

مروری بر نانوفرمولاسیون‌های جدید ضد سرطانی بر پایه سیانوباکتری‌ها و ریز جلبک‌ها در علوم پزشکی، دندان پزشکی و داروسازی

بهاره نوروزی*^۱، نازنین سادات هاشمی زاوه^۱

مقاله مروری

مقدمه: نانوذرات به دلیل ویژگی‌های خاص از جمله نسبت سطح به حجم بالا، توزیع اندازه ذرات همگن، پایداری بالا و سهولت تولید، در حوزه‌های مختلف داروسازی، دندانپزشکی، پزشکی، زیست‌شناسی و مهندسی مواد کاربرد فراوانی دارند. وجود بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا که عامل عفونت‌های متنوع و کاهش ایمنی در انسان هستند و خطرات بسیاری را در بسته‌بندی مواد غذایی، منسوجات مصنوعی، تجهیزات پزشکی، دندانپزشکی، تصفیه آب آشامیدنی و فاضلاب برای سلامت عمومی ایجاد می‌کنند، دلیل دیگری برای تشکیل پوشش‌های ضد میکروبی موثر سطحی مبتنی بر نانوذرات در محافظت از سلامت بشر است. در این میان سیانوباکتری‌ها پروکاریوت‌های فتوسنتزی هستند که ترکیباتی تولید می‌کنند که از نظر بیولوژیکی فعال و به لحاظ شیمیایی گوناگون هستند مانند پپتیدهای سیکلیک، لیپوپپتیدها، آمیدهای اسید چرب، آلکالوئیدها و ساکاریدها. بیش از ۵۰٪ سیانوباکتری‌های دریایی جهت استخراج مواد زیست‌فعال به صورت بالقوه قابل بهره‌برداری هستند و با القای مرگ آپوپتوزی در از بین بردن سرطان بسیار موثر شناخته شده‌اند. در مقاله مروری حاضر، تحقیقات انجام‌شده اخیر در زمینه داروها یا ترکیبات بر پایه ریزجلبک‌ها و هم‌چنین کاربردهای زیست‌دارویی آن‌ها تأکید می‌شود. هم‌چنین به پیشرفت‌های اخیر در زمینه کشف ترکیبات ضدسرطان، تجاری‌سازی داروهای ضدسرطان ریزجلبکی، تولید داروهای نانوفرموله شده با پایه ریزجلبک‌ها و تولید فرمولاسیون‌هایی برای دارورسانی با بارگذاری بالا و کاربرد آن در علوم پزشکی و داروسازی و دندانپزشکی تأکید می‌گردد.

نتیجه‌گیری: توسعه و بهبود فرآیندهای بیوسنتز نانوذرات با استفاده از سیانوباکتری‌ها ممکن است منجر به کشف نانوذرات بیوژنیک جدید با خواص منحصر به فرد شود که به طور ویژه می‌تواند اثربخشی درمان‌های پزشکی را افزایش و عوارض جانبی را به میزان قابل توجهی کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: ریزجلبک، سیانوباکتری‌ها؛ نانوفرمولاسیون، ضد سرطان، تجاری‌سازی، دارورسانی با بارگذاری بالا

ارجاع: نوروزی بهاره، هاشمی زاوه نازنین سادات. مروری بر نانوفرمولاسیون‌های جدید ضد سرطانی بر پایه سیانوباکتری‌ها و ریزجلبک‌ها در علوم پزشکی، دندانپزشکی و داروسازی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱۰): ۸۹-۷۰.

۱- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۱۳۷۱۰۹۵۶، پست الکترونیکی: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵

گسترده‌ای را برای درمان سرطان‌ها فراهم کرده و پژوهش‌های زیادی بر روی اجزای ضدسرطان برپایه جلبک انجام شده‌اند. علی‌رغم دشواری‌های جمع‌آوری نمونه‌های دریایی، تعداد فراوانی از این نمونه‌ها برای استفاده در بازار دارویی به‌عنوان مکمل‌های سودمند برای سلامت انسان تأیید شدند (۵). طی چند سال گذشته، تلاش‌های زیادی با همکاری گروه‌های دارویی و تحقیقاتی مختلف برای جداسازی و شناسایی مولکول‌های زیست‌فعال جدید از فلوردریایی، به‌ویژه از گونه‌های ریزجلبک‌ها صورت پذیرفته است. علی‌رغم چنین تلاشی، هنوز ترکیبات بیواکتیو بسیاری از ریزجلبک‌ها ناشناخته مانده است. از طرف دیگر تعداد زیادی داروی ضدسرطان بر پایه ترکیبات طبیعی کشف شده‌اند، اما حلالیت کمی در آب دارند که فرموله کردن آن‌ها را دشوار و حتی غیرممکن می‌کند. به همین اساس، نانوتکنولوژی می‌تواند روش جدیدی برای غلبه بر محلولیت پایین داروهای دریایی آب‌گریز طبیعی ایجاد کند. در واقع استفاده از نانوحامل‌ها جهت تحویل داروهای درمانی و عوامل تشخیصی به تومورها یا محل‌های سرطان به پیشرفت‌های قابل‌ملاحظه‌ای رسیده است و در مقایسه با مولکول‌های زیست‌فعال طبیعی آزاد، استفاده از نانوداروها از لحاظ محافظت از فعالیت‌های بیولوژیکی، افزایش مدت گردش در جریان خون، کاهش اثرات زیانبار، اثرات نفوذ افزایش‌یافته ذرات دارویی و افزایش هدف‌گیری تومور و افزایش میزان رهایش دارو مزایای منحصربه‌فردی دارد (۶). نانوفرمولاسیون داروهای طبیعی مشتق شده از سیانوباکتری‌ها می‌تواند با استفاده از نانوذرات متعددی طراحی شود به گونه‌ای که خصوصیات مناسبی برای تسهیل دارورسانی در انواعی از موقعیت‌های سرطان داشته باشد (۷). برای مثال، نانوذرات می‌توانند از موادی با منشأهای گوناگون غیرآلی (مانند فلزات، کربن، سیلیس و اکسیدهای مربوطه آن‌ها) و آلی (مانند پلیمرها و لیپیدها) ساخته شوند. به‌علاوه اندازه نانوذرات را نیز می‌توان به شکلی دستکاری کرد که در طیف وسیعی از چند نانومتر تا بیش از یک میلی‌متر قرار بگیرند، شکل آن‌ها به‌صورت صاف یا لبه‌دار قابل تنظیم باشد، شکل‌پذیری آن‌ها سفت یا نرم باشد و سطح آن‌ها را نیز می‌توان با مولکول‌های مختلف عامل‌دار کرد. برترین

مقدمه

فناوری نانو یا نانوتکنولوژی شاخه جدیدی از علم است که به بررسی ویژگی‌های ساختاری بین اتم‌ها و موادی با بزرگی حداقل یک نانومتر می‌پردازد. نانولوله‌های کربنی، نانوکریستال‌های فلورسنت، نانوسیلیکای متخلخل، دندریمرها، لیپوزوم‌ها، گرافن و نانوذرات از جمله نانومواد هستند (۱). افزایش کاربرد نانومواد در این زمینه به ویژگی‌های منحصر به فرد آن‌ها بر می‌گردد. برای مثال، نانومواد متخلخل که دارای سطح بالا و توزیع یکنواخت منافذ هستند به‌عنوان حامل مواد فعال مختلف در سیستم‌های دارورسانی مطرح شدند، در حالی‌که نانوکریستال‌های نیمه‌رسانا که پایداری نوری بالایی دارند به‌عنوان نشانگرهای (پروپ) فلورسنت در تصویربرداری از سلول‌های سرطانی استفاده می‌شوند (۲). علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر زیاد در درمان سرطان، بدخیمی سرطان همچنان دلیل اساسی مرگ در سراسر جهان است. براساس موسسه بین‌المللی سرطان، تومورها سالانه از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۷۱/۲ نفر را می‌کشند. سرطان یکی از مهلک‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌هایی است که عمدتاً بدلیل دشواری درمان آن در نهایت موجب مرگ فرد می‌شود. دلیل اصلی این مشکل آن است که سرطان از تکثیر کنترل‌نشده سلول‌های طبیعی انسان که به شکلی نامحسوس تغییر یافته‌اند ایجاد می‌شود (۳). در بازار جهانی کنونی انواعی از داروهای ضدسرطان در محدوده قیمتی وسیعی در دسترس همگان قرار دارند. درمقایسه با قیمت ۱۰ داری پرفروش ضدسرطان بین آمریکا و نروژ، تفاوت‌های فاحشی هم از نظر قیمت و هم از نظر مقرون بصرفه‌بودن این داروها مشاهده شده است. شیوه‌های درمانی سرطان جراحی (برای سرطان‌های جامد)، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی را شامل می‌شود. سومین گروه از روش درمانی با وساطت مولکول‌های درمانی دارای فعالیت ضدتوموری انجام می‌گیرد. داروهای ضدسرطان عمدتاً برپایه عوامل آکلیله‌کننده و آنتی‌متابولیت‌ها قرار دارند که از سنتز DNA جلوگیری می‌کنند (۴). ترکیبات متعددی که از ریزجلبک‌ها مشتق شدند به شکلی نظام‌مند از نظر پتانسیل‌های زیست‌پزشکی و درمانی در برابر سرطان مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. اجزای طبیعی برپایه ریزجلبک‌ها بستر

مزیت نانوذرات حمل‌کننده عوامل ضدسرطان مورد نظر آن است که این ذرات می‌توانند اثربخشی دارو را به چند روش شگفت‌انگیز تشدید کنند و موجب افزایش حلالیت برای دارورسانی بهتر، افزایش نیمه‌عمر دارو در گردش خون، افزایش تجمع دارو در بافت‌ها یا سلول‌های هدف سرطانی، رهایش پیوسته و ثابت دارو و کاهش مقاومت دارویی شوند (۸). همه این عوامل موجب شده است تا دسترسی به ترکیبات ضدسرطان زیست‌فعال مبتنی بر ریزجلبک‌ها و داروهای تجاری‌شده ریزجلبک‌ها روز به روز افزایش یابد. در این مقاله مروری، داروهای برپایه ریزجلبک‌ها در نانوفرمولاسیون‌ها، چشم‌اندازهای آتی آن‌ها و استراتژی‌های درمانی ممکن مورد بحث قرار می‌گیرند. هم‌چنین یک استراتژی جدید برای توسعه نانوفرمولاسیون‌های ضدسرطان زیست‌فعال برپایه ریزجلبک‌ها به همراه پلیمریزاسیون جهت گسترش و تجاری‌سازی داروهای ضدسرطان مقرون به‌صرفه، پایدار و اثربخش به‌عنوان یک جایگزین برای روش‌های درمانی گران‌قیمت سرطان ارائه شده است. با توسعه نانوفرمولاسیون‌های دارویی زیست‌فعال تهیه شده از ریزجلبک‌ها، ایجاد سری داده‌هایی برای داروهای برپایه دریایی میسر خواهد بود. پیشرفت بالینی و استراتژی که بیمار از پیش انتخاب می‌کند کمک خواهند کرد این رویکردهای موثر از طریق تجویز خوراکی و یا وریدی بدرستی به بیماران درستی برسد (۳).

