

نانوکامپوزیت بر پایه پروتئین آلبومین و مروری بر کاربردهای آن در مهندسی پزشکی

نوع مقاله: علمی پژوهشی

گلزار راغب^۱، مریم سعیدی فر^{۲*}، جعفر جوادپور^۱

^۱ گروه بیومواد، دانشکده مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت، تهران، ایران
^۲ گروه بیومواد، پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

* saeidifar@merc.ac.ir

چکیده:

آلبومین ماکرومولکول پروتئینی است که از اوایل قرن بیستم مورد توجه بوده و کاربردهای درمانی متعددی دارد. آلبومین به عنوان یک پروتئین فراوان با زیست سازگاری، خون سازگاری و زیست تخریب پذیری مناسب است. وجود گروه‌های عاملی متعدد امکان حمل مقادیر قابل توجه عوامل درمانی، تشخیصی و همچنین عوامل هدفمندسازی به آن را امکان پذیر می‌سازد. این پروتئین از یک طرف کاربرد درمانی داشته و از طرف دیگر در فرمولاسیون‌های مختلفی جهت حمل عوامل دارویی و تشخیصی استفاده می‌شود. مزایا و پتانسیل‌های متعدد این پروتئین آن را در کانون توجه محققین حوزه پزشکی قرار داده است. مزایای زیادی برای نانوکامپوزیت‌های بر پایه‌ی آلبومین در تسهیل کاربردهای بالینی آن‌ها در زمینه‌های مختلف، شامل رهایش دارو، تصویربرداری زیستی و ترانوستیک، مهندسی بافت و پوشش در نظر شده است.

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۱ فروردین ۱۳۹۹
پذیرش: ۰۳ شهریور ۱۳۹۹

کلید واژه:

پروتئین؛ آلبومین؛ نانوکامپوزیت؛ سامانه دارورسانی؛ تصویربرداری؛ مهندسی بافت.

۱- پروتئین آلبومین

آلبومین از مهم‌ترین پروتئین‌های تشکیل دهنده پلاسمای خون بوده و از یک زنجیره‌ی پلی پپتید ساده شامل سه دامنه‌ی مارپیچی آلفای همسان تشکیل شده است. این ماده دارای قطر تقریباً ۱۰ نانومتر است. آلبومین نقش‌های متعدد و مهم فیزیولوژیکی همچون انتقال داروها، جذب رادیکال‌های آزاد، و حفظ فشار اسمزی را ایفا می‌کند. سابقه حساسیت به آلبومین در افراد نادر است زیرا وجود مقادیر

بالای آلبومین در بدن باعث می‌شود تزریق مقادیر قابل توجه از آن به بدن بدون عوارض یا با عوارض جانبی کم همراه باشد. پروتئین آلبومین زیست سازگار، فاقد سمیت و ایمنی‌زایی و زیست تخریب پذیر بوده و بقایای حاصل از تجزیه آن‌ها نیز اسیدهای آمینه بوده که به عنوان واحد ساختاری جهت ساخت پروتئین‌های بدن توسط بافت‌های اطراف بکار می‌روند از جمله مزایای مهم آلبومین در تولید انبوه، دسترسی نسبتاً آسان به منبع و قیمت آن است [۱]. آلبومین یک ماکرومولکول پروتئینی است و فراوان‌ترین



در این مقاله مروری، ابتدا به شناخت پروتئین و معرفی انواع پروتئین‌ها پرداخته و سپس به تفضیل خصوصیات آلبومین و کاربردهای درمانی آن ارائه شده است. امید است بیان کلی کاربردهای این پروتئین ارزشمند، روشنگر مسیری برای محققین در حوزه پزشکی، درمانی و مهندسی باشد.

۲- انواع آلبومین

آلبومین‌ها از منابع مختلفی از جمله اوآلبومین^۲ (OVA)، آلبومین سرم گاوی^۳ (BSA)، آلبومین سرم انسانی^۴ (HSA)، آلبومین موش و غیره تامین می‌شوند. از نظر تجاری، آلبومین‌ها از سفیده تخم‌مرغ، سرم گاوی و سرم انسانی به دست می‌آیند [۳].

اوآلبومین (OVA) یک فسفولیپوپروتئین است که دارای زنجیره پلی پپتیدی واحد می‌باشد و از سفیده تخم‌مرغ به دست آمده است و به‌عنوان یک پروتئین غذایی در طراحی ماتریس مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌طور تقریبی ۵۵ درصد از پروتئین‌های سفیده تخم‌مرغ از اوآلبومین تشکیل شده است. دارای وزن مولکولی ۴/۷ کیلو دالتون، نقطه ایزوالکتریک (pI) ۴/۸ است و از ۳۸۵ دنباله اسید آمینه تشکیل شده است که هر مولکول دارای یک باند دی سولفید داخلی و چهار گروه سولفیدریل آزاد است و دارای ساختار سه‌بعدی با نظم مارپیچ واکنشی لوپ است. اوآلبومین به دلیل در دسترس بودن و هزینه کم، در مقایسه با سایر پروتئین‌ها به‌عنوان یک حامل برای تحویل دارو انتخاب شد. علاوه بر این، اوآلبومین چندین ویژگی جالب مانند توانایی در تشکیل شبکه‌های ژلی و تثبیت امولسیون‌ها و

پروتئین پلاسمای (سرم انسانی ۳۵-۵۰ گرم در لیتر) خون انسان است که در کبد با سرعت تقریبی ۰/۷ میلی‌گرم در ساعت برای هر گرم کبد سنتز می‌شود. آلبومین غیرسمی، زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار، با قابلیت حل‌پذیری بالا در آب، غیر ایمنی‌زا و پروتئین پایدار پلاسما است. از جمله مزایای مهم آلبومین در سهولت خالص‌سازی، تولید انبوه، دسترسی نسبتاً آسان به منبع و قیمت آن است.

آلبومین به‌عنوان واحد ساختاری نانوذرات، پروتئینی اسیدی، بسیار محلول و پایدار است. آلبومین مولکولی انعطاف‌پذیر بوده و به راحتی بسته به شرایط محیطی که در آن قرار دارد و نیز با تغییر اتصال لیگاندها تغییر شکل می‌دهد و به کمک پیوندهای دی سولفیدی موجود در اولین فرصت به حالت اولیه برمی‌گردد و این خصوصیت یک مزیت مهم برای آن در محیط فیزیولوژیک و خارج از بدن است. این پروتئین قادر است حتی با وجود شکستن پل‌های دی سولفید متعدد خود، مجدداً ساختار خود را بازسازی کند. آلبومین خصوصیات مرسوم اکثر پروتئین‌ها را ندارد، زیرا یک پروتئین بسیار پایدار و قدرتمند است که برخلاف بسیاری از پروتئین‌ها در یک محدوده وسیع از محیط با pH ۴ تا ۹ و نیز به مدت طولانی در دمای بالا (بیش از ۱۰ ساعت در دمای بالاتر از ۶۰ درجه سانتی‌گراد) و نیز در حلال‌های آلی فعال باقی می‌ماند. دنا توره شدن^۱ آن تنها در محیط‌های غیرفیزیولوژیک و با تغییرات شدید دمایی، pH و غلظت یونی محیط رخ می‌دهد. تمامی خصوصیات ذکر شده آلبومین را به‌عنوان یک زیر واحد مناسب جهت استفاده آن در حوزه پزشکی مطرح می‌کند [۲، ۳].

² Ovalbumin

³ Bovin Serum Albumin

⁴ Human Serum Albumin

¹ denaturation



فوم‌ها را به نمایش می‌گذارد. به دلیل خاصیت حساسیت به pH و درجه حرارت، از پتانسیل بالایی برای استفاده به‌عنوان حامل کنترل‌شده رهایش دارو برخوردار است [۳، ۴].

آلبومین سرم گاوی دارای وزن مولکولی $6/93$ کیلودالتون با نقطه ایزوالکتریک (pI) $4/7$ در آب (با دمای 25 درجه سانتی‌گراد) می‌باشد. این پروتئین دارای زنجیره پلی‌پپتیدی واحد می‌باشد و محلول در آب است که از 583 دنباله اسیدآمینه تشکیل شده است و حاوی 17 پیوند دی‌سولفید است که منجر به تشکیل نه حلقه شده که توسط پل‌ها، یک سیستمین و 8 جفت پیوند دی‌سولفید شکل گرفته است. همچنین حاوی مقدار زیادی اسید آسپارتیک، اسید گلوتامیک، آلانین، لوسین و لیزین است. همچنین، به دلیل دارا بودن هزینه کم، سهولت خالص‌سازی، خواص غیرمعمول اتصال لیگاند، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، ایمنی‌زایی کمتر (در مقایسه با آوآلبومین) و پذیرش گسترده در صنعت داروسازی به‌عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳، ۴].

آلبومین سرم انسانی فراوان‌ترین پروتئین پلاسما ($35-50$ گرم بر لیتر سرم انسانی) با میانگین نیمه عمر 19 روز است. آلبومین سرم انسانی پروتئین حلقوی است که دارای زنجیره پلی‌پپتیدی واحد می‌باشد و به شکل قلب است که از سرم انسانی بدست می‌آید. از 585 اسیدآمینه تشکیل شده با وزن مولکولی نسبی 66500 دالتون و شامل 17 پل دی‌سولفید و 1 گروه سولفیدریل است که توسط بقایای سیستمین تشکیل می‌شود. این ماده حاوی اسیدآمینه تریپتوفان تنها (Trp 214) و یک سیستمین آزاد (Cys34) و مقدار زیادی اسیدگلوتامیک، آرژنین و لیزین است. آلبومین سرم انسانی به

دلیل دارا بودن اسیدهای آمینه اسیدی بیشتر نسبت به اسیدآمینه قطبی بار مثبت حاوی بار منفی است. پل‌های دی‌سولفید باعث ثبات و نیمه عمر بیولوژیکی طولانی‌تر (حدود 19 روز) می‌شوند. پروتئین دارای خواص مشابهی با آلبومین سرم گاوی است و همچنین به‌عنوان یک حامل تطبیق‌پذیر برای داروها، ژن‌ها، هورمون‌ها، پپتیدها و چندین مولکول دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه با آلبومین‌های دیگر، آلبومین سرم انسانی خاصیت غیرایمنی‌زایی بیشتری دارد، به همین دلیل به‌عنوان یک پروتئین حامل ایمن و مؤثر در سامانه‌های مختلف دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. آلبومین سرم انسانی می‌تواند جایگزین آلبومین سرم گاوی شود تا از پاسخ ایمنی احتمالی در داخل بدن جلوگیری شود [۳-۵]. آلبومین سرم گاوی و آلبومین سرم انسانی پروتئین‌های همولوگ هستند و 76 درصد توالی آن‌ها یکسان است. تفاوت عمده این دو در رابطه با تعداد و موقعیت قرارگیری اسیدآمینه‌های تریپتوفان در آن‌ها است. آلبومین سرم انسانی تنها یک تریپتوفان دارد که در موقعیت 214 قرار دارد که معادل تریپتوفان 212 آلبومین سرم گاوی است که در یک شکاف آب‌گریز پوشیده شده در زیر دامنه IIA قرار دارد، علاوه بر این یک تریپتوفان 134 اضافی دیگر هم دارد که بیشتر در معرض حلال است و در زیر دامنه IB یافت می‌شود [۲، ۳، ۶].

۳- نقش آلبومین در مهندسی پزشکی

خصوصیات چندگانه‌ی منحصربه‌فرد آلبومین فرصت‌های متفاوتی را برای ساخت نانوسیستم‌های بر پایه‌ی آلبومین با هدف استفاده در کاربردهای مختلف فراهم کرده است. شکل



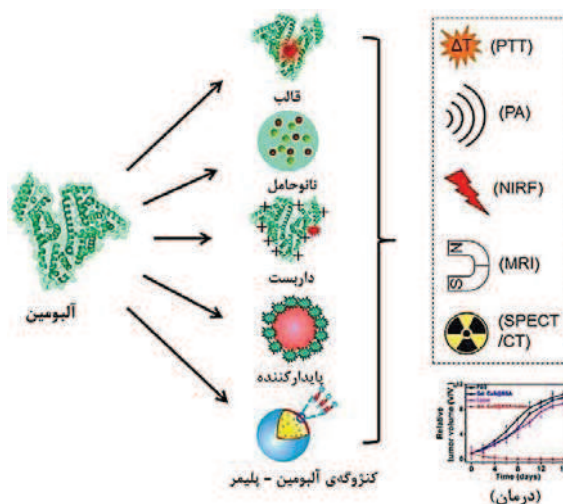
داشته و داربست‌هایی را برای تشکیل نانوذرات فراهم می‌نمایند [۵].

۳-۱-۱- سنتز خوشه‌های فلزی فلئورسنت

گروه‌های تیول آزاد در آلبومین می‌توانند با یون‌های فلز پیوند کووالانسی برقرار کرده و آن‌ها را محصور نمایند. توانایی کاهش مولکول‌های آلبومین در pH حدود ۱۲ افزایش می‌یابد. pH قلیایی نقش کلیدی را در تشکیل خوشه‌ها ایفا می‌کند. در pH خنثی، هر مولکول آلبومین ۱۳-۱۴ یون طلای سه ظرفیتی را به دام می‌اندازد. وقتی pH به بالاتر از ۱۲ افزایش می‌یابد، یون‌های طلای سه ظرفیتی به فلز طلا کاهش می‌یابند. به علاوه، هسته‌سازی و رشد نانوخوشه‌های طلا شروع می‌شود و خاصیت گسیل فلئورسنس نمایان می‌گردد [۷].

