

A Review of Applications of Nanoceria in Cancer

Zahra Shaghaghi¹,
Maryam Alvandi²,
Soghra Farzipour³,
Fereshteh Talebpour Amiri⁴,
Mohammadreza Dehbanpour⁵

¹ Assistant Professor, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Associate Professor, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Assistant Professor, Cardiovascular Diseases Research Center, Department of Cardiology, Heshmat Hospital, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Anatomy, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ BSc in Radiology, Faculty of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

(Received April 19, 2022 ; Accepted August 21, 2022)

Abstract

Cancer is one of the most difficult diseases to treat in modern medicine. Annually, many articles are published that propose various ways for preventing carcinogenesis. Furthermore, research into cancer treatments is carried out with minimal side effects. The most common non-invasive cancer treatments include chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy, and immunotherapy. Low effectiveness of chemo-radiation therapy and normal tissue toxicity caused by these treatments are two of the most difficult challenges. Some medicines have been recommended as adjuvants to increase tumor responses while also reducing normal tissue damage. Cerium oxide as a nanoparticle (nanoceria, CNPs) has received a lot of interest as a way to control tumor and normal tissue responses to various cancer treatment regimens. In vitro and in vivo studies demonstrate that it can reduce chemo-radiation toxicity in normal tissues as an antioxidant and anti-inflammatory agent. Furthermore, it has the ability to make cancer cells more sensitive to both chemotherapy and radiotherapy. In this paper, we reviewed the potential role of nanoceria for preserving normal tissues and sensitization of cancer cells in combination with different cancer treatment modalities.

Keywords: cerium oxide nanoparticles, protective effect, sensitizing effect, chemotherapy, radiotherapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (213): 186-200 (Persian).

Corresponding Author: Fereshteh Talebpour Amiri - Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk)

مروری بر کاربرد های نانو سریا در سرطان

زهرا شقاقی¹

مریم الوندی²

صغری فرضی پور³

فرشته طالب پور امیری⁴

محمد رضا دهبانپور⁵

چکیده

سرطان یکی از سخت ترین بیماری ها برای درمان در پزشکی مدرن است. هر ساله مقالات فراوانی منتشر می شود که مسیرهای مختلفی را برای جلوگیری از ایجاد سرطان پیشنهاد می نمایند. علاوه بر این، تحقیقات در مورد درمان سرطان با حداقل عوارض جانبی ادامه دارد. رایج ترین روش های درمان غیر تهاجمی سرطان شامل شیمی درمانی، درمان هدفمند، پرتو درمانی و ایمونوتراپی است. اثربخشی کم و همچنین سمیت بافت طبیعی در طی شیمی درمانی و پرتو درمانی، دو مورد از مهم ترین چالش های پیش روی این روش هاست. از این رو، برخی از داروها به عنوان کمکی برای افزایش پاسخ تومور و همچنین کاهش آسیب بافت طبیعی پیشنهاد شده است. اخیراً سریم اکسید به عنوان یک نانو ذره (نانو سریا، CNPs) برای کنترل تومور و پاسخ های بافت طبیعی به رژیم های مختلف درمان سرطان مورد توجه زیادی قرار گرفته است. مطالعات برون تنی و درون تنی نشان می دهد که این ذرات می توانند سمیت شیمی - پرتو درمانی را در بافت های طبیعی به عنوان یک عامل آنتی اکسیدانی و ضد التهابی کاهش دهند. همچنین، قادرند سلول های سرطانی را نسبت به شیمی درمانی و پرتو درمانی حساس تر نمایند. در این مطالعه مروری، سعی گردیده است، نقش بالقوه نانو سریا در حفظ میزان سمیت بافت های طبیعی و حساس کنندگی پرتویی سلول های سرطانی در ترکیب با سایر روش ها طی درمان سرطان بررسی گردد.

واژه های کلیدی: نانو ذرات سریم اکسید، اثر محافظتی، اثر حساس کنندگی، شیمی درمانی، پرتو درمانی

مقدمه

درمان سرطان هستند، اما کارایی و کاربرد آن ها در اغلب موارد به دلیل عوارض جانبی شدید از قبیل سمیت قلبی، سمیت کلیوی، سرکوب سلولی، سمیت عصبی، سمیت کبدی، مسمومیت گوارشی، موکوزیت و آلوپسی محدود می شود (2). دو چالش اصلی که در حین درمان سرطان ایجاد می شود، یکی آسیب سلول های طبیعی و دیگری مقاومت سلول های سرطانی نسبت به اثرات کشندگی عوامل شیمی درمانی و پرتو درمانی است (3،4).

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در انسان ها است. شیوع و میزان مرگ و میر ناشی از آن بر طبق برآوردهای GLOBOCAN 2018 به سرعت در حال افزایش است (1). امروزه تعیین استراتژی صحیح و دقیق درمان سرطان یکی از چالش مهم پیش رو برای آنکولوژیست ها می باشد. زیرا هر یک از روش های درمانی موجود برای درمان این بدخیمی ها با عوارض جانبی متعددی همراه است. اگرچه شیمی درمانی و پرتو درمانی روش های اصلی

مؤلف مسئول: فرشته طالب پور - ساری: کیلومتر 17 جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail: ftaleb2001@yahoo.co.uk

1. استادیار، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
 2. دانشیار، گروه پزشکی هسته ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
 3. استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، گروه قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
 4. دانشیار، گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 5. کارشناسی رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- تاریخ دریافت: 1401/1/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/2/24 تاریخ تصویب: 1401/5/30

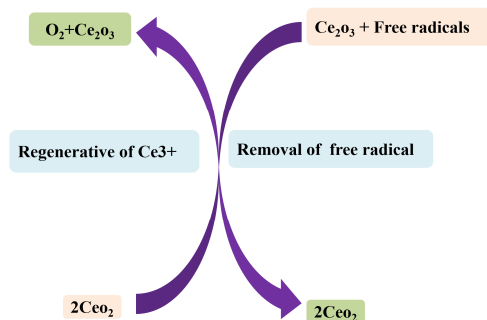
لذا چندین سال است که محققان به دنبال طراحی استراتژی‌ها و راهبردهایی در زمینه تعدیل و رفع این مشکلات هستند. بهبود استراتژی‌های شیمی درمانی و تکنیک‌های پرتودهی جهت افزایش کارایی درمان در بیماران مبتلا به سرطان از جمله این استراتژی‌هاست. اگرچه تکنیک‌های جدید نسبت به تکنیک‌های اولیه به نتایج عملکردی بهتری منجر شده‌اند، اما هنوز هم بسیاری از بیماران پس از درمان، سمیت‌های حاد و دیررس قابل توجهی را متحمل می‌شوند که بر کیفیت زندگی آن‌ها تأثیر منفی می‌گذارد (2). از این رو، استفاده از ترکیبات ضد سرطان دارای اثرات محافظت‌کنندگی شیمیایی، محافظت‌کنندگی پرتویی پیشنهاد می‌گردد. این ترکیبات با کاهش اثرات زیان‌بار بر روی بافت‌های طبیعی و افزایش حساس‌کنندگی سلول‌های سرطانی نسبت به اثرات کشندگی، می‌توانند به بهبود کیفیت پرتو درمانی، کاهش عوارض جانبی، افزایش میزان بقا و طول عمر در بیماران سرطانی تحت درمان منجر شوند (2:5-8). یک ترکیب ضد سرطان مناسب باید به‌طور انتخابی از بافت‌های طبیعی محافظت کند بدون آن که اثرات نامطلوب بر پاسخ تومور داشته باشد. هم‌چنین سمیت بالایی بر روی سلول‌های سرطانی داشته باشد بدون آن که سمیت بافت‌های طبیعی را افزایش دهد (8-5). ترکیبات ضد سرطان متعددی شناخته شده‌اند اما به دلیل عوارض و محدودیت‌های شان قابلیت کاربرد روتین در بالین را ندارند (9). از این رو تحقیقات به‌منظور حصول به ترکیباتی با عوارض جانبی کم‌تر و خواص فیزیکی و شیمیایی بهینه برای شرایط زیستی سلول‌های بدن با قیمت مناسب، سهولت دسترسی و تهیه ادامه دارد. نانوذرات هانسل جدیدی از ترکیبات هستند، که از طریق بروز و ظهور در زمینه‌های مختلف مانند بیوتکنولوژی، مهندسی ژنتیک، نانو ربات‌ها توانسته‌اند به تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری و در نهایت حفظ و بهبود سلامت انسان کمک نمایند. با این حال، این امکان وجود دارد که نانو پزشکی در آینده نقش مهم و اساسی را در درمان بیماری‌های کشنده و هم‌چنین بهبود سلامت

