REVIEW ARTICLE

A Review of Applications of Nanoceria in Cancer

Zahra Shaghaghi[1],
Maryam Alvandi[2],
Soghra Farzipour[3],
Fereshteh Talebpour Amiri[4],
Mohammadreza Dehbanpour[5]

[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 recieved 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و دوم شماره 213 مهر سال 1401 (200-186)

مروری بر کاربرد های نانو سریا در سرطان

زهرا شقاقی[1]
مریم الوندی[2]
صغری فرضی پور[3]
فرشته طالب پور امیری[4]
محمدرضا دهبانپور[5]

چکیده

سرطان یکی از سخت‌ترین بیماری‌ها برای درمان در پزشکی مدرن است. هر ساله مقالات فراوانی منتشر می‌شود که مسیرهای مختلفی را برای جلوگیری از ایجاد سرطان پیشنهاد می‌نمایند. علاوه بر این، تحقیقات در مورد درمان سرطان با حداقل عوارض جانبی ادامه دارد. رایج‌ترین روش‌های 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 مهم‌ترین چالش‌های پیش روی این روش‌هاست. از این‌رو، برخی از داروها به عنوان کمکی برای افزایش پاسخ تومور و هم‌چنین کاهش آسیب بافت طبیعی پیشنهاد شده است. اخیرا سریم اکسید به عنوان یک نانو ذره (نانو سریا، CNPs) برای کنترل تومور و پاسخ‌های بافت طبیعی به رژیم‌های مختلف درمان سرطان مورد توجه زیادی قرار گرفته است. مطالعات برون تنی ودرون تنی نشان می‌دهد که این ذرات می‌توانند سمیت شیمی- پرتو درمانی را در بافت‌های طبیعی به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کاهش دهند. هم‌چنین، قادرند سلول‌های سرطانی را نسبت به شیمی درمانی و پرتو درمانی حساس‌تر نمایند. در این مطالعه مروری، سعی گردیده است، نقش بالقوه نانو سریا در حفظ میزان سمیت بافت‌های طبیعی و حساس‌کنندگی پرتویی سلول‌های سرطانی در ترکیب با سایر روش‌ها طی درمان سرطان بررسی گردد.

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

مقدمه

سرطان یکی ازعوامل اصلی مرگ و میر در انسان‌ها است. شیوع و میزان مرگ و میر ناشی از آن بر طبق برآوردهای GLOBOCAN 2018 به‌سرعت درحال افزایش است(1). امروزه تعیین استراتژی صحیح و دقیق درمان سرطان یکی از چالش مهم پیش رو برای آنکولوژیست‌ها می‌باشد. زیرا هر یک از روش‌های درمانی موجود برای درمان این بدخیمی‌ها با عوارض جانبی متعددی همراه است. اگرچه شیمی درمانی و پرتو درمانی روش‌های اصلی درمان سرطان هستند، اما کارایی و کاربرد آن‌ها 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 می‌شود(2). دو چالش اصلی که در حین درمان سرطان ایجاد می‌شود، یکی آسیب سلول‌های طبیعی و دیگری مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به اثرات کشندگی عوامل شیمی درمانی و پرتو درمانی است(3،4).

مولف 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 این‌رو، 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 بقاء و طول عمر در بیماران سرطانی تحت درمان منجر شوند(2،8-5). 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 این‌رو 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. نانوذرات‌ها نسل 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 نمونه های 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(12،11). 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

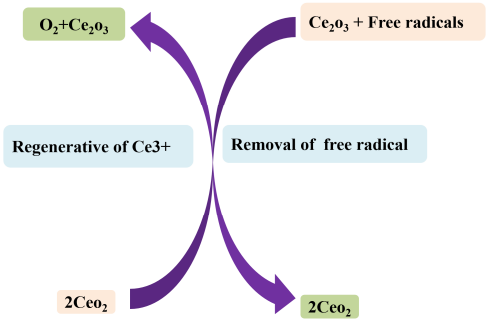
نانو تکنولوژی حوزه‌ای از علم است که شامل طراحی و مهندسی اجسام کم‌تر از 100 نانومتر می‌باشد. امروزه این تکنولوژی در طراحی ترکیبات نانویی با کاربردهای پزشکی دارای جایگاه ویژه‌ای است. فعالیت زیستی نانو ذرات منجر به کاربرد این ترکیبات به عنوان عوامل فارماکولوژیک، دارو رسان و داربست زیستی شده است(13). یکی 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 نیتریت را خنثی و حذف نمایند(20-28). این ویژگی‌های ساختاری منجر به بروز خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی برای نانو ذرات سریا گردیده است که می‌توانند اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطانی داشته باشند و در درمان انواع سرطان طی شیمی درمانی و پرتودرمانی نقش موثر و کلیدی ایفا نمایند.