گائو^۴ و همکارانش نانوخوشه‌ی مس را با استفاده از آلبومین به عنوان یک قالب برای تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون^۵ در یک مدل سرطان ریه‌ی نرمال^۶ توسعه دادند. همچنین، نانوخوشه‌ی نقره با قالب آلبومین با ظرفیت تولید اکسیژن یکتایی^۷ قدرتمند (1O_2)، تحت تابش نور (حدود ۱/۲۶ رزبنگال^۸ به عنوان یک استاندارد) شناسایی شد که می‌توان از آن در درمان فتودینامیک استفاده نمود. نانوخوشه‌ی نقره آماده‌سازی شده زیست‌سازگار و فلئورسنت بوده و برای ردیابی جذب سلولی نانوذره و کشتن سلول‌های سرطانی از طریق تولید اکسیژن یکتایی مورد استفاده قرار گرفت [۵، ۸].

۱، سیستم‌های سنتز نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین را جهت کاربردهای مهندسی پزشکی نشان می‌دهد که عموماً این سیستم‌ها به پنج دسته قالب، نانوحامل، داربست، پایدارکننده و کنژوگه^۱ی آلبومین - پلیمر تقسیم می‌شوند [۵].



شکل ۱- تصویر شماتیک نانوسیستم‌های بر پایه‌ی آلبومین در کاربردهای مهندسی پزشکی [۵].

۳-۱-۲ آلبومین به عنوان یک قالب

گزارش‌های متعددی سنتز نانوذرات معدنی با حضور تیول‌ها مانند گلوپتاتیون^۲ را ارائه داده‌اند. بسیاری گروه‌های تیولی آزاد در سیستمین^{۳۴} ساختار آلبومین وجود دارد و از این رو آلبومین به عنوان یک قالب برای سنتز خوشه‌های فلزی فلئورسنت و نانوکریستال‌های غیرآلی مورد بررسی قرار گرفته است. این فرآیند مشابه با کانی‌سازی زیستی^۳ است که در ارگانیسم‌های طبیعی اتفاق می‌افتد یعنی گروه‌های تیول تجزیه شده و با یون‌های فلزی برهمکنش

⁴ Gao

⁵ Positron Emission Tomography

⁶ Orthotopic

⁷ Singlet

⁸ Rose Bengal

¹ conjugate

² Glutathione

³ Biomineralization



۳-۱-۲- سنتز نقاط کوانتومی فلوئورسنت

گروه‌های تیول آزاد در آلومین می‌توانند با یون‌های فلزی هماهنگ شوند و محل‌های هسته‌سازی را برای رشد نقاط کوانتومی^۱ فراهم نمایند. از این رو نقاط کوانتومی جیوه سولفید و نقره سولفید با افزودن یون‌های فلز و یون‌های گوگرد به صورت متوالی تشکیل شدند. نقاط کوانتومی فلوئورسنت حاصل انتقال گسیل از اولین پنجره‌ی نزدیک مادون سرخ (۷۰۰-۹۰۰ نانومتر) به دومین پنجره‌ی نزدیک مادون سرخ (۱۱۰۰-۱۷۰۰ نانومتر) را نشان دادند که می‌توان از آن برای تصویربرداری فلوئورسنس درون‌تنی غیرتهاجمی با کنتراست و عمق نفوذ بالا استفاده کرد. برای غلبه‌ی بیشتر بر مشکلات اصولی تصویربرداری نوری، یک مدالیت‌ی تصویربرداری مکمل باید برای رسیدن به یک نانوپروب دوحالتی مورد استفاده قرار گیرد. نانوپروب تصویربرداری دوحالتی فلوئورسنس/تشدید مغناطیسی توسط اصلاح نقاط کوانتومی نقره سولفید با قالب آلومین با مگنوسیت^۲ DTPA^{Gd} آماده‌سازی شد (شکل ۲). نانوپروب حاصل حساسیت بالای تصویربرداری نوری و رزولوشن فضایی بالا و عمق نفوذ نامحدود تصویربرداری تشدید مغناطیسی را در کنار هم دارا است که برای تشخیص تومورهای کوچک مفید خواهد بود [۵، ۹، ۱۰].

۳-۱-۳- سنتز نانوذرات غیرآلی غیر فلوئورسنت

آلومین می‌تواند با یون‌های فلزی هماهنگ شود و نقاط کوانتومی را تشکیل دهد اما همه‌ی نانو ذرات غیرآلی تشکیل شده فلوئورسنت نیستند. برخی از نانوذرات غیرآلی به صورت غیرفلوئورسنت هستند اما کاربردهای دیگری از جمله

تصویربرداری تشدید مغناطیسی، فتوآکوستیک^۳، تبدیل فتوترمال^۴، یا ترکیبات آن‌ها در مهندسی پزشکی دارد. نانوذره‌ی مس مونوسولفید با قالب آلومین یک نانوذره‌ی دیگر است که به دلیل جذب قدرتمند در طول موج نزدیک مادون سرخ می‌تواند در فتوترمال‌تراپی سودمند باشد. یک نانوذره‌ی مس مونوسولفید از طریق یک فرآیند مشابه با سنتز نقاط کوانتومی نقره سولفید سنتز می‌شود. یون‌های مس دوظرفیتی به یک محلول آلومین آبی اضافه شده و نانوذره‌ی مس مونوسولفید با قالب آلومین با افزودن یون‌های گوگرد شکل گرفت. نانوذره‌ی آماده‌سازی شده زیست سازگاری خوبی داشته و نتایج رضایت‌بخش را در فتوترمال‌تراپی درون‌تنی و برون‌تنی نشان داد. ادغام بیشتر با یون‌های گادولینیوم برای فتوترمال‌تراپی هدایت شده با تصویربرداری دوحالتی با مدالیت‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی/فتوآکوستیک حاصل گردید. یون‌های Cu(II) و یون‌های گادولینیوم به طور هم‌زمان وارد محلول آلومین شدند و نانوذره‌ی چندعاملی با افزودن یون‌های گوگرد تشکیل گردید. یون‌های گادولینیوم را می‌توان با یک عامل نانوی چند عملکردی به شکل نانوذره‌ی گادولینیم اکسید برای این نوع فتوترمال‌تراپی ترکیب نمود. نانوترانوسنتیک‌های ادغام شده با دوکسورایسین برای شیمی‌درمانی نوری برای اثر مضاعف بارگذاری می‌شوند [۵، ۷، ۱۱].

۳-۲- آلومین به عنوان یک نانوحامل

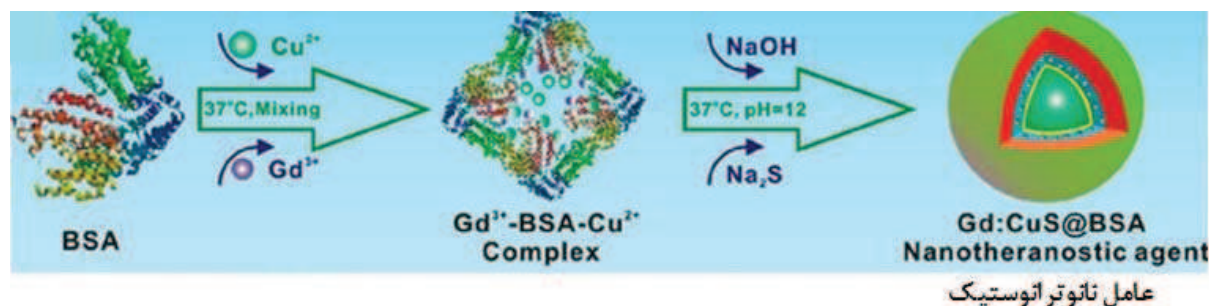
آلومین به شکل قلب با ۶۷ درصد ماریچ آلفا و فاقد ورقه بتا است و حاوی ۱۷ پیوند دی‌سولفید و یک تیول آزاد از یک سیستمین جفت نشده (سیستمین^{۳۴}) است. به نظر می‌رسد

³ Photoacoustics

⁴ Photothermal

¹ Quantum Dots

² Magnevist



شکل ۲- تصویر شماتیک سنتز عامل‌های ترانوستیک هیبرید Gd:CuS@BSA [۵، ۹].

کووالانسی برگشت‌پذیر و برای انتقال در بدن و رهاسازی در سطح سلول فراهم می‌کند. مکان‌های مختلف اتصال لیگاند در جدول ۱ خلاصه شده است [۳].

ترکیبات فعال بارگذاری شده می‌توانند داروهای شیمی‌درمانی، داروهای ریوی، مهارکننده‌ها، رنگ‌دانه‌ها، مواد حاجب، یا ترکیبات آن‌ها باشند مطالعه‌ی سیستماتیک درباره‌ی نانودارو بر پایه‌ی آلبومین نه تنها رهایش داروی هدفمند، بلکه کاهش سمیت داروی درون‌تنی را نشان می‌دهد. کاهش سمیت داروی درون‌تنی در نانودارو بر پایه‌ی آلبومین به‌خوبی نشان داده شده و دوز بالاتر به کار رفته برای بیمار بدون اثرات جانبی بیشتر را نشان می‌دهد.

SPARC^۱ و گلیکوپروتئین ۶۰ (gp60)^۲ در بسیاری از تومورها بیان بالایی داشته‌اند اما ترکیب بیشتر لیگاند هدف‌گیری شده با نانو ذرات بر پایه‌ی آلبومین می‌تواند سبب افزایش جذب یک نانوذره‌ی خاص در سلول‌های سرطانی شود. لیگاندهای هدف‌گیری شده‌ی حاصل می‌توانند یک نانوبادی^۳، اسیدفولیک، پپتید، اسید گلیسیریتینیک^۴، آنتی‌بادی، مانوز و لیگاند القاکننده‌ی آپوپتوز

آلبومین سرم انسانی توسط سه حوزه همولوگ (به نام‌های I، II و III) تشکیل شده است که هر دامنه توسط دو زیر دامنه ماریپچ جداگانه (به نام A و B) ساخته شده است که توسط رندوم کوئل به یکدیگر متصل شده‌اند. با توجه به نام‌گذاری Sudlow، آنیون‌های هتروسیکلیک بزرگ به محل Sudlow I (واقع در زیردامنه IIA) پیوند می‌شوند در حالی که سایت Sudlow II (واقع در زیردامنه IIIA) توسط کربوکسیلات‌های حلقوی با یک ترکیب گسترده ترجیح داده می‌شود. این دو محل با میل پایدار ترکیبی زیاد برای پیوند با بیشترین غلظت‌های درمانی دارو شکل گرفته در حالی که غلظت‌های بالاتر دارو ممکن است سایر محل‌های پیوند را با میل ترکیبی و انتخاب‌گری کمتری نیز شامل شود. جدا از این دو محل خیلی مهم، آلبومین حاوی محل‌های اتصال دیگری همچون سیستمین ۳۴ برای کنژوگه کردن مولکول‌های کوچک و همچنین داروهای مبتنی بر پروتئین و پپتیدها، محل اتصال برای طلا (I)، جیوه (II) و کمپلکس پلاتین (II) به شکل سیس‌پلاتین و نیتریک‌اکسید و محل‌های اتصال اسیدهای چرب نیز می‌باشد.

به این ترتیب، آلبومین به دلیل داشتن ظرفیت پیوند فوق‌العاده به لیگاند معروف است و جایگاهی برای طیف گسترده‌ای از ترکیبات با خصوصیات پیوند مطلوب، غیر

¹ Secreted Protein Acidic And Rich In Cysteine

² Glycoprotein 60

³ Nanobody

⁴ Glycyrrhetic Acid



جدول ۱- محل‌های مختلف موجود اتصال لیگاند در ساختار آلومین [۳].