عمومی جامعه ایفا نماید (10). نانو ذرات سریم اکسید CeO_2 مهندسی شده ترکیباتی از این دسته هستند که اثرات ضد سرطانی آن‌ها توسط مطالعات متعددی در شرایط درون تنی (invitro) با استفاده از سلول‌های سرطانی و برون تنی (invivo) با استفاده از مدل‌های حیوانی و نمونه‌های انسانی تایید و گزارش شده است. نتایج این مطالعات نشان داد که این ذرات با به دام اندازی رادیکال‌های آزاد قادر هستند که ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) را در سلول‌های سرطانی تعدیل نمایند و با دارا بودن حداقل سمیت، خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانتی، محافظت رادیویی و حساس‌کنندگی پرتویی، می‌توانند امید بخش مسیری جدیدتر و موثرتر در درمان سرطان باشند (11،12). این مقاله به مروری از تحقیقات انجام شده در زمینه کاربرد نانو ذرات سریم اکسید طی درمان سرطان پرداخته است.

ساختار نانو ذرات سریم اکسید

نانو تکنولوژی حوزه‌ای از علم است که شامل طراحی و مهندسی اجسام کم‌تر از 100 نانومتر می‌باشد. امروزه این تکنولوژی در طراحی ترکیبات نانویی با کاربردهای پزشکی دارای جایگاه ویژه‌ای است. فعالیت زیستی نانو ذرات منجر به کاربرد این ترکیبات به عنوان عوامل فارماکولوژیک، دارو رسان و داربست زیستی شده است (13). یکی از این ترکیبات نانو ذرات سریم اکسید (CNPs) یا نانو سریا می‌باشد. سریم یک فلز کمیاب زمینی و اولین عنصر از سری لانتانیدها در جدول تناوبی است. اوربیتال $4f$ آن به شدت توسط الکترون‌های لایه $5p$ و $4d$ پوشیده می‌شود که منجر به بروز خاصیت کاتالیزوری جالبی برای این ترکیبات می‌گردد (14). بر خلاف اکثر فلزات کمیاب زمینی، سریم می‌تواند دو حالت اکسایش $+3$ و $+4$ داشته باشد، بنابراین اکسید سریم به دو صورت CeO_2 و Ce_2O_3 در حالت غیر نانو و بزرگ وجود دارد (15). اما در مقیاس نانو، اکسید سریم ترکیبی از سریم در حالت‌های $+3$ و

منجر به ایجاد خواص آنتی اکسیدانی برای این ترکیبات و افزایش طول عمر سلول می‌شود. به این صورت که، نانو ذرات سرپا وارد سلول‌های پستانداران شده، باعث کاهش تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و مهار فعال‌سازی آپوپتوزیس ناشی از این ذرات فعال می‌شوند (26, 31, 32). نانوذرات سرپم از طریق خواص آنتی اکسیدانی خود می‌توانند نقش موثری را در درمان سرطان طی شیمی درمانی و پرتو درمانی ایفا نمایند (33). این ترکیبات با داشتن خواص آنتی اکسیدانی خود بازیابنده (Auto-regenerative) می‌توانند گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن خطرناک و زیان بار تولیدشونده توسط منابع اندروژن و اگزوژن را به چندین طریق حذف نمایند که می‌توان به فعالیت تقلیدی سوپراکسید دیسموتازی (SOD) و کاهش رادیکال‌های سوپراکسید یا پراکسی نیتريت به گونه‌های پراکسید و نیترات در اثر اکسیداسیون Ce^{3+} به Ce^{4+} و فعالیت تقلیدی کاتالازی و اکسید کردن پراکسید هیدروژن به اکسیژن مولکولی و آب در اثر کاهش Ce^{4+} به Ce^{3+} و برگشت به حالت اکسایش اولیه، اشاره کرد (تصویر شماره 1) (24, 27, 34, 35).



تصویر شماره 1: طرحی شماتیک از نحوه عملکرد نانو ذرات سرپا به عنوان جاروب گر های رادیکال های آزاد

بنابراین نانو ذرات سرپم با انجام یک چرخه کامل ردوکس (اکسایش و کاهش) و بدون صرف انرژی، ذرات سمی و خطرناک ROS را از طریق بازیابی و برگشت به وضعیت اکسایش اولیه از بین برده و اثرات آنتی اکسیدانی خود را اعمال می‌نمایند (36).

4+ است که روی سطح نانو ذرات وجود دارد. با کاهش قطر ذرات در حالت نانو، تعداد محل‌های 3+ روی سطح افزایش می‌یابد و اتم‌های اکسیژن از بین می‌روند (ایجاد جای خالی اکسیژن) (16, 17). در نتیجه یک ساختار شبکه‌ای حاوی جای خالی اکسیژن برای کسب یا رهاسازی الکترون در طول نوسان از حالت Ce^{3+} به حالت Ce^{4+} و با فرمول مولکولی CeO_{2-x} ایجاد می‌شود (18). مانند سایر نانو مواد، CNPs را می‌توان با طیف وسیعی از روش‌های مختلف سنتز کرد و ذراتی با اندازه، میزان بار سطحی و پتانسیل زتا مختلف تولید کرد که دارای خواص فیزیکی و شیمیایی مختلفی هستند (19). CNPs هم‌چنین فعالیت کاتالیزوری مشابه بسیاری از آنزیم‌های آندوژن مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، پراکسیداز، اکسیداز و فسفاتاز را دارا می‌باشند و به واسطه همین خواص، قادرند، انواع مختلفی از رادیکال‌های آزاد مانند گونه‌های فعال اکسیژن هیدروکسیل، اکسید نیتریک، سوپر اکسید و پراکسی نیتريت را خنثی و حذف نمایند (28-20). این ویژگی‌های ساختاری منجر به بروز خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی برای نانو ذرات سرپا گردیده است که می‌تواند اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی داشته باشند و در درمان انواع سرطان طی شیمی درمانی و پرتو درمانی نقش موثر و کلیدی ایفا نمایند.