اثرات آنتی اکسیدانی نانو ذرات سریم اکسید

شیمی مهندسی شده نانو ذرات سریم اکسید (نانو سریا) منجر به ایجاد ویژگی جاروب گری و به دام‌اندازی رادیکال‌های آزاد و به طبع آن، نقش بالقوه به عنوان آنتی‌اکسیدان در سیستم‌های بیولوژیکی برای این ترکیبات گردیده است(29). نانو ذرات سریا می‌توانند سریعا، 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 سریا، چنان چه در بالا اشاره گردید، منجر به ایجاد خواص آنتی اکسیدانی برای این ترکیبات و افزایش طول عمر سلول می‌شود. به این صورت که، نانو ذرات سریا 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 سریم ازطریق خواص آنتی‌اکسیدانی خود می‌توانند نقش موثری را در درمان سرطان طی شیمی درمانی و پرتو درمانی ایفا نمایند(33). این ترکیبات با داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی 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 نیتریت به‌گونه‌های 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 سریا به عنوان جاروب گر های رادیکال های آزاد

بنابراین نانو ذرات سریم 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 آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال می‌نمایند(36).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اثرات ضد التهابی نانو ذرات سریم اکسید

نانو سریا می‌تواند به عنوان ضد التهاب عمل نماید و باعث کاهش فاکتورهای ایجادکننده التهاب مزمن شود. ROS که از عوامل اصلی ایجاد التهاب هستند قادر هستند عملکرد سلول‌های نرمال و طبیعی را تحت تاثیر قرار داده و پیامدهای بیماری‌زایی داشته باشند. در سطح مولکولی و سلولی، تولید و تکثیر رادیکال‌های آزاد در داخل بدن از طریق بیان آنزیم‌های پیش التهابی از قبیل نیتریک اکسید سنتاز(iNOS) انجام می‌پذیرد. پروتئین‌های iNOS توسط ماکروفاژها و سایر گونه‌های فعال اکسیژن برای تولید رادیکال نیتریک اکسید(NO) فعال می‌شوند. در واقع تولید بیش از حد NO که به عنوان واسطه مهم و کلیدی در ایجاد التهاب است، عامل اصلی التهاب، بیماری‌زایی، آسیب سلولی و تخریب بافت در نظر گرفته می‌شود. نانو ذرات سریا می‌توانند از طریق خاصیت جاروب‌گری رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن، نقش ضد التهابی خود را ایفا نمایند. مطالعات متعددی به بررسی این خاصیت نانو ذرات سریم اکسید در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی پرداخته‌اند(37،11).

کاربرد های ضد سرطانی نانو ذرات سریم اکسید

آسیب ناشی از ROS یکی از دلایل اصلی تغییرات سلولی و ژنتیکی و هم‌چنین اساس هر نوع تغییرات پاتولوژیک از جمله بیماری سرطان است. منشاء بیماری سرطان عمدتا به مجموعه جهش‌هایی نسبت داده می‌شود، که در اثر موتاژن‌های محیطی مانند آلودگی هوا، اشعه و یا عدم تعادل بین فاکتورهای درون‌زا از قبیل التهاب مزمن ایجاد می‌شود. واسطه اصلی تمام این موارد، استرس اکسیداتیو می‌باشد. به وضعیتی که در آن تولید و مقدار رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها بر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی وآندوژن‌پیشی می گیرد، استرس اکسیداتیو گفته می‌شود. بنابراین آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری از سرطان بسیار مفید و ارزشمند هستند(39،38). مطالعات مختلفی تایید نموده‌اند که نانو ذرات سریا با داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی قادر هستند استرس اکسیداتیو، آسیب سلولی و مرگ ناشی از آپوپتوزیس را مهار نمایند(41،40،36). CNPsها همچنین بر عواقب سلولی عدم تعادل اکسیداتیو اثر گذاشته و فعالیت پروتئین‌های واکنشی ردوکس را تعدیل می‌نمایند و منجر به غیر فعال شدن پروتئین فاکتور رونویسی مانند NF-kB، آبشارهای سیگنالینگ و مسیرهای پیام‌دهی می‌شوند که در پیشرفت و آنژیوژنز سرطان می‌شود(42). بنابراین نانو ذرات سریا قادرند با حذف گونه‌های فعال اکسیژن و رادیکال‌های آزاد بسیاری از فرایندهای پیام‌دهی تنظیم کننده پاسخ استرس، متابولیسم سلولی، تکثیر و چک پوینت‌های 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). نانوذرات سریا می‌توانند بسته به شرایط، نقش دو گانه‌ای را به صورت آنتی‌اکسیدان در سلول‌های طبیعی و یا اکسیدانی در سلول‌های سرطانی ایفا نمایند.