محل پیوند	موقعیت	لیگاندها	یادداشت‌ها
N-ترمینال ^۱	IA	کبالت (II)، نیکل (II) و مس (II)	مشکل از ۳ N-ترمینال آمینواسیدها، اسید آسپارتیک-آلانین-هیستیدین
سیستئین-۳۴	IA	طلا (I)، جیوه (II) و پلاتین (II) و نوبلیم	محل پیوند-سیس پلاتین ^۲
فولیک اسید ۱	IB	اسیدهای چرب، هم-آهن ^۳ (III)، بیلی‌روبین ^۴ ، هِمین ^۵ ، پورفیرین‌های آهن ^۶ (II) و فتالوسیانین‌های آلومینیوم (III) سنتز شده (حسگرهای حساس به نور موضعی تومور) و پروستاگلاندین‌ها ^۸	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم
فولیک اسید ۲	بین IA و IIA	اسیدهای چرب	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
MBS ^۹ (همچنین محل تماس شناخته شده به بین‌دنباله‌های عنوان جایگاه A یا جایگاه A کادمیم)	I/II	مس (II)، نیکل (II)، کادمیم (II) و زینک (II)	احاطه شده به وسیله فولیک اسید ^۱ ، فولیک اسید ^۲ و فولیک اسید ^۷
فولیک اسید ۷	IIA	اسیدهای چرب، تیروکسین ^{۱۰} ، آنیون‌های هتروسیکلیک ^{۱۱} حجیم مانند وارفارین ^{۱۲} ، CMPF ^{۱۳} ، فنیل‌بوتازون ^{۱۴} ، تولبوتامید ^{۱۵} ، یدی پامید ^{۱۶} و ایندومتاسین ^{۱۶}	محل اصلی پیوند دارو ^۱ یا Sudlow's site I، جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم

¹ Terminal

² Cisplatin

³ Haem

⁴ Bilirubin

⁵ Hemin

⁶ Porphyrins

⁷ Phthalocyanines

⁸ Prostaglandins

⁹ Metal Binding Site

¹⁰ Thyroxine

¹¹ Heterocyclic Anions

¹² Warfarin

¹³ 3-Carboxy-4-Methyl-5-Propyl-2-Furanpropanoic Acid

¹⁴ Phenylbutazone

¹⁵ Tolbutamide

¹⁶ Iodipamide



محل پیوند	موقعیت	لیگاندها	یادداشت‌ها
فولیک اسید ۶	بین IIA و IIB	اسیدهای چرب	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم
Met298	بین IIA و IIB	محل پیوند- سیس پلاتین (پلاتین (II))	—
فولیک اسید ۳- فولیک اسید ۴	DIIB	اسیدهای چرب، کربوکسیلات حلقوی، ایبوپروفن ^۱ ، دیازپام ^۲ ، دیفلونیزال ^۳ ، دیکلوفناک ^۴ ، اسید یوپانویک ^۵ و تیروکسین	Sudlow's یا محل اصلی اتصال دارو ^۲ ، site II، فولیک اسید ۳ جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم، فولیک اسید ۴ جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
فولیک اسید ۵	IIIB	اسیدهای چرب و تیروکسین	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
فولیک اسید ۸- بین IA-IB- فولیک اسید ۹ IIB- و IIA IIIA-IIIB		اسیدهای چرب	جایگاه‌های تکمیلی. زنجیره کوتاه فولیک اسید ۸ از فولیک اسید و فولیک اسید ۹ القاء شده از فولیک اسید اشباع
MBS ثانویه در حال حاضر (جایگاه B یا تعریف نشده جایگاه B کادمیم)		کادمیم (II)، کبالت (II)، منگنز (II) و زینک (II)	—

¹ Indomethacin

² Ibuprofen

³ Diazepam

⁴ Diflunisal

⁵ Diclofenac

⁶ Iopanoic Acid



مرتبط با فاکتور نکروز تومور (¹TRAIL) باشند. اصلاحات مجدد با یک پپتید هدف‌گیری شده و پپتید نفوذکننده به سلول سبب بهبود هدف‌گیری تومور و نفوذ نانوذرات به سلول خواهند شد [۵، ۱۲].

۳-۲-۱- آلبومین به عنوان یک نانوحامل برای رهایش دارو

آلبومین به عنوان نانو پلتفرم بالقوه‌ای جهت توسعه سیستم رهایش داروی پیشرفته به دلیل توانایی تعامل با هر دو مولکول‌های درمانی آب‌گریز و آب‌دوست به کار گرفته می‌شود، همچنین رهایش کنترل‌شده‌ی دارو و سهولت اصلاحات و تغییرات به دلیل وجود گروه‌های عاملی سطحی باردار، میسر است. تاکنون انواع مختلفی از مولکول‌های حامل درمانی با استفاده از سیستم رهایش مبتنی بر آلبومین که در جدول ۲ ذکر شده است ارائه شده است [۱۳].

برای داروهای محلول، داروها می‌توانند در نانوذرات آلبومین یا توسط انکوباسیون با نانوذرات آلبومین تشکیل و سخت شده یا با ترکیب دارو در محلول آلبومین قبل از تشکیل و پیوند عرضی نانو ذرات بارگذاری شوند. روش سوم از طریق افزودن دارو به محلول گلو تار آل‌دئید قبل از تشکیل نانو ذرات بود. شکل ۳ روش بارگذاری گان‌سیکلوویر^۲ به فرمولاسیون نانوذرات آلبومین سرم گاوی را نشان می‌دهد [۴].

برای مدل الف (انکوباسیون)، نانوذرات بارگذاری نشده با گان‌سیکلوویر انکوبه شده و بارگذاری دارو را در طی ۴ ساعت اول انکوباسیون افزایش دادند. با این وجود، پس از

این مدت‌زمان، مقدار گان‌سیکلوویر همراه با نانو ذرات تقریباً ثابت (۱۴/۶ میلی گرم بر میلی گرم) باقی مانده است. برای مدل ب (اتصال)، نانو ذرات ظرفیت بیشتری برای حمل این داروی ضد ویروس (حدود ۳۰ میلی گرم گان‌سیکلوویر/ میلی گرم نانوذرات) ارائه دادند. برای مدل ج، مخلوط گان‌سیکلوویر با پروتئین و گلو تار آل‌دئید برای به دست آوردن مقادیر بارگذاری دارو مشابه با مدل B، نیاز به یک دوره طولانی‌تر از انکوباسیون دارد.

به طور مشابه، الیگونوکئوتئیدها و داکسوروبیسین از طریق جذب به سطح نانو ذرات از پیش ساخته یا ترکیب در ماتریس نانو ذرات، به نانو ذرات آلبومین سرم گاوی بارگذاری می‌شوند. برای داروهای نامحلول در آب، ژائو^۳ و همکاران نانوذرات آلبومین سرم گاوی بارگذاری شده پاکلی تاکسل را با استفاده از تکنیک رسوب‌دهی تهیه کردند. برای این منظور، پاکلی تاکسل در اتانول حل شد که بعداً به عنوان یک ماده حل‌کننده در محلول آلبومین آبی با استفاده از یک پمپ پرستالتیک و به دنبال آن اتصال گلو تار آل‌دئید، اضافه شد. بازده بارگذاری و بازده گیراندازی دارو به ترتیب تقریباً ۹۵/۳ درصد و ۲۷/۲ درصد بود. در یک تحقیق دیگر، داروی ضد سرطان با حلالیت ضعیف، ۱۰-هیدروکسی کامپوتوتسین با موفقیت در نانوذرات آلبومین سرم گاوی از طریق روش امولسیون دارو به ترتیب با بازده ۵۷/۵ درصد و ۹۰/۵ درصد بارگذاری و کپسوله شد. تکنیک‌های Nab و خودسامانی با موفقیت برای کپسوله کردن داروهای با حلالیت ضعیف توسعه یافت.

¹ Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

² Ganciclovir

³ Zhao



جدول ۲- فهرست مولکول‌های حامل که با استفاده از سیستم تحویل مبتنی بر آلومین رهایش یافته‌اند و کاربردهای آن‌ها [۱۳].

مدل سیستم‌ها	پتانسیل زتا (میلی ولت)	روش آماده‌سازی بازده بارگذاری دارو (درصد)	اندازه (نانومتر)	مورفولوژی	عوامل درمانی
سلول‌های HeLa	-۳۰/۳	حلال زدایی	۴/۲۲-۱۹/۸	کروی	۵-فلورواوراسیل
سلول‌های MCF-7	مشخص نشده	حلال زدایی	۸۴	کروی	فisetin ^۱
سلول‌های L-132 با بیان پایدار CD::UPRT	-۲۹/۷	حلال زدایی	۶۵/۷۸	کروی	۵-فلوسیتوزین
سلول‌های U87MG	-۳۱	حلال زدایی	۹۸ / ۶/۹	مشخص نشده	ایماتینیب پایه ^۲
سلول‌های MCF-7 و A549	-۳۴/۲	حلال زدایی	۹۲/۳۶	کروی	نیکلوزاماید ^۳
سلول‌های Caco-2	-۴۲/۹	حلال زدایی	۳۲/۳	کروی	اپی‌گالوکاتشین گالات ^۴
موش‌های صحرایی Sprague-Dawley	۱۷/۹۵	حلال زدایی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳	کروی	اسکوتلارین ^۵
درون‌رایانه‌ای ^۷	مشخص نشده	حلال زدایی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸	کروی	وینبلاستین ^۶
سلول‌های PC-3	-۳۰	حلال زدایی	۹۵/۳	کروی	پاکلی تاکسل ^۸
سلول‌های SGC7901، MCF-7 و A549	-۲۵/۲۳ ± ۲/۹۸	حلال زدایی	۷۹/۱ / ۷/۳	کروی	۱۰-هیدروکسی کامپتوتسین ^۹
سلول‌های MDA-MB-231	-۳۲/۲ تا -۳۰/۱	حلال زدایی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱	مشخص نشده	کور کومین ^{۱۰}
سلول‌های SMMC-7721	-۱۹/۹۵	حلال زدایی	۸۰/۱	کروی	زیر واحد B انتروتوکسین حساس

¹ Fisetin

² Imatinib base

³ Niclosamide

⁴ Epigallocatechin gallate

⁵ Scutellarin

⁶ Vinblastine sulfate

⁷ In silico

⁸ Paclitaxel

⁹ 10-Hydroxycamptothecin

¹⁰ Curcumin



مدل سیستم‌ها	پتانسیل زتا (میلی ولت)	روش آماده‌سازی بازده بارگذاری دارو (درصد)	اندازه (نانومتر)	مورفولوژی	عوامل درمانی
سلول‌های MiaPaCa-2	-۳۶/۳	حلال زدایی	۷۱-۹۴	کروی	به حرارت (LTB) - فلوروآوراسیل ^۱
سلول‌های SKOV (3) و موش‌های برهنه	۰/۷۹ ± -۳۵/۹۳	حلال زدایی	۸۸/۷ / ۳۹/۴	کروی	آتورواستاتین ^۲ رسوراترول ^۳
موش و سلول‌های UKF- NB-3rVCR10	مشخص نشده	حلال زدایی	۸۴/۶-۹۲/۷ میلی گرم از نانوذرات	مشخص نشده	لوپرامید ^۴
سلول‌های Hp-2	مشخص نشده	امولسیون سازی	۲۰	کروی	سفاماندول ^۵ فرم لاکتون ۱۰-
موش‌های صحرایی	-۱۹/۳ ± ۰/۶	امولسیون سازی	۵۷/۵ / ۲/۲۱	کروی	هیدروکسی کامپتوتسین ^۶
سلول‌های MCF-7	-۵/۶ ± ۰/۸- ۱۷/۴ ± ۰/۵	امولسیون سازی	۸۲	کروی	پاکلی تاکسل
سلول‌های Hepg2	-۳۲/۵ - -۴۳/۶	خودآرایی	۵۸/۷-۹۰/۵ / ۲۴/۶-۳۳/۱	کروی	پاکلی تاکسل
سلول‌های M21+	-۲/۶	خودآرایی	۵۶/۲-۶۲/۳	کروی	دوکسوروبیسین ^۷
سلول‌های MCF-7 و موش‌های حاوی سرطان سلول‌های H22 کبد	مشخص نشده	خودآرایی	۹۹/۲ / ۴/۳	کروی	دوکسوروبیسین
سلول‌های B16 و موش BABL/c	۳۱/۸ ± ۵/۹۸	خودآرایی	۹۵/۱	کروی	siRNA ^۸
سلول‌های HEK293T، D1، CRL12424 و	۲۰	انتقال خودبخودی اتم و پلیمریزاسیون	مشخص نشده	کروی	pDNA ^۹

¹ Heat-labile enterotoxin subunit B (LTB)-5FU

² Atorvastatin

³ Resveratrol

⁴ Loperamide

⁵ Cefamandole nafate

⁶ Lactone form of 10-hydroxycamptothecin

⁷ Doxorubicin

⁸ Small Interfering Ribonucleic Acid

⁹ Condense Plasmid Deoxyribonucleic Acid



مدل سیستم‌ها	پتانسیل زتا (میلی ولت)	روش آماده‌سازی بازده بارگذاری دارو (درصد)	اندازه (نانومتر)	مورفولوژی	عوامل درمانی
NIH/3T3		رادیکال			
سلول‌های HeLa	۲۸-۳۷	کونژگه	مشخص نشده	۱۴۰-۴۵۰	کروی ^۱ pGFP
مشخص نشده	۱۴/۹۷-۳۰/۰۱	حلال زدایی	۳۰-۸۰	۴۶/۸-۱۹۰/۸	مشخص نشده ^۲ آسپرین
سلول‌های SK-BR-3	-۴۷	حلال زدایی	۸۵-۹۷	۱۵۰-۳۰۰	کروی ^۳ نوسکاپین
موش‌های DBA/1	۳۰/۵ ± ۱/۱	تکنولوژی nab ^۵	۷۹/۳ ± ۳/۷	۱۸۵/۸ ± ۶/۸	کروی ^۴ تاکرولیموس
موش‌ها	-۲۳/۴ - -۲۵/۹	تکنولوژی nab ^۵	۷۸/۷-۹۶/۴	۸۰/۵-۱۲۹/۵	کروی ^۶ ایتراکونازول
مشخص نشده	-۲۱	حلال زدایی	۷۴ / ۶/۷	۱۹۵	کروی ^۷ تاموکسیفن
خرگوش‌های Albino	مشخص نشده	حلال زدایی	۱۵	۱۹۰ ± ۴۰	کروی ^۸ پیلوکارپین
سلول‌های HeLa و موش‌های صحرایی Sprague-Dawley	-۳۷/۸۶ ± ۱/۷۸	حلال زدایی	۸۲/۶۲ ± ۱/۸۱	۳۶۰/۸۹ ± ۱۲/۳۷	کروی ^۹ Apo2L/TRAIL
موش‌های صحرایی Sprague-Dawley و آئورت انسانی کلسیفیه شده	-۳۱/۷۲ -۲۲/۸۹~	حلال زدایی	~۲۰	۱۵۰-۲۰۰	کروی ^{۱۰} اتیلن دی آمین تترا استیک اسید نمک دی سدیم دو آبه (EDTA)
مشخص نشده	~ ۱۲ - -۱۵	خودآرایی	~۶۰-۹۰	۷۰	کروی ایبوپروفن

¹ Plasmid Expressing Green Fluorescent Protein

² Aspirin

³ Noscapine

⁴ Tacrolimus

⁵ Nanoparticle Albumin Bound Technology

⁶ Itraconazole

⁷ Tamoxifen

⁸ Pilocarpine

⁹ Apo2 ligand or Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

¹⁰ Disodium Ethylene Diaminetetraacetic Acid



شکل ۳- شماتیک فرمولاسیون‌های مختلف بارگذاری گانسیکلوویر در نانوذرات آلبومین [۴].