اثرات آنتی اکسیدانی نانو ذرات سرپم اکسید

شیمی مهندسی شده نانو ذرات سرپم اکسید (نانو سرپا) منجر به ایجاد ویژگی جاروب گری و به دام‌اندازی رادیکال‌های آزاد و به طبع آن، نقش بالقوه به عنوان آنتی اکسیدان در سیستم‌های بیولوژیکی برای این ترکیبات گردیده است (29). نانو ذرات سرپا می‌توانند سریعاً، با سهولت و به صورت برگشت‌پذیر به فازهای زیر استوکیومتری کاهش یافته، که در این حالت اکسیژن را جذب و آزاد نموده و به تناوب به حالت‌های CeO_2 و CeO_{2-x} تبدیل می‌شوند (21, 30). شیمی سطحی منحصر به فرد نانو ذرات سرپا، چنان چه در بالا اشاره گردید،

اثرات ضد التهابی نانو ذرات سرپم اکسید

نانو سرپا می تواند به عنوان ضد التهاب عمل نماید و باعث کاهش فاکتورهای ایجادکننده التهاب مزمن شود. ROS که از عوامل اصلی ایجاد التهاب هستند عملکرد سلول های نرمال و طبیعی را تحت تاثیر قرار داده و پیامدهای بیماری زایی داشته باشند. در سطح مولکولی و سلولی، تولید و تکثیر رادیکال های آزاد در داخل بدن از طریق بیان آنزیم های پیش التهابی از قبیل نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) انجام می پذیرد. پروتئین های iNOS توسط ماکروفاژها و سایر گونه های فعال اکسیژن برای تولید رادیکال نیتریک اکسید (NO) فعال می شوند. در واقع تولید بیش از حد NO که به عنوان واسطه مهم و کلیدی در ایجاد التهاب است، عامل اصلی التهاب، بیماری زایی، آسیب سلولی و تخریب بافت در نظر گرفته می شود. نانو ذرات سرپا می توانند از طریق خاصیت جاروبگری رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن، نقش ضد التهابی خود را ایفا نمایند. مطالعات متعددی به بررسی این خاصیت نانو ذرات سرپم اکسید در شرایط درون تنی و برون تنی پرداخته اند (11، 37).

کاربرد های ضد سرطانی نانو ذرات سرپم اکسید

آسیب ناشی از ROS یکی از دلایل اصلی تغییرات سلولی و ژنتیکی و هم چنین اساس هر نوع تغییرات پاتولوژیک از جمله بیماری سرطان است. منشاء بیماری سرطان عمدتاً به مجموعه جهش هایی نسبت داده می شود، که در اثر موتاژن های محیطی مانند آلودگی هوا، اشعه و یا عدم تعادل بین فاکتورهای درونزا از قبیل التهاب مزمن ایجاد می شود. واسطه اصلی تمام این موارد، استرس اکسیداتیو می باشد. به وضعیتی که در آن تولید و مقدار رادیکال های آزاد در سلول ها بر آنتی اکسیدان های طبیعی و آندوژن پیشی می گیرد، استرس اکسیداتیو گفته می شود. بنابراین آنتی اکسیدان ها در پیشگیری از سرطان بسیار مفید و ارزشمند هستند (38، 39). مطالعات مختلفی تایید نموده اند که نانو ذرات سرپا با داشتن اثرات آنتی اکسیدانی

قادر هستند استرس اکسیداتیو، آسیب سلولی و مرگ ناشی از آپوپتوزیس را مهار نمایند (36، 40، 41). CNPs ها همچنین بر عواقب سلولی عدم تعادل اکسیداتیو اثر گذاشته و فعالیت پروتئین های واکنشی ردوکس را تعدیل می نمایند و منجر به غیر فعال شدن پروتئین فاکتور رونویسی مانند NF-kB، آبشارهای سیگنالینگ و مسیرهای پیام دهی می شوند که در پیشرفت و آنژیوژن سرطان می شود (42). بنابراین نانو ذرات سرپا قادرند با حذف گونه های فعال اکسیژن و رادیکال های آزاد بسیاری از فرایندهای پیام دهی تنظیم کننده پاسخ استرس، متابولیسم سلولی، تکثیر و چک پوینت های چرخه سلولی را تعدیل و تنظیم نمایند و مسیرهای هموستاتیک مانند مسیرهای دخیل در سرطان و سایر عوامل پاتولوژیک مرتبط با اکسیداتیو را کنترل کنند (11، 48-43). نانو ذرات سرپا می توانند بسته به شرایط، نقش دو گانه ای را به صورت آنتی اکسیدان در سلول های طبیعی و یا اکسیدانی در سلول های سرطانی ایفا نمایند.

کاربرد نانو ذرات سرپا در شیمی درمانی

یک ترکیب شیمی درمانی ایده آل و مناسب باید بدون ایجاد سمیت برای سلول های سالم، بیشترین اثرات کشندگی را نسبت به سلول های سرطانی داشته باشد. مشکل دیگر در شیمی درمانی، بحث مقاومت دارویی سلول های سرطانی نسبت به اثرات کشنده داروهاست. طی یک مطالعه ای که توسط یک گروه تحقیقاتی در آلمان صورت گرفت، نشان داده شد که کاربرد نانو ذرات سرپا به همراه دوکسوروبیسین در طی شیمی درمانی سرطان ملانوما، منجر به ایجاد یک اثر سینرژیستی و هم افزایی بر روی سیتوتوکسیسیته گونه های فعال اکسیژن و آسیب اکسیداتیو در سلول های سرطانی ملانوما منجر شود (49). در مطالعه دیگری نانو ذرات سرپا باعث القای آپوپتوز در سلول های سرطانی ملانوما شد اما بر روی سلول های استروما اثری نداشت، که این امر به دلیل اختلال میتوکندریایی در اثر تولید انتخابی گونه های فعال اکسیژن