(۱) افزایش انحلال‌پذیری عوامل ضدسرطان (۲) افزایش مدت زمان گردش عوامل ضدسرطان در رگ‌های خونی (۳) تسهیل انباشت عوامل ضدسرطان در بافت‌های تومور موردهدف (۴) ویژگی‌های هدف‌گیری نانوذرات امکان جذب دارو توسط تومور را به واسطه اندوسیتوز فراهم کرده و منجر به افزایش غلظت‌های درون‌سلولی داروها می‌گردد (۵) دستیابی به رهش پایدار و کنترل‌شده دارو (۶) به حداقل‌رساندن مقاومت دارویی ناشی از افلوکس پمپ زیرا نانوذرات سوپسترایبی برای پروتئین‌های انتقال‌دهنده کاست متصل به ATP (Adenosine triphosphate) نیستند (۹). تاکنون، تنها چند مقاله مروری منتشر شدند که به توصیف ساخت و کاربرد زیستی نانوذرات پرداختند. در این مقالات به کاربرد نانوذرات آلی (پلیمری و لیپیدی) به‌عنوان حامل‌های آنتی‌بیوتیکی پرداخته شده است (۱۰). در چند سال بعد محققان به کاربرد نانوذرات در هدایت

هدفمند آنتی‌بیوتیک‌ها پرداختند. بعد از آن موضوع سنتز و کاربرد زیستی نانوذرات نقره در زمینه مقاومت میکروبی و ترمیم زخم‌ها، از جمله موضوعات اخیر محققان بود. از این‌رو، هدف مقاله حاضر، مروری بر پیشرفت‌های اخیر در زمینه داروها یا ترکیبات برپایه ریزجلبک‌ها و هم‌چنین کاربردهای زیست‌دارویی آن‌ها است (۱۱).

کشف ترکیبات ضدسرطان از ریزجلبک‌ها: ریزجلبک‌ها گروه متنوعی از موجودات زنده تک‌سلولی فتوسنتزی بوده و می‌توانند به واسطه رشد در محیط‌های اکولوژیکی مختلف و تولید متابولیت‌های گوناگون یا پروکاریوت (سیانوباکتری‌ها) باشند یا یوکاریوت. چهار گروه مهم ریزجلبک‌ها از نظر فراوانی عبارتند از دیاتوم‌ها (*Bscillariophyceae*)، جلبک سبز (*Chlorophyceae*)، جلبک‌های طلائی (*Chrysophyceae*) و سیانوباکتری‌ها یا جلبک‌های سبز-آبی (*Cyanophyceae*) (۱۲). ۵۰٪ گونه‌های جلبکی سبز-آبی دریایی در پلتفرم‌های تجاری جهت استخراج ترکیبات زیست‌فعال کشت می‌شوند. این ترکیبات به واسطه القای آپوپتوز یا تأثیرگذاری روی فعال کردن آنزیم‌های پیام‌رسان سلولی به‌ویژه اعضای خانواده پروتئین کیناز-*c*، پتانسیل قابل ملاحظه‌ای در از بین بردن انواعی از سلول‌های سرطانی دارند. گذشته از این، بسته به گونه و فلور محیط اطراف، ریزجلبک‌های دریایی حاوی مقادیر زیادی از انواع پروتئین‌ها، فیبر غذایی، اسیدهای چرب غیراشباع چندزنجیره‌ای (PAFAs)، ویتامین‌ها و مواد معدنی هستند (۱۳). در بین این ترکیبات، پلی‌ساکاریدهای استخراجی از ریزجلبک‌ها نقش اصلی را در عوامل ضدسرطان در پلتفرم‌های تجاری‌سازی شده ایفا می‌کنند. سیتونمین، یک رنگیزه خارج سلولی شناخته شده و استخراج شده از سیانوباکتری *Scytoema* توانایی بالایی در تنظیم شکل‌گیری دوک‌های میتوزی دارد و ارتباط کاملاً مستقیمی با کنترل چرخه سلولی داشته، هم‌چنین دارای پتانسیل بازدارندگی نسبت به رشد ناگهانی سلول‌های اندوتلیال انسانی و فیبروبلاست است (۱۴).

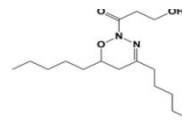
کالوتریکسین‌ها، فرآورده‌های طبیعی مبتنی بر کوئینون که از سیانوباکتری *Calothrix* جداسازی شده، اثرات ضد تکثیر بسیار قوی روی چندین لاین (رده) سلولی سرطانی دارد. نکته

سیانوبیرین هستند. بوروفایسین یک متابولیت حاوی بور است که از گونه‌های دریایی سیانوباکتری‌های *Nostoc linckia* و *N. spongiaeforme* var. *tenuis* جدا شده است. این ماده سمیت سلولی قدرتمندی را در برابر کارسینوم اپیدرموئید انسانی (LoVo) و رده‌های سلول آدنوکارسینومای روده بزرگ انسان (KB) نشان می‌دهد و فعالیت ضد میکروبی بالقوه‌ای دارد (۱۸). به‌علاوه عصاره‌های حاصل از *Chlorella vulgaris* که جزء اصلی آن لوتئین است، اثرات ضدتکثیری مشخصی روی یک رده سلولی سرطان روده بزرگ (HTC-116) انسان دارند. به تازگی اثربخشی لوتئین بر محافظت شیمیایی روی سرطان روده بزرگ در یک مدل حیوانی از طریق تعدیل فعالیت تکثیری KRAS، پروتئین‌کیناز B (PKB) و بتاکاتنین ثابت شده است (۹). عصاره‌های به‌دست آمده از ریزجلبک دریایی *Chlorella ellipsoidea* هم که ویولاگزانتین جز اصلی تشکیل‌دهنده آن است، با القای آپوپتوز، اثرات قدرتمند ضدتکثیری روی رده سلولی سرطان روده بزرگ انسان دارد. هم‌چنین ثابت شده است که ویولاگزانتین فعالیت ضدتکثیری و پروآپوپتوزی روی رده‌های سلولی سرطان انسان نشان می‌دهد. اخیراً محققان، گونه‌های سیانوباکتری *Fischerella* sp را از رودخانه نیل در مصر جداسازی کرده و ضمن بررسی ترکیبات زیست فعال آن دریافتند که روی سلول‌های سرطان کبد (HepG-2)، سرطان ریه (A549)، سرطان کولون (HCT116) و سینه (MCF-7) اثرات بازدارندگی دارد. عصاره خام *Fischerella* BS1-EG اثرات متعددی روی رده‌های سلولی مورد آزمایش داشت. نتایج آنالیز GC-MS، ۲۹ ترکیب را در عصاره این گونه از جمله اسیدهای چرب، آلکالوئیدها، فنول‌ها و آمینواسیدها را شناسایی کرد که همگی به‌عنوان عوامل ضدسرطانی موثر شناخته شدند (شکل ۱) (۱۹).

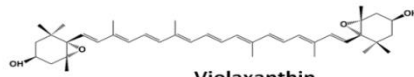
جالب اینکه طی تحقیقات ثابت شده که کالوتریکسین B فعالیت ضدتکثیری در برابر لاین سلولی سرطان کولون HTC-116 با IC_{50} معادل $0.32 \mu M$ دارد. بعضی از ترکیبات بر پایه ریزجلبکی پتانسیل زیادی جهت ممانعت از انواعی از سلول‌های سرطان کولون (روده بزرگ) از خود نشان دادند. برای مثال، مالینگ آمیدها *malyngamides*، آمیدهای کوچکی هستند که توسط سیانوباکتری‌های دریایی تولید می‌شوند؛ مالینگ آمیدها مانند مالینگ‌آمید C و ۸-اپی-مالینگ‌آمید C ایزوله شده از *Lyngnya majuscula* به ترتیب با مقادیر IC_{50} ۵.۲ و $15.4 \mu M$ برای لاین سلولی سرطان روده بزرگ HT29 سمی گزارش شدند (۱۵). مروسیکلوفان‌های A و B جداشده از گونه خشکی زی *Nostoc* (UIC 10022A)، تأثیر بازدارندگی روی لاین سلولی HT29 (به ترتیب با مقادیر IC_{50} ۳.۳ و $1.7 \mu M$) دارد. به علاوه هیریدین B، متابولیت ثانویه (پلی-کتید) جداشده از گونه سیانوباکتری دریایی *Cyanobium* LEGE06113، در گروهی از ۸ لاین سلولی سرطان انسان آزمایش شد و مشخص گردید که این متابولیت سمیت سلولی انتخابی بر علیه لاین HT-29 با IC_{50} معادل $0.1 \mu M$ دارد. به‌علاوه *glembatumumb vedotin* یک پپتید سیانوباکتریایی هم که برای فاز II آزمایشات تأییدیه گرفته است، با حداکثر دوز $1/88 - 1$ mg/kg کارایی بسیار خوبی در درمان سرطان‌های پوست و سینه دارد (۱۶). آپراتوکسین‌ها، گروهی از دپسی‌پپتیدهای حلقوی هستند که از نوعی سیانوباکتری دریایی ایزوله شدند و توانایی بالایی در برابر انواعی از سلول‌های سرطانی دارند. تاکنون انواع مختلفی از آپاتوکسین‌ها شناسایی شدند، به‌عنوان مثال، آپراتوکسین A، توقف چرخه سلولی در مرحله G و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) را القاء می‌کند (۱۷). سمیت سلولی مکانیسم متداول نحوه عملکرد چندین ترکیب سیانوباکتریایی است. در این رابطه مهم‌ترین ترکیبات کشف‌شده بوروفایسین، کریپتوفیسین ۱ و ۸ و



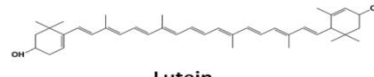
Scytonemin
(*Lyngbya*, *Nostoc*, *Rivularia*, and *Calothrix* spp.)
سیانوباکتری



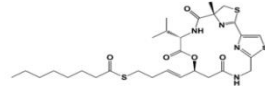
Nocuolin A (NoA)
(*Nostoc*, *Nodularia*, and *Anabaena* spp.)
سیانوباکتری



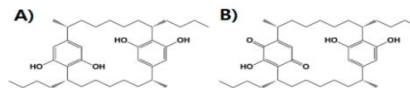
Violaxanthin
(*Chlorella ellipsoidea*)
ریز جلبک



Lutein
(*Chlorella vulgaris*)
ریز جلبک



Largazole
(*Symploca* sp.) سیانوباکتری



Merocyclophanes A and B
(*Nostoc* sp.) سیانوباکتری

شکل یک: ترکیبات ضدسرطانی منتخب مشتق شده از گونه‌های مختلف سیانوباکتری و ریزجلبک‌ها (۱۱).