به‌طور معناداری زمان طولانی‌تری را در مقابل پیشرفت تومور در بین بیماران با سرطان سینه‌ی متاستازی نشان می‌دهد. با این حال، برای بهبود بازدهی پاکلی‌تاکسل انتقال‌یافته با آلبومین، یک نانوداروی چندعملکردی مشابه آبراکسان با ترکیب ساده‌ی آلبومین سرم انسانی و ایندوسیانین سبز (ICG)^۲ با هم فرمول‌بندی شدند. در نانوذره‌ی آماده‌سازی شده، آلبومین به‌عنوان یک نانوحامل عمل می‌کرد، پاکلی‌تاکسل یک عامل شیمی‌درمانی بود، و ایندوسیانین سبز عامل تصویربرداری فلوروسنس نزدیک مادون سرخ و فتوترمال‌تراپی بود. این نانو داروی چند عملکردی به‌صورت قابل‌توجهی سبب درمان موش‌های با تومورهای متاستازی می‌شد [۱۴].

نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین با سایر داروهای شیمی‌درمانی و مهارکننده‌ها برای رهایش داروی هدفمند جهت کاهش اثرات جانبی بارگذاری می‌شوند. بارگذاری هم‌زمان داروهای

مکانیسم پیوند دارو با نانوذرات آلبومین ممکن است شامل جذب الکترواستاتیک مولکول‌های با بار مثبت (به‌عنوان مثال گانسیکلوویر) یا منفی (مثلاً الیگونوکلئوتید) بسته به محتوای زیاد اسیدهای آمینه باردار در ساختار اولیه آلبومین باشد. از طرف دیگر، پیوند کووالانسی بین گانسیکلوویر و ماتریس آلبومین در نانوذرات آلبومین سرم انسانی توسط مرودیو^۱ و همکاران پیشنهاد شد که دریافتند که تریپسین در محیط رهاسازی، اندکی غلظت دارویی که از نانوذرات آزاد می‌شود را افزایش می‌دهد. با این حال، آزادسازی دارو در محیط‌های اسیدی یا بازی به دلیل شکستن پیوند کووالانسی بین گانسیکلوویر و ماتریس پروتئین از طریق گلوتارآلدئید، افزایش یافت [۴].

آلبومین به نحو موفقی به‌عنوان یک نانوحامل در پزشکی بالینی (آبراکسان) مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه با تاکسل (یک فرمولاسیون از پاکلی‌تاکسل آزاد)، آبراکسان

² Indocyanine Green

¹ Merodio



نمود که هم پاسخ عالی اکسیداسیون و احیا و هم تقویت هدف‌گیری تومور را نشان داد. بارگذاری حساس‌کننده‌های نوری هدف‌گیری شده به سمت میتوکندری در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بهبود قابل ملاحظه‌ی تولید گونه‌های اکسیژن فعال را نتیجه داد که منجر به تخریب میتوکندری و آپوپتوز سلولی گردید [۵].

شنگ^۳ و همکاران نانوذرات HSA-ICG جهت تصویربرداری و فتوتراپی ایجاد کردند که مطالع نشان داد در موش‌های تحت درمان با ICG آزاد، سیگنال‌های فلورسنس نیم ساعت پس از تزریق به‌طور گسترده در بافت کبد و کمی در بافت تومور توزیع می‌شوند و پس از ۲۴ ساعت بعد از تزریق کاملاً ناپدید می‌شوند. در مقابل، سیگنال فلورسنس بافت تومور با افزایش مدت‌زمانی تقویت می‌شود و پس از ۲۴ ساعت پس از تزریق نانوذرات HSA-ICG به اوج می‌رسد. پس از ۷ روز، سیگنال فلورسنس در بافت تومور هنوز هم می‌تواند شناسایی شود [۱۲].

۳-۳- آلبومین به‌عنوان یک داربست برای اصلاح سطح در کاربردهای مهندسی پزشکی

آلبومین را با می‌توان با داروها، رنگ‌ها، لیگاندهای هدف‌گیری، گروه‌های عاملی باردار، اولیگونوکلوئوتیدها، یا ترکیبات آن‌ها اصلاح سطح کرد تا کاربردی‌تر شود. شکل ۴ تصویری شماتیک از اصلاح سطح آلبومین را نشان می‌دهد که با طراحی پیوند دارای گروه‌های با بار مثبت یا منفی، دارو، ماده حاجب، لیگاند و ... می‌تواند به آلبومین متصل شود.

شیمی‌درمانی و مهارکننده‌های مختلف با درمان‌های ترکیبی سبب درمان سرطان می‌شود. نانوذرات غیرآلی را می‌توان برای کاربردهای خاصی در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری کرد. یک نانوحلقه‌ی طلا و پاکلی تاکسل به‌طور هم‌زمان در یک نانوذره‌ی بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری شده و اثربخشی بیشتری را برای درمان سرطان نشان دادند. این نانو حلقه‌ی طلا برای رهایش داروی تحریک شده با نور نزدیک مادون سرخ و فتوترمال‌تراپی موفق بود. می‌توان از آلبومین برای انتقال اولیگونوکلوئوتیدها جهت ترافست^۱ ژن یا ژن‌تراپی استفاده نمود. نانوذرات آلبومین بارگذاری شده با نانو حلقه‌های طلا و ریبونوکلیک‌اسید با تداخل کم اثربخشی خوبی را در ژن‌درمانی/فتوترمال‌تراپی به‌صورت ترکیبی نشان دادند [۵]. در تحقیقات صورت گرفته توسط سنا عباسی و همکارانش نشان داده شده که انتقال داروی دکسورویسین از طریق نانوذرات آلبومین در مقایسه با دکسورویسین آزاد تأثیر بیشتری در از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد [۱۵].

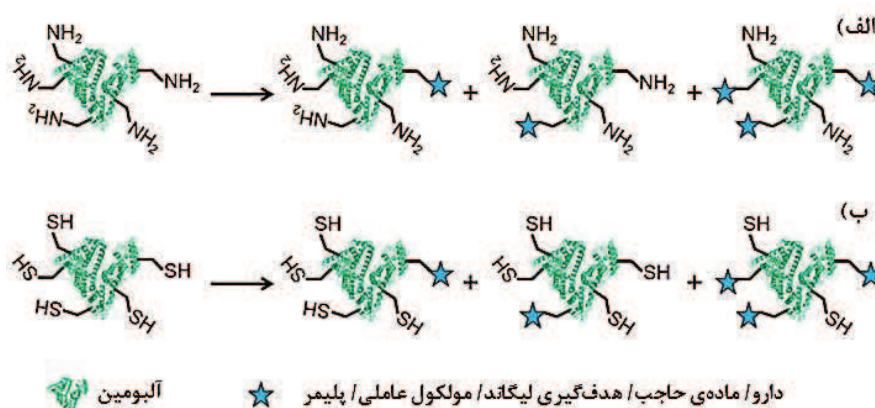
۳-۲-۲- آلبومین به‌عنوان یک نانوحامل برای تصویربرداری زیستی

آلبومین یک پروتئین درون‌زاد ترشح شده توسط کبد است. این ماده به نانو ذرات بر پایه‌ی آلبومین کمک می‌کند تا از به دام افتادن در سیستم رتیکولواندوتلیال^۲ بگریزند و تداخلات فلوروسنس در اندام‌های هدف‌گیری نشده در تصویربرداری را کاهش می‌دهد. حساس‌کننده‌های نوری را می‌توان از طریق بازسازی پیوند دی سولفید بین مولکولی و برهمکنش آب‌گریز در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری

¹ Transfection

² Reticuloendothelial system

³ Sheng



شکل ۴- تصویر شماتیک اصلاح آلبومین.

(الف) اصلاح روی محل‌های اسید آمینه‌های لیزین. (ب) اصلاح روی محل‌های اسید آمینه‌های سیستئین [۵].

۳-۳-۱- اتصال کووالانسی با آلبومین

آلبومین حاوی گروه‌های آمین و کربوکسیل آزاد است که هر دوی آن‌ها برای اصلاح کووالانسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به صورت کلی، آلبومین نمایانگر پتانسیل زتای منفی در pH خون انسان بوده و نمی‌تواند با برهمکنش الکتروستاتیک با اولیگونوکلوئتیدها اتصال برقرار کند. وقتی گروه‌های کربوکسیل آلبومین با گروه‌های کاتیونی اصلاح شدند، آلبومین کاتیونی تشکیل شد که به عنوان یک حامل DNA غیر ویروسی برای اتصال و رهایش DNA پلاسمید به کار می‌رفت. در حالی که می‌توان آلبومین منفی را با اصلاح سطحی با گروه‌های آنیونی هم به دست آورد.

یک نانوکژوگه‌ی آلبومین مونودیسپرس^۱ با قطر ۱۳ نانومتر نیز از طریق اصلاح سطحی با ۱۵ اولیگونوکلوئتید و ۱۵ لیگاند هدف‌گیری سنتز گردید. نانوذره‌ی حاصل تقویت ۶۱ برابر را در رهایش سلولی هدفمند اولیگونوکلوئتیدها در مقایسه با نانوکژوگه‌ی کنترل غیر هدف‌گیری شده نشان

داد و هیچ گونه سمیت سلولی مشاهده نشد. به دلیل ابعاد کوچک، نانوذره‌ی طراحی شده در بخش عمیق اسفروئیدهای تومور سه‌بعدی نفوذ یافت در حالی که نانوذراتی با ابعاد بیشتر از ۳۰۰ نانومتر چنین خاصیتی نداشتند و شکل ۵ نشان می‌دهد که جذب سلولی سرم آلبومین انسانی- فسفوردیامیدیت مورفولینو اولیگومر^۲ ۱۵- آرژینی گلی کیلاسپارتیک اسید^۳ (HSA-(PMO-RGD)₁₅) به‌طور چشمگیری از جذب سلولی سرم آلبومین انسانی- فسفوردیامیدیت مورفولینو اولیگومر^۲ ۱۵ (HSA-PMO)₁₅ بیشتر است [۵، ۱۶].

این مشاهدات از این مفهوم پشتیبانی می‌کنند که جذب سلولی نانوکژوگه‌های آرژینی گلی کیلاسپارتیک اسید بستگی به آندوسیتوز به واسطه گیرنده اینتگرین avb3 دارد. جذب سلول از نانوکژوگه‌ها به عنوان تابعی از غلظت مورد بررسی قرار گرفته است. جذب نانوکژوگه‌های (HSA-(PMO-RGD)₁₅) به عنوان تابعی از غلظت به خوبی

² Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer

³ Arginylglycylaspartic Acid

¹ Monodisperse

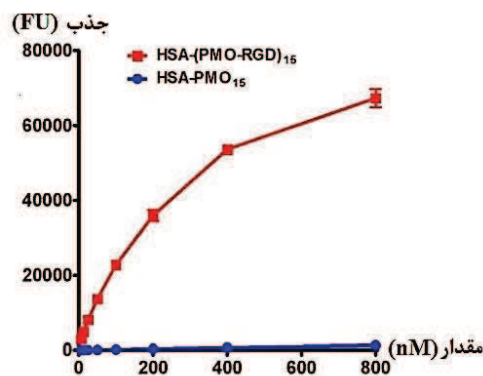


داروها/پپتیدها قادر به برهمکنش قدرتمند با آلبومین نیستند، که در این مورد داروها/پپتید با جزء اتصال یافته به آلبومین اتصال پیدا می‌کنند. کنژوگه‌ی پیش‌دارو/پپتید حاصل می‌تواند یک نانوکمپلکس پایدار را با آلبومین تشکیل دهد. نانوکمپلکس تشکیل شده از طریق پیوند غیرکووالانسی می‌تواند به پایداری مطلوب در محیط سیالات بدن برسد که برای کاربردهای آن در محیط درون‌تنی پیچیده مفید است [۵].

۳-۴- آلبومین به عنوان پایدارکننده‌ی نانوذرات در کاربردهای مهندسی پزشکی

بسیاری از نانوذرات می‌توانند با آلبومین اتصال یابند و پروتئین کرونا^۳ را پس از تزریق در خون تشکیل دهند. پروتئین کرونا بر زیست‌سازگاری نانوذرات، توزیع زیستی، جذب سلولی و تجزیه‌ی درون سلولی اثر می‌گذارد. بسیاری از نانوذرات بدون پایدارکننده قادر به پخش در محلول‌های آبی نیستند. این مواد با کمک پایدارکننده یا افزودن پایدارکننده قبل از پخش در محیط‌های بیولوژیکی آبی آماده‌سازی می‌شوند. بسیاری از پایدارکننده‌ها نیز برای توزیع نانوذرات در آب مورد استفاده قرار می‌گیرند. براساس زیست‌سازگاری بالا و نیمه‌عمر طولانی آلبومین در گردش خون، بسیاری از مطالعه‌ها به توسعه‌ی نانوذرات پایدارسازی شده با آلبومین برای رهایش دارو، تصویربرداری و ترانوسیتیک اختصاص یافته‌اند [۵، ۱۷].

توسط یک مدل اشباع کلاسیک میکائلیس-منتن^۱ توصیف شد، در حالی که برای کنژوگه‌های کنترل میزان جذب خطی را نشان می‌داد.



