oxidation Resistance of Sm³⁺ Doped Fe₃O₄ Nanoparticles. *Nanotechnol Russia* 2018; 13: 109-115.
- [43] Polozhentsev OE, Kubrin SP, Butova VV, Kochkina VK, Soldatov AV, Stashenko VV. Structure and magnetic properties of pure and samarium doped magnetite nanoparticles. *J Struct Chem* 2016; 57: 1459-1468.
- [44] Lastovina TA, Efimova SA, Kudryavtsev EA, Soldatov AV. Preparation of the Sm³⁺-Doped magnetic nanoparticles via microwave-assisted polyol synthesis. *Bio Nano Sci* 2017; 7: 4-10.
- [45] Hariharan MS, Sivaraj R, Ponsubha S, Jagadeesh R, Enoch IV. 5-Fluorouracil-loaded β -cyclodextrin-carrying polymeric poly(methylmethacrylate)-coated samarium ferrite nanoparticles and their anticancer activity. *J Mat Sci* 2019; 54: 4942-4951.
- [46] da Silva WM, Ferreira TH, de Morais CA, Leal AS, Sousa EM. Samarium doped boron nitride nanotubes. *Appl Radiat Isot* 2018; 131: 30-35.
- [47] Goeckeler WF, Troutner DE, Volkert WA, Edwards B, Simon J, Wilson D. ¹⁵³Sm radiotherapeutic bone agents. *Nucl Med Biol* 1986; 13: 479-482.
- [48] Han YJ, Loo SC, Phung NT, Boey F, Ma J. Controlled size and morphology of EDTMP-doped hydroxyapatite nanoparticles as model for ¹⁵³Samarium-EDTMP doping. *J Mat Sci Mat Med* 2008; 19: 2993.
- [49] Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JC, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995; 36: 51-57.
- for medical application: Antimicrobial activity. *J Nanomaterials* 2015; 2015: 14.
- [8] Zhang Y, Wang X, Su Y, Chen D, Zhong W. A doxorubicin delivery system: samarium/mesoporous bioactive glass/alginate composite microspheres. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 67: 205-213.
- [9] Turner JH, Claringbold PG, Hetherington EL, Sorby P, Martindale AA. A phase I study of samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1926-1931.
- [10] Maini CL, Bergomi S, Romano L, Sciuto R. ¹⁵³Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: S171-178.
- [11] Parlak Y, Gumuser G, Sayit E. Samarium-153 therapy and radiation dose for prostate cancer. *Prostate Cancer: Leading-edge Diagnostic Procedures and Treatments*. 2016; 28: 81.
- [12] Ascencio JA, Rincon AC, Canizal G. Synthesis and theoretical analysis of samarium nanoparticles: perspectives in nuclear medicine. *J Phys Chem B* 2005; 109: 8806-8812.
- [13] Arasi SE, Madhavan J, Antony Raj MV. Effect of samarium (Sm³⁺) doping on structural, optical properties and photocatalytic activity of titanium dioxide nanoparticles. *J Taibah Univ Sci* 2018; 12: 186-190.
- [14] Akhlaghian F, Azadi H. Removal of rhodamine B from aqueous solution using photocatalyst of nanowire of zinc oxide doped with lanthanum. *IJHE* 2017; 10: 249-258 (Persian).
- [15] Hassanzadeh-Tabrizi SA. Synthesis and characterization of samarium doped nano ZnOAg and its application to photocatalysis. *Funct Nanostruct Proce* 2018; 1: 2-4.
- [16] Cuiping M, ZHANG B, Xiaoning T, Huan LI, Suqiong H. Optimized preparation of zinc-inorganic antibacterial material containing samarium using response surface methodology. *J Rare Earths* 2014; 32: 900-906.
- [17] Xavier AR, Ravichandran AT, Ravichandran K, Mantha S, Ravinder D. Sm doping effect on structural, morphological, luminescence and antibacterial activity of CdO nanoparticles. *J Mat Sci Mat Electron* 2016; 27: 11182-11187.
- [18] Dědková K, Kuzníková L, Pavelek L, Matějová K, Kupková J, Barabaszová KČ, et al. Daylight induced antibacterial activity of gadolinium oxide, samarium oxide and erbium oxide nanoparticles and their aquatic toxicity. *Mat Chem Phys* 2017; 197: 226-235.
- [19] Jiang WU, Zhang G, Jie LI, Hongbing GA, Chunxiang SO, Haoran DU, Zhang L, Zhongping GO, Yuguang LÜ. Synthesis, characteristics, and antibacterial activity of a rare-earth samarium/silver/titanium dioxide inorganic nanomaterials. *Journal of Rare Earths*. 2014 ;32:727-32.
- [20] Shigeru K, Oku T, Takagi S. Hydraulic property of hydroxyapatite thermal decomposition product and its application as biomaterial. *J Ceramic Soc Japan* 1989; 97: 101-106.
- [21] Jarcho MI, Bolen CH, Thomas MB, Bobick J, Kay JF, Doremus RH. Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *J Mat Sci* 1976; 11: 2027-2035.
- [22] Matsumoto T, Okazaki M, Inoue M, Yamaguchi S, Kusunose T, Toyonaga T, et al. Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein. *Biomaterials* 2004; 25: 3807-3812.
- [23] Barroug A, Glimcher MJ. Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for cisplatin: adsorption and release of cisplatin in vitro. *J Orthop Res* 2002; 20: 274-280.
- [24] Palazzo B, Iafisco M, Laforgia M, Margiotta N, Natile G, Bianchi CL, et al. Biomimetic hydroxyapatite-drug nanocrystals as potential bone substitutes with antitumor drug delivery properties. *Adv Funct Mat* 2007; 17: 2180-2188.
- [25] Han YJ, Loo SC, Phung NT, Boey F, Ma J. Controlled size and morphology of EDTMP-doped hydroxyapatite nanoparticles as model for ¹⁵³Samarium-EDTMP doping. *J Mater Sci Mater Med* 2008; 19: 2993-3003.
- [26] Iconaru S, Stanciu G, Hristu R, Ghita R. Properties of samarium doped hydroxyapatite thin films deposited by evaporation. *Rom Rep Phys* 2017; 69: 508.
- [27] Ciobanu CS, Iconaru SL, Popa CL, Motelica-Heino M, Predoi D. Evaluation of samarium doped hydroxyapatite, ceramics for medical application: Antimicrobial activity. *J Nanomaterials* 2015; 14: 1-11.
- [28] Dědková K, Kuzníková L, Pavelek L, Matějová K, Kupková J, Barabaszová KČ, et al. Daylight induced antibacterial activity of gadolinium oxide, samarium oxide and erbium oxide