خود نشان می‌دهند که همین امر تعیین‌کننده توانایی تحمل آن‌ها نسبت به داروها است. افراد ممکن است قادر به تحمل افزایش دوز دارو نباشند و در نتیجه به توقف آزمایشات بالینی تأیید دارو منجر می‌شود (۲۱). انواعی از ترکیبات طبیعی زیست فعال حاصل از ریزجلبک‌ها با پتانسیل تجاری و بیوشیمیایی قابل توجه در حال تولیدشدن هستند، بااینحال تنها تعداد کمی از این ترکیبات در سطح تجاری تولید می‌شوند که از تولید اندک آن‌ها و دشواری جداسازی آن‌ها به شکل اقتصادی ناشی می‌گردد. تلاش‌های علمی در این زمینه جهت گزینش سویه‌های پرعملکرد، بهینه کردن کشت این سویه‌ها و استفاده از یک رویکرد مهندسی ژنتیک به منظور تغییر ژنتیکی سویه‌ها صورت گرفته است تا بتوان به محصولات با ارزش افزوده بالا دست یافت (۶). در این رابطه یک تعداد ماده شیمیایی مطرح شدند که توانایی مستقیمی در تغییر یا تحریک متابولیسم سلولی دارند و دارای ارزش تجاری قابل توجهی هستند. با این حال، لازم است همراه با تلاش بیشتر استراتژی‌های برجسته‌تری برای ایجاد شرایط ایده‌آل‌تر و بهینه‌تر جهت دستیابی به مقادیر بالاتری از زیست محصولات اتخاذ گردد. این محصولات استخراجی از ریزجلبک‌ها مانند اسیدهای چرب، کاروتنوئیدها، پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و فنول‌ها براساس خصوصیات ضدالتهابی و ضدسرطانی‌شان، پتانسیل زیست پزشکی و دارویی متعددی دارند (۲۲). دو

تجاری سازی داروهای ضدسرطان ریزجلبکی: عوامل

درمانی طبیعی مستخرج از سیانوباکتری‌ها، سهم قابل توجهی در توسعه داروهای ضدسرطان دارای تأییدیه دولتی از طرف آزمایش‌های بالینی در آمریکا و اروپا داشته‌اند. طی دهه گذشته کشف داروهایی بر اساس سیانوباکتری‌ها، اهمیت ترکیبات طبیعی را برای آزمایش‌های بالینی موفق دو چندان کرده است. علی‌رغم شکست‌هایی در تأیید برخی داروها در آزمایش‌های بالینی، (به دلیل آنافیلاکسی شدید و مسمومیت عصبی عضلانی این داروها)، گونه‌های سیانوباکتری *Spirulina* را می‌توان مستقیماً بدون هیچ مرحله پیش‌فرآوری مورد استفاده قرار داد. این گونه‌ها سیستم ایمنی بدن را تقویت کرده و اثرات ضدسرطانی دارند و از این طریق از سلول‌ها در برابر انواع اختلالات مانند سرطان و التهاب دفاع می‌کنند (۲۰). اثربخشی و ایمنی یکسری از ترکیبات ضدتومور باید در بستر زیست‌پزشکی به دنبال ارزیابی عوارض جانبی نامطلوب آن‌ها با استفاده از آزمایشات بالینی تعیین گردد. هم‌چنین لازم است شاخص درمانی آن‌ها اندازه‌گیری شود تا بدین ترتیب اثربخشی آن‌ها در درمان سرطان مشخص گردد. هم‌چنین، اگر ترکیب هدف غیراختصاصی باشد و توانایی تخریب مقادیر قابل توجهی از سلول‌های سالم را در مقایسه با سلول‌های سرطانی داشته باشد، تعدادی از آزمایش‌های بالینی مختومه اعلام می‌شوند. انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی خصوصیات گسترده‌ای از

مرتبط با پوست موقعیت‌های شگرفی پیدا کردند اما تنها تعداد اندکی از نانوفرمولاسیون‌های جلبکی در بازار تجاری موجودند. طی چند سال گذشته، موارد سرطان پوست غیر ملانومایی (NMSC) افزایش یافته است و استفاده از کرم‌های ضدآفتاب نانو فرموله شده با نانوحامل‌های موثر غیرسمی در این شرایط از طرف متخصصان مراقبت‌های بهداشتی مفید تلقی می‌شود. برای نمونه ترکیبات موثر ساخته شده از آمینواسیدهای مایکوسپورین (MMAها) و سیتونمین مستخرج از منبع سیانوباکتری‌ها مورد آزمایش قرار گرفته و به‌عنوان یک ترکیب ضد اشعه فرابنفش و بلوکه‌کننده اثرات مخرب این اشعه طبیعی جهت درمان و محافظت اختلالات پوستی در قالب نانوداروها بکار گرفته شده است. اثربخشی این MMAها هم در ممانعت از آسیب تابش UV و هم از دیگر اختلالات پوستی مرتبط با سرطان پوست در مطالعات مورد تأیید قرار گرفته است (۲۵). به تازگی موسسه ملی سرطان اثرات ضدسرطان‌زای یک رنگدانه فتوسنتزی محلول در چربی و مستخرج از سیانوباکتری بنام بتاکاروتن اعلام کرد که اثربخشی فوق‌العاده‌ای در کاهش ریسک بیماری‌های قلبی همراه با کنترل سطوح کلسترول خون دارد که بر برتری این ماده به عنوان یک عامل مقابله‌کننده با سرطان همراه با توانایی کنترل بیماری‌های مربوط به قلب دلالت می‌کند. به‌دلیل چنین ویژگی‌های مطلوب پزشکی تقاضا برای کاربرد زیست‌پزشکی بتاکاروتن طبیعی رو به افزایش است (۲۶). گونه *Arthrospira* که منبعی غنی از گاما اسید لینولئیک (GLA) و یک گونه بسیار مهم از سیانوباکتری‌ها به‌شمار می‌رود، پتانسیل زیادی در تنظیم متابولیسم لیپید و به موجب آن قابلیت تنظیم فشار خون بالا از خود نشان داده است. انواعی از مولکول‌های فعال از نظر بیولوژیکی (آنزیم‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها) با خصوصیات ضدسرطانی و ضدالتهایی قابل‌ملاحظه از ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌های متعددی گزارش شدند که حاکی از آن است که ترکیبات مستخرج از این موجودات زنده فتوسنتزکننده ممکن است از نظر کاربردهای بیوتکنولوژیکی آن‌ها حائز اهمیت فراوانی باشند (۲۷). در یک پژوهش جدید محققان تنوع زیستی محصولات به‌دست آمده از

آلکالوئید ۲- آلکی پیریدین جدید مانند *phormidinine A* و *B* از یک گونه سیانوباکتری دریایی بنام *Phormidium sp.* جداسازی شدند. یکسری از استامیدهای پلی کلرینیتد و مشتقات کلرزدایی شده آن‌ها و دارای گروه‌های عاملی مونو، دی یا تری کلرینیتد به ترتیب در *Microcoleus lyngbyaceus*، *Schizothrix assemblage* و *Lyngbya majuscula* همچون دیگر متابولیت‌های دریایی بدست‌آمده از سیانوباکتری‌ها مانند ترکیبات *dysidenin* و *barbamide* گزارش شدند. استخراج *aveuniamide*ها نیز از سیانوباکتری‌های *Schizothrix assemblage* و *Lyngbya majuscula* گزارش شده است. دو داروی متصل به آنتی‌بادی به نام‌های *pinatuzumab vedotin* و *tisotumab vedotin* در نرم‌تنان و سیانوباکتری‌ها یافت شدند که براساس اثربخشی آن‌ها در ممانعت از رشد تومور در فاز I آزمایش‌های بالینی تأیید شده‌اند (۲۳). بااینکه تا کنون پژوهش‌های متعددی در زمینه توسعه نانوفرمولاسیون‌های میکروجلبک‌ها و آگاهی از آن‌ها در بخش‌های پزشکی متمرکز شده، اما هنوز فرمول‌های نانوداروی مرتبط با میکروجلبک‌ها به‌ویژه برای اهداف سرطان‌درمانی با کمبودهای زیادی مواجهند. در واقع تنها برخی از انواع متابولیت‌های ثانویه ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها و ترکیبات محافظ نوری در قالب کرم‌های ضدپیری، آنتی‌اکسیدانت‌ها، و کرم‌ها و داروی ضدالتهایی جداسازی شده از این میکروازگانیسم‌های فتوسنتزی به‌کار رفته‌اند. ترکیبات موثر در برابر بیماری‌های انسان همچون سرطان که از گونه‌های ریزجلبک‌ها جدا شدند از نظر استفاده در نانو داروها جهت تجاری‌سازی کارآمد مستلزم رسیدگی و اهمیت بیشتری است (۲۴). برخی گونه‌های آبی مانند *Dunaliella salina* (جلبک سبز)، *Ascophyllum nodosum* (جلبک قهوه‌ای)، *Chlorella vulgaris* (جلبک سبز)، *Spirulina platensis* (جلبک سبز-آبی)، *Mastocarpus stellatus* (جلبک قرمز)، *Alaria esculenta* (جلبک قرمز) و *Nannochloropsis oculata* (جلبک در حوزه درمان مشکلات پوستی همچون اختلالات سرطانی

است و تعداد ترکیبات مشتق‌شده دریایی که وارد آزمایش‌های بالینی می‌شوند رو به افزایش است، اگرچه پیشرفت برخی دیگر از این داروها بنا به دلایل مختلفی متوقف شده است. عمده دلایل توقف تأییدیه گرفتن این داروها از فاز I به فاز III عدم کارایی (۴۳٪) و سمیت (۳۳٪) آن‌ها است. علی‌رغم ترکیبات متعدد گزارش‌شده از سیانوباکتری‌ها با اثرات ضدسرطانی، تنها یک یا دو داروی موجود در بازار تجاری برپایه سیانوباکتری‌ها است (۳۰).

داروهای نانوفرموله شده با پایه ریزجلبک‌ها: نانوذرات به دو گروه نانوذرات آلی (نانوذرات برپایه کربن) و نانوذرات غیرآلی تقسیم می‌شوند. نانوذرات مغناطیسی و نانوذرات نیمه رسانا (کادمیوم، اکسید روی، سولفیت روی، سیلیس و اکسید تیتانیوم) در دسته نانوذرات غیرآلی جای می‌گیرند. درحقیقت ویژگی‌های خاص نانوذرات مانند زیست‌سازگاری، تولید در مقیاس بالا، استفاده آسان و کارایی عملکردی آن‌ها را در دارورسانی به ذراتی بسیار و موثر تبدیل می‌کند. نانوذرات طلا (Au) و نقره (Ag) در زمینه‌های گوناگون کاربردهای چندگانه دارند (۳۱). در میان نانوذرات فلزی متعدد (Ag, Au, Pt, Pd, Cu)، نانوذرات نقره بیشترین توجه را در حوزه نانوتکنولوژی به خود جلب کرده که از خصوصیات فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی متمایز آن‌ها ناشی می‌شود (۳۲). بسیاری از داروهای بر پایه ترکیبات طبیعی پایداری کم و قابلیت انحلال ضعیفی دارند، برای غلبه بر محدودیت‌های استفاده از داروهایی که پایه پتیدی دارند، نانوتکنولوژی برای توسعه نانوفرمولاسیون‌ها به خدمت درآمد. نانوفرمولاسیون‌ها به دلیل افزایش زیست‌فراهمی، پایداری و انحلال موجب افزایش اندازه ذره و مساحت سطح و کاهش اثرات جانبی داروهای برپایه ترکیبات طبیعی شده‌اند. نانوفرمولاسیون‌ها به‌علاوه برای درمان، تشخیص، پایش و کنترل سیستم‌های بیولوژیکی مفید بوده و تحت عنوان نانودارو شناخته می‌شوند (۳۳). در سال‌های اخیر، محققان افزایش پتانسیل ضدسرطانی و بهبود انحلال‌پذیری مشتقات جدید کوئینولین را با استفاده از راهبرد نانوفرمولاسیون مورد آزمایش قرار دادند. در نتیجه، نانومسیل‌های سنتز شده مربوط به مشتقات کوئینولین جدید، افزایش‌های ملموسی در اثربخشی