شکل ۵- میزان جذب کل سلولی، سلول‌های A375/Luc705 در معرض درمان شده با افزایش غلظت سرم آلبومین انسانی-فسفرودیمیدیت مورفولینو اولیگومر^{۱۵} (HSA-PMO)_{۱۵} و سرم آلبومین انسانی-فسفرودیمیدیت مورفولینو اولیگومر^{۱۵} - آرجینی گلی کیلاستپارتیک اسید (HSA-(PMO-RGD)_{۱۵})، به مدت ۴ ساعت میزان جذب کل سلولی توسط فلوسایتومتری اندازه‌گیری شده است [۱۶].

۳-۳-۲- اتصال غیرکووالانسی با آلبومین

آلبومین شامل قسمت‌های آب‌گریزی است که اتصال آب به مولکول‌های کوچک آب‌گریز یا آمفیفیلک را برای رهایش مؤثر تسهیل می‌نمایند. اتصال بین آلبومین و داروها/پپتیدها با برهمکنش مستقیم بین آلبومین و داروها/پپتیدها یا برهمکنش بین آلبومین و کنژوگه‌ی پیش‌دارو/پپتید حاصل می‌شود. آلبومین و داروها/پپتید در صورت وجود برهمکنش‌های مستقیم به هم اتصال می‌یابند. اما اکثر

³ Corona

¹ Michaelis-Menten

² Prodrug



۳-۴-۱- نانوذره‌ی پایدارسازی شده با

آلبومین برای رهایش دارو

بسیاری از نانو ذرات پایداری ضعیفی در محلول‌های بیولوژیکی داشته و فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک ضعیفی را نشان می‌دهند. این عملکرد ضعیف منجر به رهایش داروی ناکارآمد شد. برای بهبود بازدهی رهایش دارو با این نانوذرات، پایدارسازی آن‌ها با مواد دیگری مورد نیاز خواهد بود. آلبومین به دلیل زیست سازگاری و خاصیت نهان حاصل از سیستم رتیکولاندوتلیال^۱ شناخته شده است، و از این رو کاربردهای آن را در پایدارسازی نانو حامل‌های دارو برای رهایش داروی کارآمد بررسی نموده‌اند [۵]. آلبومین کرونا سبب استقرار حامل‌های دارو در بافت‌های خاصی همچون کبد و قلب شد. کنژوگه‌های آلبومین- نانوذره سبب تجزیه‌ی کنترل‌شده‌ی نانوذره و رهایش دارو شده‌اند. در این زمینه، بر هیبریدهای مختلف نانوذره- آلبومین (نانو ذرات نقره، طلا، و آهن اکسید سوپرپارامغناطیسی) به‌عنوان حامل‌های داروی نانو تأکید شده است زیرا کاربردهای بالقوه‌ی این هیبریدها در نانوپزشکی زیاد هستند [۱۸].

۳-۴-۱-۱- نانو ذرات فلزی

نانو ذرات فلزی کلوئیدی مثل طلا و نقره با پروتئین‌ها به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، چرا که پایدار بوده، به‌راحتی قابل سنتز هستند و خصوصیات نوری جالب توجهی را نشان می‌دهند. تشکیل کرونا‌ی آلبومین سرم انسانی‌روی نانو ذرات نقره با میکروسکوپی انتقال الکترونی

مورد بررسی قرار گرفت. قطر میانگین نانو ذرات بدون روکش تقریباً ۳۰ نانومتر بود، در حالی که این مقدار برای کرونا‌ی آلبومین سرم انسانی - نانو ذرات نقره ۸۰ نانومتر بود. نانوذرات طلای پوشش یافته با آلبومین سرم گاوی و عامل دار شده با آنتی‌بیوتیک‌های آمینو-گلیکوزیدیک^۲ مختلف از حامل‌های دارو دیگر مؤثرتر بودند. استرپتومایسین^۳، نئومایسین^۴، جنتامایسین^۵، و کانامایسین^۶ بارگذاری شده روی این ذرات تقویت فعالیت آنتی باکتریال قوی‌تری در برابر سویه‌های باکتری گرم مثبت و گرم منفی را در مقایسه با آنتی‌بیوتیک خالص در همان غلظت نشان دادند. دلیل احتمالی تقویت فعالیت باکتریایی انتقال تعداد زیادی از مولکول‌های آنتی‌بیوتیک در یک حجم موضعی زیاد در محل تماس باکتریوم- ذره است.

۳-۴-۱-۲- نانو ذرات مغناطیسی

این دسته از نانوذرات به دلیل خواص مغناطیسی خود به‌طور گسترده‌ای از نظر کاربردهای ترانوستیک مورد پژوهش قرار گرفته‌اند. در یک رویکرد نوین، کوان^۷ و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نانو ذرات آهن اکسید روکش شده با آلبومین سرم انسانی را ایجاد کردند (شکل ۴-۱۱). نانوذرات آهن اکسید روکش شده با آلبومین سرم انسانی به جابجایی دوکسوروبیسین در دو طرف غشای سلول کمک کرده و سبب تراکم آن در هسته می‌شد. اثر سرکوب تومور قابل توجه در مدل زئوگرافت سرطان سینه‌ی موش 4T1 مشاهده شد که بر دوکسوروبیسین آزاد برتری داشت.

² Amino-Glycosidic

³ Streptomycin

⁴ Neomycin

⁵ Gentamicin

⁶ Kanamycin

⁷ Quan

¹ Reticuloendothelial System



۳-۴-۱-۳- نانوذرات سیلیکا

نانوذرات سیلیکا به دلیل ظرفیت جذب بالا، زیست سازگاری و خواص نوری توجه زیادی را به خود جلب نموده‌اند. سطوح نانوذره‌ی سیلیکون متخلخل کپسوله شده با آلبومین سرم گاوی از طریق برهمکنش‌های آب‌گریز به صورت نانو ذرات مخفی^۱ توسط زیا و همکارانش در سال ۲۰۱۳ طراحی شدند. این روکش آلبومین سبب بهبود قابلیت پخش آن‌ها در آب و پایداری‌سازی بلندمدت تحت شرایط فیزیولوژیکی شد. این روکش جذب سلولی غیر ویژه را در حالت برون تنی کاهش داد و سبب افزایش مدت‌زمان گردش خون درون تنی با تزریق درون وریدی در موش شد. در نتیجه این رویکرد مسئله‌ی تجزیه‌ی زیستی سریع را در استفاده از نانوذرات به عنوان عامل‌های رهایش دارو رفع نمود. به صورت جالب توجه، کرونای آلبومین سرم انسانی روی این نانوذرات سیلیکا مانع همولیز سلول‌های قرمز خون شد.

۳-۴-۱-۴- نانوذرات کربنی

این نانوتیوب‌ها به صورت تیوب‌های مولکولی یک‌بعدی تشکیل شده از ورقه‌های گرافیت با قطر چند نانومتر هستند. در یک مطالعه از دی پائولی^۲ و همکارانش در سال ۲۰۱۴، کرونای آلبومین سرم انسانی، فیبرینوژن^۳، IgG^۴ و هیستون‌ها^۵ به روی نانو تیوب‌های کربنی چند جداره‌ی کربوکسیل‌دار تشکیل شدند. تشکیل کرونای آلبومین سرم انسانی برهمکنش نانوتیوب‌ها با پلاکت‌های خون انسان را به حداقل رساند که مانع تجمع آن‌ها، پوسته‌ای شدن میکروذره‌ی غشای پلاکت و رهایش

دهیدروژناز لاکتات می‌شد. کرونای آلبومین سرم انسانی سبب تعویق در تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر شده و به پراکندگی مناسب نانوتیوب‌ها در مقایسه با کرونای IgG، هیستون و فیبرینوژن کمک می‌کرد. از این رو کرونای آلبومین انسانی سبب حفظ یکپارچگی غشای پلاکت شد، و این ترکیب را به یک حامل داروی بالقوه تبدیل نمود.

۳-۴-۱-۵- نقاط کوانتومی

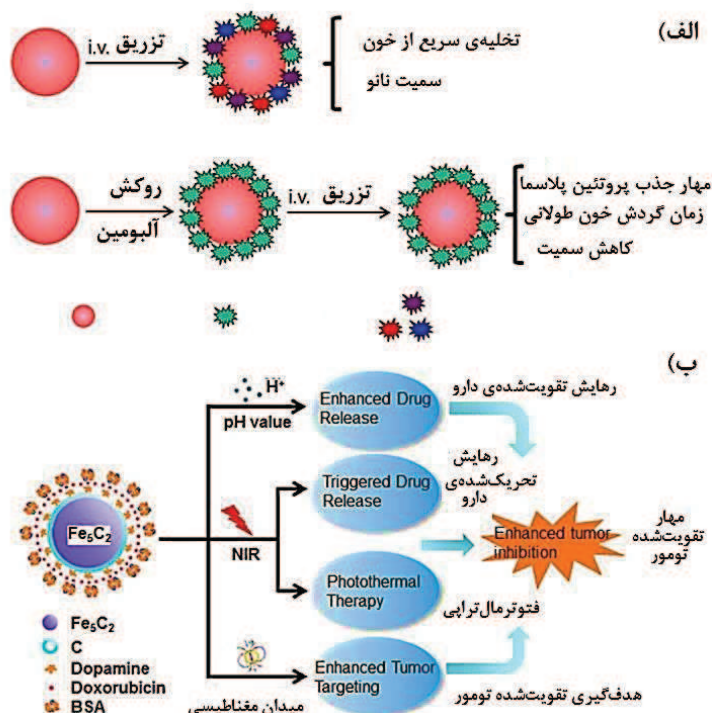
نانوکریستال‌های نیمه‌رسانا با خواص نوری عالی وجود دارد که آن‌ها را برای تشخیص و درمان مناسب می‌سازند. نیگام^۶ و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به ستر نقاط کوانتومی گرافن پرداخته و آن‌ها را با نانوذرات آلبومین سرم انسانی با عامل هیالورونیک اسید برای رهایش ویژه‌ی سلول‌های سرطان پانکراس کتوژگه کردند (شکل ۶). جذب سلولی کارآمد این نانو ذرات عامل‌دار در رده سلولی Panc-1 مشاهده شد. به دلیل ارتباط غیراختصاصی، این نانوحامل‌های آنیونی برای رهایش داروی هدفمند نسبت به نانوحامل‌های کاتیونی ترجیح داده می‌شوند [۱۸].

۳-۴-۲- نانوذره‌ی پایداری‌سازی شده با

آلبومین برای تصویربرداری زیستی

نانو ذرات پایداری‌سازی شده با آلبومین برای تصویربرداری زیستی هدفمند درون تنی و برون تنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پروب‌های چندحالتی به‌طور گسترده‌ای برای بهره‌گیری از مزایای مدالیته‌های تصویربرداری مختلف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با داشتن گروه‌های عاملی فراوان در آلبومین، مولکول‌های مختلف در نانوپروب‌های پایداری‌سازی شده با آلبومین اصلاح می‌شوند که مدالیته‌های تصویربرداری مختلف را با هم یکپارچه می‌کنند.

¹ Stealth² De Paoli³ Fibrinogen⁴ Immunoglobulin G⁵ Histones⁶ Nigam



شکل ۶- (الف) تصویر شماتیک اثرات آلبومین کرونا روی نانو ذرات در حالت درون تنی. پروتئین‌های پلاسمای مختلف پس از تزریق در خون روی نانو ذرات جذب می‌شوند؛ آلبومین کرونا در اطراف نانوذره سبب مهار پروتئین‌های پلاسما می‌شوند. (ب) تصویر شماتیک نانوذره‌ی مغناطیسی پایدارسازی شده با آلبومین و کاربردهای چند عملکردی آن در مهندسی پزشکی [۵، ۱۷].

تصویربرداری تشدید مغناطیسی/مقطع نگاری گسیل پوزیترون در تصویربرداری مقطع نگاری گسیل پوزیترون به کار بردند. آلبومین برچسب‌گذاری شده با مولکول فلئورسنت برای پایدارسازی نانوذرات مغناطیسی CoFe_2O_4 در تصویربرداری زیستی دوحالتی نوری/تصویربرداری تشدید مغناطیسی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵].

هیپوکسی به‌عنوان ویژگی کلیدی محیط میکرو تومور مورد استفاده قرار می‌گیرد که اثر قابل توجهی بر پاسخ درمان تومور دارد. یک نانوذره‌ی طلای پایدارسازی شده با آلبومین برای تصویربرداری درون تنی هیپوکسی تومور شکل

رنگ‌دانه‌های نزدیک مادون سرخ و اسیدفولیک روی نانوذرات مغناطیسی پایدارسازی شده با آلبومین اصلاح شدند، و نانوذره‌ی هیبریدی آماده‌سازی شده تومور فعال را برای تصویربرداری دوحالتی تصویربرداری تشدید مغناطیسی/فلئورسنس نزدیک مادون سرخ درون تنی هدف‌گیری کرد.