بود. این اثرات در سایر سلول‌های سرطانی نیز گزارش گردید. نانو ذرات سرپا خاصیت اکسیدانی در سلول‌های سرطانی و آنتی اکسیدانی در سلول‌های طبیعی از خود نشان می‌دهند. در واقع این ذرات اگر چه به دلیل خواص آنتی اکسیدانی خود، قادرند اثرات حفاظتی در برابر آپوپتوزیس ناشی از اکسیدان اعمال نمایند. با این وجود، در برخی موارد به عنوان عوامل پروکسیدانی و پروآپوپتوزیسی عمل می‌نمایند (50). این اثر نانو ذرات سرپا به علت اسیدی بودن محیط سلول‌های سرطانی است. در PH اسیدی نانو ذرات به عنوان عوامل سمی اثرات اکسیدان از خود بروز می‌دهند. در $PH \leq 4$ اثرات تقلیدی کاتالازی و سوپراکسید دیسموتازی نانو ذرات سرپا مهار شده و در اثرات تجمع H_2O_2 که بسیار سمی‌تر از گونه‌های پروکسید است، نانو ذرات به صورت پرواکسیدان عمل می‌نمایند (51). در اثر تجمع این گونه‌های سمی و کشنده نوع اثر نانو سرپا بر روی سلول‌های سرطانی با اثر آن بر روی سلول‌های طبیعی متفاوت است. علاوه بر این در $PH \leq 3$ ، به دلیل انحلال اسیدی، یون‌های سمی Ce^{4+} آزاد و تولید می‌شوند. ریز محیط اطراف تومور به دلیل اثر واربروگ به شرایط بسیار اسیدی‌تری نسبت به بافت‌های طبیعی نیازمند است (52,53). اما فقط تعداد کمی می‌تواند به pH برابر 4 رسیده است و باعث فروپاشی و تخریب سریع سلول و بافت شود. با این وجود، در داخل لیزوزوم‌ها به عنوان اندامک‌های درون سلولی که حجم و فعالیت آن‌ها در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد، PH می‌تواند به 4 نیز برسد (54). این امر ممکن است به نفع تجمع CNPs لیزوزومی و افزایش میزان انحلال نانو ذرات سرپا با یا بدون تجمع H_2O_2 در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی باشد، هر چند در سلول‌های سرطانی تخمدان و کولون انسان هیچ ارتباط مشخصی بین تجمع لیزوزومی نانو سرپا و مدولاسیون گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی مشاهده نشد (55, 56). نانو ذرات سرپا براساس خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود می‌تواند نقش محافظ شیمیایی در برابر اثرات

زیان‌بار و عوارض ناشی از شیمی درمانی نیز ایفا نماید. در این راستا مطالعات متعددی اثر محافظتی نانو سرپا در برابر سمیت کبدی، کلیوی و بیضوی ناشی سیکلوفسفامید را گزارش نموده‌اند (57-59). هم‌چنین اخیراً در طی مطالعه‌ای، اثرات ضد دیابتی نانو سرپا در موش‌های دیابتیک ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین و قابلیت بالقوه درمانی بر روی اختلالات تولید مثلی ناشی از دیابت داروی استرپتوزوتوسین تایید شده است (60).

کاربرد نانو ذرات سرپم/اکسید در پرتو درمانی

یکی دیگر از روش‌های درمانی سرطان، پرتو درمانیست که به عنوان روش اصلی یا کمکی همراه با سایر روش‌های درمانی و یا تسکینی به کار گرفته می‌شود (61). پرتو درمانی با بسیاری از عوارض جانبی مضر از قبیل حالت تهوع، خستگی، و درماتیت همراه است (62,63)، همان‌طور که اشاره شد، نانو ذرات سرپا با دارا بودن خواص ضد التهابی، اکسیداتی و آنتی اکسیداتی نقش موثری را در پرتو درمانی سرطان ایفا می‌نمایند و می‌توانند به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر گذار باشند. این ترکیبات با انجام فرایند چرخه ردوکس کامل و فرایند خود بازسازی، منجر به حذف گونه‌های فعال اکسیژن از طریق بروز خاصیت جاروب‌گری رادیکال آزاد می‌شوند. CNPs همچنین با دارا بودن فعالیت تقلیدی و مشابه آنزیم‌های آنتی اکسیدانی منجر به بروز اثرات محافظ پرتویی در سلول‌های سالم در برابر اثرات زیان‌بار پرتوهای یونیزان می‌شوند (24, 27, 34-36). مطالعات متعددی در شرایط برون تنی و درون تنی در خصوص اثرات محافظ پرتویی نانو ذرات سرپم/اکسید انجام شده است. در طی مطالعات برون تنی، نانو ذرات سرپا به طور قابل توجهی میزان پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل در محلول‌های آبی تحت تابش اشعه ایکس را کاهش می‌دهند. پیش درمان فیروبلست‌های اولیه موش توسط نانو ذرات سرپم/اکسید در گستره غلظت (10^{-5} to 10^{-9})، از سلول‌ها در

برابر استرس اکسیداتیو ناشی از اشعه محافظت می نماید و منجر به حفظ سطح بالایی از میزان آنزیم دهیدروژناز می شود. نانو ذرات سرپا باعث کاهش تعداد سلول های آپوپتوزی و گونه های فعال اکسیژن در سلول های فیبروبلاست موش در شرایط کشت سلول و آزمایشگاهی می شوند (64). محققان نشان داده اند که این ذرات در شرایط برون تنی با حذف رادیکال های آزاد، می توانند باعث مهار فعال سازی آنزیم کاسپاز-3 در بافت کریپت کولون تحت تابش شوند. هم چنین قادرند در محیط کشت سلولی، آنزیم های کاسپاز-3 و 7 را در فیبروبلاست های ریه تحت تابش مهار نموده و بیان سوپر اکسید دیسموتاز 2 (SOD2) را به صورت وابسته به دوز در سلول های کولون طبیعی انسان تا دو برابر و در سلول های کریپت کولون استخراجی از موش های تحت درمان با CNPs تا 40 درصد افزایش دهند (66,65). این ذرات هم چنین اثرات حفاظتی در سلول های فیبروبلاست نرمال ریه و سلول های اپیتلیال کولون پس از پرتوگیری نشان دادند (66,65). اثرات حفاظتی در برابر پنومونیت ناشی از اشعه در شرایط برون تنی و در حیوانات آزمایشگاهی تحت تابش و کاهش سمیت پوستی (هایپر پیگمانتاسیون) و غدد بزاقی (جریان بزاق) پس از پرتو دهی ناحیه سر و گردن در نود مایس های آتیمیک از دیگر مواردیست که در این زمینه گزارش شده است (67,65). CNPs باعث کاهش مرگ سلولی آپوپتوزی و محافظت سلول های طبیعی کولون در موش های پرتو دیده در شرایط درون تنی (In vivo) گردید (66). در حضور این ترکیبات، آسیب سیتوتونیک مغز استخوان موش در داخل بدن و شرایط درون تنی به 50 درصد کاهش یافت.

هم چنین، تجویز داخل صفاقی نانو ذرات سرپا (200 نانومولار) میزان بقای موش های در معرض دوز کشنده اشعه ایکس را افزایش داد (64). اوپانگ و همکاران نشان دادند که نانو ذرات سرپا اکسید را می توان برای محافظت پرتویی در طی براکی تراپی اپلیکاتور

سینه به کار برد. روش کار به این صورت بود که از در یک طراحی جدیدی، از یک بالون اپلیکاتور پوشیده از نانو ذرات سرپا برای توزیع پایدار / کنترل شده ذرات در محل تومور استفاده شد (68). در جدید ترین مطالعات انجام شده در بررسی خواص محافظت پرتویی نانو ذرات سرپا، استراتژی کپسوله کردن نانو سرپا در میکروکپسول های پلی الکترولیت پیشنهاد گردید. نتایج این مطالعات نشان داد که انجام موفقیت آمیز این روند و افزایش کارایی محسوس خواص محافظت پرتویی این ترکیبات، امکان تهیه مواد محافظت پرتویی چند بعدی را از طریق کپسوله کردن نانو ذرات سرپا با دیگر داروهای ضد سرطانی به منظور ایجاد اثرات سینرژیستی را هموار می نماید (71-69). در همین راستا مطالعه ای توسط تیم تحقیقاتی Popova در کشور روسیه انجام گرفت که نشان داد که میکروکپسول های پلی الکترولیت اصلاح شده با نانو ذرات سرپا اکسید که امکان لود یا ریلیز کنترل شده داخل سلولی ترکیبات را فراهم می آورند، اثرات ژنو پروتکتیو غیرمستقیم برای سلول های بنیادی مزانشیمی انسان در برابر پرتوهای یونیزان از خود نشان می دهند و منجر به کاهش آسیب های سیتوتونیک می شوند. غلظت بهینه و اپتیمم (ایمن و دارای جذب موثر) برای بروز این اثر در محدوده نسبت سلول به کپسول 1:10 تا 1:20 گزارش شد (72).