[54] Longo J, Lutz S, Johnstone C. Samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate, a beta-emitting bone-targeted radiopharmaceutical, useful for patients with osteoblastic bone metastases. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 235-242.

[55] Parlak Y, Gumuser G, Sayit E. Samarium-153 Therapy and radiation dose for prostate cancer. *Inprostate cancer-leading-edge diagnostic procedures and treatments* 2016; 81.

[56] Bahrami-Samani A, Ghannadi-Maragheh M, Jalilian AR, Mazidi M. Biological studies of samarium-153 bleomycin complex in human breast cancer murine xenografts for therapeutic applications. *Radiochim Acta Int J Chem Aspects Nucl Sci Technol* 2010; 98: 237-242. (Persian).

[57] Nethi SK, Nanda HS, Steele TW, Patra CR. Functionalized nanoceria exhibit improved angiogenic properties. *J Mater Chem B* 2017; 5: 9371-9383.

[50] O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, Walker H, Lloyd DC, Edwards JC, Ell PJ. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999; 38: 316-320.

[51] Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343: 6-11.

[52] Calegario JU, de Podestá Haje D, Machado J, Sayago M, de Landa DC. Synovectomy using samarium-153 hydroxyapatite in the elbows and ankles of patients with hemophilic arthropathy. *World J Nucl Med* 2018; 17: 6.

[53] Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, Kumar P, Bal C, Jhulka PK, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer* 2006; 43: 86.

Review Article

Biological properties, therapeutic and diagnostic applications of Samarium and Samarium nanoparticles

Zahra Ghodrati (M.Sc), Adeleh Divsalar (Ph.D)*

Dept. of Cell & Molecular Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 26 34513008 divsalar@khu.ac.ir

Received: 30 Jun 2019; Accepted: 27 Jul 2020

Lanthanides are a family of elements, commonly known as rare earth elements. Metal samarium as one of the most important member of this family, which plays very important roles in the diagnosis and treatment of various diseases, especially cancer. Several lanthanide complexes, samarium in particular, have shown anticancer effects on tumor cells. This paper is tried to review the biological properties and applications of Samarium salt and Samarium nanoparticles. Samarium is also used for magnetic resonance imaging (MRI) due to its paramagnetic properties. Samarium-containing compounds have also been used in osteoblastic metastases radiotherapy, a causative agent of cancer-induced bone pain, as an effective treatment agent for the treatment of bone marrow cancer, for drug delivery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, as a tracer in the drug delivery system in colon, as a therapeutic agent in patients with prostate and breast cancers, in radiotherapy of malignant liver cancer, and many other therapeutic and diagnostic applications. Antimicrobial (anti-bacterial and fungal) properties have also been observed in Samarium nanoparticles. According to excellent properties of samarium nanoparticle, it might be suggested that in future, the new drug delivery systems or diagnostic systems will be designed for treatment of various diseases.

Keywords: Lanthanides, Samarium, Samarium Nanoparticales, Cancer, Drug Delivery System