نانوذرات منگنز (II) اکسید (MnO) به‌عنوان ماده‌ی حاجب تصویربرداری تشدید مغناطیسی برای تصویربرداری تومور به کار رفتند. روکش آلبومین آن‌ها سبب بهبود پایداری آن‌ها در محلول‌های آبی شد و مزایایی را برای اصلاح آن‌ها با Cu-64 به‌عنوان عامل‌های تصویربرداری دوحالتی



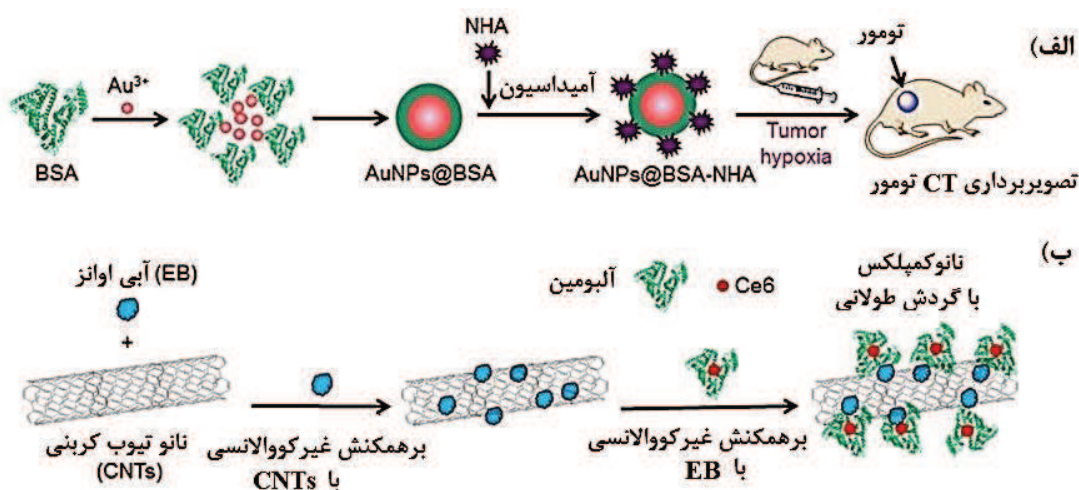
(۴-۱۲-الف) سنتز گردید. نانوذره با بخش نیتروایمیدازول^۱ حساس به هیپوکسی اصلاح گردید که به گروه‌های آمین در حضور نیترورداکتاز^۲ تبدیل شد. تبدیل گروه نیترو از گروه نیتروایمیدازول به گروه آمینو به افزایش پتانسیل زتای نانوذره حاصل کمک می‌کند که سبب بهبود درونی سازی سلول برای تجمع درون تنی در تومور می‌شود. نانوذره طراحی شده سبب بهبود تصویربرداری توموگرافی کامپوتری با اشعه ایکس (X-CT) برای هیپوکسی درون تنی تومور شد [۵].

۳-۴-۳- نانوذره‌ی پایدارسازی شده با آلبومین برای ترانوستیک

خصوصیات ساختاری آلبومین باعث می‌شود با طیف گسترده‌ای از گروه‌های عاملی پیوند شود، بنابراین آن‌ها را به یک کاندیدای ایده آل برای ایجاد نانوذرات ترانوستیک تبدیل می‌کند [۱۹].

نانوذرات پایدارسازی شده با آلبومین به عنوان نانوحامل برای رهایش دارو و رهایش ماده‌ی حاجب مورد استفاده قرار گرفته و یا به طور مستقیم در تصویربرداری زیستی به کار می‌روند. از این رو، نانوذره‌ی هیبریدی طراحی شده برای تصویربرداری و تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد علم کاربرد نانوسیستم‌ها در درمان هدفمند و تصویربرداری همزمان در بیماری‌ها ترانوستیک نامیده می‌شود [۵].

نانو ذرات Fe_5C_2 رهایش دوکسورایسین را تحت تابش نور نزدیک مادون سرخ، میدان مغناطیسی یا شرایط اسیدی قرار دادند شکل ۷-الف. ترکیب درمان دوکسورایسین و نور نزدیک مادون سرخ سبب القای فتوترمال تراپی شد که مهار رشد را با اثر مضاعف نشان داد. کاربرد میدان مغناطیسی در محل تومور سبب بهبود تجمع نانوذره در محل تومور شد که با توانایی درونی نانوذرات Fe_5C_2 در تصویربرداری تشدید مغناطیسی مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۷- (الف) آماده سازی Au@BSA-NHA برای تصویربرداری درون تنی هیپوکسی تومور.

(ب) آماده سازی سیستم رهایش مبتنی بر نانوتیوب کربنی / آبی اوانز^۱ پایدارسازی شده با آلبومین Ce6 [۵].

³ Hypoxia-Sensitive Nanoprobe

⁴ Evans Blue

¹ Nitroimidazole

² Nitroreductase



نانوتیوب‌های کربنی پایدارسازی شده شکل ۷-ب با آلومین با حساس‌کننده‌های نوری برای درمان‌های ترکیبی فتوداینامیک/فتوترمال هدایت شده ترکیب شده با توموگرافی فتوآکوستیک/فلوئورسنس نزدیک مادون سرخ بارگذاری می‌شوند [۵].

اخیراً آپتامر^۱های DNA به عنوان لیگاندهای هدفمند احتمالی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند زیرا هدفگیری انتخابی سلول‌های سرطانی یک گام مهم در تشخیص و درمان سرطان است. بانشی^۲ و همکاران توسعه نانوذرات آلومین عامل‌دار شده با آپتامر AS1411 بارگذاری شده بر روی نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا را برای تحویل هدفمند داروی ضد سرطان معروف داکسوروبیسین گزارش کرده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی آن‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا پوشیده شده با آلومین سرم گاوی هیچ سمیتی نداشتند و مشخص شد که اصلاح نانوحامل با آپتامر به طور قابل توجهی تمایل سیستم تحویل را به سمت سلول‌های MCF7 بهبود می‌بخشد و پتانسیل بسیار خوبی را برای شرایط درون آزمایشگاهی پیشرفته و فعالیت فتوترمال، تصویربرداری MRI و همچنین ارزیابی‌های درون تنی برجسته می‌کند. علاوه بر این، در مقایسه با سیستم‌های انتقال دارو با استفاده از نانوذرات اکسید آهن یا نانوذرات طلا (تاروردی‌پور^۳ و همکاران، ۲۰۱۶؛ پاربها و راج^۴، ۲۰۱۷؛ دو^۵ و همکاران، ۲۰۱۸؛ کویی^۶ و همکاران، ۲۰۱۷) سیستم داروی طراحی شده حاوی هر دو

نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا می‌باشد که مزایای امکان فوتوترمال به همراه شیمی درمانی و همچنین وضوح بالای تصاویر MRI را فراهم می‌کند [۲۰].

مبودی^۷ و همکاران از کورکومین، به عنوان یک داروی آگزیز، که به طور کارآمد در ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با آلومین بارگذاری شده استفاده کردند. آن‌ها استفاده از یک سیستم نانوبیوهیبرید چند لایه مغناطیسی جدید که متشکل از نانوذرات مغناطیس، سیلیکا و آلومین است، را به عنوان یک عامل ترانوستیک مورد بررسی قرار دادند. هنگامی که آن‌ها خوشه‌هایی از نانوذرات مغناطیسی با یک پوسته از سیلیکا را پوشش دادند، آلومین سرم گاوی به سطح آمین‌دار شده کونژوگه شد. پس از آن، یک پوسته آلومین با بار کورکومین روی ذرات تشکیل شد. ارزیابی سمیت سلولی توسط اثر ذرات لود شده با دارو بر روی سلول‌های SHSY5Y را با استفاده از روش MTT انجام دادند که نشان داده مقدار IC50 پایین تر از کورکومین آزاد است که احتمالاً به دلیل افزایش کارایی درونی سازی و فراهمی زیستی است. عملکرد نانوسیستم چند لایه به عنوان یک عامل MRI در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شده، که یک مقدار استراحت عرضی بالا^۸ نشانگر خواص مناسب آن به عنوان ماده حاجب در تصویربرداری تشدید مغناطیسی است. این مطالعه نشان می‌دهد که سیستم طراحی شده به عنوان یک عامل ترانوستیک مناسب در نظر گرفته می‌شود [۲۱].

¹ Aptamer

² Baneshi

³ Tarvirdipour

⁴ Prabha and Raj

⁵ Du

⁶ Cui

⁷ Maboudi

⁸ high transverse relaxivity value



وانگ^۱ و همکاران، یک سیستم ترانواستیک را که در آلبومین سرم انسانی در قفس محصور شده علیه تومور سینه، توصیف کرده‌اند. مطالعه نشان داده پیش دارو، کنژوگه رنگ-دارو توسط واکنش تبادل دی سولفیدی به آلبومین سرم انسانی با موفقیت به صورت کووالانسی اتصال برقرار می‌کند و این سبب نرخ بالای بارگذاری دارو می‌شود. مواد بیومیمتیک^۲ به دلیل عدم ایمنی‌زایی، زیست سازگاری خوب و تخریب‌پذیری، توجه بیشتری را در ره‌ایش دارو به خود جلب می‌کنند. منحنی‌های ره‌ایش دارو و ریکواری فلورسانس مطابقت مطلوبی دارند، اجازه می‌دهد سینتیک ره‌اسازی دارو توسط سیگنال فلورسانس غیر تهاجمی به روش زمان واقعی کنترل شود، DDC@HSA توانایی هدف قرار دادن تومور و اثر ضد تومور خوبی در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن را نشان می‌دهد. آن‌ها یک روش هوشمندانه و زیست دوستانه را در سیستم‌های ترانواستیک هدفمند و تحویل کارآمد به تومورها ارائه داده‌اند، که می‌تواند در ترجمه بالینی جهت ترکیب یک سیستم تشخیصی دقیق سرطان همراه با درمان هدفمند، مفید باشد. این مطالعه نشان داد که آلبومین سرم انسانی یک حامل مناسب برای پیش‌داروهای ترانواستاتیک هیدروفوبیک است که حلالیت کم و توزیع ناخواسته آن‌ها را بهبود می‌بخشد [۲۲].

۳-۵- کنژوگه‌ی آلبومین- پلیمر در کاربردهای مهندسی پزشکی

برای استفاده از مزایای تکمیلی آلبومین و سایر مواد، کنژوگه‌های آلبومین- پلیمر به‌طور گسترده‌ای برای کاربرد

مهندسی پزشکی در سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نانوحامل مبتنی بر آلبومین معمول ظرفیت محدود بارگذاری دوکسوروبیسین را نشان داد. از این رو، دوکسوروبیسین با آلبومین- پلی اتیلن گلیکول از طریق یک اتصال‌دهنده‌ی هیدرازون^۳ قابل شکافته شدن با اسید کنژوگه گردید تا یک نانوذره با قطر میانگین تقریباً ۱۰۰ نانومتر تشکیل شود. نانوذره‌ی آماده‌سازی شده ظرفیت بارگذاری بالای دوکسوروبیسین را در مقایسه با آلبومین مجزا نشان داد. دوکسوروبیسین از نانوذره آماده‌سازی شده با یک مکانیزم دو مرحله‌ای بر اساس پاسخ پروتئاز و pH ره‌ایش پیدا کرد. این دارو در نانوذره‌ی بر پایه‌ی آلبومین- پلیمر از طریق پیوند دی سولفید قابل شکافت بارگذاری می‌شود [۲۳].

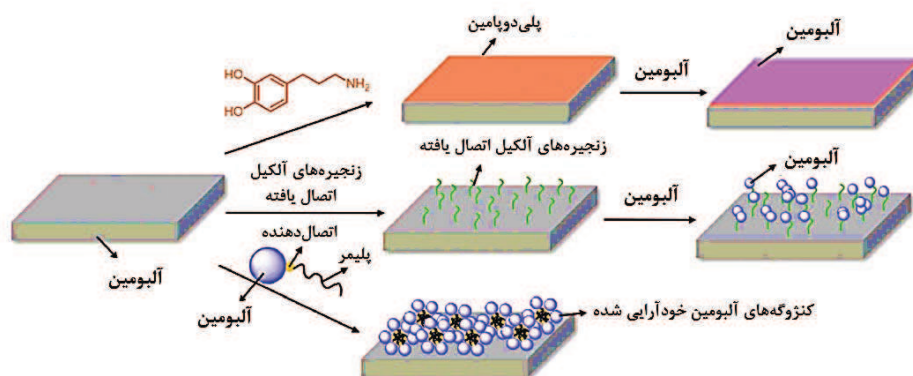
۳-۶- روکش‌های آلبومین برای تقویت زیست سازگاری بسترهای در ابعاد ماکرو

علاوه بر کاربرد آلبومین به‌عنوان یک جزء اصلی در کاربردهای پزشکی و درمانی، از آن به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان یک ماده‌ی روکش روی بسترهای در ابعاد ماکرو (مثل دستگاه‌های مهندسی پزشکی و داربست‌ها) و نانوذرات استفاده می‌شود. آلبومین به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری، زیست سازگاری، عدم سمیت، عدم مشکلات ایمنی و انحلال‌پذیری در آب نسبت به مولکول‌های سنتزی در زمینه‌ی مهندسی پزشکی ارجحیت داده می‌شود. به‌صورت خاص، آلبومین روی بسترهای اصلاح شده جذب می‌شود و یا خودآرایی می‌کند (شکل ۸).

^۳ Hydrazone Linker

^۱ Wang

^۲ Biomimetic



شکل ۸- تصویر شماتیک تصویر شماتیک روکش آلبومین روی بسترهای ماکرو [۲۴].

زیست‌سازگاری آلوگرافت‌ها انجام می‌شود. از این رو تکثیر سریع سلول‌ها پس از کشت آن‌ها بسیار مهم است. پروتئین‌های ساختاری مثل فیبرونکتین^۲ و کلاژن I معمولاً به‌عنوان روکش برای تقویت چسبندگی سلول‌ها در کاربردهای متعدد کشت سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما این پروتئین‌ها قادر به بهبود تکثیر سلول‌های بنیادین مزانشیمال نیستند. از طرف دیگر، آلوگرافت‌های روکش‌شده با آلبومین یک میکرو محیط^۳ مناسب را برای بهبود تکثیر سلول‌های بنیادین مزانشیمال فراهم می‌کنند. یک مطالعه‌ی میکرومورفومتري^۴ مقطع نگاری کامپیوتری نشان داد که روکش‌های آلبومین روی گرافت‌ها، سبب افزایش بازسازی و بازدهی درمانی در یک مدل غیریکپارچه شده‌اند. آلبومین روی ماتریس‌های استخوان غیرمعدنی روکش شد که پس از آن بالاترین نیروی شکست فشاری روی گرافت از ۱۵/۷۶ نیوتن به ۴۶/۱ نیوتن افزایش پیدا کرد. نه تنها روکش آلبومین منجر به یک گرافت استخوانی با قدرت مکانیکی بالاتر شد، بلکه زمان التیام را نیز کاهش داد.