منابع دریایی را بررسی کردند و هدفش کشف محصولات جدید برای درمان عفونت‌ها، التهاب و بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی است. درحال حاضر، اینها حدوداً ۲۶ ترکیب طبیعی بوده و در فاز I به فاز III آزمایش‌های بالینی قرار دارند. ۲۳ ترکیب به‌عنوان عوامل ضدسرطانی، ۲ ترکیب برای اسکیزوفرنی و آلزایمر و یکی هم برای دردهای مزمن حاد معرفی شدند. به همین دلیل تولید ترکیبات حاصل از منابع دریایی نویدبخش درخور توجه بوده و احتمال دارد تعداد زیادی از این ترکیبات طی سال‌های آینده به بازار تجاری برسند (۲۱). یک خبر تأییدکننده ثابت کرد که در سال‌های اخیر دانشمندان ترکیبات مبتنی بر جلبک را به سیستم‌های انتقال نانوداروی سرطان‌کش تبدیل کرده‌اند. آن‌ها یک سیستم نانورسانی با پایه کربن را در ترکیب با ریزجلبک *Thalassiosira pseudonana* که یک جلبک فتوسنتزکننده ابتدایی است، ایجاد کردند و دریافتند این سیستم می‌تواند سلول‌های سرطانی هدفمند را به شکل موثری از بین ببرد بدون اینکه تأثیر نامطلوبی روی سلول‌های سالم و طبیعی داشته باشد. با تکیه بر اظهارات فوق و درنظر گرفتن وضعیت فعلی بیماری‌های متعدد مرتبط با سرطان می‌توان پیش‌بینی کرد که سیستم‌های دارورسانی نانوفرموله‌شده برپایه ریزجلبک‌ها نیازمند تجاری‌سازی فوری است (۲۸). اما تاکنون نانوفرمولاسیون‌های تجاری یا پایدار، فرمولاسیون‌های موثر داروهای برپایه ریزجلبک‌ها و کاربرد صحیح آن‌ها در روش‌های درمانی مبتنی بر نانوداروها با دقت مورد بررسی و امتحان قرار نگرفته‌اند. تجربه استفاده از دیاتوم‌ها و دیگر گونه‌های ریزجلبک‌ها در نانوفرمولاسیون‌های تجاری‌سازی‌شده جهت درمان انواع سرطان بدون خطر داشتن هرگونه تأثیر جانبی می‌تواند جالب و هیجان‌انگیز باشد. تحقیق در این بخش درهای جدیدی را به روی بهره‌برداری از پتانسیل ترکیبات طبیعی ریزجلبک‌های دریایی که خصوصیات دارویی نانوفرموله‌شده دارند، خواهد گشود (۲۹). تعداد داروهای بر پایه سیانوباکتری‌ها، که تجاری‌سازی‌شده و در بازار دسترس همگان باشد زیاد نیست. با این وجود، طبق مقالات منتشرشده اثرات ضدسرطانی آن‌ها مورد تأیید قرار گرفته است. تولید داروهای ضدسرطان برپایه سیانوباکتری‌ها کاملاً پویا

آن‌ها به صورت ترکیب با دیگر عوامل درمانی ممکن است منجر به افزایش اثربخشی داروی درمانی شود (۲۰). درعین حال چندین داروی سرطانی همراه با توسعه داروی ضدسرطان اتصالی برپایه پپتید در حال پیشرفت تحقیقاتی هستند. در حال حاضر، تقریباً ۶۰-۵۰٪ داروهای پپتید تأیید شده در پلتفرم‌های تجاری در دسترس‌اند و انتظار می‌رود این میزان در آینده افزایش یابد. گزارشات موجود نشان می‌دهد که پپتیدهای دارویی در بازار به فروش جهانی بیش از ۱ میلیارد دلار رسیده‌اند و در حال حاضر ۳ پپتید در درمان سرطان به کار می‌روند: لوپرولاید استات (لوپرون)، گوسرلین استات (زولادکس) و اکثرئوتاید استات (ساندوستاتین). تقریباً ۳۰ پپتید به عنوان داروهای ضدسرطانی با پایه پپتید کشف یا ایجاد شدند تا بستری بنیادی در درمان سرطان به وجود بیاورد. چنین پیشرفت‌های مبتنی بر پپتیدها با محدودیت‌هایی مواجهند همچون زیست‌فراهمی اندک، ناپایداری و عدم قابلیت انحلال با ترکیبات طبیعی و سمیت برای سلول‌های میزبان. فرآیندهای تولید مقرون‌به‌صرفه با ترکیبات بیواکتیو از سیانوباکتری‌ها ممکن است محدودیت‌های موجود را در راه تجاری‌سازی این محصولات از میان بردارد (جدول ۲) (۳۵).

سمیت سلولی نشان دادند که بیانگر تأثیر مثبت نانوفرمولاسیون‌های مورد استفاده برای تحویل ترکیبات فعال به هدف‌های بیولوژیکی سلولی آن‌ها است. به عنوان مثال، محققان، نانوذرات نقره کروی با یکنواختی زیاد و اندازه ذرات ۶۰-۲۰ nm حاصل از گونه‌های جلبکی دریایی (*Aspergillus* *Talaromyces* و *Trichoderma gamsii flavus* SP-3 *Aspergillus oryzae flavus*) را سنتز کرده و اثرات ضدسرطانی آن‌ها را بررسی کردند (جدول ۱) (۳۴).

تولید فورمولاسیون‌هایی برای دارورسانی با بارگذاری بالا:
پپتیدهای طبیعی حاصل از منابع مختلف و آنالوگ‌های سنتتیک آن‌ها اساس و مبنای تعدادی از مطالعات انجام شده به منظور کشف روش‌های جدید درمانی برای درمان سلول‌های بدخیم بوده‌اند. پپتیدهای کاتیونی ضدتوموری متعددی به عنوان عوامل نویدبخش در درمان‌های ضدتوموری معرفی شدند که از مزایای آن‌ها نسبت به عوامل شیمیایی می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: جرم مولکولی پایین، ساختار نسبتاً ساده، سمیت سلولی اختصاصی بیشتر روی سلول‌های بدخیم در مقایسه با سلول‌های سالم، سهولت جذب، مسیرهای مختلف نفوذ، و ریسک کم در ایجاد مقاومت چنددارویی همزمان استفاده از

جدول یک: نانوفرمولاسیون‌های حاصل از منابع دریایی برای درمان سرطان (۱۱).

نام گونه‌ها	نانوذرات/سایز (nm)	فعالیت
<i>Cymodocea serrulate</i>	Ag/5-25	ضدسرطان
<i>Cymodocea serrulate</i>	Ag/ 17-29	ضدسرطان و سمیت سلولی
<i>Suaeda monoica</i>	Ag/ 30-31	ضدسرطان
<i>Citrullus colosynthis</i>	Ag/ 85-100	ضدسرطان
<i>Aspergillus flavus, Trichoderma gamsii, Talaromyces flavus</i> <i>Aspergillus oryzae</i>	Ag/ 20-60	ضدسرطان

جدول ۲: داروهای ضدسرطانی تجاری شده مستخرج از سیانوباکتری‌ها (۱۱).

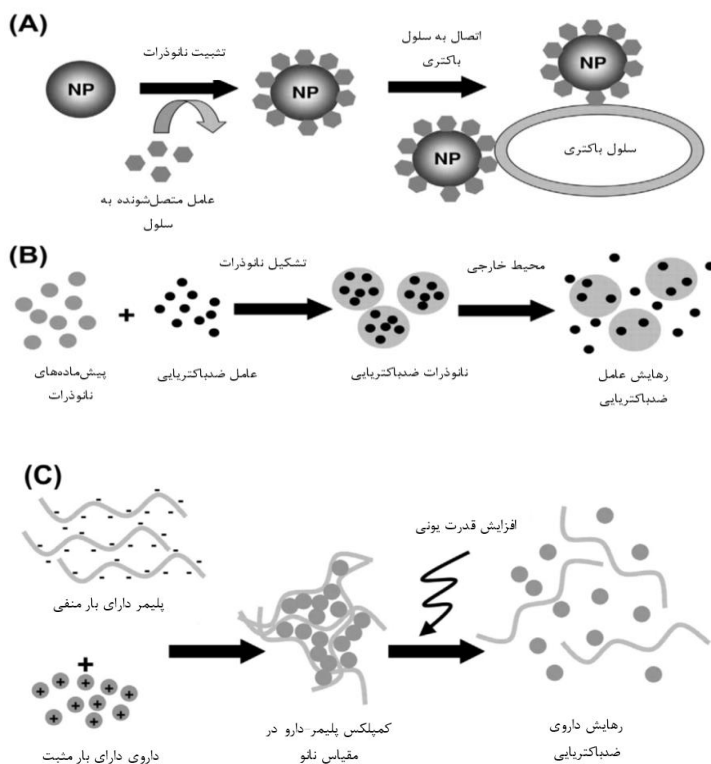
وضعیت پس از تأیید اداره غذا و دارو (FDA) و ۲۰۱۵ و آژانس ارزیابی داروهای اروپایی (EMA)	منابع	ترکیبات طبیعی
در بازار همراه با کونژوگه‌های آنتی بادی	<i>Symploca hydroides</i> و <i>Lyngbya majuscula</i>	Brentuximab vedotin 63 (Adcetris™)
فاز II	<i>Lyngbya</i> sp.	Glembatumumab vedotin
پیش بالینی	<i>Lyngbya majuscula</i>	DMMC (دپسی پپتید حلقوی)
پیش بالینی	<i>Symploca</i> sp	Largazole
پیش بالینی	<i>Lyngbya boulloni</i>	Apratoxin A
در بازار	<i>Nostoc</i> sp. GSV 224	Cryptophycin 1
پیش بالینی	<i>Symploca</i> sp.	Tasipeptins A–B
پیش بالینی	<i>Leptolyngbya</i> sp	Coibamide A

فعالیت ضد میکروبی بیشتر، زیست‌سازگاری مناسب و عدم تولید گونه‌های ROS بودند (۳۷). محققان دیگر، نانوذرات نقره را به روش زیستی سنتز کرده و آن‌ها را با آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی (وانکومایسین) محدود کردند. نانوذرات حاصل دارای فعالیت ضدباکتریایی علیه *Staphylococcus aureus* مقاوم به وانکومایسین (VRSA) بودند. این بررسی دارای اهمیت بالینی بالایی است زیرا آنتی‌بیوتیک‌های گروه گلیکوپپتیدها آخرین خط دفاعی در برابر باکتری‌هایی هستند که نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های b-لاکتام مقاوم هستند (۳۸). هم‌چنین، دارو رسانی در مقیاس نانو در درمان عفونت‌های ریوی نیز بسیار موثر است. محققان روشی را برای تشکیل کمپلکس نانوذرات ضدباکتریایی با استفاده از افلوکسازین و لووفلوکسازین مطرح کردند. مطالعات انجام‌شده نشان دادند که دو آنتی‌بیوتیک فلوروکینولون و لووفلوکسازین به‌طور کامل در عرض ۳ ساعت در محلول آبی رها شدند. هم‌چنین، این محققان بیان کردند که نانوکمپلکس با شارژ بالا، رهایش کنترل‌شده دارو و تحویل هدفمند دارو را ممکن می‌سازد. محققان اثر هم‌افزایی نانوذرات کیتوزان حاوی داکسی‌سایکلین را در افزایش انتقال و اثرگذاری آنتی‌بیوتیک بررسی کردند. با توجه به نتایج اثبات شد که کپسوله‌شدن داکسی‌سایکلین در

کاربرد نانوذرات در علوم پزشکی و داروسازی: نانوذرات، نویدبخش توسعه نانو داروهای جدید هستند. نانو داروها باید بر محدودیت‌های موجود در بیماری‌های انسانی در مقیاس نانو غلبه کنند. روش‌های سیستم‌های دارورسانی در مقیاس نانو به عنوان عوامل ضد میکروبی در شکل دو نشان داده شده است. در بیشتر موارد، از نانوذرات به‌عنوان حامل داروهای ضدباکتریایی استفاده می‌شود. با فرمولاسیون مبتنی بر نانو داروهای ضد میکروبی، اثرپذیری یا اثر ضدباکتریایی دارو افزایش می‌یابد. به احتمال زیاد، پوشش‌دادن یا کپسوله‌کردن و تحویل دارو از طریق نانوذرات نیز به جلوگیری از اثرات نامطلوب کمک می‌کند (۳۶). محققان، در مطالعه‌ای تاثیر اندازه نانوذرات اکسیدروی را بر رهایش آموکسی‌سیلین جذب‌شده بررسی کردند. بالاترین فعالیت ضدباکتریایی در مقابل *Enterobacter aerogenes*، *Staphylococcus epidermidis*، *Bacillus subtilis* و *Salmonella paratyphi pneumonia* و با استفاده از نانوذرات کوچک‌تر و بارگیری بیشتر دارو مشاهده شد. محققان دیگر، مطالعات جالبی را در خصوص نانوذرات نقره پوشش‌دهی شده با پلی (L-گلوتامیک‌اسید) و کپسوله شده در پلی (L-لاکتید-کو-گلیکولید) انجام دادند. این فرمولاسیون‌های بسیار پایدار، دارای

اولیه، حاکی از نشت غشای باکتریایی به دلیل اثرات هم‌افزایی آنتی‌بیوتیک‌ها و نانوذرات اکسیدروی بود. ممکن است نانوذرات اکسیدروی با ایجاد آسیب مکانیکی در غشای سلولی باکتری‌ها، به‌عنوان ماده کمکی در درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌های b-لاکتام کاربرد داشته باشند (۳۹).