کاربرد نانو ذرات سریا در شیمی درمانی

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

بود. این اثرات در سایر سلول‌های سرطانی نیز گزارش گردید. نانو ذرات سریا خاصیت اکسیدانی در سلول‌های سرطانی و آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های طبیعی از خود نشان می‌دهند. در واقع این ذرات اگر چه به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی 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 سریا 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 سریا مهار شده و در اثرات تجمع H_2O_2 که بسیار سمی‌تر از گونه‌های پروکسید است، نانو ذرات به‌صورت پرواکسیدان عمل می‌نمایند(51). در اثر تجمع این گونه‌های سمی و کشنده نوع اثر نانو سریا 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 واربورگ به شرایط بسیار اسیدی‌تری نسبت به بافت‌های طبیعی نیازمند است(52،53). اما فقط تعداد کمی می‌تواند به pH برابر با 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 می یابد، PH می‌تواند به 4 نیز برسد(54). این امر ممکن است به نفع تجمع CNPs لیزوزومی و افزایش میزان انحلال نانو ذرات سریا با یا بدون تجمع H_2O_2 در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی باشد، هر چند در سلول های سرطانی تخمدان و کولون انسان هیچ ارتباط مشخصی بین تجمع لیزوزومی نانو سریا و مدولاسیون گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی مشاهده نشد(55، 56). نانو ذرات سریا براساس خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود می تواند نقش محافظ شیمیایی در در برابر اثرات زیان‌بار و عوارض ناشی از شیمی درمانی نیز ایفا نماید. در این راستا مطالعات متعددی اثر محافظتی نانو سریا در برابر سمیت کبدی، کلیوی و بیضوی ناشی سیکلوفسفامید را گزارش نموده‌اند(59-57). هم‌چنین اخیرا در طی مطالعه‌ای، اثرات ضد دیابتی نانو سریا 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 سریم 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 ازعوارض جانبی مضر از قبیل حالت تهوع، خستگی، و درماتیت همراه است(63،62). همان‌طور که اشاره شد، نانو ذرات سریا با دارا بودن خواص ضد التهابی، اکسیدانتی و آنتی‌اکسیدانتی نقش موثری را در پرتو درمانی سرطان ایفا می نمایند و می توانند 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 گونه های فعال اکسیژن از طریق بروز خاصیت جاروب گری رادیکال آزاد می‌شوند. CNPs همچنین با دارا بودن فعالیت تقلیدی و مشابه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به بروز اثرات محافظ پرتویی در سلول های سالم در برابر اثرات زیان بار پرتوهای یونیزان می شوند(24،27،36-34). مطالعات متعددی در شرایط برون تنی و درون تنی در خصوص اثرات محافظ پرتویی نانو ذرات سریم اکسید انجام شده است. در طی مطالعات برون تنی، نانو ذرات سریا به طور قابل توجهی میزان پراکسید هیدروژن و رادیکال های هیدروکسیل در محلول‌های آبی تحت تابش اشعه ایکس را کاهش می‌دهند. پیش درمان فیبروبلاست‌های اولیه موش توسط نانو ذرات سریم اکسید در گستره غلظت (10^{-9} to 10^{-5})، از سلول‌ها در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