کنزوجه‌های مختلف آلبومین برای پوشش‌دهی وسایل زیست‌پزشکی جهت بهبود زیست‌سازگاری و بدست آوردن سطوح ضدانعقاد به روی بسترهای مختلفی همچون گرافن اکسید برای وسایل در تماس با خون و جهت افزایش تکثیر سلول‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. جدول ۳، با الهام از توانایی آلبومین سرم در تقویت تکثیر در کشت‌های سلولی، لازا^۱ و همکارانش پتانسیل آن در مهندسی بافت را مورد بررسی قرار دادند، مخصوصاً در افزودنی‌های گرافت استخوان. در نتیجه، آلبومین به یک بیوماده‌ی مناسب برای توسعه‌ی کاربرد داربست‌ها تبدیل شده است. گالگو و همکارانش دریافتند که یک داربست با روکش آلبومین می‌تواند سبب القای تشکیل استخوان بدون پاسخ التهابی روی سطح داربست شود. از طرف دیگر، لازا آلبومین را به‌عنوان یک روکش روی آلوگرافت‌ها معرفی کرده و دریافت که آلبومین یک تسهیل‌کننده‌ی قدرتمند تکثیر سلول‌ها بوده و سبب بهبود اثر التیام شده است. کشت اولیه‌ی سلول‌های بنیادین مزانشیمال روی گرافت‌های استخوانی جهت بهبود

² Fibronectin

³ Microenvironment

⁴ Micromorphometry

¹ Lacza



جدول ۳- روکش‌های آلومین روی نانو ذرات [۲۴].

نانوذره	پروتئین	روش	کاربرد
ویروس	آلومین	از طریق اصلاح با	تضعیف پاسخ
موزاییک	سرم	اتصال دهنده‌ها و واکنش	ایمنی
توتون (TMV) ^۱	انسانی	بیشتر بین گروه‌های مالئیمید ^۲ و تیول‌ها	
ساختار DNA	آلومین	از طریق پیوند سیستمین- مالئیمید و	ژن‌تراپی
	سرم	برهمکنش الکتروستاتیک	گاو
لیپوزوم‌ها	آلومین	از طریق میل ترکیبی با	افزایش زمان
	سرم	لیگاندهای آلکیل ^۳	گردش خون
	انسانی		
	آلومین	از طریق لیگاند با بیلی	
	سرم	روبین ^۴	
	گاو		
	آلومین	با استفاده از کربودی	
	سرم	ایمید ^۵	
	موش		
طلا	آلومین	از طریق برهمکنش‌های	تضعیف
	سرم	الکتروستاتیک	همولیز و
	گاو		سمیت سلولی
سیلیکا	آلومین	روش لایه به لایه	کاهش تجمع
	سرم	ذرات	
	گاو		
دی اکسید منگنز	آلومین	بیومینرالیزاسیون منگنز	هدف‌گیری
	سرم	سلول‌های	
	انسانی	تومور	

رایج‌ترین باکتری‌های کامنسال^۶ و پاتوژنیک^۷ بیان پروتئین‌های چسبنده‌ای را نتیجه می‌دهند که سبب افزایش برهمکنش با بسترها می‌شوند. به دلیل خاصیت جذب غیر ویژه‌ی پروتئین آلومین، این ماده به‌عنوان یک ماده‌ی آنتی‌میکروبیال^۸ برای کاهش چسبندگی باکتری‌های پاتوژنیک طراحی شده است. برای مثال، سه نوع براکت دهانی بیش از ۹۵/۰ درصد کاهش چسبندگی باکتریایی را پس از جذب سطحی آلومین روی بسترها از طریق اثر آب‌گریز نشان دادند. یک روکش آلومین سرم انسانی روی غشای پلی استایرن سبب مهار تشکیل بیوفیلم با هر هفت سویه‌ی باکتری اشیریشیا کلی^۹ شد. به‌علاوه، آن‌ها دریافتند که آلومین سرم انسانی قادر به جلوگیری از تشکیل بیوفیلم‌های سویه‌ی باکتری پنوموکوکال^{۱۰} بوده است. با این حال، اثر مهار آلومین همچنان محدود به گونه‌های خاصی از باکتری است و حتی در برخی موارد منجر به تحریک رشد باکتری نیز می‌شود.

از طرف دیگر، اسیدهای چرب برای تقویت روکش‌های آلومین مورد استفاده قرار می‌گیرند زیرا به‌صورت خاص به هفت مورد از حفره‌های آب‌گریز آلومین سرم انسانی از طریق برهمکنش الکتروستاتیک میان یک آمینواسید کاتیونی قرار گرفته در پایین این حفره‌ها و گروه کربوکسیلات اسیدهای چرب اتصال می‌یابد. این پوشش سطح با ویژگی جذب ویژه‌ی اسیدهای چرب با حفره‌های آب‌گریز نسبت به جذب فیزیکی غیر ویژه مطلوب است. این

^۶ Commensal^۷ Pathogenic^۸ Antimicrobial^۹ Escherichia Coli^{۱۰} Pneumococcal^۱ Tobacco Mosaic^۲ Maleimide^۳ N-Succinimidy1 3-(2-Pyridyldithio) Propionate90^۴ Bilirubin^۵ Carbodiimide



دستآورد در وسایل زیست پزشکی مثل ایمپلنت‌ها^۱ و کاتترها^۲ مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۴].

۷-۳- آلومین به عنوان داربست مهندسی بافت

در پژوهش‌هایی سعی بر تهیه داربست مهندسی بافت از پروتئین آلومین کرده‌اند، در مطالعه‌ای لی و همکارانش یک روش جدید را برای به دست آوردن داربست بافتی از آلومین خون، پروتئین اصلی خون پستانداران نشان دادند. آلومین سرم گاوی، خوکی و انسانی با استفاده از ترانس گلوتامیناز^۳ میکروبی به پلیمرهای آلومین تبدیل شد و سپس با استفاده از قالب‌گیری مبتنی بر خشک کردن انجمادی قالب‌گیری شد، و به شکل داربست‌های بافت آلومین شکل گرفت. میکروسکوپ الکترونی روبشی و تجزیه و تحلیل تست مواد نشان داد که داربست بافت آلومین دارای یک ساختار بسیار متخلخل، انعطاف‌پذیر و با مقاومت مکانیکی متوسط است.

با استفاده از کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی به عنوان یک مدل نشان دادند که می‌توان سلول‌های بنیادی مزانشیمال را در داربست بافت آلومین کشت و رشد داد. علاوه بر این، داربست بافت آلومین می‌تواند از تمایز استئوژنیک^۴ سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی به‌طور طولانی‌مدت پشتیبانی کند. این نتایج نشان می‌دهد که داربست بافت آلومین دارای خواص مطلوب و سازگاری خوبی با سلول‌ها است.

در این کار داربست‌های الکترورسی شده مبتنی بر آلومین را ساخته و مشخصه یابی کرده‌اند. داربست آلومین

زیست تخریب‌پذیری را اثبات کرد و پاسخ التهابی ملایمی را در مقایسه با داربست‌های پلی لاکتیک اسید^۵، پلی لاکتیک با گلاکتیک اسید^۶ و پلی کاپرولاکتون^۷ نشان داد. ویژگی‌های مکانیکی فیبرهای آلومین الکترورسی شده مشابه با الیاف الاستین است و از این رو انتظار می‌رود یک ماتریس بسیار انعطاف‌پذیر را ارائه دهد.

انواع مختلف سلول با موفقیت روی داربست‌های آلومین مسطح و لوله‌ای شکل رشد کرده است، که نشان از پشتیبانی چسبندگی و تکثیر سلول بر روی داربست را دارد. نفوذ سلول‌ها به داربست محدود بوده است، با این حال، می‌توان اندازه منافذ برای مثال با رسیدن الیاف ضخیم‌تر از محلول پلیمری با غلظت بالاتر را افزایش داد. در نتیجه، این کار جذابیت داربست‌های آلومین الکترورسی شده را برای کاربرد در پروتکل‌های مهندسی بافت برجسته می‌کند [۲۵].

در پژوهش دیگری، نسیر^۸ و همکارانش داربست فیبری را فقط از آلومین، فراوان‌ترین پروتئین در پلاسما خون پستانداران ایجاد کردند. داربست با استفاده از روش الکترورسی، ساخته شد و منجر به الیاف با مقیاس میکرو شد که خواص مکانیکی مشابه با الیاف الاستین، یک جزء مشترک از ماتریکس خارج سلولی بافت همبند را نشان داد. داربست‌های آلومین غیر سمی بودن را اثبات کردند و پشتیبانی از چسبندگی و گسترش فیبروبلاست‌ها، سلول‌های ماهیچه‌ای و سلول‌های اندوتلیال در شرایط آزمایشگاهی را نشان دادند. در مطالعات درون تنی ۵۰ درصد زیست تخریب‌پذیری داربست‌های آلومین طی ۳ هفته کاشت

⁵ Polylactic Acid

⁶ Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)

⁷ Polycaprolactone

⁸ Nseir

¹ Implant

² Catheter

³ Transglutaminase

⁴ Osteogenic



نشان داده شد. علاوه بر این، مشخص شد که الیاف توسط فیبروز متراکم محصور شده و یک پاسخ التهابی ضعیف ایجاد می‌شود، مشابه آنچه توسط داربست‌های پلی لاکتیک اسید/ پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید ایجاد می‌شود).

ساختارهای لوله‌ای آلومین ساخته شده برای مشابه‌سازی رگ‌های خونی با تشکیل ساختارهای دو لایه شبیه به رگ خونی که از فیبروبلاست و اندوتلیوم ساخته شده‌اند را به‌طور موفقیت‌آمیزی انجام دادند. بنابراین، خصوصیات بیولوژیکی مرتبط نمایان داربست‌های آلومین به‌عنوان جایگزین قابل قبول دیگری برای مواد داربست مصنوعی هستند.

گرافت‌های مهندسی بافت شده باید قبل از استفاده در داخل بدن ایمن، غیرالتهابی و غیرسمی بودنشان اثبات شود. آزمایش‌های زیست‌سازگاری آزمایشگاهی، مانند آزمایش گریس^۱، می‌تواند نشانه اولیه از زیست‌سازگاری مورد انتظار داربست در داخل بدن را ارائه دهد.

نیتریک اکسید (NO) که از ماکروفاژها^۲ ترشح می‌شود، به‌عنوان یک ماده سمی به سمت ارگانیسم‌های عفونی عمل می‌کند و عملکرد سلول ایمنی بدن میزبان را تنظیم می‌کند. یکی از متداول‌ترین روش‌های اندازه‌گیری تولید نیتریک اکسید شامل نظارت اسپکتروفتومتری نیتریت، یک محصول اکسیداسیون خود به خودی از نیتریک اکسید است. این واکنش گریس^۳ هنگام پاسخ‌های ایمنونولوژی در تحریک ماکروفاژ، جایی که در آن سطح نیتریک اکسید ترشح شده با میزان تحریک ارتباط دارد، رخ می‌دهد. بنابراین، سنجش گریس بلافاصله پس از افزودن نمونه‌های داربست به کشت ماکروفاژ و همچنین در ۴، ۱۶، ۲۰ و

۲۴ ساعت پس از آن انجام شد. مقادیر فزاینده‌ای از نیتریت برای هر نوع نمونه (تعداد = ۹ تا برای هر نوع داربست) مشاهده شد در یک ارتباط خطی با زمان انکوبه شدن با ماکروفاژها. پاسخ‌ها همانند موارد قبلی است که برای همان رده‌های سلولی یکسان تحت شرایط موازی کشت داده شده، مشابه بودند. همان‌طور که انتظار می‌رفت، غلظت نیتریت اندازه‌گیری‌شده در نمونه‌های پلی لاکتیک اسید، پلی لاکتیک با گلایکلیک اسید و پلی کپرولاکتون کمتر از نمونه‌های کنترل مثبت اصلاح شده با لیپوپلی ساکارید نشان داده شده است، و به‌طور مشابه آن‌هایی که در کنترل‌های منفی داربست اندازه‌گیری می‌شوند.

سطح نیتریت تشخیص داده شده در سلول‌های انکوبه شده با نمونه‌های آلومین الکترورسی مشابه با مقدار اندازه‌گیری شده در کشت‌های در معرض نمونه‌های پلی لاکتیک اسید، پلی لاکتیک با گلایکلیک اسید و پلی کپرولاکتون بود، نشان می‌دهد که این داربست جدید بی‌اثر است و باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی در سلول‌های RAW و J774 نمی‌شود. این داده‌ها به‌عنوان یک شاخص از پاسخ‌های ایمنی مورد انتظار و قابلیت پذیرش سلول از سمت داربست‌های آلومین الکترورسی شده در داخل بدن به کار می‌رود [۲۶].