نانوذرات کیتوزان عوارض جانبی نامساعد را به کمترین مقدار می‌رساند. هم‌چنین، آنتی‌بیوتیک به‌روشی آهسته و پایدار رها می‌شود. محققان دیگر افزایش اثرات هم‌افزایی نانوذرات اکسیدروی را با آنتی‌بیوتیک‌های b-لاکتام از جمله سفوتاکسیم، آمپی‌سیلین، سفتریاکسون و سفپیم بررسی کردند. سنجش‌های



شکل دو: فرمولاسیون دارو در مقیاس نانو دارای فعالیت ضدباکتریایی.

(A) اتصال نانوذرات به سلول باکتری، (B) رهایش دارو از ماتریس نانوذرات آلی و (C) رهایش دارو از کمپلکس در مقیاس نانو (۲۶).

شدند دارای فعالیت ضد میکروبی هستند و رشد بیوفیلم‌های باکتریایی را تا ۸۰٪ کاهش می‌دهند. محققان دیگر فعالیت ضدباکتریایی رزین‌های کامپوزیت ترمیمی پزشکی را بررسی کردند که حاوی انواع مختلفی از پلی‌اتیلن‌ایمین آمونیوم چهارتایی (QA-PEI) بودند. تاثیرگذارترین رزین، کامپوزیت دندان‌های حاوی نانوذرات بر پایه QA-PEI اکتیل‌آلکیلات بود که دارای فعالیت ضدباکتریایی قوی علیه *S. mutans* برای حداقل سه ماه بود (۲۶). گروهی دیگر، نانوکامپوزیت‌های دندان‌های ضدباکتریایی تولید کردند که از نظر مکانیکی دارای استحکام بودند و حاوی دی‌متاکریلات آمونیوم، نانوذرات نقره و نانوذرات

کاربرد نانوذرات در دندانپزشکی: ممکن است نانوذرات به‌عنوان افزودنی‌های احتمالی در چسب‌های دندان‌های دارای فعالیت ضدباکتریایی به کار روند. پودر اکسیدهای فلزی از جمله آلومینا، سیلیس، زیرکونیا و اکسیدروی در افزایش استحکام مواد ترمیم‌کننده دندان به مدت طولانی شناخته شده هستند. هم‌چنین، پودرهای اکسیدروی دارای خواص ضد میکروبی نیز هستند. به‌تازگی مشخص شد که ذرات کوچک‌تر (نانوذرات) اکسیدروی در مقایسه با ذرات بزرگتر علیه باکتری‌ها اثربخشی بیشتری دارند. محققان دیگر اثبات کردند که نانوذرات اکسیدروی که در کامپوزیت‌های دندان‌های مخلوط

گروهی دیگر، در مطالعه‌ای به بررسی تاثیر نانوذرات پلاتینیوم کلوتیدال (CPT) را بر فعالیت باکتری‌کشی مونومرهای ضدباکتریایی پرداختند. از یک جهت، ممکن است نانوذرات CPT به افزایش معنی‌دار استحکام پیوند چسب دندان منجر شود و از جهت دیگر ممکن است به دلیل بار سطحی منفی خود به کاهش فعالیت ضدباکتریایی مواد اصلی چسب منجر شوند که حاوی مونومر کاتیونی هستند (۱۴).

کاربرد نانوذرات در نگهداری از مواد غذایی: محققان سطوح شیشه‌ای ضدباکتریایی را مطرح کردند که با نانوذرات نقره به‌عنوان عوامل ضدباکتریایی جدید و موثر پوشانیده شدند. در این مطالعات، لایه‌های نانوذرات نقره پایدار به روش لایه‌لایه روی شیشه عامل‌دار شده با کمپلکس ماکروسیکلیک Cu^{2+} ایجاد شدند. این محققان گزارش کردند که سطوح ضدباکتریایی جدید حاصل رهایش Ag^+ بیشتری را نشان می‌دهد (۳۹). محققان دیگر عامل شیمیایی ضد میکروبی را ابداع کردند که از ترکیبی از نانوذرات فلزی (نقره یا مس) در ماتریسی بر پایه کیتوزان تشکیل شدند. می‌توان نانوذرات فلزی را در ماتریسی از جنس کیتوزان کپسوله پر کرد. نانوکامپوزیت ابداعی در محصولات مصرفی، محصولات مراقبت بهداشتی یا تجهیزات پزشکی دارای لباس محافظ استفاده می‌شود و از شکل‌گیری فیلم‌های زیستی جلوگیری می‌کند (۴۲). هم‌چنین، گزارش‌هایی در خصوص بهره‌گیری از نانوذرات نقره به‌عنوان عوامل ضد میکروبی در رنگ‌ها نیز ارائه شدند (۴۳). محققان دیگر، رهایش نانوذرات نقره را از رنگ‌هایی بررسی کردند که در فضای باز بکار می‌روند. این گروه، شستشوی نانوذرات نقره را اثبات کردند. بیش از ۳۰٪ نانوذرات بعد از یک دوره یک‌ساله به محیط زیست رها شدند. فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات طلا و نقره تعبیه شده در کاپلیمرهای پلی‌پروپیلن و پلی (اتیلن‌گلیکول) اثبات شد. این کاپلیمرها ویژگی‌های تشکیل فیلم خوبی از خود نشان می‌دهند و اثبات شد که علیه باکتری‌های *S. aureus* و *E. coli* دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند و به‌عنوان پوشش‌های ضدباکتریایی در مهندسی مواد کاربرد دارند (۴۴). در سال‌های اخیر، استفاده از ورمی‌کولیت

فسفات کلسیم بی‌شکل هستند. کامپوزیت‌های دندانی مرسوم که در دندانپزشکی زیبایی استفاده می‌شوند دارای عملکرد بهتری هستند اما در مقایسه با سایر مواد ترمیمی به تجمع بیوفیلم و پلاک بیشتری منجر می‌شوند. به همین دلیل است که ایجاد کامپوزیت‌های دندانی اهمیت دارد که دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند. محققان دیگر نانوکامپوزیتی را تولید کردند که با اطمینان در ترمیم طبیعی دندان‌های آسیب‌دیده با یون‌های کلسیم، فسفات و گاهی فلئوئورید بکار می‌روند و برخلاف کامپوزیت‌های تجاری دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند. نانوکامپوزیت‌های حاصل، تا حد زیادی از فعالیت متابولیسی و تولید لاکتیک‌اسید بیوفیلم‌های *Streptococcus mutans* کاست و با اطمینان برای مهار پوسیدگی‌های دندان بکار رفت. در عین حال، این نویسندگان مطالعاتی را نیز در مورد سایر نانوکامپوزیت‌های دندانی انجام دادند که دارای فعالیت ضدباکتریایی بوده و حاوی نانوذرات کلسیم بی‌شکل، نانوذرات فلئوئورید کلسیم و کلرهگزیدین بودند. محققان یافتند که افزودن کلرهگزیدین به نانوکامپوزیت‌های $Ca_3(PO_4)_2$ و CaF_2 به‌طور معنی‌داری فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را افزایش داده و تشکیل بیوفیلم *S. mutans* و تولید لاکتیک‌اسید را کاهش می‌دهد. نانوکامپوزیت‌های پیشنهادی دارای مزایای متعددی جهت ترمیم طبیعی دندان‌های آسیب‌دیده با یون‌های معدنی هستند (۴۰). محققان دیگر مطالعات جالبی را در خصوص ارتباط بین اندازه نانوذرات نقره و فعالیت ضدباکتریایی انجام دادند (۴۱). این نویسندگان فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات را در سه اندازه مختلف (۹، ۲۱ و ۹۸ نانومتر) علیه *S. mutans* بررسی کردند. با توجه به نتایج اثبات شد که بیشترین فعالیت ضدباکتریایی به نانوذرات کوچک‌تر اختصاص دارد. این مشخصه همیشه باید در ایجاد مواد دندانی ضدباکتریایی بر پایه نانوذرات نقره در آینده در نظر گرفته شود. محققان دیگر فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات اکسیدمس و اکسیدروی را روی همه کلنی‌های باکتریایی دهانی جدا شده از دوغاب دندانی بررسی کردند (۴۲). نتایج حاکی از کاهش معنی‌دار رشد باکتری‌ها در غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نانوذرات بود.

آنجایی که کاغذ در بسیاری از زمینه‌های زندگی بشر دارای مصارف گسترده‌ای است افزودن نانوذرات منیزیم‌هیدروکسید به کاهش قابل توجهی در رشد باکتری‌ها و انتقال بیماری‌ها منجر می‌شود. محققان دیگر، سیستم بسته‌بندی جدیدی را برای افزایش عمر مفید سالاد میوه مطرح کردند که بر پایه نانوذرات نقره - مونت‌موریلونیت است. به نظر می‌رسد که این نانوذرات هیبریدی بر مهار رشد میکروبی تاثیرگذار باشند. همچنین، طعم نمونه‌های مورد آزمایش که در این بسته‌بندی‌ها نگهداری می‌شدند به خوبی حفظ شده بود. گروه دیگری، کاغذ پوشانده شده با نانوذرات نقره را مطرح کردند و اثبات کردند که به‌عنوان ماده بسته‌بندی‌کننده مواد غذایی دارای فعالیت ضدباکتریایی بوده و به افزایش ماندگاری مواد غذایی منجر می‌شود (۱۴). همچنین، از نانوذرات به‌عنوان افزودنی و نگهدارنده در مواد غذایی استفاده شد. محققان دیگر در مطالعه‌ای موفق به تولید نانوذرات لیپیدی جامد حاوی نایسین (SLN) شدند که دارای کاربردهای احتمالی به‌عنوان نگهدارنده در انواع مواد غذایی با غلظت‌های مختلف، به‌خصوص در غذاهای فرآوری شده با حرارت بالا و pH پایین هستند. با بررسی این عامل ضد میکروبی پلی‌پیتیدی طبیعی در نانوذرات فعالیت زیستی آن را حفظ کرده و به رهایش آرام ماده فعال منجر شد. بر اساس این مطالعات اثبات شد که نایسین در مدت ۲۵ روز از SLN‌ها رها شد و در مقایسه با نایسین آزاد که دارای فعالیت ضدباکتریایی علیه *Listeria monocytogenes* DMST 2871 و *Lactobacillus plantarum* TISTR 850 به ترتیب تنها ۱ یا ۳ روز بود، فعالیت ضدباکتریایی آن علیه باکتری‌های فوق به ترتیب تا ۱۵ و ۲۰ روز افزایش یافت (۳).