برابر استرس اکسیداتیو ناشی از اشعه محافظت می‌نماید و منجر به حفظ سطح بالایی از میزان آنزیم دهیدروژناز می‌شود. نانو ذرات سریا باعث کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوزی و گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های فیبروبلاست موش در شرایط کشت سلول و آزمایشگاهی می‌شوند(64). محققان نشان داده‌اند که این ذرات در شرایط برون‌تنی با حذف رادیکال‌های آزاد، می‌توانند باعث مهار فعال‌سازی آنزیم کاسپاز -3 در بافت کریپت کولون تحت تابش شوند. هم‌چنین قادرند در محیط کشت سلولی، آنزیم‌های کاسپاز -3 و 7 را در فیبروبلاست‌های ریه تحت تابش مهار نموده و بیان سوپر اکسید دیسموتاز 2 (SOD2) را به صورت وابسته به دوز در سلول‌های کولون طبیعی انسان تا دو برابر و در سلول‌های کریپت کولون استخراجی از موش‌های تحت درمان با CNPs تا 40 درصد افزایش دهند(66،65). این ذرات هم‌چنین اثرات حفاظتی در سلول‌های فیبروبلاست نرمال ریه و سلول‌های اپیتلیال کولون پس از پرتوگیری نشان دادند(66،65). اثرات حفاظتی در برابر پنومونیت ناشی از اشعه در شرایط برون‌تنی و در حیوانات آزمایشگاهی تحت تابش و کاهش سمیت پوستی (هایپر پیگمانتاسیون) و غدد بزاقی (جریان بزاق) پس از پرتودهی ناحیه سر و گردن در نود مایس‌های آتیمیک از دیگر مواردیست که در این زمینه گزارش شده است(67،65). CNPs باعث کاهش مرگ سلولی آپوپتوزی و محافظت سلول‌های طبیعی کولون در موش‌های پرتو دیده در شرایط درون‌تنی (Invivo) گردید(66). در حضور این ترکیبات، آسیب سیتوژنیک مغز استخوان موش در داخل بدن و شرایط درون‌تنی به 50 درصد کاهش یافت.

هم‌چنین، تجویز داخل صفاقی نانو ذرات سریم (200 نانومولار) میزان بقای موش‌های در معرض دوز کشنده اشعه ایکس را افزایش داد(64). اویانگ و همکاران نشان دادند که نانو ذرات سریم اکسید را می‌توان 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 سریا 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 سریا، استراتژی کپسوله کردن نانو سریا در میکروکپسول‌های 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 سریا با دیگر داروهای ضد سرطانی به منظور ایجاد اثرات سینرژیستی را هموار می‌نماید(71-69). در همین راستا مطالعه‌ای توسط تیم تحقیقاتی Popova در کشور روسیه انجام گرفت که نشان داد که میکروکپسول‌های پلی الکترولیت اصلاح شده با نانو ذرات سریم اکسید که امکان لود یا ریلیز کنترل شده داخل سلولی ترکیبات را فراهم می‌آورند، اثرات ژنو پروتکتیو غیرمستقیم برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان در برابر پرتوهای یونیزان از خود نشان می‌دهند و منجر به کاهش آسیب‌های سیتوژنتیکی می‌شوند. 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 سریم اکسید

در درمان سرطان طی پرتو درمانی که به وسیله پرتوهای یونیزان رخ دهد، تخریب سلول‌های سرطانی به چندین طریق رخ می‌دهد که می‌توان به آپوپتویس، از طریق آسیب مستقیم اشعه به سلول‌ها (شکست‌های دورشته‌ای DNA و ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن)، شکست‌های تک رشته‌ای DNA، پراکسیداسیون لیپید و پروتئین)، اشاره کرد. یکی از چالش‌های مهم در طی پرتو درمانی مقاومت سلول‌های توموری نسبت به اثرات کشندگی پرتوهای یونیزان در طی پیشرفت تومور

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

است(74،73). به‌همین منظور از درمان‌های کمکی برای افزایش اثرات کشندگی پرتوها استفاده می‌شود. نانوذرات سریا از طریق مکانیسم‌های مختلف می‌توانند به عنوان حساس‌کننده 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(76،75). 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، حساس‌شدن 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 (پرتودرمانی) دریافت نمودند، کاهش قابل توجهی در وزن و حجم تومور همراه با افزایش در تعداد سلول‌های آپوپتوز در تومورها رخ داد. نتایج این مطالعه هم‌چنین 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 آسیب‌رساندن به بافت‌های طبیعی موش می‌شود. بنابراین نانوسریا را می‌توان به‌عنوان یک حساس‌کننده 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(40،36).

بحث

نانو ذرات سریا ترکیبات غیرسمی با قابلیت مدوله و تنظیم‌کردن ROS داخل سلولی می‌باشند. این ذرات با ایفای نقش دوگانه به‌عنوان اکسیدان و یا آنتی‌اکسیدان، منجر به افزایش اثر بخشی درمان سرطان و بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شوند. این‌که CNPs به عنوان اکسیدان در سلول‌های سرطانی یا آنتی‌اکسیدان در سلول‌های طبیعی عمل نمایند، به خواص فیزیکی و شیمیایی این ترکیبات بستگی دارد. مهم‌ترین این خواص، نسبت سطح Ce^{3+}/Ce^{+4}، بار سطحی ذرات، اندازه، شکل، میزان حلالیت و PH محیط می‌باشد(80،79،55). ترکیبات متعددی به عنوان عوامل ضد سرطان شناسایی شده‌اند که می‌توان به کورکومین، آمیفوستین، ویتامین E، آسکوربات، کاروتن‌ها، ملاتونین و مشتقات اسید لیپوییک اسید، پپتیدها و یک سری از داروها اشاره نمود. این عوامل نقش بسزایی در شیمی درمانی یا پرتو درمانی دارند(5،7،8،84-81). اما هیچ یک از این ترکیبات ویژگی‌های یک عامل ضد سرطان موثر را ندارند. مثلا کورکومین به‌عنوان 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 تخریب‌پذیر زیستی و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