۴- تجاری سازی

مجموعه ویژگی‌های ممتاز آلومین منجر به ساخت انواع فرمولاسیون‌های دارویی بر اساس این پروتئین در درمان بیماری‌های مختلف شده است. تعداد زیادی از محصولات مبتنی بر آلومین در بازار موجود است و بسیاری از این محصولات تحت تحقیقات بالینی یا پیش بالینی قرار دارند که برخی از آنها در جدول ۴ لیست شده‌اند [۵، ۲].

¹ Griess

² Macrophage

³ Griess



جدول ۴- خلاصه از فرمولاسیون‌های مرتبط با آلبومین که از نظر بالینی مورد قبول واقع شده‌اند [۵].

شرکت	نام برند	نوع مولکولی	وضعیت	کاربرد بالینی
گلاکسواسمیت‌کلاین ^۱	آلبیگلوتید ^۲	کنژوگه‌ی پپتید آلبومین سرم انسانی	تأیید شده	دیابت ملیتوس ^۳ ، نوع ۲
Abraxis BioScience	آبراکسان	نانو ذرات اتصال یافته به آلبومین سرم انسانی	تأیید شده	سرطان سینه‌ای متاستازی، سرطان ریه‌ی سلول غیر کوچک، آدنوکارسینومای پانکراس
Nycomed Amersham	نانوکول ^۴	آلبومین سرم انسانی با برچسب ^{99m} Tc	تأیید شده	اسکن مقطع‌نگاری رایانه‌ای تک‌فوتونی ^۵ برای موقعیت‌یابی گره سنتینل ^۶ در سرطان سینه
جی‌ای هلت‌کر ^۷	اوپتیسون ^۸	پروتئین نوع A پرفلوترن ^۹ سوسپانسیون قابل تزریق میکروسفر	تأیید شده	ماده‌ی حاجب برای تصویربرداری اولتراسوند
ایزو تکس ^{۱۰}	جیناتوپ	سرم I-125 یددار آلبومین	تأیید شده	تعیین حجم پلاسما و حجم کلی خون
ایزو تکس	مگاتوپ	سرم I-131 یددار آلبومین	تأیید شده	تعیین حجم پلاسما و حجم خون کلی، برون ده قلبی، حجم خون قلبی و ریوی و زمان گردش خون؛ مطالعات سنتز و تجزیه‌ی پروتئین؛ شرح کامل قلب و عروق بزرگ؛ موقعیت‌یابی جفت جنین و نئوپلاسم‌های مغزی.
سی‌اس‌ال بهرینگ ^{۱۱}	آلبورکس ^{۱۲}	آلبومین انسان	تأیید شده	بازیابی و حفظ حجم خون در حال گردش
بکستر ^{۱۳}	آرالاست ان. پی ^{۱۴}	آلبومین انسان	تأیید شده	آمفیزم ^{۱۵}
م‌ف‌رک ^{۱۶}	پگینترون ^{۱۷}	آلبومین انسان	تأیید شده	سرطان‌ها (لوسمی، ملانوما ^{۱۸} ، سارکوم کاپوسی مرتبط با ایدز ^{۱۹}) و عفونت‌های ویروسی (مثل هپاتیت بی. مزمن، هپاتیت سی. مزمن، کوندیلوماتا آکومیناتا ^{۲۰})
بایوژن ^{۲۱}	آوونکس ^{۲۲}	آلبومین انسان	تأیید شده	اسکلروز چندگانه
آزمایشگاه ابوت ^{۲۳}	یوروکیناز ^{۲۴}	آلبومین انسان	تأیید شده	لخته‌های خونی در ریه‌ها

¹ GlaxoSmithKline

² Albiglutide

³ Diabetes Mellitus

⁴ Nanocoli

⁵ Spect

⁶ Sentinel Node

⁷ GE Healthcare

⁸ Optison

⁹ Perflutren

¹⁰ Iso Tex

¹¹ CSL Behring

¹² Alburex

¹³ Baxter Healthcare

¹⁴ Aralast Np

¹⁵ Emphysema

¹⁶ Merck

¹⁷ Pegintron

¹⁸ Melanoma

¹⁹ Aids-Related Kaposi's Sarcoma

²⁰ Condylomata Acuminata

²¹ Biogen

²² Avonex

²³ Abbott

²⁴ Urokinase



۵- نتیجه گیری

ویژگی‌های شاخص آلبومین آن را به عنوان یکی از گزینه‌های مهم در دارورسانی، تصویربرداری و مهندسی بافت مطرح کرده است. خواص منحصربه‌فرد آلبومین از قبیل ظرفیت بالای نگهداری دارو، توانایی محافظت از تخریب مولکول‌های حامل به دام انداخته شده، بهبود حلالیت و فراهمی زیستی دارو، افزایش جذب سلولی، زیست‌سازگاری و خاصیت غیرایمنی‌زایی کمک کرده است تا کاندیدای ایده‌آل برای برنامه‌های تحقیقاتی و کاربردی زیست پزشکی باشد. در این بررسی، به نقش آلبومین در دارورسانی، تصویربرداری، هدفمند کردن آن‌ها و روش‌های درمانی پرداخته شد که می‌تواند به عنوان ابزاری قدرتمند برای درمان‌های چندحالتی و کاربردهای بالینی در آینده مورد استفاده قرار گیرد. طیف گسترده‌ای از رویکردهای انجام شده توسط نانو با کشف مولکول‌های جدید یا دست‌کاری آن‌هایی که به‌طور طبیعی در جهت بهبود ارتقا سلامت وجود دارند، توسعه یافته است. پتانسیل نانوذرات آلبومین برای تشخیص و درمان مؤثر بیماری‌ها در این زمینه به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. توسعه‌ی تکنولوژی‌های مطمئن با کیفیت تولید کنترل شده در تضمین موفقیت بالینی نانوداروهای بر پایه‌ی آلبومین حائز اهمیت بوده و قطعاً سبب تسهیل انتقال نانو ذرات بر پایه‌ی آلبومین خواهد شد و در نتیجه این زمینه نیازمند تحقیقات بیشتری است. البته با وجود مزایایی چون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، امکان تولید آسان و ارزان قیمت، ظرفیت اتصال بالا به دارو، برداشت مناسب توسط سلول‌ها و هدفمندسازی نانوذرات آلبومینی می‌تواند به دلیل احتمال تفاوت ویژگی‌های محصول تولیدی، ایمنی‌زایی،

دستیابی به الگوی رهایش مناسب، احتمال انتقال بیماری‌های حیوانی در کاربرد محدود شوند که نیاز به بررسی در این خصوص می‌باشد.

مراجع

- [1] Sethi, M. Sher, M. R. Akram, S. Karim, S. Khiljee, A. Sajjad, S. N. H. Shah, and G. Murtaza, "Albumin as a drug delivery and diagnostic tool and its market approved products," *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 70, no. 4, pp. 597–600, 2013.
- [2] A. Loureiro, N. G. Azoia, A. C. Gomes, and A. Cavaco-Paulo, "Albumin-Based Nanodevices as Drug Carriers," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 22, no. 10, pp. 1371–1390, 2016.
- [3] R. R. Kudarha and K. K. Sawant, "Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: Fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 81, pp. 607–626, 2017.
- [4] A. O. Elzoghby, W. M. Samy, and N. A. Elgindy, "Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems," *Journal of Controlled Release*, vol. 157, no. 2, Elsevier B.V., pp. 168–182, 2012.
- [5] F. F. An and X. H. Zhang, "Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery," *Theranostics*, vol. 7, no. 15, pp. 3667–3689, 2017.
- [6] C. Li, X. Wang, H. Song, S. Deng, W. Li, J. Li, and S. Jin, "Current multifunctional albumin-based nanoplatforams for cancer multi-mode therapy," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 15, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2020.
- [7] J. Xie, Y. Zheng, and J. Y. Ying, "Protein-directed synthesis of highly fluorescent gold nanoclusters," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 3, pp. 888–889, 2009.



- theranostics for tumor-targeted combination therapy," *ACS Nano*, vol. 9, no. 5, pp. 5223–5233, 2015.
- [15] S. Abbasi, A. Paul, W. Shao, and S. Prakash, "Cationic Albumin Nanoparticles for Enhanced Drug Delivery to Treat Breast Cancer: Preparation and In Vitro Assessment" *J. Drug Deliv.*, vol. 2012, pp. 1–8, 2012.
- [16] X. Ming, K. Carver, and L. Wu, "Albumin-based nanoconjugates for targeted delivery of therapeutic oligonucleotides," *Biomater.*, vol. 34, no. 32, pp. 7939–7949, 2013.
- [17] J. Yu, Y. Ju, L. Zhao, X. Chu, W. Yang, Y. Tian, F. Sheng, L. Zhang, J. Lin, F. Liu, Y. Dong, and Y. Hou, "Multistimuli-Regulated Photochemothermal Cancer Therapy Remotely Controlled via Fe₅C₂ Nanoparticles," *ACS Nano*, vol. 10, no. 1, pp. 159–169, Jan. 2016.
- [18] J. Mariam, S. Sivakami, and P. M. Dongre, "Albumin corona on nanoparticles—a strategic approach in drug delivery," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 8, pp. 2668–2676, 2016.
- [19] Q. Chen, C. Liang, X. Wang, J. He, Y. Li, and Z. Liu, "An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post surgery," *Biomater.*, vol. 35, no. 34, pp. 9355–9362, 2014.
- [20] M. Baneshi, S. Dadfarnia, A. M. H. Shabani, S. K. Sabbagh, S. Haghighi, and H. Bardania, "A novel theranostic system of AS1411 aptamer-functionalized albumin nanoparticles loaded on iron oxide and gold nanoparticles for doxorubicin delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 564, no. pp. 145–152, 2019.
- [21] S. A. Maboudi, S. A. Shojaosadati, F. Aliakbari, and A. Arpanaei, "Theranostic magnetite cluster@silica@albumin double-shell particles as suitable carriers for water-insoluble drugs and enhanced T2 MR imaging contrast agents," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 99, pp. 1485–1492, 2019.
- [8] C. Wang, C. Wang, L. Xu, H. Cheng, Q. Lin, and C. Zhang, "Protein-directed synthesis of pH-responsive red fluorescent copper nanoclusters and their applications in cellular imaging and catalysis," *Nanoscale*, vol. 6, no. 3, pp. 1775–1781, 2014.
- [9] W. Yang, W. Guo, W. Le, G. Lv, F. Zhang, L. Shi, X. Wang, J. Wang, S. Wang, J. Chang, and B. Zhang, "Albumin-Bioinspired Gd:CuS Nanotheranostic Agent for in Vivo Photoacoustic/Magnetic Resonance Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy," *ACS Nano*, vol. 10, no. 11, pp. 10245–10257, 2016.
- [10] J. Zhang, G. Y. Hao, C. Yao, J. Yu, J. Wang, W. Yang, C. Hu, and B. Zhang, "Albumin-Mediated Biomineralization of Paramagnetic NIR Ag₂S QDs for Tiny Tumor Bimodal Targeted Imaging in Vivo," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 8, no. 26, pp. 16612–16621, Jul. 2016.
- [11] H. X. Zhao, H. Wang, Q. Zou, S. K. Sun, C. Yu, X. Zhang, and Y. Y. Fu, "Biomineralization of Versatile CuS/Gd₂O₃ Hybrid Nanoparticles for MR Imaging and Antitumor Photothermal Chemotherapy," *Chem. - An Asian J.*, vol. 11, no. 17, pp. 2458–2469, Sep. 2016.
- [12] Z. Sheng, D. Hu, M. Zheng, P. Zhao, H. Liu, D. Gao, P. Gong, G. Gao, P. Zhang, Y. Ma, and L. Cai, "Smart human serum albumin-indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual-modal imaging-guided cancer synergistic phototherapy," *ACS Nano*, vol. 8, no. 12, pp. 12310–12322, 2014.
- [13] B. Bhushan, V. Khanadeev, B. Khlebtsov, N. Khlebtsov, and P. Gopinath, "Impact of albumin based approaches in nanomedicine: Imaging, targeting and drug delivery," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 246, pp. 13–39, 2017.
- [14] Q. Chen, X. Wang, C. Wang, L. Feng, Y. Li, and Z. Liu, "Drug-induced self-assembly of modified albumins as nano-



- [22] Q. Wang, X. Guo, Y. Chen, Z. Wu, Y. Zhou, S. Sadaf, L. Han, X. Ding, and T. Sun, "Theranostics system caged in human serum albumin as a therapy for breast tumors," *J. Mater. Chem. B*, vol. 8, no. 31, pp. 6877–6885, 2020.
- [23] A. A. A. Smith, K. Zuwala, O. Pilgram, K. S. Johansen, M. Tolstrup, F. Dagnæs-Hansen, and A. N. Zelikin, "Albumin-Polymer-Drug Conjugates: Long Circulating, High Payload Drug Delivery Vehicles," *ACS Macro Lett.*, vol. 5, no. 10, pp. 1089–1094, 2016.
- [24] C. Tao, Y. J. Chuah, C. Xu, and D. A. Wang, "Albumin conjugates and assemblies as versatile bio-functional additives and carriers for biomedical applications," *J. Mater. Chem. B*, vol. 7, no. 3, pp. 357–367, 2019.
- [25] P. S. Li, I. -Liang Lee, W. L. Yu, J. S. Sun, W. N. Jane, and H. H. Shen, "A novel albumin-based tissue scaffold for autogenic tissue engineering applications," *Sci. Rep.*, vol. 4, pp. 1–7, 2014.
- [26] N. Nseir, O. Regev, T. Kaully, J. Blumenthal, S. Levenberg, and E. Zussman, "Biodegradable scaffold fabricated of electrospun albumin fibers: Mechanical and biological characterization," *Tissue Eng. - Part C Methods*, vol. 19, no. 4, pp. 257–264, 2013.