اثرات حساس کنندگی پرتویی نانو ذرات سرپا اکسید در درمان سرطان طی پرتو درمانی که به وسیله پرتوهای یونیزان رخ دهد، تخریب سلول های سرطانی به چندین طریق رخ می دهد که می توان به آپوپتوس، از طریق آسیب مستقیم اشعه به سلول ها (شکست های دورشته ای DNA و ایجاد گونه های فعال اکسیژن)، شکست های تک رشته ای DNA، پراکسیداسیون لیپید و پروتئین، اشاره کرد. یکی از چالش های مهم در طی پرتو درمانی مقاومت سلول های توموری نسبت به اثرات کشندگی پرتوهای یونیزان در طی پیشرفت تومور

یک حساس کننده پرتویی برای افزایش کارایی درمان سرطان پانکراس در نظر گرفت (78). اخیرا نیز در طی مطالعه‌ای، اثر نانو ذرات سریا بر تقویت و افزایش آپوپتوز ناشی از اشعه ایکس بر روی کراتینوسیت‌های HaCat گزارش نمود (36، 40).

بحث

نانو ذرات سریا ترکیبات غیرسمی با قابلیت مدوله و تنظیم کردن ROS داخل سلولی می‌باشند. این ذرات با ایفای نقش دوگانه به عنوان اکسیدان و یا آنتی اکسیدان، منجر به افزایش اثر بخشی درمان سرطان و بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شوند. این که CNPs به عنوان اکسیدان در سلول‌های سرطانی یا آنتی اکسیدان در سلول‌های طبیعی عمل نمایند، به خواص فیزیکی و شیمیایی این ترکیبات بستگی دارد. مهم ترین این خواص، نسبت سطح Ce^{3+}/Ce^{4+} ، بار سطحی ذرات، اندازه، شکل، میزان حلالیت و PH محیط می‌باشد (55، 79، 80). ترکیبات متعددی به عنوان عوامل ضد سرطان شناسایی شده‌اند که می‌توان به کور کومین، آمیفوستین، ویتامین E، آسکوربات، کاروتن‌ها، ملاتونین و مشتقات اسید لیپوئیک اسید، پپتیدها و یک سری از داروها اشاره نمود. این عوامل نقش بسزایی در شیمی درمانی یا پرتو درمانی دارند (5، 7، 8، 81-84). اما هیچ یک از این ترکیبات ویژگی‌های یک عامل ضد سرطان موثر را ندارند. مثلا کور کومین به عنوان ماده فعال زردچوبه یک ترکیب ضد سرطان قوی است اما به دلیل داشتن نیمه عمر بیولوژیکی کوتاه و حلالیت کم که نهایتا منجر به جذب کم خوراکی و فراهمی زیستی پایین آن می‌شود، از نظر کاربرد در بالین دارای محدودیت است (87-85). امروزه نانوذرات به دلیل خواص و ویژگی‌هایی جدید بی‌همتایی مانند نفوذ بهتر و اختصاصی به بافت تومور و سمیت پایین که با مواد بالک تفاوت دارند، توجه بسیاری از محققان را به عنوان عامل ضد سرطان به خود جلب کرده‌اند. اخیرا نانو ذرات پلیمری تخریب پذیر زیستی و

است (73، 74). به همین منظور از درمان‌های کمکی برای افزایش اثرات کشندگی پرتوها استفاده می‌شود. نانوذرات سریا از طریق مکانیسم‌های مختلف می‌توانند به عنوان حساس کننده پرتویی عمل نمایند. یکی از این استراتژی‌ها شامل افزایش اثرات سمی و کشندگی پرتوهای یونیزان در محل تومور است. نانو ذرات سریا با دارا بودن عدد اتمی بالا، هنگامی که همراه با پرتوهای یونیزان با انرژی خاصی مورد استفاده قرار می‌گیرند از طریق ایجاد گرما و ROS منجر به افزایش سمیت اضافی و کشندگی بر روی سلول‌های موجود در ناحیه تحت درمان به صورت اثر وابسته به دوز می‌شوند (75، 76). استراتژی دیگر نانو ذرات سریا این است که اشعه ایکس در محیط‌های آبی یک انحلال وابسته به PH برای نانو ذرات سریا ایجاد می‌نماید که منجر به آزاد شدن و ریلیز یون‌های سمی Ce^{4+} می‌شود (77). بنابراین، CNPs‌ها برای سلول‌های سرطانی سمی شده، تهاجم را مهار و سلول‌های سرطانی را نسبت به پرتو درمانی (RT) حساس می‌نمایند. نانو ذرات سریم اکسید همان‌طور که قبلا نیز اشاره شد، سمیت پرتوهای یونیزان را در سلول‌های سرطانی با افزایش ROS بدون حذف H_2O_2 در غیاب فعالیت کاتالازی افزایش می‌دهند. مطالعات متعددی به بررسی اثر حساس کنندگی پرتویی نانو سریا پرداخته‌اند. طی مطالعه‌ای، حساس شدن پرتویی سلول‌های سرطان پانکراس و کاهش قابل توجه میزان سلول‌های زنده در شرایط آزمایشگاهی گزارش شد. در یک مدل موش حامل تومور پانکراس، که درمان ترکیبی CNPs را قبل از RT (پرتو درمانی) دریافت نمودند، کاهش قابل توجهی در وزن و حجم تومور همراه با افزایش در تعداد سلول‌های آپوپتوز در تومورها رخ داد. نتایج این مطالعه هم چنین نشان داد که استفاده از نانو سریا قبل از پرتو درمانی، به‌طور قابل توجهی آپوپتوز سلول‌های سرطانی را در شرایط محیط کشت و درون تومور تقویت نموده و منجر به مهار رشد تومورهای پانکراس بدون آسیب رساندن به بافت‌های طبیعی موش می‌شود. بنابراین نانو سریا را می‌توان به عنوان

سلولی، پردازش و کلیرانس نانو ذرات سریا امکان پذیر نباشد. بنابراین ساختارهایی از نانو ذرات سریا طراحی گردید تا ریلیز و تحویل سیستم داخل سلولی را کنترل نمایند. در همین راستا نانوذرات سریا به صورت میکرو کپسول های چند لایه ای هیبریدی شامل سریم اکسید تثبیت شده با سیترات معرفی شده اند. کپسوله کردن نانو سریا در میکرو کپسول های پلی الکترولیتی منجر به محصولاتی غیر سمی با اثر بخشی بالا گردید، که اثرات حفاظتی چشمگیری را برای سلول های طبیعی در برابر آسیب ناشی از اشعه ایکس نشان دادند. میکرو کپسول های حاوی نانو سریا پس از ورود به داخل سلول، توسط آنزیم های داخل سلولی تجزیه شده و در داخل سیتوپلاسم سلول پخش می شوند. جذب سلولی موثر میکرو کپسول ها و توزیع یکنواخت نانو سریا در داخل سلول رخ داده و از طریق کاهش ROS داخل سلولی و همچنین تعدیل بیان ژن های دخیل در ایجاد استرس اکسیداتیو، متابولیسم میتوکندری، آپوپتوز، نکروز، اتوفاژی، التهاب و غیره منجر به افزایش میزان زنده ماندن سلول می گردند. هم چنین این مواد قادرند به عنوان محافظ پرتویی، یک اثر محافظت ژنتیکی غیر مستقیم همراه با کاهش تعداد آسیب های سیتوژنتیک در سلول های اشعه دیده را فراهم نمایند و منجر به افزایش اثر بخشی درمان و اثرات سینرژیک با سایر داروها گردند (72).