نانوفرمولاسیون های جدید بر اساس آلبومین: ایمنی زیستی یکی از نگرانی‌های اصلی در تفسیر بالینی زیست داروهاست. در سال‌های اخیر، اثربخشی آلبومین به‌عنوان یک ماده باارزش در تولید نانوذرات بویژه در زمینه‌های تصویربرداری زیستی و دارورسانی مورد تأیید قرار گرفته است. متخصصان زیست‌پزشکی به تشخیص دقیق و دارورسانی کارآمد در درمان سرطان معطوف شدند. به‌علاوه نانوسیستم‌های دارای دارورسانی

ترتیب شده با نانوذرات مس به‌عنوان ماده هیبرید ضدباکتریایی جدید با کاربرد احتمالی در محصولات مصرفی از جمله منسوجات، پلاستیک‌ها و سایر محصولات مطرح شد. در این خصوص، افزودن نانوذرات مس به عنوان عامل ضد میکروبی، مسیری جدید برای کاربرد ورمیکولیت فراهم می‌کند که ماده معدنی ارزان قیمتی است و در شرایط محیطی و صنعتی سخت پایداری بالایی دارد. تولید لیافی که دارای خواص ضد میکروبی هستند حائز اهمیت است زیرا لیاف پلیمری که در طیف وسیعی از مواد از جمله جاروها و مسواک‌ها استفاده می‌شوند با بدن انسان در تماس هستند. محققان روشی برای تهیه لیاف خود ضد عفونی‌کننده مطرح کردند. این محققان، رهایش یون‌های نقره تحریک‌شده با باکتری‌ها را از لیاف پلی‌آمید ترکیب شده با نانوذرات نقره‌تری‌کلسیم فسفات (Ag-TCP) بررسی کردند. ذرات حامل TPC (که مهم‌ترین ماده مغذی باکتری‌ها است) در حضور باکتری‌ها تجزیه شده و به رهایی یون‌های نقره منجر می‌شود (۲۶). در سال‌های اخیر، تولید پوشاک حاوی نانوذرات افزایش قابل توجهی یافت. محققان دیگر، دو نوع پارچه حاوی نانوذرات نقره را تولید کردند. این محققان، روش سنتز سبز نانوذرات نقره را روی سطح پارچه پنبه‌ای با استفاده از معرف تولن مطرح کردند. در مطالعات دیگر تثبیت نانوذرات نقره روی پارچه نایلونی مطرح شد. به نظر می‌رسد که از آنجایی که منسوجات با بدن در تماس هستند و دما و رطوبت مناسبی را برای میکروارگانیسم‌ها فراهم می‌کنند، محیط مناسبی برای رشدشان باشند. با بهره‌گیری از نانوذرات نقره روی سطوح منسوجات به افزایش قابل توجه کارایی آن‌ها منجر می‌شود و به آن‌ها خواص ضدباکتریایی می‌بخشد. گروهی دیگر، از ذرات سیلیکا - نقره در منسوجات ضدباکتریایی استفاده کردند. در این مطالعات، از نانوذرات نقره متصل به سطح ذرات سیلیکا به‌عنوان عامل ضدباکتریایی روی پارچه پنبه‌ای استفاده شد و حتی بعد از ده بار شستشو همچنان دارای فعالیت ضدباکتریایی بود (۲۹). محققان دیگر، ساخت کاغذ ضدباکتریایی را مطرح کردند که به‌طور مستقیم با افزودن نانوذرات منیزیم هیدروکسید به خمیر چوب ساخته شد. از

نقش چشمگیری در دارورسانی موثر ایفا می‌کنند (۲۴). پیوند بین آلبومین و داروها/پپتیدها می‌تواند از طریق برهمکنش مستقیم بین آلبومین و داروها/پپتیدها یا برهمکنش‌های بین آلبومین و کونژوگه پیش داروها/پپتید به دست آید. زمانی که اثرات متقابل یا برهم‌کنش‌های بین آلبومین و دارو/پپتید خیلی قوی باشد باهم پیوند برقرار می‌کنند. کونژوگه پپتید/پیش دارو حاصل می‌تواند از یک نانوکمپلکس پایدار با آلبومین شکل بگیرد. این نانوکمپلکس در محیط مایع بدن می‌تواند به پایداری بسیار خوبی برسد و این امر دلالت بر کاربرد عملی آن در یک سیستم *in vivo* دشوار دارد. بااینکه ارزش تجاری آلبومین بسیار بالاست، مطالعه روی دستکاری سایت اختصاصی آلبومین همچنان اندک است. ما معتقدیم که افزایش دانش‌مان از دستکاری سایت اختصاصی آنتی‌بادی آلبومین سبب تولید یک نانو داروی عامل‌دار شده آلبومین شده و نانو داروی آلبومین عامل‌دار شده‌ای با کیفیت قابل اعتمادتر خواهد دارد. این ویژگی دلخواه می‌تواند در مورد نانوفرمولاسیون‌های ریزجلبک‌های دریایی جهت بهبود تجاری‌سازی به کار رود (۱۹).

نانوفرمولاسیون با پایه پلی‌ساکارید ریزجلبک‌ها: جلبک‌های دریایی منبع خوبی برای تولید پلی‌ساکاریدهای سولفاته بوده و توجه زیادی را به خود در صنایع داروسازی، آرایشی و غذایی جلب کرده‌اند (۴۵). در حال حاضر نانو مواد با پایه پلی‌ساکاریدی کانون توجه نانوبیوتکنولوژیست‌ها نیز شده که این امر از زیست‌سازگاری و پایداری بسیار خوب آن‌ها، زیست تجزیه‌پذیری بالا، اثربخشی کم‌هزینه، غیرسمی بودن و ویژگی‌های منحصر به فرد فیزیوشیمیایی به عنوان نانوحامل‌های جدید جهت تصویربرداری زیستی و کاربردهای درمانی آن‌ها ناشی می‌شود (۲۶). خصوصیات ذکر شده اهمیت ویژه‌ای در زمینه نانوتکنولوژی دارند و پلی‌ساکاریدهای دریایی را به زیست‌مواد نویدبخشی تبدیل می‌کند. به‌علاوه محققان متعددی نانوذرات بر پایه پلی‌ساکاریدی را از نظر کاربردهای بیوشیمیایی مانند فعالیت ضد میکروبی، دارورسانی، ژن‌رسانی، مهندسی بافت، درمان سرطان و بهبود زخم‌ها مورد بررسی قرار دادند (۴۶). پژوهشگران خاطر نشان کردند

موثر با هدف قراردادن افزایش مدت گردش خون پتانسیل قابل توجهی در درمان سرطان از خود نشان می‌دهند. علاوه بر این، نانوحامل‌ها عوارض جانبی نامطلوب دارند و این موضوع محققان را به بررسی مواد زیست سازگارتر برای ساخت نانوذرات تشویق کرده است. کاربرد موفقیت‌آمیز آلبومین در استفاده از آبراکسان در زیست‌داروهای بالینی پتانسیل قابل توجه آن را در استفاده از آن به‌عنوان موثرترین نانوحامل جهت تولید زیست داروهای جدید ثابت کرده است. آلبومین سرم انسانی (HSA) و بوین سرم آلبومین (BSA) دو نوع اصلی از آلبومین‌های مورد استفاده در ساخت نانوذرات است. هر دو نوع آلبومین پروتئین‌های آلبومین سرم (انسان و گاو) هستند و ویژگی‌های مشترک زیادی دارند از جمله قابلیت انحلال زیاد در آب، نیمه عمر طولانی در خون، وزن مولکولی مشابه (70-65) kD و تعداد باقیمانده‌های آمینواسید یکسان (HSA-585 و BSA-583) (۲). به هنگام ساخت یک نانودارو از قاعده‌ای که ویژگی‌های مربوط به HSA و BSA را مورد توجه قرار دهد پیروی نشده است. از اینرو هر دو نوع آلبومین کاربردهای مهمی در طراحی نانوذرات چند کاربردی دارند. استراتژی‌های ایجاد شده می‌تواند با آلبومین ثانویه به آسانی جایگزین شود به همین دلیل ما اینجا در مورد هر دو نوع آلبومین به بحث پرداخته و جمع‌بندی جامعی از تکنولوژی‌های در حال تولید نانو داروهای با پایه آلبومین ارائه می‌کنیم. در تعدادی از گزارش‌ها، نانو داروهای با پایه آلبومین از جنبه‌های مختلفی از جمله تکنولوژی‌های آماده‌سازی، نانو داروی هیبرید آلبومین، گسترش نیمه‌عمر، شیمی زیست‌کونژوگه و کاربردهای ترانوستیک (theranostic) بررسی شدند. بااینکه این گزارش‌ها کاملاً اثربخشی نانوداروهای با پایه آلبومین را عنوان و به پیشرفت سریع تکنولوژی‌ها در این زمینه اشاره کردند، هیچ‌کدام روی نقش آلبومین در فرموله کردن نانوذرات چندکاربردی توجه نکرده‌اند. چند ویژگی بودن منحصر به فرد آلبومین می‌تواند فرصت‌های قابل توجهی را برای ساخت نانوذرات چندکاربردی با خصوصیات مورد انتظار فراهم کند. گروه‌های آبدوست آلبومین با تسهیل اتصال به مولکول‌های کوچک آملی‌فیلک یا آگریز

پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها مستخرج از ریزجلبک‌ها بر علیه سرطان و بهبود دیگر نانوفرمولاسیون‌های سینرژستی و تجاری‌سازی اشکال نانو آن‌ها طراحی گردد (۱۹).

کاربردهای عملی نانوذرات ضدباکتریایی: در آینده‌ای نزدیک روش‌های زیست‌سازگار با استفاده از عصاره‌های سیانوباکتری‌ها، توسعه خواهند یافت که منبع احتمالی عوامل احیاکننده و تثبیت‌کننده نانوذرات سبز است. امید است که در آینده‌ای نزدیک روش‌های سنتز پاک، زیست‌سازگار، ایمن و کم‌هزینه بیشتری نیز استفاده شود. هم‌چنین، تثبیت نانوذرات در ماتریس‌های مختلف نیز باید از روش‌های دقیق و سنجیده‌ای پیروی کند که به ره‌ایش پایدار عامل ضدباکتریایی منجر شود. راه حل مطلوب باید از فعالیت موضعی عامل ضدباکتریایی با ره‌ایش کم در محیط اطمینان حاصل کند. هم‌چنین، محققان دیگر در مطالعه‌ای اثبات کردند که نانوذرات نقره زیست‌زاد (بیوژنیک) در مقایسه با نانوذرات نقره شیمیایی، عوامل ضدباکتریایی موثرتری هستند. دوم اینکه، به نظر ما ممکن است نانوذراتی که دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند، تغییرات اساسی در صنعت داروسازی ایجاد کنند. با استفاده از نانوذرات، بهبود انحلال‌پذیری آنتی‌بیوتیک‌هایی که به‌سختی در آب حل می‌شوند توسعه خواهد یافت (۲۵). سوم اینکه، باید به سمیت سلولی نانوذرات ضدباکتریایی نسبت به باکتری‌ها و هم‌چنین انسان‌ها توجه کرد، زیرا بیشتر یون‌های فلزات سنگین (Cu^{+2} و Ag^{+}) سمی هستند. یون‌های نقره در دوزهای بسیار بالا برای انسان سمی هستند. در بیشتر موارد، یون‌های نقره در غلظت‌های پایین حدود ۰.۰۰۱ تا ۰.۰۵ ppm دارای فعالیت ضدباکتریایی موثری هستند (۲۱). انتظار می‌رود که در آینده نزدیک نانوذرات ضدباکتریایی بر پایه موادی مانند فلزات قلیایی (منیزیم و کلسیم) ساخته شوند که برای محیط زیست ایمن هستند. هم‌چنین، TiO_2 نیز ماده‌ای است که با وجود بی‌خطر بودن دارای پتانسیل بالایی بوده (در سطح جهان به‌عنوان ماده جانبی در داروسازی و به‌عنوان ماده رنگی در صنایع غذایی استفاده می‌شود) و در عین حال نسبت به نور حساس است.