سازگار با شرایط زیستی که دارای خاصیت آزادسازی انتخابی و کنترل شده دارو هستند، در سیستم‌های دارورسانی پیشرفته پیشنهاد شده‌اند(91-88). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که نانوذرات سریا به عنوان ترکیبات سازگار با شرایط بیولوژیکی بدن انسان به سرعت از بدن و ارگان‌ها پاکسازی می‌شوند و دارای سمیت بسیار پایینی هستند(94-92). این ترکیبات می‌توانند به صورت انتخابی باعث القا آپوپتوز و سرکوب تکثیر سلول‌های توموری شوند(95). نانو ذرات سریا در سلول‌های طبیعی و pH فیزیولوژیک با به دام‌اندازی و مهار رادیکال‌های آزاد اثرات محافظتی ایجاد می‌کنند(96،11). نانوذرات سریم اکسید علی‌رغم داشتن خواص زیست سازگاری، دارو سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، به دلیل برهمکنش‌های نانو ذره- ارگانیسم که پس از ورود این ترکیبات فعال زیستی به درون سلول‌ها رخ می‌دهد و از نظر فاموکولوژیکی منجر به تداوم و ماندگاری اثرات درمانی آن بعد از تجویز اولیه می‌شود، برای استفاده بالینی با مشکلاتی مواجه هستند. بنابراین حد الامکان باید تلاش گردد تا از درمان‌های مزمن برای مولکول‌های دارویی که دارای اثرات‌گذرا هستند اجتناب گردد(97). از دیگر محدویت‌های عمده این ترکیب ریلیز و تحویل کنترل شده این دارو در داخل سلول بوده و موجب می‌شود که آشکارسازی آن‌ها با روش‌های لومینسانس به سختی انجام شده و امکان بررسی تجمع داخل سلولی، پردازش و کلیرانس نانو ذرات سریا امکان‌پذیر 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 کپسول‌های چند لایه‌ای هیبریدی شامل سریم اکسید تثبیت شده با سیترات معرفی شده‌اند. کپسوله کردن نانو سریا در میکروکپسول‌های پلی‌الکترولیتی منجر به محصولاتی غیر سمی با اثر بخشی بالا گردید، که اثرات حفاظتی چشمگیری را برای سلول‌های طبیعی در برابر آسیب ناشی از اشعه ایکس نشان دادند. میکرو کپسول‌های حاوی نانو سریا پس از ورود به داخل سلول، توسط آنزیم‌های داخل سلولی تجزیه شده و در داخل سیتوپلاسم سلول پخش می‌شوند. جذب سلولی موثر میکرو کپسول‌ها و توزیع یکنواخت نانو سریا در داخل سلول رخ داده و از طریق کاهش ROS داخل سلولی و همچنین تعدیل بیان ژن‌های دخیل در ایجاد استرس اکسیداتیو، متابولیسم میتوکندری، آپوپتوز، نکروز، اتوفاژی، التهاب و غیره منجر به افزایش میزان زنده ماندن سلول می‌گردند. هم‌چنین این مواد قادرند به عنوان محافظ پرتویی، یک اثر محافظت ژنتیکی غیر مستقیم همراه با کاهش تعداد آسیب های سیتوژنتیک در سلول‌های اشعه دیده را فراهم نمایند و منجر به افزایش اثر بخشی درمان و اثرات سینرژیستیک با سایر داروها گردند(72).

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, Shaghaghi Z, Raeispour 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

mechanisms of multidrug resistance (MDR). Semin Oncol 2005; 32(6 Suppl 7): S22-S26.

5. Asghari M, Shaghaghi Z, Farzipour S, Ghasemi A, Hosseinimehr 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, Hosseinimehr 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 2 O 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. Ce3+ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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-κB 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, Baeeri 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 p H homeostasis is a primary function of the W arburg 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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, Hosseinimehr 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, Hosseinimehr 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, Hosseinimehr 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. Shaghaghi Z, Hosseinimehr 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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, Hosseinimehr 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, Hosseinimehr 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, Hosseinimehr 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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 angulate 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-l, 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]