سازگار با شرایط زیستی که دارای خاصیت آزادسازی انتخابی و کنترل شده دارو هستند، در سیستم های دارورسانی پیشرفته پیشنهاد شده اند (88-91). مطالعات انجام شده نشان داده اند که نانوذرات سریا به عنوان ترکیبات سازگار با شرایط بیولوژیکی بدن انسان به سرعت از بدن و ارگان ها پاکسازی می شوند و دارای سمیت بسیار پایینی هستند (92-94). این ترکیبات می توانند به صورت انتخابی باعث القا آپوپتوز و سرکوب تکثیر سلول های توموری شوند (95). نانو ذرات سریا در سلول های طبیعی و pH فیزیولوژیک با به دام اندازی و مهار رادیکال های آزاد اثرات محافظتی ایجاد می کنند (11، 96). نانوذرات سریم اکسید علی رغم داشتن خواص زیست سازگاری، دارو سازگاری، زیست تخریب پذیری، به دلیل برهمکنش های نانو ذره - ارگانیسم که پس از ورود این ترکیبات فعال زیستی به درون سلول ها رخ می دهد و از نظر فاموکولوژیکی منجر به تداوم و ماندگاری اثرات درمانی آن بعد از تجویز اولیه می شود، برای استفاده بالینی با مشکلاتی مواجه هستند. بنابراین حد الامکان باید تلاش گردد تا از درمان های مزمن برای مولکول های دارویی که دارای اثرات گذرا هستند اجتناب گردد (97). از دیگر محدودیت های عمده این ترکیب ریلیز و تحویل کنترل شده این دارو در داخل سلول بوده و موجب می شود که آشکارسازی آن ها با روش های لومینسانس به سختی انجام شده و امکان بررسی تجمع داخل

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2018; 68(6): 392-424.
2. Liu Y-Q, Wang X-L, He D-H, Cheng Y-X. Protection against chemotherapy-and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine* 2021; 80: 153402.
3. Farzipour S, Shaghghi Z, Raeispor M, Alvandi M, Jalali F, Yazdi A. Evaluation the Effect of Chelating Arms and Carrier Agents in Radiotoxicity of TAT Agents. *Curr Radiopharm* 2022; 10.
4. Lee JJ, Swain SM, editors. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the

- mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol* 2005; 32(6 Suppl 7): S22-S26.
5. Asghari M, Shaghaghi Z, Farzipour S, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Mol Biol Rep* 2019; 46(6): 5909-5917.
 6. Shaghaghi Z, Polgardani NZ, Abbasi S, Albooyeh H, Dastranj L, Farzipour S, Alvandi M. Etodolac Enhances the Radiosensitivity of Irradiated HT-29 Human Colorectal Cancer Cells. *Curr Radiopharm* 2022; 15(3): 242-248.
 7. Pouri M, Shaghaghi Z, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of gliclazide as an anti-hyperglycemic agent against genotoxicity induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2019; 17(1): 40-46.
 8. Shaghaghi Z, Alvandi M, Nosrati S, Hadei SK. Potential utility of peptides against damage induced by ionizing radiation. *Future Oncol* 2021; 17(10): 1219-1235.
 9. Fani Pakdel A, Elyasi S, Kooshiar MM, Jannati Yazdan Abad M, Marouzi A, Asgarian M. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with colorectal and gastric cancer chemotherapy in hospitalized patients. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2018; 61(2): 921-930 (Persian).
 10. Freitas RA. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *J Comput Theoret Nanosci* 2005; 2(1): 1-25.
 11. Hirst SM, Karakoti AS, Tyler RD, Sriranganathan N, Seal S, Reilly CM. Anti-inflammatory properties of cerium oxide nanoparticles. *Small* 2009; 5(24): 2848-2856.
 12. Nourmohammadi E, Khoshdel-Sarkarizi H, Nedaeinia R, Darroudi M, Oskuee RK. Cerium oxide nanoparticles: A promising tool for the treatment of fibrosarcoma in-vivo. *Mater Sci Eng C Biol Appl* 2020; 109: 110533.
 13. Singh KR, Nayak V, Sarkar T, Singh RP. Cerium oxide nanoparticles: properties, biosynthesis and biomedical application. *RSC adv* 2020; 10(45): 27194-27214.
 14. Bouzigues C, Gacoin T, Alexandrou A. Biological applications of rare-earth based nanoparticles. *ACS Nano* 2011; 5(11): 8488-8505.
 15. Dahle JT, Arai Y. Environmental geochemistry of cerium: applications and toxicology of cerium oxide nanoparticles. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(2): 1253-1278.
 16. Tsunekawa S, Sivamohan R, Ito S, Kasuya A, Fukuda T. Structural study on monosize CeO₂-x nano-particles. *Nanostructured materials* 1999; 11(1): 141-147.
 17. Tsunekawa S, Sivamohan R, Ohsuna T, Takahashi H, Tohji K, editors. Ultraviolet absorption spectra of CeO₂ nano-particles. *Mater Sci Forum* 1999; (315-317): 439-445.
 18. Reed K, Cormack A, Kulkarni A, Mayton M, Sayle D, Klaessig F, et al. Exploring the properties and applications of nanoceria: is there still plenty of room at the bottom? *Environ Sci: Nano* 2014; 1(5): 390-405.
 19. Lee SS, Song W, Cho M, Puppala HL, Nguyen P, Zhu H, et al. Antioxidant properties of cerium oxide nanocrystals as a function of nanocrystal diameter and surface coating. *ACS Nano* 2013; 7(11): 9693-9703.
 20. Asati A, Santra S, Kaittanis C, Nath S, Perez JM. Oxidase-like activity of polymer-coated cerium oxide nanoparticles. *Angew Chemie Int Ed Engl* 2009; 121(13): 2344-2348.
 21. Das M, Patil S, Bhargava N, Kang J-F, Riedel LM, Seal S, et al. Auto-catalytic ceria

- nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. *Biomaterials* 2007; 28(10): 1918-1925.
22. Dowding JM, Das S, Kumar A, Dosani T, McCormack R, Gupta A, et al. Cellular interaction and toxicity depend on physicochemical properties and surface modification of redox-active nanomaterials. *ACS Nano* 2013; 7(6): 4855-4868.
 23. Dowding JM, Dosani T, Kumar A, Seal S, Self WT. Cerium oxide nanoparticles scavenge nitric oxide radical (NO) *Chem commun* 2012; 48(40):4896-4898.
 24. Dowding JM, Seal S, Self WT. Cerium oxide nanoparticles accelerate the decay of peroxynitrite (ONOO^-). *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3(4): 375-379.
 25. Jiao X, Song H, Zhao H, Bai W, Zhang L, Lv Y. Well-redispersed ceria nanoparticles: promising peroxidase mimetics for H_2O_2 and glucose detection. *Analytical Methods* 2012; 4(10): 3261-3267.
 26. Korsvik C, Patil S, Seal S, Self WT. Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles. *Chem Commun* 2007(10): 1056-1058.
 27. Pirmohamed T, Dowding JM, Singh S, Wasserman B, Heckert E, Karakoti AS, et al. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity. *Chem Commun* 2010; 46(16): 2736-2738.
 28. Rzigalinski BA, Meehan K, Davis RM, Xu Y, Miles WC, Cohen CA. Radical nanomedicine. *Nanomedicine* 2006; 1(4): 399-412.
 29. Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M, Szwarc H, Wilson SR, Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett* 2005; 5(12): 2578-2585.
 30. Sayle TX, Parker SC, Sayle DC. Oxidising CO to CO_2 using ceria nanoparticles. *Phys Chem Chem Phys* 2005;7(15):2936-2941.
 31. Patil S, Sandberg A, Heckert E, Self W, Seal S. Protein adsorption and cellular uptake of cerium oxide nanoparticles as a function of zeta potential. *Biomaterials* 2007; 28(31): 4600-4607.
 32. Chen J, Patil S, Seal S, McGinnis JF. Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides. *Nat Nanotechnol* 2006; 1(2): 142-150.
 33. Tarnuzzer RW, Colon J, Patil S, Seal S. Vacancy engineered ceria nanostructures for protection from radiation-induced cellular damage. *Nano lett* 2005; 5(12): 2573-2577.
 34. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 2014; 24(10): R453-R462.
 35. Heckert EG, Karakoti AS, Seal S, Self WT. The role of cerium redox state in the SOD mimetic activity of nanoceria. *Biomaterials* 2008; 29(18): 2705-2709.
 36. Celardo I, De Nicola M, Mandoli C, Pedersen JZ, Traversa E, Ghibelli L. Ce^{3+} ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. *ACS Nano* 2011; 5(6): 4537-4549.
 37. Es-haghi A, Nezhad SA. The Anti-oxidant and Anti-inflammatory Properties of Cerium Oxide Nanoparticles Synthesized Using *Origanum majorana* L. Leaf Extract. *Int J Basic Sci Med* 2019; 4(3): 108-112.
 38. Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers* 2010; 2(2): 859-884.
 39. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in

- cancer treatment. *Jk Sci J Mrd Edu Res* 2005; 7(1): 1-3.
40. Caputo F, De Nicola M, Sienkiewicz A, Giovanetti A, Bejarano I, Licoccia S, et al. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis. *Nanoscale* 2015;7(38):15643-15656.
 41. Celardo I, Pedersen JZ, Traversa E, Ghibelli L. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale* 2011; 3(4): 1411-1420.
 42. Niu J, Wang K, Kolattukudy PE. Cerium oxide nanoparticles inhibits oxidative stress and nuclear factor- κ B activation in H9c2 cardiomyocytes exposed to cigarette smoke extract. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338(1): 53-61.
 43. Thai SF, Wallace KA, Jones CP, Ren H, Grulke E, Castellon BT, et al. Differential genomic effects of six different TiO₂ nanomaterials on human liver HepG2 cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2016; 30(7): 331-341.
 44. D'Angelo B, Santucci S, Benedetti E, Di Loreto S, Phani R, Falone S, et al. Cerium oxide nanoparticles trigger neuronal survival in a human Alzheimer disease model by modulating BDNF pathway. *Curr Nanosci* 2009; 5(2): 167-176.
 45. Niu J, Azfer A, Rogers LM, Wang X, Kolattukudy PE. Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2007; 73(3): 549-559.
 46. Pourkhalili N, Hosseini A, Nili-Ahmadabadi A, Hassani S, Pakzad M, Baeri M, et al. Biochemical and cellular evidence of the benefit of a combination of cerium oxide nanoparticles and selenium to diabetic rats. *World J Diabetes* 2011; 2(11): 204-219.
 47. Rzigalinski BA, Carfagna CS, Ehrich M. Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2017; 9(4): e1444.
 48. Walkey C, Das S, Seal S, Erlichman J, Heckman K, Ghibelli L, et al. Catalytic properties and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles. *Environ Sci Nano* 2015; 2(1): 33-53.
 49. Alili L, Sack M, von Montfort C, Giri S, Das S, Carroll KS, et al. Downregulation of tumor growth and invasion by redox-active nanoparticles. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(8): 765-778.
 50. Pezzini I, Marino A, Del Turco S, Nesti C, Doccini S, Cappello V, et al. Cerium oxide nanoparticles: the regenerative redox machine in bioenergetic imbalance. *Nanomedicine* 2017; 12(4): 403-416.
 51. Perez JM, Asati A, Nath S, Kaittanis C. Synthesis of biocompatible dextran-coated nanoceria with pH-dependent antioxidant properties. *Small* 2008; 4(5): 552-556.
 52. Mazzio EA, Boukli N, Rivera N, Soliman KF. Pericellular pH homeostasis is a primary function of the Warburg effect: Inversion of metabolic systems to control lactate steady state in tumor cells. *Cancer Sci* 2012; 103(3): 422-432.
 53. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324(5930): 1029-1033.
 54. Kirkegaard T, Jäättelä M. Lysosomal involvement in cell death and cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res BBA-MOL CELL RES* 2009; 1793(4): 746-754.
 55. Lord MS, Tsoi B, Gunawan C, Teoh WY, Amal R, Whitelock JM. Anti-angiogenic