پلی‌ساکاریدهایی که توسط سیانوباکتری‌ها در محیط کشت آزاد می‌شوند فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف و اثرات ضدویروسی در بدن انسان از خود نشان می‌دهند (۴۷). پلی‌ساکاریدهایی که توسط سیانوباکتری *Arthrospira platensis* در محیط کشت آزاد شد، در شرایط *in vitro* و در برابر دو سویه از ویروس واکسن و *Ectromelia virus* در محیط *in vivo* فعالیت ضد ویروسی نشان داد. نوستوفلان (nostoflan) یک پلی‌ساکارید اسیدی جدید است که از *Nostoc flagelliforme* جدا شده و پتانسیل ضدویروسی قابل توجهی نسبت به انواعی از ویروس‌های روکش‌دار مانند ویروس آنفولانزا دارد (۲). ترکیبات پاکسازی‌کننده رادیکال‌های آزاد مانند پلی‌ساکارید سولفات‌ها جدا شده از سیانوباکتری هم می‌تواند برای کاهش سرطان‌زایی در بدن انسان بکار رود. هم‌چنین پلی‌ساکاریدهای استخراج شده از *Spirulina* به منظور کاربردهای پزشکی فعالیت‌های بیولوژیکی گوناگون دارد (۴۸). پلی‌ساکارید سولفات‌ها حاصل از *Spirulina* از تکثیر سلول‌های تومور تحت هر دو شرایط *in vitro* و *in vivo* جلوگیری کرد. برخی از گونه‌های *Chaetoceros*، *Pavlova*، *Nannochloropsis*، *Isochrysis*، *Thalassiosira*، *Skeletonema*، *Phaeodactylum* و *Tetraselmis* هم بالقوه کاربردهایی در تغذیه حیوانات دارند که این امر مقادیر بالای لیپیدهای ضروری موجود در آن‌ها مانند اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ ناشی می‌گردد. با اینکه ریزجلبک‌ها به لحاظ ترکیب با یکدیگر فرق دارند، اجزای حاصل از آن‌ها در صورت فرموله‌شدن با دیگر نانو ساختارها کاربرد بهتری پیدا می‌کند (۳۶). براساس ارزیابی منابع، گزارش‌های متعددی عنوان کردند که پلی‌ساکاریدهای با منشأ ریزجلبکی به‌ویژه پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها پتانسیل بازدارندگی رشد سرطان را دارند و این تأثیر را با جلوگیری از تومورزایی از طریق مصرف دهانی اعمال می‌کنند. بر همین اساس، استراتژی‌های ضدسرطانی می‌تواند درمورد تعدادی کمی از نانومواد باپایه

می‌آیند، در جنبه‌های مختلف صنعتی و زیست‌پزشکی به‌شکلی وسیع مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سیانوباکتری‌ها و جلبک‌ها منابع زیستی مهمی بوده و انبوهی از زیست‌مولکول‌ها در آن‌ها یافت می‌شود مانند پلی‌ساکاریدها، رنگدانه‌ها، چربی‌های ضروری، پلی‌کتیدها، ویتامین‌ها، لک‌تین‌ها، استروئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها، فیبرها، MAAها، پروتئین‌ها و ترکیبات هالوژن‌دار شده. این ترکیبات به‌دلیل دارابودن کاربردهای چندمنظوره، در زمینه‌های دارویی، زیست‌پزشکی و غذا - دارو بسیار کاربردی هستند. بی‌شک شناخت و آگاهی ما از موضوع متابولیت‌های جلبکی طی دهه گذشته افزایش معنی‌داری داشته؛ اما همچنان چالش‌های زیادی بر سر راه کاربرد آن‌ها در بخش پزشکی و از نظر نانوفرمولاسیون و تجاری‌سازی‌شان دیده می‌شود. پرده‌برداری از مکانیسم‌های تقویت‌شده ضدسرطانی حاصل از نانوفرمولاسیون‌های حاوی متابولیت‌های ثانویه جلبک‌ها به تسریع پیشرفت داروهای دریایی و نانوداروها کمک خواهد کرد. در دیدگاه فعلی کمبود توسعه داروهای تجاری‌سازی‌شده با به‌کارگیری ریزجلبک‌ها و ترکیبات زیست‌فعال و متنوع از نظر ساختاری همچون تریپن‌ها، آلکالوئیدها، استروئیدها، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و پلی‌فنول‌ها مورد تأکید قرار گرفت. برای کشف تأثیرگذاری و درجه اثر بخشی این متابولیت‌های ثانویه ضدسرطانی به شکل نانوفرمولاسیون‌های همراه با نانوذرات تکنولوژی‌های بیشتری مورد نیاز است. فناوری‌های نانوپیوژن و سبز باید ادغام گردند تا بتوان این نانوفرمولاسیون‌های دارویی ضدسرطانی مشتق از سیانوباکتری‌ها و ریزجلبک‌ها را کشف کرد. مفهومی از ابتدا تا انتها ترسیم شده تا علاقه‌خواننده را در تحقیقات بعدی برای دستیابی به نوآوری پیشرفته در پلت فرم‌های تجاری جلب کند. افزایش مقیاس تجاری‌سازی توام با توسعه فناوری نیز باید وظیفه اصلی نانوفرمولاسیون‌های مقرون‌به‌صرفه ریزجلبک‌های دریایی باشد. تحقیقات آتی باید بر محور کندوکاو وظایف و عملکردهای جدیدی از متابولیت‌های ثانویه ریزجلبکی استوار گردد. پیشرفت‌های شگرفی که در حوزه‌های مهندسی مواد، داروسازی، زیست‌شناسی، شیمی و پزشکی ایجاد شدند به

پژوهش‌های آینده باید به کاهش انرژی فعال‌سازی نانوذرات TiO_2 اختصاص یابند که در محدوده نور مرئی و نه UV دارای فعالیت کاتالیزوری هستند. با وجود این، باید به این نکته توجه شود که TiO_2 بزرگ که کاربرد گسترده‌ای نیز دارد ماده‌ای بسیار زیست‌سازگار است اما TiO_2 در مقیاس نانو در برخی مطالعات سمی گزارش شد (۲۶). همچنین، در مطالعات در بدن موجود زنده *In vivo* نیز سمیت نانوذرات TiO_2 نسبت به مدل موش اثبات شد. بر این اساس، تاثیر احتمالی نانوذرات TiO_2 بر ارگان‌های زنده باید بررسی شود که به دلیل اندازه کوچک ذرات و سطح ویژه بالای آن‌ها است. همچنین، محققان دیگر در مطالعه‌ای اثبات کردند که نانوذرات TiO_2 بدون فعال‌سازی نوری تا غلظت ۱۰۰ لیتر بر میلی‌لیتر اثری نداشتند و تابش نور UV به افزایش قابل توجه سمیت ناشی از نانوذرات منجر شد (۲۴). همان‌طور که مشاهده می‌شود با وجود اینکه نانوذرات نقره عامل ضدباکتریایی موثری هستند اما سمیت سلولی آن‌ها همیشه باید در نظر گرفته شود در حالیکه نانوذرات بر پایه فلزات قلیایی سمی نبوده و جایگزین مناسبی برای آن‌ها هستند. پیش‌بینی می‌کنیم که نانوذرات ضدباکتریایی جدید بر پایه مواد زیست‌سازگار و ایمن بوده که دارای خواص فیزیکی-شیمیایی (یعنی کاتالیزوری) و ویژگی نانو هستند (۳۳). ممکن است کاربرد گسترده نانوذرات در اقلام مصرفی روزمره، محیط زیست را تهدید کند. محققان دیگر، گزارشی مبتنی بر شناسایی نانوذرات سولفیدنقره در مواد لجن فاضلاب در مرحله نهایی تصفیه‌خانه فاضلاب شهری ارائه کردند. آن‌ها بیان کردند که وجود نانوذرات نقره در محصولات مصرفی به افزایش یون‌های نقره در فاضلاب منجر می‌شود که در حضور یون‌های گوگرد احیا شده و شرایط بی‌هوازی به شکل‌گیری نانوذرات سولفیدنقره منجر می‌شوند. همچنین، انتشار نانوذرات نقره به محیط به احتمال زیاد تهدیدی برای طیف وسیعی از موجودات زنده است (۳۹).

نتیجه‌گیری

از آغاز تمدن، ترکیبات فعال بیولوژیکی که از طیف گسترده‌ای از جلبک‌ها و گروه سیانوباکتری‌ها به دست

مواد فعال (یعنی یون‌های فلزی یا آنتی‌بیوتیک‌ها) از ماتریس آلی یا معدنی تحقق می‌یابد. عمل ضدباکتریایی نانوذرات با اندازه ذرات، ترکیب شیمیایی و تثبیت‌سازی کنترل می‌شود. رهایش پایدار مواد فعال در محیط، اساس کاربرد موفقیت‌آمیز نانوذرات ضدباکتریایی را تشکیل می‌دهد. با وجود این، باید به سمیت نانوذرات و ایمنی کاربردشان توجه کرد.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد

بهبود دستاوردهای فناوری نانو و کاربرد عملی نانوذرات به‌عنوان ابزاری قدرتمند در بسیاری از شاخه‌های زندگی بشر منجر شد. نانوذراتی که دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند با اطمینان در محافظت از مواد غذایی، سطوح و منسوجات ضدباکتریایی، نانوداروهای جدید، دندانپزشکی و سایر حوزه‌ها استفاده می‌شوند. نانوذرات ضدباکتریایی طیف وسیعی از مواد از جمله فلزات، اکسیدهای فلزی و حاملین در مقیاس نانو را در بر می‌گیرند. عملکرد ضدباکتریایی حاملین با مقیاس نانو با رهایش

References:

- 1- Bakare OO, Gokul A, Wu R, Niekerk LA, Klein A, Keyster M. *Biomedical Relevance of Novel Anticancer Peptides in the Sensitive Treatment of Cancer*. *Biomolecules* 2021; 11(8): 1120.
- 2-Shishido TK, Popin RV, Jokela J, Wahlsten M, Fiore MF, Fewer DP, et al. *Dereplication of Natural Products with Antimicrobial and Anticancer Activity from Brazilian Cyanobacteria*. *Toxins(Basel)* 2019; 12(1): 12.
- 3-Mondal A, Bose S, Banerjee S, Patra JK, Malik J, Mandal SK, et al. *Marine Cyanobacteria and Microalgae Metabolites—A Rich Source of Potential Anticancer Drugs*. *Mar Drugs* 2020; 18(9): 476.
- 4-Surakka A, Sihvonen LM, Lehtimäki JM, Wahlsten M, Vuorela P, Sivonen K. *Benthic Cyanobacteria from the Baltic Sea Contain Cytotoxic Anabaena, Nodularia, and Nostoc Strains and an Apoptosis-Inducing Phormidium Strain*. *Environ Toxicol* 2005; 20(3): 285-92.
- 5-Hisem D, Hrouzek P, Tomek P, Tomšíčková J, Zapomělová E, Skácelová K, et al. *Cyanobacterial Cytotoxicity Versus Toxicity to Brine Shrimp Artemia Salina*. *Toxicon* 2011; 57(1): 76-83.
- 6-Senousy HH, Abd Ellatif S, Ali S. *Assessment of the Antioxidant and Anticancer Potential of Different Isolated Strains of Cyanobacteria and Microalgae from Soil and Agriculture Drain Water*. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020; 27(15): 18463-74.
- 7-Ali Anvar SA, Nowruzzi B, Afshari G. *A Review of the Application of Nanoparticles Biosynthesized by Microalgae and Cyanobacteria in Medical and Veterinary Sciences*. *Iranian Journal of Veterinary Medicine* 2023; 17(1): 1-18.
- 8-Gheda SF, Ismail GA. *Natural Products from Some Soil Cyanobacterial Extracts with Potent Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities*. *An Acad Bras Cienc* 2020; 92(2): e20190934.