- activity of heparin functionalised cerium oxide nanoparticles. *Biomaterials* 2013; 34(34): 8808-8818.
56. Vassie JA, Whitelock JM, Lord MS. Endocytosis of cerium oxide nanoparticles and modulation of reactive oxygen species in human ovarian and colon cancer cells. *Acta Biomate* 2017; 50: 127-141.
 57. Amiri FT, Hamzeh M, Beklar SY, Hosseini-mehr SJ. Anti-apoptotic and Antioxidant Effect of Cerium Oxide Nanoparticles on Cyclophosphamide-Induced Hepatotoxicity. *Erciyes Med J* 2018; 40(3): 148-154.
 58. Hamzeh M, Amiri FT, Beklar SY, Hosseini-mehr SJ. Nephroprotective effect of cerium oxide nanoparticles on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity via anti-apoptotic and antioxidant properties in BALB/c mice. *Marmara Pharm J* 2018; 22(2): 180-189.
 59. Hamzeh M, Hosseini-mehr SJ, Karimpour A, Mohammadi HR, Khalatbary AR, Amiri FT. Cerium oxide nanoparticles protect cyclophosphamide-induced testicular toxicity in mice. *Int J Prev Med* 2019; 10: 5.
 60. Solgi T, Amiri I, Asl SS, Saidijam M, Seresht BM, Artimani T. Antiapoptotic and antioxidative effects of cerium oxide nanoparticles on the testicular tissues of streptozotocin-induced diabetic rats: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2021; 19(7): 589-598.
 61. Shaghghi Z, Hosseini-mehr SJ. Synergistic effect of epidermal growth factor receptor inhibitors and ionization radiation in cancer treatment. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2017; 12(4): 323-339.
 62. Papakostidi A, Tolia M, Tsoukalas N. Quality assurance in Health Services: the paradigm of radiotherapy. *J BUON* 2014; 19(1): 47-52.
 63. Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014; 9(1): 1-8.
 64. Popov A, Zaichkina S, Popova N, Rozanova O, Romanchenko S, Ivanova O, et al. Radioprotective effects of ultra-small citrate-stabilized cerium oxide nanoparticles in vitro and in vivo. *RSC Advances* 2016; 6(108): 106141-106149.
 65. Colon J, Herrera L, Smith J, Patil S, Komanski C, Kupelian P, et al. Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine* 2009; 5(2): 225-231.
 66. Colon J, Hsieh N, Ferguson A, Kupelian P, Seal S, Jenkins DW, et al. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine* 2010; 6(5): 698-705.
 67. Madero-Visbal RA, Alvarado BE, Colon JF, Baker CH, Wason MS, Isley B, et al. Harnessing nanoparticles to improve toxicity after head and neck radiation. *Nanomedicine* 2012; 8(7): 1223-1231.
 68. Ouyang Z, Mainali MK, Sinha N, Strack G, Altundal Y, Hao Y, et al. Potential of using cerium oxide nanoparticles for protecting healthy tissue during accelerated partial breast irradiation (APBI). *Phys Med* 2016; 32(4): 631-635.
 69. Bellio P, Luzi C, Mancini A, Cracchiolo S, Passacantando M, Di Pietro L, et al. Cerium oxide nanoparticles as potential antibiotic adjuvant. Effects of CeO₂ nanoparticles on

- bacterial outer membrane permeability. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860(11): 2428-2435.
70. Xu K, Cheng Y, Yan J, Feng Y, Zheng R, Wu X, et al. Polydopamine and ammonium bicarbonate coated and doxorubicin loaded hollow cerium oxide nanoparticles for synergistic tumor therapy. *Nano Res* 2019; 12(12): 2947-2953.
 71. Zhang Y, Wu X, Hou C, Shang K, Yang K, Tian Z, et al. Dual-responsive dithio-polydopamine coated porous CeO₂ nanorods for targeted and synergistic drug delivery. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 2161-2173.
 72. Popova N, Popov A, Ermakov A, Reukov V, Ivanov V. Ceria-containing hybrid multilayered microcapsules for enhanced cellular internalisation with high radioprotection efficiency. *Molecules* 2020; 25(13): 2957.
 73. Milas L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumor radioresponse. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11(4): 290-299.
 74. Nakata E, Mason KA, Hunter N, Husain A, Raju U, Liao Z, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(2): 369-375.
 75. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60(8): 977-985.
 76. Misawa M, Takahashi J. Generation of reactive oxygen species induced by gold nanoparticles under x-ray and UV Irradiations. *Nanomedicine* 2011; 7(5): 604-614.
 77. Asghar MSA, Inkson BJ, Möbus G. Giant Radiolytic Dissolution Rates of Aqueous Ceria Observed in Situ by Liquid-Cell TEM. *Chem Phys Chem* 2017; 18(10): 1247-1251.
 78. Wason MS, Colon J, Das S, Seal S, Turkson J, Zhao J, et al. Sensitization of pancreatic cancer cells to radiation by cerium oxide nanoparticle-induced ROS production. *Nanomedicine* 2013; 9(4): 558-569.
 79. Das S, Singh S, Dowding JM, Oommen S, Kumar A, Sayle TX, et al. The induction of angiogenesis by cerium oxide nanoparticles through the modulation of oxygen in intracellular environments. *Biomaterials* 2012; 33(31): 7746-7755.
 80. Patil Y, Sadhukha T, Ma L, Panyam J. Nanoparticle-mediated simultaneous and targeted delivery of paclitaxel and tariquidar overcomes tumor drug resistance. *J Control Release* 2009; 136(1): 21-29.
 81. Alizadeh F, Asghari M, Torabizadeh SA, Rahmanian N, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of sinapic acid against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Lett Drug Des Discov* 2018; 15(11): 1147-1154.
 82. Amiri FT, Raeispour M, Farzipour S, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of febuxostat against testicular damage induced by ionizing radiation in mice *Curr Radiopharm* 2022; 15(2): 134-140.
 83. Seyyedi R, Talebpour Amiri F, Farzipour S, Mihandoust E, Hosseini-mehr SJ. Mefenamic acid as a promising therapeutic medicine against colon cancer in tumor-bearing mice. *Med Oncol* 2022; 39(2): 18.
 84. Torabizadeh SA, Rezaeifar M, Jomehzadeh A, Haghighi FN, Ansari M. Radioprotective potential of sulindac sulfide to prevent DNA damage due to ionizing radiation. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 4127-4134.

85. Bisht K, Wagner K-H, Bulmer AC. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto-and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology* 2010; 278(1): 88-100.
86. Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology* 2007; 5: 3.
87. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 10.
88. Seyedi F, Torabizadeh SA, Naeimi A. Radioprotective effect of a novel and green bio-nanohybrid, chitosan/silver/cobalt complex, based on *Ferulago angulata* plant. *Biotechnol Appl Biochem* 2022; 69(4): 1567-1575.
89. Shieh Y-A, Yang S-J, Wei M-F, Shieh M-J. Aptamer-based tumor-targeted drug delivery for photodynamic therapy. *ACS Nano* 2010; 4(3): 1433-1442.
90. Shutava TG, Balkundi SS, Vangala P, Steffan JJ, Bigelow RL, Cardelli JA, et al. Layer-by-layer-coated gelatin nanoparticles as a vehicle for delivery of natural polyphenols. *ACS Nano* 2009; 3(7): 1877-1885.
91. Wang T, He N. Preparation, characterization and applications of low-molecular-weight alginate-oligochitosan nanocapsules. *Nanoscale* 2010; 2(2): 230-239.
92. Heckman KL, DeCoteau W, Estevez A, Reed KJ, Costanzo W, Sanford D, et al. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain. *ACS Nano* 2013; 7(12): 10582-10596.
93. Gao Y, Chen K, Ma J-I, Gao F. Cerium oxide nanoparticles in cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 835-840.
94. Wang Y, Yang F, Zhang H, Zi X, Pan X, Chen F, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis* 2013; 4(8): e783.
95. Wang Y, Zi X-Y, Su J, Zhang H-X, Zhang X-R, Zhu H-Y, et al. Cuprous oxide nanoparticles selectively induce apoptosis of tumor cells. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 2641-2652.
96. Singh S, Kumar A, Karakoti A, Seal S, Self WT. Unveiling the mechanism of uptake and sub-cellular distribution of cerium oxide nanoparticles. *Mol Biosyst* 2010; 6(10): 1813-1820.
97. Pagliari F, Mandoli C, Forte G, Magnani E, Pagliari S, Nardone G, et al. Cerium oxide nanoparticles protect cardiac progenitor cells from oxidative stress. *ACS Nano* 2012; 6(5): 3767-3775.