- 9-Bratchkova A, Kroumov AD. *Microalgae as Producers of Biologically Active Compounds with Antibacterial, Antiviral, Antifungal, Antialgal, Antiprotozoal, Antiparasitic and Anticancer Activity*. Acta Microbiol Bulg 2020; 36(3): 79-89.
- 10-Nowruzzi B. *Cyanobacteria Natural Products as Sources for Future Directions in Antibiotic drug Discovery*. Cyanobacteria - Recent Advances and New Perspectives 2022.
- 11-Bajpai VK, Shukla S, Kang SM, Hwang SK, Song X, Huh YS, et al. *Developments of Cyanobacteria for Nano-Marine Drugs: Relevance of Nanoformulations in Cancer Therapies*. Mar Drugs 2018; 16(6): 179.
- 12-Khalifa SAM, Elias N, Farag MA, Chen L, Saeed A, Hegazy MF, et al. *Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs*. Mar Drugs 2019; 17(9): 491.
- 13-Barreca M, Spanò V, Montalbano A, Cueto M, Díaz Marrero AR, Deniz I, et al. *Marine Anticancer Agents: An Overview with a Particular Focus on their Chemical Classes*. Mar Drugs 2020; 18(12): 619.
- 14-Lauritano C, Ferrante MI, Rogato A. *Marine Natural Products from Microalgae: An-Omics Overview*. Mar Drugs 2019; 17(5): 269.
- 15-Dyshlovoy SA, Honecker F. *Marine Compounds and Cancer: The First Two Decades of XXI Century*. Mar Drugs 2019; 18(1): 20.
- 16-Matulja D, Wittine K, Malatesti N, Laclef S, Turks M, Markovic MK, et al. *Marine Natural Products with High Anticancer Activities*. Curr Med Chem 2020; 27(8): 1243-307.
- 17-Khalifa SAM, Shedid ES, Saied EM, Jassbi AR, Jamebozorgi FH, Rateb ME, et al. *Cyanobacteria— from the Oceans to the Potential Biotechnological and Biomedical Applications*. Mar Drugs 2021; 19(5): 241.
- 18-Qamar H, Hussain K, Soni A, Khan A, Hussain T, Chénais B. *Cyanobacteria as Natural Therapeutics and Pharmaceutical Potential: Role in Antitumor Activity and as Nanovectors*. Molecules 2021; 26(1): 247.
- 19-Ruiz-Torres V, Encinar JA, Herranz-López M, Pérez-Sánchez A, Galiano V, Barrajón-Catalán E, et al. *An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs*. Molecules 2017; 22(7): 1037.
- 20-Alves C, Silva J, Pinteus S, Gaspar H, Alpoim MC, Botana LM, et al. *From Marine Origin to Therapeutics: The Antitumor Potential of Marine Algae-Derived Compounds*. Front Pharmacol 2018; 9: 777.
- 21-Dayanidhi DL, Thomas BC, Osterberg JS, Vuong M, Vargas G, Kwartler SK, et al. *Exploring the Diversity of the Marine Environment for New Anti-Cancer Compounds*. Frontiers in Marine Science 2021; 7: 614766.
- 22-Guo M, Li Z. *Polysaccharides Isolated from Nostoc Commune Vaucher Inhibit Colitis-Associated Colon Tumorigenesis in Mice and Modulate Gut Microbiota*. Food Funct 2019; 10(10): 6873-81.
- 23-Zong S, Ye H, Ye Z, He Y, Zhang X, Ye M. *Polysaccharides from Lachnum Sp. Inhibited Colitis-Associated Colon Tumorigenesis in Mice by*

- Modulating Fecal Microbiota and Metabolites*. Int Immunopharmacol 2022; 108: 108656.
- 24-Ji X , Hou C , Gao Y , Xue Y , Yan Y , Guo X. *Metagenomic Analysis of Gut Microbiota Modulatory Effects of Jujube (Ziziphus Jujuba Mill.) Polysaccharides in a Colorectal Cancer Mouse Model*. Food Funct 2020; 11(1): 163-73.
- 25-Wu M, Li J, An Y, Li P, Xiong W, Li J, et al. *Chitooligosaccharides Prevents the Development of Colitis-Associated Colorectal Cancer by Modulating the Intestinal Microbiota and Mycobiota*. Front Microbiol 2019; 10: 2101.
- 26-Barzkar N, Tamadoni Jahromi S, Poorsaheli HB, Vianello F. *Metabolites from Marine Microorganisms, Micro, and Macroalgae: Immense Scope for Pharmacology*. Mar Drugs 2019; 17(8): 464.
- 27-Khan I, Huang G, Li XA, Liao W, Leong WK, Xia W, et al. *Mushroom Polysaccharides and Jiaogulan Saponins Exert Cancer Preventive Effects by Shaping the Gut Microbiota and Microenvironment in Apcmin/+ Mice*. Pharmacol Res 2019; 148: 104448.
- 28-Liu L, Li M, Yu M, Shen M, Wang Q, Yu Y, et al. *Natural Polysaccharides Exhibit Anti-Tumor Activity by Targeting Gut Microbiota*. Int J Biol Macromol 2019; 121: 743-51.
- 29-Guo C, Guo D, Fang L, Sang T, Wu J, Guo C, et al. *Ganoderma Lucidum Polysaccharide Modulates Gut Microbiota and Immune Cell Function to Inhibit Inflammation and Tumorigenesis in Colon*. Carbohydr Polym 2021; 267: 118231.
- 30-Chen L, Chen MY, Shao L, Zhang W, Rao T, Zhou HH, et al. *Panax Notoginseng Saponins Prevent Colitis-Associated Colorectal Cancer Development: The Role of Gut Microbiota*. Chin J Nat Med 2020; 18(7): 500-7.
- 31-Rong J, Liu S, Hu C, Liu C. *Single Probiotic Supplement Suppresses Colitis-Associated Colorectal Tumorigenesis by Modulating Inflammatory Development and Microbial Homeostasis*. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34(7): 1182-92.
- 32-Saeed MU, Hussain N, Shahbaz A, Hameed T, Iqbal HMN, Bilal M. *Bioprospecting Microalgae and Cyanobacteria for Biopharmaceutical Applications*. J Basic Microbiol 2022; 62(9): 1110-24.
- 33-Dewi IC, Falaise C, Hellio C, Bourgoignon N, Mouget JL. *Anticancer, Antiviral, Antibacterial, and Antifungal Properties in Microalgae*. In Microalgae in health and disease prevention 2018; 235-61.
- 34-Jena J, Subudhi E. *Microalgae: An Untapped Resource for Natural Antimicrobials*. The role of microalgae in wastewater treatment 2019: 99-114.
- 35-Singh DV, Upadhyay AK, Singh R, Singh DP. *Health Benefits of Bioactive Compounds from Microalgae*. In Phytomedicine 2021; 291-319.
- 36-Wong JF, Hong HJ, Foo SC, Yap MK, Tan JW. *A Review on Current and Future Advancements for Commercialized Microalgae Species*. Food Science and Human Wellness 2022; 11(5): 1156-70.
- 37-Hassan S, Meenatchi R, Pachillu K, Bansal S, Brindanganam P, Arockiaraj J, et al. *Identification and Characterization of the Novel Bioactive Compounds from Microalgae and Cyanobacteria for Pharmaceutical and Nutraceutical Applications*. J Basic Microbiol 2022; 62(9): 999-1029.

- 38-Saide A, Martínez KA, Ianora A, Lauritano C. *Unlocking the Health Potential of Microalgae as Sustainable Sources of Bioactive Compounds*. Int J Mol Sci 2021; 22(9): 4383.
- 39-Martínez Andrade KA, Lauritano C, Romano G, Ianora A. *Marine Microalgae with Anti-Cancer Properties*. Mar Drugs 2018; 16(5): 165.
- 40-Wang E, Sorolla MA, Krishnan PDG, Sorolla A. *From Seabed to Bedside: A Review on Promising Marine Anticancer Compounds*. Biomolecules 2020; 10(2): 248.
- 41-Golizadeh Z, Nowruzi B, Falsafi S. *Study of Antimicrobial Activity of Biosynthesized Nanoparticles Via Two Different Methods by Freshwater Cyanobacteria Nostoc Sp.* Biological Journal of Microorganism 2022; 12(46): 51-68.
- 42-Afzal S, Yadav AK, Poonia AK, Choure K, Yadav AN, Pandey A. *Antimicrobial Therapeutics Isolated from Algal Source: Retrospect and Prospect*. Biologia (Bratisl) 2023; 78(2): 291-305.
- 43-Sabzevari O, Khajerahimi A, Kazempoor R, Nowruzi B. *A Review of the Antimicrobial and Toxic Properties of Nanoparticles as a New Alternative in the Control of Aquatic Diseases*. Sustainable Aquaculture and Health Management Journal 2022; 8(1): 78-102.
- 44-Nigam M, Suleria HAR, Farzaei MH, Mishra AP. *Marine Anticancer Drugs and their Relevant Targets: A Treasure from the Ocean*. Daru 2019; 27(1): 491-515.
- 45-Nowruzi B. *A Review of Sunscreens and Moisturizers Compounds Drived from Cyanobacteria*. 2022; 13(2): 119-132.
- 46-Eghtedari M, Porzani SJ, Nowruzi B. *Anticancer Potential of Natural Peptides from Terrestrial and Marine Environments: A Review*. Phytochemistry Letters 2021; 42: 87-103.
- 47-Jafari Porzani S, Konur O, Nowruzi B. *Cyanobacterial Natural Products as Sources for Antiviral Drug Discovery Against COVID-19*. J Biomol Struct Dyn 2022; 40(16): 7629-44.
- 48-Nowruzi B, Sarvari G, Blanco S. *Applications of Cyanobacteria in Biomedicine*. In Handbook of Algal Science, Technology and Medicine 2020; 441-53.

A Review of New Anticancer Nanoformulations based on Cyanobacteria and Microalgae and its Application in Medical Sciences, Dentistry and Pharmacy

Bahareh Nowruzi^{*1}, Nazaninsadat Hashemizaveh¹

Review Article

Introduction: Nanoparticles are widely used in various fields of pharmaceuticals, dentistry, medicine, biology and materials engineering due to their special features, including high surface-to-volume ratio, homogeneous particle size distribution, high stability, and ease of production. The formation of coatings is driven by the existence of numerous pathogenic bacteria that give rise to diverse infections, weaken the immune system in humans, and pose significant risks in areas such as food packaging, synthetic textiles, medical and dental equipment, as well as public health concerns related to drinking water and sewage treatment. The formation of coatings is driven by the existence of numerous pathogenic bacteria that give rise to diverse infections, weaken the immune system in humans, and pose significant risks in areas such as food packaging, synthetic textiles, medical and dental equipment, as well as public health concerns related to drinking water and sewage treatment. More than 50% of marine cyanobacteria can potentially be used to extract bioactive substances and are known to be very effective in killing cancer by inducing apoptotic death. In this review article, recent researches in the field of drugs or compounds based on microalgae and also their biomedical applications are emphasized. Likewise, recent advances in the field of discovering anticancer compounds, commercialization of microalgae anticancer drugs, production of nanoformulated drugs based on microalgae, and production of formulations for high loading drug delivery and its application in medical sciences, pharmacy and dentistry are emphasized.

Conclusion: The development and improvement of nanoparticle biosynthesis processes using cyanobacteria may lead to the discovery of new biogenic nanoparticles with unique properties that can significantly increase the effectiveness of medical treatments and reduce side effects.

Keywords: Microalgae, Cyanobacteria; Nanoformulation, Anticancer, Commercialization, High loading drug delivery.

Citation: Nowruzi B, Hashemizaveh N. A Review of New Anticancer Nanoformulations based on Cyanobacteria and Microalgae and its Application in Medical Sciences, Dentistry and Pharmacy. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 31(10): 7070-89.

¹Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09113710956, email: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir