

Review Article

A Review of Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles as a Magnetic Agent in Cancer Diagnosis and Treatment



*Masoud Rezaei¹

1. Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.



Citation Rezaei M. [A Review of Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles as a Magnetic Agent in Cancer Diagnosis and Treatment (Persian)]. *Internal Medicine Today* 2022; 28(3):280-299. <https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3813.1>

<https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3813.1>



Received: 22 Feb 2022

Accepted: 18 May 2022

Available Online: 01 Jul 2022

ABSTRACT

Aims In recent years, iron oxide nanoparticles have shown incredible possibilities in biomedical applications due to their non-toxic function in biological systems. Furthermore, these nanoparticles have multifunctional applications, such as antibacterial, antifungal, and anticancer effects in medicine due to their magnetic properties.

Methods & Materials In this article, 49 articles related to iron oxide nanoparticles and their wide applications in medicine and biotechnology were collected from 1998 to 2022 through article search databases from Google Scholar, Pubmed, and Scopus.

Findings Iron oxide nanoparticles are not only used as antibacterial, antifungal, and anticancer agents but also they can be functionalized with different molecules and used to treat and diagnose cancer. Due to the adverse effects of some of these molecules, phytochemicals of plant extracts are used today as an alternative to functionalize these nanoparticles. The main advantage of iron oxide nanoparticles is the appropriate bio-distribution in the biological sample compared to other drug delivery systems. The magnetic properties of iron oxide nanoparticles in hyperthermia and contrast media in magnetic resonance imaging have attracted the attention of many researchers.

Conclusion Iron oxide nanoparticles can be effective in targeted treatment and diagnosis in biomedicine. To improve anticancer and antimicrobial therapies, researchers have used these nanoparticles with different approaches. Considering the wide applications and results of iron oxide nanoparticles in medicine, this review article has been written to discuss the methods of synthesis of iron oxide nanoparticles, the types of coatings used to functionalize them, and the different applications in cancer treatment and diagnosis.

Key words:

Iron oxide nanoparticles, Diagnosis, Therapeutics, Cancer

* Corresponding Author:

Masoud Rezaei, PhD.

Address: Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: +98 (51) 38786542

E-mail: masood.rezaei69@gmail.com

English Version

Introduction

Nanotechnology is a science with great potential that has played a vital role in the development of useful materials in many fields, including medicine in recent years.

According to the recommendation of the European Union Commission, particles with sizes ranging from 1 to 100 nm (including nanoparticle coating) are considered nanoparticles [1]. The shape and size of nanoparticles are crucial parameters in their synthesis and applications because nanoparticles increase the reactivity and ion transport in the environment due to their high surface-to-volume ratio, which is the result of their very small size. Also, physical properties, such as shape, composition, charge, and solubility can especially change their behavior [2].

Recent nanotechnology studies in biomedical and pharmaceutical sciences have led to significant improvements in common drug delivery systems. Nanoparticles can be classified into four basic material categories: Carbon-based materials (containing carbon), inorganic materials (metallic and oxide nanoparticles), organic-based materials (made of organic materials excluding carbon), and composite materials (combination with larger materials or bulky materials) [3]. Mineral nanoparticles include transition metals and metal oxides (silver, iron, titanium), alkaline earth metals (calcium, magnesium), and non-metals (selenium, silicates), which have been used in various fields. Iron oxide nanoparticles (IONPs) are inorganic nanoparticles composed of ferromagnetic materials. The magnetization of IONPs has shown significant advantages, such as low production cost, environmental safety, stability, and high compatibility [4]. On the other hand, the most common biomedical applications include magnetic separation, targeted drug delivery, magnetic resonance imaging (MRI), hyperthermia by fluid containing magnetic nanoparticles, etc. Another use of IONPs, which has received a lot of attention in therapeutic and diagnostic nanomedicine, is the use of hyperthermia and also the ability to improve the effect of chemotherapy drugs in the conditions of combined treatment [5].

Due to the increasing growth of studies on the application of IONPS in the field of treatment and diagnosis and the need to integrate the findings and applications of these nanoparticles, this review article examines the characteristics and recent biomedical applications of IONPs in cancer diagnosis and treatment.

Stabilization and functionalization of iron oxide nanoparticles (IONPS)

The application of IONPs in biomedical sciences depends on three factors, morphology, size, and surface characteristics. During the synthesis, the morphology of IONPs can be affected by several factors, such as the presence of surfactants, concentration of reactants, reaction temperature, or time [6]. Morphology can also affect circulation time, cellular uptake, and biodistribution. Some studies have focused on the shape of nanoparticles for anticancer drug delivery. However, the effect of morphology on the biodistribution of IONPs has not been extensively studied. The size of nanoparticles determines their average circulation time in the bloodstream, for example, particles with a diameter of less than 10 nm are removed from the circulation through clearance by the kidneys, while particles with a diameter of larger than 200 nm are concentrated in the spleen or absorbed by the body's phagocytic cells. Nanoparticles with sizes between 10 and 200 nm are ideal for biomedical applications because they have a longer circulation time, which increases the effect of permeability and persistence in tumor tissues. In this way, IONPs with a diameter of less than 2 nm are not suitable for medical use because they may cause toxic effects that can damage intracellular organelles [6, 7].

The high surface-to-volume ratio of nanoparticles is related to their colloidal stability. Also, high zeta potential (negative or positive) indicates their good dispersion and low accumulation. Uncoated iron oxide nanoparticles, due to their high specific surface area and strong inherent magnetic dipole interactions, tend to accumulate, which makes them easily removed from circulation by the reticuloendothelial system [8]. On the other hand, the surface charge of nanoparticles determines their distribution in the body. Neutral charges minimally interact with plasma proteins and help to increase circulation time in the body. Anionic IONPs can effectively interact with cells and enter the cell through endocytosis [9]. On the other hand, the cell membrane has a small negative charge and cell attraction is possible through electrostatic forces [5] that make it possible for IONPs with a positive surface to be absorbed faster. Hence, the charge and stability of IONPs in biomedical applications can be modified through surface coating. For example, particles coated with hydrophilic polymers (polyethylene glycol) can escape from circulating reticuloendothelial cells and macrophages and provide a better therapeutic effect [10].

Table 1 presents the advantages and disadvantages of IONPs synthesis methods. As shown, the co-precipitation synthesis method has been used mostly in biological applications.

The magnetic property of IONPs causes instability, aggregation, and ultimately the formation of large particles. The accumulation of nanoparticles increases the content of iron ions and causes toxicity in cells [2]. In addition, IONPs are easily oxidized by ambient oxygen, which significantly reduces their magnetic properties. Based on this, the development of bioactive coatings on IONPs is necessary to improve their performance in biomedical applications [11, 12]. In the core-shell nanosystem, IONPs represent the core and the shell is the surface coating for functionalizing the nanoparticles. For biomedical applications, core-shell nanosystems can be connected to different types of drugs and drug delivery can be done by different methods, such as absorption, dispersion in the polymer matrix, encapsulation in the core, and covalent binding to the surface of nanoparticles [13, 14]. Also, these nanosystems can be functionalized by natural compounds that show potential activity for cancer diagnosis and treatment. There are two types of functional coatings for IONPs, organic and inorganic coatings (Figure 1). Table 2 summarizes the advantages of organic and inorganic coatings in IONPs.

Organic coatings

Organic coatings increase the dispersity and biocompatibility of IONPs and have been used to target specific drugs in biological applications. Organic coatings can be classified into three groups, small molecules and surfactants, macromolecules, and polymers, and biomolecules [15].

Small molecules and surfactants

Surfactants improve the stability, dispersion, and biocompatibility of IONPs. They can also be used as coatings, and according to their nature, they are divided into three subgroups, oil-soluble, water-soluble, and amphiphilic surfactants. Oil-soluble surfactants contain hydrophobic groups and are used in oily solutions, which increases stability and prevents the accumulation of nanoparticles. During the synthesis of IONPs, surfactants, such as oleic acid are used, which can improve the stability of nanoparticles. Nanoparticles coated with this type of material can be used in various applications as MRI contrast agents and drug carriers in special drug delivery systems [7, 15]. Water-soluble surfactants convert hydrophobic nanoparticles into hydrophilic ones. Silanes are the most widely used coatings in IONPs, which increase dispersion, stability, and solubility in water [16]. In addition, silanes can be linked with metal ions, polymers, biomolecules, or other biological compounds [12].

Polymers

Polymers, such as polyethylene glycol (PEG), polyvinyl alcohol, polymethyl methacrylate, and polylactic acid are the most studied coatings. Polymers create electrostatic repulsive forces and spatial effects and prevent the accumulation of particles [10]. Also, coatings have been made with smart polymers that respond to specific stimuli, such as pH, temperature, light, etc. However, the presence of polymers can affect the magnetic properties of IONPs in some cases. These characteristics can be related to changes in particle size distribution and particle interactions [15]. Natural polymers (dextran, chitosan, gelatin, and starch) are widely used in the synthesis of nanoparticles for cancer treatment. These compounds act as stabilizers during the synthesis

Table 1. Advantages and disadvantages of iron oxide nanoparticles (IONPs) synthesis methods

Synthesis Method	Advantages	Disadvantages
Co-precipitation	High yield of nanoparticles production Easy synthesis conditions Nanoparticles synthesized by this method have FDA approval.	Due to the agglomeration of nanoparticles, it is difficult to control their size.
Thermal degradation	It is easy to control the size and shape of nanoparticles.	The use of toxic organic solutions has limited the use of this type of synthesis in biological applications.
Hydrothermal and solothermal	The size and shape of nanoparticles can be easily controlled.	Low production efficiency of nanoparticles Time-consuming synthesis (hours or even days)
Microemulsion	The size and shape of nanoparticles can be easily controlled.	Purification of nanoparticles is difficult due to the presence of surfactant. Low production efficiency of nanoparticles
Green	Most of the plant substrates used are non-toxic.	Harmful effects caused by plant substrates used in this type of art synthesis are not fully known.

Table 2. Advantages of various coatings used in the synthesis of iron oxide nanoparticles (IONPs)

Coating	Advantages	Reference
Mineral	Prevents agglomeration of nanoparticles. Facilitates the functionalization of nanoparticles with molecules. Improves biocompatibility, hydrophilicity, and stability of nanoparticles.	[47]
Organic	Based on the type of organic molecules and surfactant used, they can create nanoparticles that are soluble in water, soluble in oil, or amphiphilic nanoparticles. Polymers and biomolecules improve biocompatibility.	[48]

Internal Medicine Today

process to increase the stability, biocompatibility, and biodegradability of nanoparticles. Avazzadeh et al. functionalized iron oxide nanoparticles with dextran-spermine and used them to treat breast cancer using hyperthermia. The results confirmed the ability of nanoparticles to target cancer cells and heat them to the hyperthermic range, while more than 63% of cancer cells were killed within a 20-minute treatment period [17]. Also, Nguyen used gelatin to coat IONPs, these nanoparticles were synthesized by the co-precipitation method and functionalized with paclitaxel. The results showed that paclitaxel loaded in Fe₃O₄@GEL nanoparticles can be used as a stable drug delivery system with dual therapeutic effects (hyperthermia combined with chemotherapy) for cancer treatment [18].

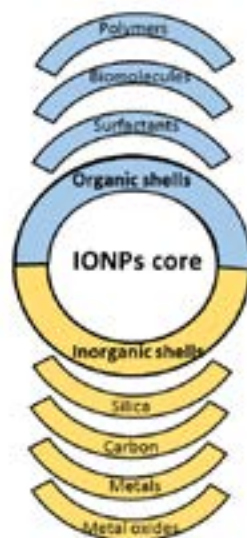
Biological molecules

IONPs functionalized with biological molecules (enzymes, antibodies, proteins, polypeptides, etc.) are highly biocompatible. IONPs used in biological applications are functionalized with surfactants or functional groups, such as carboxyl or hydroxyl [15]. Unnikrishnan et al. synthesized IONPs

coated with galactoxyl glucan attached to folic acid by hydroxyl functional groups to make these nanoparticles more stable in the tumor environment [13]. Also, IONPs can be functionalized through green synthesis [5]. Wu et al. used glucose in the co-precipitation method and obtained IONPs with an average size of 20 nm, which were used in targeted hyperthermia to kill cancer cells [19]. Another compound that has recently been used for green synthesis and coating IONPs with sizes of 15 to 30 nm is the nano cellulose from aloe vera, which has also shown antibacterial activity [20].

Mineral coatings

Minerals have many properties, such as high electron density and optical absorption (Au and Ag), photoluminescence, phosphorescence (metal oxides such as Y₂O₃), and magnetic moment (cobalt or manganese nanoparticles). In biological applications, mineral coatings are used to bind biological compounds on the surface of IONPs and increase their antioxidant properties [15, 21].

**Figure 1.** Organic and inorganic coatings of iron oxide nanoparticles (IONPs)

Internal Medicine Today

Table 3. Synthesis methods, different agents, and applications of iron oxide nanoparticles (IONPs) in recent studies

Synthesis Method	Surface Agents of IONPs	Applications of IONPs	Reference
Co-precipitation	Citric acid	Inducing apoptosis and preventing the growth of breast cancer cells	[28]
Microemulsion	Chitosan and curcumin	Preventing the growth of A549 cells	[29]
Co-precipitation	Chitosan and phytic acid	Preventing the growth of cancer cells in the colon	[30]
Green	Polyphenol from <i>Vitis vinifera</i>	Causing toxicity against L20B cells	[32]
Co-precipitation	Trans-resveratrol	Preventing the growth of cancer cells	[33]
Polyol	Multi-branched polyglycerol	Creating toxicity against HeLa and L929 cells	[35]
Green	Polyphenol from cinnamon and vanilla	Hyperthermia treatment against B-2 cells	[39]
Salothermal	polyethyleneimine, gold, and epigallocatechin	Hyperthermia, drug delivery, and MRI	[40]
Co-precipitation	Gold, curcumin, lipoic acid, and glutathione	As a contrast agent and causing toxicity against U87MG cells	[43]
Hydrothermal	Chitosan	Creating toxicity against HepG2 and MCF-7 cells	[44]
Green	Polyphenols and proteins	causing toxicity against HepG2 cells	[49]

IONPs: iron oxide nanoparticles

Internal Medicine Today

Silica

Silica coatings provide high dispersion, stability, and protection of IONPs in an acidic environment [19]. The silica coating is formed by alkaline hydrolysis with tetra orthosilicate (TEOS) in the presence of IONPs. Moorthy et al. synthesized IONPs via a salothermal method and functionalized the particles with TEOS and aminopolyglycidol, which are used for magnetic hyperthermia and bio-drug delivery [22]. Another reported method for silica coating includes the synthesis of IONPs by the salothermal method and their functionalization with TEOS, which has been tested in laboratory conditions as a binding agent for ibuprofen with the purpose of drug delivery [23].

Carbon

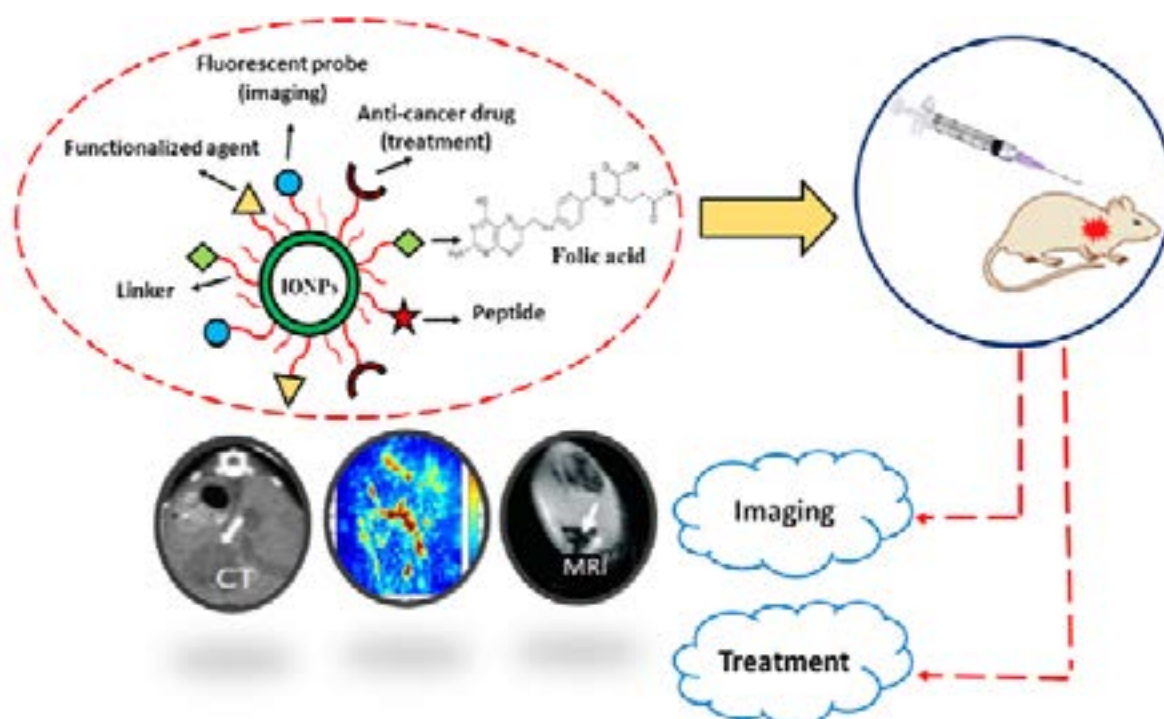
Carbon coatings prevent oxidation and corrosion of the magnetic core. In addition, the hydrophilic carbon coating improves the dispersion and stability of nanoparticles. Song et al. synthesized IONPs by co-precipitation method and functionalized them with graphene oxide, lactoferrin, and doxorubicin hydrochloride. The results showed that these nanoparticles are highly efficient for the targeted delivery of anticancer drugs to brain tumors [24]. In addition, Cui et al. functionalized IONPs with graphene oxide, oleic acid, folic acid, and chitosan, these nanoparticles were non-toxic to A549 cells and showed excellent biocompatibility [25].

Metals

Metal nanoparticles have been used in catalysis, MRI contrast agents, medicine, and cancer diagnosis. These materials can be combined with IONPs that show various properties [19]. Some of the coatings used are gold, silver, copper, platinum, palladium, etc. In addition, these structures can be modified with different charges or functional groups on the surface of IONPs and improve the stability and compatibility of nanoparticles [15]. León Félix et al. showed that IONPs functionalized with poly (ethyleneimine) and gold have very low cytotoxicity. They presented interesting multifunctional nanoplatforms for the bimodal application of light and magnetic hyperthermia [26].

Metal oxides and sulfides

Metal oxides (zinc oxide [ZnO], tin dioxide [SnO], titanium dioxide [TiO₂], zirconium dioxide [ZrO₂], and tungsten oxide [WO₃]) improve stability and increase heat production by IONPs in hyperthermia treatment. In addition, IONPs can be coated with metal sulfides (zinc sulfide [ZnS], cadmium sulfide [CdS], lead sulfide [PbS], and bi sulfide [Bi₂S₃]) and improve their magnetic and fluorescent properties. For example, Xu et al. synthesized IONPs functionalized with silica and cadmium sulfide/zinc sulfide (CdSe/ZnS). These particles were successfully used to induce apoptosis in pancreatic cancer cells using radiofrequency electromagnetic radiation [27].



Internal Medicine Today

Figure 2. The applications of functionalized iron oxide nanoparticles (IONPs) in cancer diagnosis and treatment

Applications of iron oxide nanoparticles (IONPs)

The most common biomedical applications of IONPs include targeted drug delivery and hyperthermia by fluids containing magnetic nanoparticles. **Figure 2** shows the cancer diagnostic and therapeutic applications of functionalized IONPs. **Table 3** summarizes some of the biological applications of IONPs using natural plant compounds. In the following, we will examine these applications.

Drug

Functionalized IONPs can be loaded with various drugs, and by intravenous injection into humans and accumulation in the desired area (cancer cells or tumor), the efficiency in the treatment of cancer cells without damaging the cell's healthy neighbors increases [28]. In Ghosh et al.'s study, IONPs were synthesized by the co-precipitation method, and citric acid was used to connect it with diosgenin present in *Dioscorea bulbifera*. These nanoparticles prevented the proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis to a greater extent compared to uncoated IONPs. Also, the incorporation of diosgenin into IONPs prevented the aggregation and growth of particles and thus increased the stability of nanoparticles [29]. Pham et al synthesized IONPs by microemulsion method using chitosan and curcumin as a coating. The maximum inhibition of A549 cells was reported at a concentration of

73.03 $\mu\text{g/mL}$. In addition, curcumin adsorbed to IONPs released up to 70% of the drug after 2800 minutes, which can be a good drug carrier for cancer treatment [30]. Brahui et al. synthesized IONPs by the co-precipitation method and functionalized them with chitosan and phytic acid (a natural component of grains and seeds). The results indicated the prevention of the proliferation of cancer cells in the large intestine without causing damage to the normal fibroblast cells. In addition, the results showed that the percentage of drug release from the nanocomposite reached 93% in 56 hours in the environment with pH 4.8 and 86% in 127 hours with pH 7.4. These results show better anticancer activity compared to pure phytic acid [31]. On the other hand, Nosrati et al. synthesized IONPs by co-precipitation method coated with bovine serum albumin and curcumin and showed, after 72 hours, high cellular compatibility ($\leq 90\%$) of nanoparticles with a concentration of 15-950 μM in HFF-2. In addition, the IC₅₀ values of these nanoparticles at 72 hours and 96 hours were reported at 915 and 275 μM , respectively, against free curcumin (730 and 300 μM). Hence, IONPS coated with bovine serum albumin and curcumin showed less cytotoxicity against MCF7 cells [32].

In another study, IONPs were functionalized by polyphenol compounds from *Vitis vinifera* and produced high cytotoxic effects against L20B cells at concentrations of 10 and 5 mg/L, which inhibited 70.8 and 5.8, respec-

tively. The growth of cells was 57.0%. In addition, these nanoparticles had anti-inflammatory and antioxidant activity [33]. In another study, iron oxide nanoparticles with folic acid conjugated with DOX were used to treat a type of lymphoma cancer cells. The results showed that the decrease in tumor size in mice that received nanoparticles containing 5 µg of DOX drug was greater than in mice that did not receive DOX ($P < 0.05$) [13]. Another application was recently presented by Sandhya et al., where IONPs were synthesized via green synthesis using *B. flabellifer* seed coat extract. These nanoparticles showed high cell compatibility (<80%) with NIH 3T3 cells at concentrations of 50-500 µg/mL. This type of synthesis increased the biocompatibility of nanoparticles and their therapeutic properties. In addition, these nanoparticles showed significant antimicrobial and antioxidant activity [34]. Farani et al. investigated the ability of iron oxide nanoparticles coated with hyperbranched polyglycerol (HPG@Fe₃O₄) and iron oxide nanoparticles coated with hyperbranched branched polyglycerol and with functional groups of folic acid (FA@HPG@Fe₃O₄) in loading the drug curcumin. The results showed that the ability to load curcumin by HPG@Fe₃O₄ and FA@HPG@Fe₃O₄ nanoparticles is 82% and 88%, respectively. Also, the ability of FA@HPG@Fe₃O₄ nanoparticles to enter HeLa cells and L929 fibroblasts of treated mice was more than other nanoparticles [35].

Hyperthermia treatment

Magnetic hyperthermia involves the generation of heat by applying an alternating or external magnetic field to magnetic nanoparticles. If we expose a ferromagnetic material (such as iron) to an external magnetic field, the magnetic fields of the material align with the direction of this field. By removing the magnetic field, a part of this orientation remains unchanged and the material becomes magnetized indefinitely. This phenomenon is called magnetic hysteresis. Hysteresis depends on the strength of the applied magnetic field. Also, the size and nature of magnetic nanoparticles affect the hyperthermic properties. In ferromagnetic or ferrimagnetic materials from many fields, heat generation occurs through magnetic field losses by hysteresis [36]. Balivada et al. investigated the thermal effect caused by IONPs and reported an increase in temperature of 11°C to 12°C in C57/BL6 mice. In addition, by increasing the concentration of IONPs (5-25 µg/mL), they showed that the number of viable tumor cells decreased [37]. Other studies have shown the effectiveness of magnetic hyperthermia as an alternative treatment for cancer. In the early work of Yanase et al., cationic liposomes based on magnetic properties were used to treat

brain gliomas in F344 rats. In this study, the tumor volume was reduced by more than eleven times [38].

Drug delivery can be combined with the hyperthermia technique, which is the best way to reduce temperature. Temperature-sensitive drug formulations have been widely investigated in oncology. In addition, hyperthermia can be combined with the release of active plant substances. Nam et al. used IONPs coated with folate and curcumin. In addition to showing good biodistribution in mice bearing sarcoma-180 solid tumors, these nanoparticles showed good biodistribution. At a concentration of 0.3 mg/mL, they were able to reach a temperature of 42°C in 10 minutes for treating hyperthermia. The results of this study indicated that the synthesized nanoparticles are promising for the use of hyperthermia in cancer treatment [39]. In another study, IONPs were synthesized and coated using the green method and polyphenols extracted from cinnamon and vanilla. These nanoparticles were used in vitro to apply the hyperthermia technique and caused an 88% reduction of BV-2 cells after 30 minutes [40]. On the other hand, epigallocatechin gallate is a phytochemical that has a strong anticancer effect and has been used in the salothermal method for the synthesis of IONPs. These nanoparticles have been effective for hyperthermia treatment, drug delivery, and precise MRI in tumor-bearing mice. In addition, the results showed that the main organs, such as the heart, liver, spleen, lung, and kidney did not show significant toxicity in all experimental groups compared to the control group [41].

Toxicity of iron oxide nanoparticles (IONPs)

Iron ions play various roles in biological processes, such as DNA synthesis, oxygen transport, mitochondrial respiration, and metabolic functions at the level of the central nervous system. In contrast, the toxicity of IONPs involves the production of reactive oxygen species (ROS) that affect macromolecules and cellular organelles. This process occurs as follows: superscriptions react with H₂O₂ and produce ROS. Then, the high concentration of ROS causes a cascade of events and the release of more iron ions and harmful effects on the lysosomal membrane, lipid peroxidation, protein damage, breaking DNA chains, and destroying bases [42]. Also, high concentrations of iron ions increase apoptosis through mitochondria. On the other hand, the accumulation of iron due to protein agglomeration, such as Aβ and α-synuclein can increase the probability of developing neurodegenerative diseases [42, 43]. However, the toxicity of IONPs depends on the size, concentration, surface charge, and functional groups in their coating [2]. As mentioned earlier, the combination of phytochemicals from plants in the synthesis of IONPs

can improve the solubility and stability of nanoparticles. Also, the toxicity caused by functional nanoparticles is higher in cancer cells compared to healthy cells. However, the cellular toxicity of nanoparticles is the main reason for limiting their biological application [1, 44].

In a study, the biological toxicity of IONPs was investigated in tumor mice, and hematoxylin-eosin staining of organs, such as the heart, liver, spleen, lungs, kidneys, and tumor showed no significant toxicity in all test groups compared to the control group [41]. In another study, the use of IONPs functionalized with curcumin showed a lower hemolytic activity compared to IONPs without curcumin, which can be caused by the negative charge of their surface [45]. Ruan et al. synthesized two types of iron oxide nanoparticles with different agents (on their surface) to enter the nanoparticles into mitochondria and lysosomes. The results of the MTT assay showed that iron oxide nanoparticles with mitochondrial entry factor cause toxicity in MCF-7 cells by depolarizing the mitochondrial membrane. They stated that mitochondria are one of the cell organelles that can be damaged if iron oxide nanoparticles enter the cell [46].

Conclusion

Synthesis and functionalization of Fe₃O₄ nanoparticles is a promising first step in low-cost synthesis routes based on environmental friendliness. According to studies, iron oxide nanoparticles have a high potential as a factor in the treatment and diagnosis of cancer. These nanoparticles can not only be used as drug carriers in the treatment of cancer but they can also be directed to a specific area of the body through an external magnetic field and have various applications in the fields related to biology. The wide variety of functionalized Fe₃O₄ nanoparticles helps develop targeted functionalization and synthesis methods. Despite some common methods for the synthesis of iron oxide nanoparticles, the methods used for their preparation still need to be improved to achieve better control over their desired physicochemical and biological properties. Therefore, functionalization of IONPs is the critical step to prevent toxic effects in biomedical applications because magnetic saturation, size, shape, surface charge, colloidal stability, drug loading capacity, and drug release behavior are the characteristics that should be considered when selecting iron oxide nanoparticles for their applications in cancer diagnosis and treatment. Also, the integration of natural compounds from plants in the synthesis of IONPs improves their biocompatibility and promises a wide potential in cancer diagnosis and treatment. Regardless of the recent work that has shown excellent results in the synthesis of environmentally friendly iron oxide

nanoparticles, future research on IONPs functionalized with phytochemicals should focus on their toxicity and degradability in vivo.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This research is a review article with no human or animal sample.

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to all those who improved the present article with their constructive suggestions.

This Page Intentionally Left Blank



مقاله مروری

مروری بر پیشرفت‌های اخیر نانوذرات اکسید آهن به‌عنوان یک عامل مغناطیسی در تشخیص و درمان سرطان

مسعود رضائی^{۱*}

۱. گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.



Citation Rezaei M. [A Review of Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles as a Magnetic Agent in Cancer Diagnosis and Treatment (Persian)]. *Internal Medicine Today*. 2022; 28(3):280-299. <https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3813.1>

<https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3813.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۳ اسفند ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۲۸ اردیبهشت ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۱

اهداف در سال‌های اخیر، نانوذرات اکسید آهن به‌دلیل نقش غیرسمی خود در سیستم‌های زیستی، پتانسیل زیادی در کاربردهای زیست‌پزشکی از خود نشان داده‌اند. همچنین، خواص مغناطیسی و نیمه‌هادی نانوذرات اکسید آهن می‌تواند به کاربردهای چند منظوره در پزشکی منجر شود.

مواد و روش‌ها در این مقاله، ۴۹ مقاله مرتبط با نانوذرات اکسید آهن و کاربردهای گسترده آن در حوزه پزشکی و زیست فناوری، در فاصله سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۲ از طریق پایگاه‌های جست‌وجوی مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر، پابمد و اسکوپوس جمع‌آوری شد.

یافته‌ها نانوذرات اکسید آهن نه تنها به‌عنوان عامل ضدباکتری، ضدقارچ و ضدسرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ بلکه می‌توانند با مولکول‌ها مختلف عامل‌دار می‌شوند و برای درمان و تشخیص سرطان کاربرد دارد. به‌دلیل اثرات زیان‌بار برخی از این عامل‌ها امروزه فیتوشیمیایی‌های عصاره گیاهان به‌عنوان جایگزینی برای عامل‌دار کردن این نانوذرات استفاده می‌شود. مزیت اصلی نانوذرات اکسید آهن، توزیع زیستی مناسب در فونده زیستی در مقایسه با سایر سیستم‌های دارورسانی است. خاصیت مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن در هایپرترمی و مواد حاجب در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی توجه بسیاری از محققان را جلب کرده است.

نتیجه‌گیری نانوذرات اکسید آهن می‌توانند در درمان و تشخیص هدفمند در زیست‌پزشکی مؤثر واقع شوند. به‌منظور بهبود درمان‌های ضدسرطان و ضد میکروبی، محققان با رویکردهای مختلفی از این نانوذرات استفاده کرده‌اند. با توجه به کاربردها و نتایج وسیع نانوذرات اکسید آهن در پزشکی، مقاله مروری حاضر با هدف بحث در مورد روش‌های سنتز نانوذرات اکسید آهن، انواع پوشش‌های مورد استفاده برای عامل‌دار کردن آن‌ها و کاربردهای متفاوتی که در درمان و تشخیص سرطان دارند، به نگارش درآمده است.

کلیدواژه‌ها:

نانوذرات اکسید آهن، سنتز، عامل‌دار کردن، سرطان

* نویسنده مسئول:

مسعود رضائی

نشانی: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیک پزشکی.

تلفن: +۹۸ (۵۱) ۳۸۷۸۶۵۴۲

پست الکترونیکی: masood.rezaei69@gmail.com

مقدمه

پایداری و عامل‌دار کردن نانوذرات اکسید آهن

کاربرد نانوذرات اکسید آهن در علوم زیست پزشکی به ۳ عامل مورفولوژی، اندازه و ویژگی سطح آن‌ها بستگی دارد. در حین سنتز، مورفولوژی نانوذرات اکسید آهن می‌تواند تحت تأثیر عوامل متعددی مانند حضور سورفکتانت‌ها، غلظت واکنش‌دهنده‌ها، دمای واکنش یا زمان قرار گیرد [۶]. مورفولوژی همچنین می‌تواند بر زمان گردش خون، جذب سلولی و توزیع زیستی تأثیر بگذارد. برخی از مطالعات بر روی شکل نانوذرات برای تحویل داروی ضدسرطان متمرکز شده‌اند. باین‌حال، اثر مورفولوژی بر روی توزیع زیستی نانوذرات اکسید آهن به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است. اندازه نانوذرات، میانگین زمان گردش آن‌ها در جریان خون را تعیین می‌کند؛ برای مثال، ذرات با قطر کمتر از ۱۰ نانومتر از طریق پاکسازی توسط کلیه‌ها از گردش خون حذف می‌شوند؛ درحالی‌که ذرات با قطر بزرگتر از ۲۰۰ نانومتر در طحال متمرکز می‌شوند یا توسط سلول‌های فاگوسیتی بدن جذب می‌شوند. نانوذرات با اندازه‌های بین ۱۰ تا ۲۰۰ نانومتر برای کاربردهای زیست‌پزشکی ایده‌آل هستند؛ زیرا زمان گردش طولانی‌تری دارند که اثر نفوذپذیری و ماندگاری در بافت‌های تومور را افزایش می‌دهد. به این ترتیب، نانوذرات اکسید آهن با قطر کمتر از ۲ نانومتر برای مصارف پزشکی مناسب نیستند، زیرا ممکن است اثرات سمی ایجاد کنند که می‌تواند به اندام‌های داخل سلولی آسیب برساند [۷، ۶].

نسبت سطح به حجم بالای نانوذرات با پایداری کلئیدی آن‌ها مرتبط است. همچنین، پتانسیل زتا بالا (منفی یا مثبت) نشان‌دهنده پراکندگی خوب و تجمع کم آن‌ها می‌باشد. نانوذرات اکسید آهن بدون پوشش به دلیل سطح ویژه بالا و برهمکنش‌های دوقطبی، مغناطیسی ذاتی قوی که دارند؛ تمایل به تجمع دارند، که باعث می‌شود به راحتی توسط سیستم ریتیکولاندوتلیال از گردش خون حذف شوند [۸]. از سوی دیگر، بار سطحی نانوذرات توزیع آن‌ها را در بدن تعیین می‌کند. بارهای خنثی حداقل با پروتئین‌های پلاسما تعامل دارند و به افزایش زمان گردش در بدن کمک می‌کنند. نانوذرات اکسید آهن آنیونی می‌توانند به‌طور مؤثر با سلول‌ها تعامل کنند و از طریق اندوسیتوز وارد سلول شوند [۹]. در مقابل، غشای سلولی دارای بار منفی اندکی است و جذب سلول از طریق نیروهای الکترواستاتیکی امکان‌پذیر می‌شود [۵]. بنابراین، این امکان را فراهم می‌کند که نانوذرات اکسید آهن دارای سطح مثبت با سرعت بیشتری جذب شوند. از این‌رو، بار و پایداری نانوذرات اکسید آهن در کاربردهای زیست‌پزشکی را می‌توان از طریق پوشش سطح اصلاح کرد. برای مثال، ذرات پوشش داده‌شده با پلیمرهای آبدوست (پلی‌اتیلن گلیکول) می‌توانند از سلول‌های ریتیکولاندوتلیال و ماکروفاژهای در حال گردش فرار کنند و اثر درمانی بهتری را ارائه کنند [۱۰].

نانوتکنولوژی علمی است با پتانسیل فراوان که طی سال‌های اخیر در توسعه مواد مفید در بسیاری از زمینه‌ها از جمله پزشکی، نقش بسیار مهمی ایفا کرده است. طبق توصیه کمیسیون اتحادیه اروپا، ذرات با اندازه‌هایی در محدوده از ۱ تا ۱۰۰ نانومتر (با احتساب پوشش نانوذرات)، به‌عنوان نانوذره محسوب می‌شوند [۱]. شکل و اندازه نانوذرات، پارامترهای مهمی در سنتز و کاربردهای آن‌ها به حساب می‌آیند؛ نانوذرات به دلیل داشتن نسبت سطح به حجم زیاد که در نتیجه اندازه خیلی کوچک آن‌هاست، آن‌ها باعث افزایش واکنش‌پذیری و انتقال یون در محیطی که قرار دارند، می‌شوند. همچنین خواص فیزیکی مانند شکل، ترکیب، بار و حلالیت می‌توانند رفتار آن‌ها را به‌طور ویژه‌ای تغییر دهند [۲].

مطالعات اخیر نانوتکنولوژی در علوم زیست‌پزشکی و دارویی منجر به بهبود چشمگیر سیستم‌های دارورسانی رایج شده است. نانوذرات را می‌توان در ۴ دسته مواد پایه طبقه‌بندی کرد: مواد مبتنی بر کربن (حاوی کربن)، مواد معدنی (شامل نانوذرات فلزی فلزی و اکسیدی)، مواد مبتنی بر مواد آلی (ساخته‌شده از مواد آلی به استثنای کربن) و مواد کامپوزیتی (ترکیب با مواد بزرگتر یا با مواد حجیم) [۳]. نانوذرات معدنی شامل فلزات واسطه و اکسیدهای فلزی (نقره، آهن، تیتانیوم)، فلزات قلیایی خاکی (کلسیم، منیزیم) و غیرفلزات (سلنیوم، سیلیکات‌ها) هستند که در حوزه‌های مختلف استفاده شده است. نانوذرات اکسید آهن، نانوذرات معدنی هستند که از مواد فرومغناطیسی تشکیل شده‌اند. مغناطیس نانوذرات اکسید آهن مزایای قابل‌توجهی مانند هزینه تولید پایین، ایمنی محیطی، پایداری و سازگاری بالا را نشان داده‌اند [۴]. از سوی دیگر، رایج‌ترین کاربردهای زیست‌پزشکی شامل جداسازی مغناطیسی، دارورسانی هدفمند، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی^۱، هایپرترمی توسط سیال حاوی نانوذرات مغناطیسی و غیره می‌باشد. یکی دیگر از موارد استفاده از نانوذرات اکسید آهن که در نانوپزشکی درمانی و تشخیصی مورد توجه بسیار قرار گرفته است، کاربرد هایپرترمی و همچنین توانایی بهبود اثر داروهای شیمی‌درمانی در شرایط درمان ترکیبی می‌باشد [۵].

باتوجه به رشد فزاینده مطالعات در مورد کاربرد نانوذرات اکسید آهن در حوزه درمان و تشخیص و لزوم یکپارچه‌سازی یافته‌ها و کاربردهای این نانوذرات، مقاله مروری پیش‌رو به بررسی ویژگی‌ها و کاربردهای اخیر زیست‌پزشکی، نانوذرات اکسید آهن در تشخیص و درمان سرطان می‌پردازد.

1. Iron Oxide Nanoparticles (IONPs)
2. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

(۱) مولکول‌های کوچک و سورفکتانت‌ها؛ (۲) ماکرومولکول‌ها و پلیمرها و (۳) مولکول‌های زیستی [۱۵].

مولکول‌های کوچک و سورفکتانت‌ها

سورفکتانت‌ها پایداری، پراکندگی و زیست سازگاری نانوذرات اکسید آهن را بهبود می‌بخشند. همچنین می‌توان از آن‌ها به‌عنوان پوشش استفاده کرد و با توجه به ماهیت خود به ۳ زیرگروه: سورفکتانت‌های محلول در روغن، سورفکتانت‌های محلول در آب و آمفیپاتیک تقسیم می‌شوند. سورفکتانت‌های محلول در روغن حاوی گروه‌های آبگریز هستند و در محلول‌های روغنی استفاده می‌شوند که باعث افزایش پایداری و جلوگیری از تجمع نانوذرات می‌شود. در طول سنتز نانوذرات اکسید آهن، سورفکتانت‌هایی مانند اسید اولئیک استفاده می‌شود که می‌تواند پایداری نانوذرات را بهبود بخشد. نانوذرات پوشش داده شده با این نوع مواد، می‌توانند در کاربردهای مختلف به‌عنوان ماده کنترست ام آر آی و به‌عنوان انتقال‌دهنده دارو در سیستم‌های دارورسانی خاص استفاده شوند [۷، ۱۵]. سورفکتانت‌های محلول در آب، نانوذرات آبگریز را به آب دوست تبدیل می‌کنند. سیلان‌ها پرمصرف‌ترین پوشش‌ها در نانوذرات اکسید آهن هستند که باعث افزایش پراکندگی، پایداری و حلالیت در آب می‌شوند [۱۶]. علاوه بر این سیلان‌ها را می‌توان با یون‌های فلزی، پلیمرها، مولکول‌های زیستی یا سایر ترکیبات بیولوژیکی پیوند داد [۱۲].

پلیمرها

پلیمرهایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌وینیل الکل، پلی‌متیل متاکریلات و پلی‌لاکتیک اسید بیشترین پوشش‌های مورد مطالعه هستند. پلیمرها نیروهای دافعه الکترواستاتیکی و اثرات فضایی ایجاد می‌کنند و از تجمع ذرات جلوگیری می‌کنند

3. Polyethylene glycol (PEG)

جدول شماره ۱ مزایا و معایب روش‌های سنتز نانوذرات اکسید آهن را ارائه می‌کند. همان‌طور که قابل مشاهده است، روش سنتز هم‌رسوبی در کاربردهای زیستی بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است.

خاصیت مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن باعث ناپایداری، تجمع و در نهایت تشکیل ذرات بزرگ می‌شود. تجمع نانوذرات موجب افزایش محتوای یون آهن و باعث ایجاد سمیت در سلول می‌شود [۲]. علاوه بر این، نانوذرات اکسید آهن به راحتی توسط اکسیژن محیط اکسید می‌شوند که باعث کاهش قابل توجه خاصیت مغناطیسی آن‌ها می‌شود. بر این اساس، توسعه پوشش‌های زیستی عامل‌دار در نانوذرات اکسید آهن برای بهبود عملکرد آن‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی ضروری است [۱۱، ۱۲]. در نانوسیستم هسته-پوسته، نانوذرات اکسید آهن هسته را نشان می‌دهند و پوسته مربوط به پوشش سطحی برای عامل‌دار کردن نانوذرات است. برای کاربردهای زیست‌پزشکی، نانوسیستم‌های هسته-پوسته می‌توانند به انواع مختلفی از داروها متصل شود و دارورسانی از روش‌های مختلفی مانند جذب، پراکندگی در ماتریس پلیمری، کپسوله شدن در هسته و اتصال کووالانسی به سطح نانوذرات انجام شود [۱۳]. همچنین این نانوسیستم‌ها می‌توانند توسط ترکیبات طبیعی که فعالیت بالقوه برای تشخیص و درمان سرطان را نشان می‌دهند، عامل‌دار شوند. ۲ نوع پوشش کاربردی برای نانوذرات اکسید آهن وجود دارد: پوشش آلی و معدنی (تصویر شماره ۱).

جدول شماره ۲ مزایای پوشش‌های آلی و معدنی در نانوذرات اکسید آهن را به‌طور خلاصه ارائه می‌کند.

پوشش‌های آلی

پوشش‌های آلی باعث افزایش پراکندگی (دیسپرسیته) و زیست سازگاری نانوذرات اکسید آهن می‌شود و برای هدفمند کردن داروی خاص در کاربردهای بیولوژیکی استفاده شده است. پوشش‌های آلی را می‌توان به ۳ گروه طبقه‌بندی کرد:

جدول ۱. مزایا و معایب روش‌های سنتز نانوذرات اکسید آهن

معایب	مزایا	روش سنتز
به دلیل آگلومره شدن نانوذرات، کنترل اندازه آن‌ها دشوار است.	بازده بالای تولید نانوذرات شرایط سنتز آسان نانوذرات سنتز شده با این روش تأییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا را دارند.	هم‌رسوبی
استفاده از محلول‌های آلی سمی باعث محدودیت استفاده از این نوع سنتز در کاربردهای زیستی شده است.	کنترل اندازه و شکل نانوذرات آسان است.	تخریب حرارتی
پایین بودن بازده تولید نانوذرات زمانبر بودن سنتز (ساعت‌ها یا حتی روزها)	اندازه و شکل نانوذرات به آسانی قابل کنترل است.	هیدروترمال و سالوترمال
خالص سازی نانوذرات به دلیل وجود سورفکتانت سخت است. پایین بودن بازده تولید نانوذرات	اندازه و شکل نانوذرات به آسانی قابل کنترل است.	میکروامولسیون
اثرات مضر ناشی از بسترهای گیاهی مورد استفاده در این نوع سنتز هنور به‌طور کامل شناخته نشده است.	اکثر بسترهای گیاهی مورد استفاده غیر سمی هستند.	سبز

جدول ۲. مزایای انواع پوشش‌های مورد استفاده در سنتز نانوذرات اکسید آهن

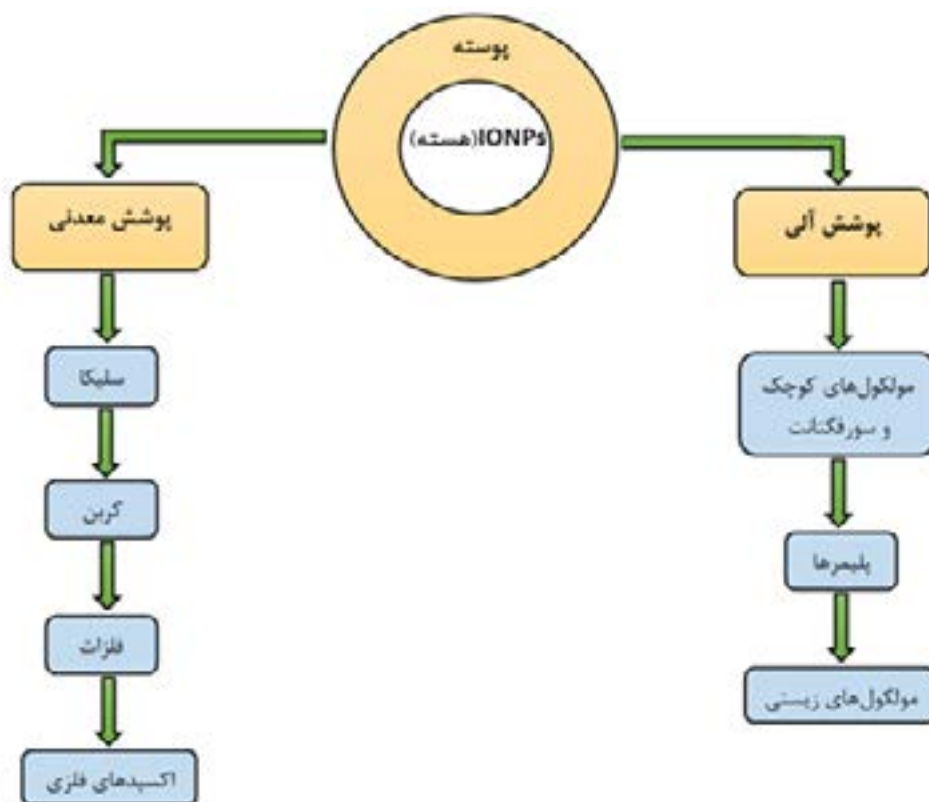
پوشش	مزایا	رفرنس
معدنی	از آلودگی شدن نانوذرات جلوگیری می‌کند. عامل دار کردن نانوذرات با مولکول‌ها را تسهیل می‌کند. زیست‌سازگاری، ابدوست بودن و پایداری نانوذرات را بهبود می‌بخشد.	[۴۷]
آلی	بر اساس نوع مولکول‌های آلی و سورفکتانت مورد استفاده می‌تواند باعث ایجاد نانوذرات محلول در آب، محلول در روغن و یا نانوذرات آمفیپاتیک شوند. پلیمرها و مولکول‌های زیستی زیست‌سازگاری را بهبود می‌بخشند.	[۴۸]

طب داخلی روز

اسپریمین عامل‌دار کردند و آن را برای درمان سرطان سینه با استفاده از تکنیک هایپرترمی به کار بردند. نتایج، توانایی نانوذرات را در هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی و گرم کردن آنها تا محدوده هایپرترمی تأیید کرد؛ درحالی‌که بیش از ۶۳ درصد از سلول‌های سرطانی طی یک دوره درمانی ۲۰ دقیقه‌ای از بین رفتند [۱۷]. همچنین، نگوین از ژلاتین برای پوشش نانوذرات اکسید آهن استفاده کرد، این نانوذرات با روش هم‌رسوبی سنتز شدند و با پاکلیتاکسل عامل‌دار شدند. نتایج نشان داد، پاکلیتاکسل بارگذاری شده در نانوذرات Fe₃O₄@GEL می‌تواند به‌عنوان یک سیستم تحویل دارو پایدار با اثرات درمانی ۲ گانه (هایپرترمی همراه با شیمی‌درمانی) برای درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد [۱۸].

[۱۰]. همچنین پوشش‌هایی با پلیمرهای هوشمند انجام شده است که به محرک خاصی مانند pH، دما، نور و غیره پاسخ می‌دهند. بالین‌حال، وجود پلیمرها می‌تواند در برخی موارد بر خواص مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن تأثیر بگذارد. این ویژگی‌ها می‌تواند با تغییرات در توزیع اندازه ذرات و برهم‌کنش‌های ذرات مرتبط باشند [۱۵]. پلیمرهای طبیعی (دکستران، کیتوزان، ژلاتین و نشاسته) به‌طور گسترده در سنتز نانوذرات برای درمان سرطان استفاده می‌شوند. این ترکیبات در طول فرآیند سنتز به‌عنوان تثبیت‌کننده عمل می‌کنند تا پایداری، زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری نانوذرات را افزایش دهند.

عوض‌زاده و همکاران نانوذرات اکسید آهن را توسط دکستران-



تصویر ۱. پوشش‌های آلی و معدنی نانوذرات اکسید آهن

طب داخلی روز

مولکول‌های زیستی

سیلیکا (سیلیسی)

پوشش‌های سیلیسی موجب پراکندگی، پایداری و محافظت بالایی از نانوذرات اکسید آهن در یک محیط اسیدی می‌شوند [۱۹]. به‌طور کلی، پوشش سیلیکا توسط هیدرولیز قلبایی با تترائورتوسیلیکات^۲ در حضور نانوذرات اکسید آهن ایجاد می‌شود. مورتی و همکاران نانوذرات اکسید آهن را از طریق روش سالوترمال سنتز کردند و ذرات با تترائورتوسیلیکات و آمینو پلی گلیسیدول که برای هایپرترمی مغناطیسی و دارورسانی زیستی استفاده می‌شود، عامل‌دار کردند [۲۲]. روش دیگر گزارش شده برای پوشش سیلیکا شامل سنتز نانوذرات اکسید آهن با روش سالوترمال و عامل‌دار کردن آن‌ها با تترائورتوسیلیکات است که در شرایط آزمایشگاهی به‌عنوان یک عامل اتصال برای ایوپورفون با هدف دارورسانی آزمایش شده است [۲۳].

کربن

پوشش‌های کربنی از اکسید شدن و خوردگی هسته مغناطیسی جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، پوشش کربنی آب‌دوست باعث بهبود پراکندگی و پایداری نانوذرات می‌شود. سونگ و همکاران نانوذرات اکسید آهن را با روش هم‌رسوبی سنتز و با اکسید گرافن، لاکتوفرین و هیدروکلراید دوکسوروبیسین عامل‌دار کردند. نتایج نشان داد که این نانوذرات کارایی بالایی برای تحویل هدفمند داروهای ضدسرطان به تومورهای مغزی

نانوذرات اکسید آهنی که با مولکول‌های زیستی (آنزیم‌ها، آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها و غیره) عامل‌دار شده‌اند بسیار زیست‌سازگار هستند. به‌طور کلی، نانوذرات اکسید آهن مورد استفاده در کاربردهای زیستی با سورفکتانت‌ها یا گروه‌های عاملی مانند کربوکسیل یا هیدروکسیل عامل‌دار می‌شوند [۱۵]. اونیکریشن و همکاران نانوذرات اکسید آهن دارای پوشش گالاکتوکسیل گلوکان متصل به اسیدفولیک را توسط گروه‌های عاملی هیدروکسیل به‌منظور پایداری بیشتر این نانوذرات در محیط تومور سنتز کردند [۱۳]. همچنین، نانوذرات اکسید آهن را می‌توان از طریق سنتز سبز عامل‌دار کرد [۵]. وو و همکاران از گلوکز در روش هم‌رسوبی استفاده کردند و نانوذرات اکسید آهن با اندازه متوسط ۲۰ نانومتر به‌دست آوردند که در هایپرترمی هدفمند برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده شد [۱۹]. ترکیب دیگری که اخیراً برای سنتز سبز و برای پوشش نانوذرات اکسید آهن با اندازه‌های ۱۵ تا ۳۰ نانومتر استفاده شده نانو سلولز از آلوئه‌ورا است که همچنین فعالیت ضدباکتریایی را نشان داده است [۲۰].

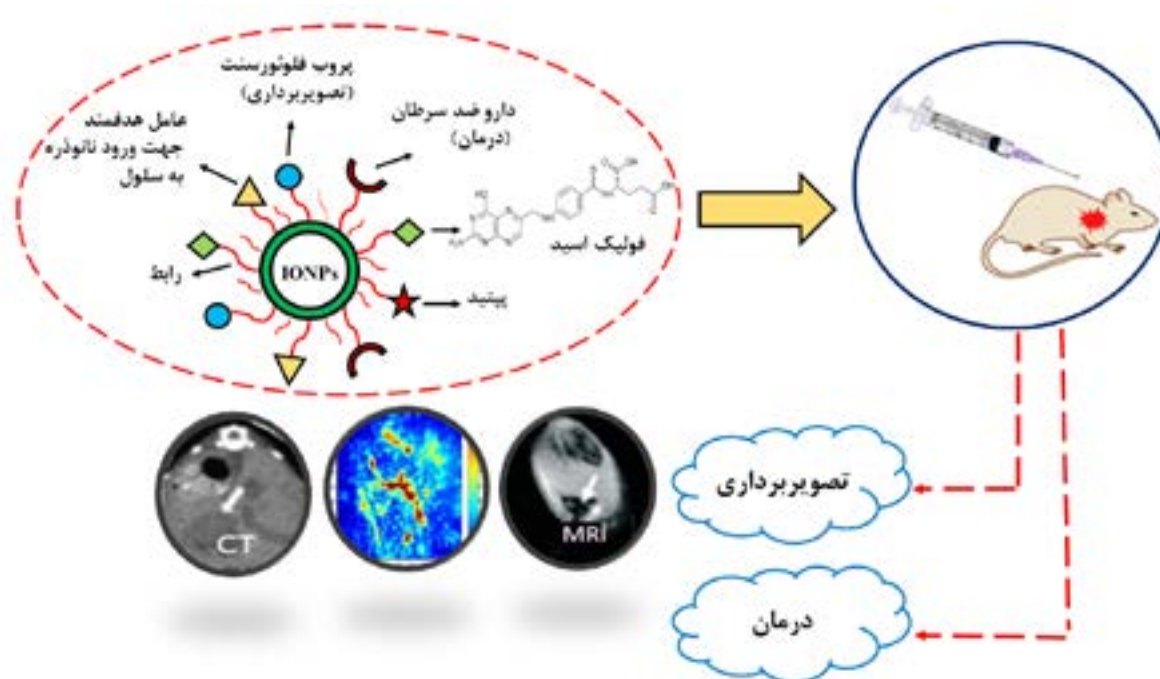
پوشش‌های معدنی

مواد معدنی دارای خواص متعددی مانند چگالی الکترون و جذب نوری (Au و Ag) بالا، فتولومینسانس، فسفرسانس (اکسیدهای فلزی مانند Y_2O_3) و گشتاور مغناطیسی (نانوذرات کبالت یا منگنز) هستند. در کاربردهای زیستی، پوشش‌های معدنی برای اتصال ترکیبات زیستی در سطح نانوذرات اکسید آهن و افزایش خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها استفاده می‌شود [۱۵، ۲۱].

4. Tetraethyl Orthosilicate

جدول ۳. روش‌های سنتز، عامل‌های مختلف و کاربردهای نانوذرات اکسید آهن در مطالعات اخیر

روش سنتز	عامل‌های سطح نانوذرات اکسید آهن	کاربردهای نانوذرات اکسید آهن	رفرنس
هم‌رسوبی	اسید سیتریک	القای آپوپتوز و جلوگیری از رشد سلول‌های سرطان سینه	[۲۸]
میکروامولسیون	کیتوزان و کورکومین	جلوگیری از رشد سلول‌های A549	[۲۹]
هم‌رسوبی	کیتوزان و اسید فیتیک	جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی در کولون	[۳۰]
سبز	پلی فنول از <i>Vitis vinifera</i>	ایجاد سمیت علیه سلول‌های L20B	[۳۲]
هم‌رسوبی	رسوراترول ترانس	جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی	[۳۳]
پلیپول	پلی گلیسرول پرشاخه	ایجاد سمیت علیه سلول‌های HeLa و L929	[۳۵]
سبز	پلی فنول از دارچین و وانیل	درمان هایپرترمی علیه سلول‌های BV-2	[۳۹]
سالوترمال	پلی اتیلن‌ایمین، طلا و اپی گالوکاتچین	هایپرترمی، دارورسانی و MRI	[۴۰]
هم‌رسوبی	طلا، کورکومین، اسید لیپوئیک و گلوکاتایون	به‌عنوان یک عامل کنتراست و ایجاد سمیت علیه سلول‌های U87MG	[۴۳]
هیدروترمال	کیتوزان	ایجاد سمیت علیه سلول‌های HepG2 و MCF-7	[۴۴]
سبز	پلی فنول‌ها و پروتئین‌ها	ایجاد سمیت علیه سلول‌های HepG2	[۴۹]



طب داخلی روز

همکاران نانوذرات اکسید آهن عامل دار شده با سیلیس و CdSe/ZnS را سنتز کردند. این ذرات با موفقیت برای القای آپوپتوز در سلولهای سرطانی پانکراس با استفاده از تابش الکترومغناطیسی فرکانس رادیویی مورد استفاده قرار گرفتند [۲۷].

کاربردهای نانوذرات اکسید آهن

رایجترین کاربردهای زیست پزشکی نانوذرات اکسید آهن شامل: دارورسانی هدفمند و هایپرترمی توسط سیال حاوی نانوذرات مغناطیسی می باشد. **تصویر شماره ۲** کاربردهای تشخیصی و درمانی سرطان نانوذرات اکسید آهن های عامل دار را نشان می دهد. **جدول شماره ۳**، برخی از کاربردهای زیست نانوذرات اکسید آهن را با استفاده از ترکیبات طبیعی گیاهان به طور خلاصه ارائه می کند. در ادامه به بررسی این کاربردها پرداخته می شود.

دارورسانی

نانوذرات اکسید آهن عامل دار شده را می توان با داروهای مختلفی بارگذاری کرد و با تزریق وریدی به انسان و تجمع در منطقه مورد نظر (سلولهای سرطانی یا تومور)، کارایی در درمان سلولهای سرطانی را بدون آسیب رساندن به سلولهای سالم مجاور افزایش داد [۲۸]. در مطالعه گاش و همکاران، نانوذرات اکسید آهن با روش هم رسوبی سنتز شدند و از اسیدسیتریک برای اتصال آن با دیوسژنین موجود در سیب زمینی هوایی^۵ استفاده کردند. این نانوذرات با القای آپوپتوز به میزان بیشتری موجب

تصویر ۲. کاربرد نانوذرات اکسید آهن عامل دار در تشخیص و درمان سرطان

دارند [۲۴]. علاوه بر این کوی و همکاران نانوذرات اکسید آهن را با اکسید گرافن، اسید اولئیک، اسید فولیک و کیتوزان عامل دار کردند، این نانوذرات برای سلولهای A549 غیر سمی بودند و زیست سازگاری عالی را نشان دادند [۲۵].

فلزات

نانوذرات فلزی در کاتالیز، مواد حاجب ام آر آی، پزشکی و تشخیص سرطان استفاده شده است. این مواد را می توان با نانوذرات اکسید آهن که خواص متنوعی از خود نشان می دهند، ترکیب کرد [۱۹]. برخی از پوشش های مورد استفاده عبارتند از: طلا، نقره، مس، پلاتین، پالادیوم و غیره. این ساختارها را می توان با بارها یا گروه های عاملی مختلف در سطح نانوذرات اکسید آهن اصلاح کرد و پایداری و سازگاری نانوذرات را بهبود بخشید [۱۵]. لئون فلیکس و همکاران نشان دادند که نانوذرات اکسید آهن عامل دار شده با پلی (اتیلنیمین) و طلا سمیت سلولی بسیار پایینی دارند. آن ها یک نانو پلتفرم چندمنظوره جالب برای کاربرد دووجهی نور و هایپرترمی مغناطیسی ارائه کردند [۲۶].

اکسیدها و سولفیدهای فلزی

اکسیدهای فلزی (اکسید روی، اکسید قلع، دی اکسید تیتانیوم، دی اکسید زیرکونیوم و تری اکسید تنگستن) باعث بهبود پایداری و افزایش تولید گرما توسط نانوذرات اکسید آهن در درمان هایپرترمی می شوند. علاوه بر این نانوذرات اکسید آهن را می توان با سولفیدهای فلزی (ZnS، Bi₂S₃ و CdS، PbS) پوشش داد و خواص مغناطیسی و فلورسنت آن ها را بهبود بخشید. برای مثال، Xu و

5. Dioscorea bulbifera

کاربرد دیگر اخیراً توسط سندیا و همکاران ارائه شد که در آن نانوذرات اکسید آهن از طریق سنتز سبز با استفاده از عصاره پوشش دانه نخل پالمیرا^۶ سنتز شد. این نانوذرات سازگاری سلولی بالایی (>0/۸۰) با سلول‌های NIH 3T3 در غلظت‌های ۵۰-۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان دادند. این نوع سنتز باعث افزایش زیست‌سازگاری نانوذرات و خواص درمانی آن‌ها شد. به‌علاوه این نانوذرات فعالیت ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی چشمگیری را نشان دادند [۳۴]. فرنی و همکاران توانایی نانوذرات اکسید آهن پوشیده‌شده با پلی‌گلیسرول پرشاخه^۷ (HPG@Fe3O4) و نانوذرات اکسید آهن پوشیده‌شده با پلی‌گلیسرول پرشاخه و دارای گروه عاملی اسید فولیک (FA@HPG@Fe3O4) در را در بارگذاری دارو کورکومین با یکدیگر مقایسه کردند. نتایج نشان داد توانایی بارگیری کورکومین توسط نانوذرات HPG@Fe3O4 و FA@HPG@Fe3O4 به ترتیب ۸۲ و ۸۸ درصد می‌باشد. همچنین توانایی ورود نانوذرات FA@HPG@Fe3O4 به سلول‌های HeLa و فیروبلست‌های L929 موش‌های تیمار شده، بیشتر از نانوذره دیگر بود [۳۵].

درمان هایپرترمی^۸

هایپرترمی مغناطیسی شامل تولید گرما از طریق اعمال میدان مغناطیسی متناوب یا خارجی بر روی نانوذرات مغناطیسی است. اگر یک ماده فرو مغناطیس (مانند آهن) را در معرض میدان مغناطیسی خارجی قرار دهیم، حوزه‌های مغناطیسی ماده با راستای این میدان هم‌جهت می‌شوند. با حذف میدان مغناطیسی، بخشی از این جهت‌گیری بدون تغییر باقی می‌ماند و ماده برای مدت نامعلومی خاصیت مغناطیسی پیدا می‌کند. به این پدیده، هیستریز مغناطیسی گفته می‌شود. هیستریز به قدرت میدان مغناطیسی اعمال شده بستگی دارد. همچنین، اندازه و ماهیت نانوذرات مغناطیسی بر خواص هایپرترمی تأثیر می‌گذارد. در مواد فرومغناطیسی یا فری مغناطیسی از حوزه‌های متعدد، تولید گرما از طریق تلفات میدان مغناطیسی توسط پسماند رخ می‌دهد [۳۶]. بالیوادا و همکاران اثر حرارتی ناشی از نانوذرات اکسید آهن را بررسی و افزایش دما ۱۱ تا ۱۲ درجه سانتی‌گراد را در موش‌های C57/BL6 گزارش کردند. آن‌ها با افزایش غلظت ا نانوذرات اکسید آهن (۵-۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) نشان دادند که تعداد سلول‌های تومور زنده کاهش یافته است [۳۷]. مطالعات دیگر کارایی هایپرترمی مغناطیسی را به‌عنوان یک درمان جایگزین برای سرطان نشان داده‌اند. در کار اولیه یاناس و همکاران، لیپوزوم‌های کاتیونی براساس خاصیت مغناطیسی برای درمان گلیوم‌های مغزی در موش‌های صحرایی F344 استفاده شد. در این مطالعه، حجم تومور بیش از ۱۱ برابر کاهش یافت [۳۸].

جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطان سینه در مقایسه با نانوذرات اکسید آهن بدون پوشش شدند. همچنین، ادغام دیوسژنین در نانوذرات اکسید آهن از تجمع و رشد ذرات جلوگیری کرد و در نتیجه، پایداری نانوذرات را افزایش داد [۲۹].

فام و همکاران، نانوذرات اکسید آهن را توسط روش میکرومولسیون با استفاده از کیتوزان و کورکومین به‌عنوان پوشش سنتز کردند. حداکثر مهار سلول‌های A549 در غلظت ۷۳/۰۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد. علاوه‌براین کورکومین جذب‌شده به نانوذرات اکسید آهن تا ۷۰ درصد از دارو را پس از ۲۸۰۰ دقیقه آزاد کرد که می‌تواند حامل داروی خوبی برای درمان سرطان باشد [۳۰].

براهویی و همکاران، نانوذرات اکسید آهن را با روش هم‌رسوبی سنتز و با کیتوزان و اسید فیتیک (جزء طبیعی دانه‌ها و غلات) عامل‌دار کردند. نتایج حاکی از جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی در روده بزرگ بدون ایجاد آسیب به سلول‌های فیروبلست طبیعی بود. علاوه‌براین، نتایج نشان داد درصد رهاسازی دارو از نانوکامپوزیت طی ۵۶ ساعت در شرایطی که در محیط با PH ۴/۸ قرار گرفت به ۹۳ درصد و هنگامی که طی ۱۲۷ ساعت و در PH ۷/۴ قرار گرفت به ۸۶ درصد رسید. این نتایج در مقایسه با اسید فیتیک خالص، فعالیت ضدسرطانی بهتری را نشان می‌دهد [۳۱]. از سوی دیگر، نصرتی و همکاران توسط روش هم‌رسوبی نانوذرات اکسید آهن و با پوشش آلومین سرم گاوی و کورکومین سنتز کردند که پس از ۷۲ ساعت نشان‌دهنده سازگاری سلولی بالا (≥۹۰٪) نانوذرات با غلظت ۱۵-۹۵ میکرومولار در سلول‌های HFF-2 بود. مقادیر نانوذرات اکسید آهن در ۷۲ ساعت و ۹۶ ساعت به ترتیب ۹۱۵ و ۲۷۵ میکرومولار در مقابل کورکومین آزاد (۷۳۰ و ۳۰۰ میکرومولار) گزارش شد. از این‌رو، نانوذرات اکسید آهن پوشش داده‌شده با آلومین سرم گاوی و کورکومین سمیت سلولی کمتری را در برابر سلول‌های MCF7 نشان داد [۳۲].

در مطالعه دیگری نانوذرات اکسید آهن توسط ترکیبات پلی‌فنلی از Vitis vinifera عامل‌دار شدند و اثرات سمیت سلولی بالایی علیه سلول‌های L20B در غلظت‌های ۱۰ و ۵ میلی‌گرم در لیتر ایجاد کردند که به ترتیب باعث مهار ۷۰/۸ و ۵۷/۵ درصدی رشد سلول‌ها شد. این نانوذرات دارای فعالیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بودند [۳۳]. در مطالعه دیگری از نانوذرات اکسید آهن دارای اسید فولیک کانژوگه شده با دوکسوروبیسین برای درمان نوعی از سلول‌های سرطانی لنفوم استفاده شد. نتایج نشان داد کاهش اندازه تومور در موش‌هایی که نانوذرات حامل ۵ میکروگرم از داروی دوکسوروبیسین بودند بیشتر از موش‌هایی بود که دوکسوروبیسین دریافت نکرده بودند (P<0/۰۵) [۱۳].

6. B. flabellifer

7. hyperbranched polyglycerol (HPG)

8. Hyperthermia

فیتوشیمیایی از گیاهان در سنتز نانوذرات اکسید آهن می‌تواند میزان حلالیت و پایداری نانوذرات را بهبود بخشد. همچنین، سمیت ناشی از نانوذرات عامل‌دار در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم بیشتر است. سمیت سلولی نانوذرات دلیل اصلی محدودیت کاربرد زیستی آن‌ها محسوب می‌شود [۴۱]. در مطالعه‌ای بررسی سمیت زیستی نانوذرات اکسید آهن در موش‌های توموری انجام شد و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین اندام‌هایی مانند قلب، کبد، طحال، ریه‌ها، کلیه‌ها و تومور نشان داد که در تمامی گروه‌های آزمایش، سمیت معناداری در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت [۴۱].

در مطالعه دیگری استفاده از نانوذرات اکسید آهن عامل‌دار شده با کورکومین در مقایسه با نانوذرات اکسید آهن، فاقد کورکومین، فعالیت همولیتیک کمتری نشان داد که می‌تواند ناشی از بار منفی روس سطح آن‌ها باشد [۴۵]. روان و همکاران دو نوع نانوذرات اکسید آهن با عامل‌های مختلف (روی سطح آن‌ها) برای وارد شدن نانوذرات به میتوکندری و لیزوزوم سنتز کردند. نتایج سنجش MTT نشان داد نانوذرات اکسید آهن دارای عامل ورود به میتوکندری با دپلاریزه کردن غشای میتوکندری باعث ایجاد سمیت در سلول‌های MCF-7 می‌شوند. آن‌ها بیان کردند که میتوکندری یکی از اندام‌هایی از سلول است که در صورت ورود نانوذرات اکسید آهن به سلول می‌تواند دچار آسیب شود [۴۶].

نتیجه‌گیری

سنتز و عامل‌دار کردن نانوذرات Fe_3O_4 اولین گام امیدوارکننده در مسیرهای سنتز کم‌هزینه مبتنی بر سازگاری با محیط‌زیست است. براساس مطالعات نانوذرات اکسید آهن دارای پتانسیل بالایی به‌عنوان عاملی در درمان و تشخیص سرطان هستند. این نانوذرات نه تنها می‌توانند به‌عنوان حامل‌های دارو در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرند، بلکه می‌توانند از طریق یک میدان مغناطیسی خارجی به ناحیه خاصی از بدن هدایت شوند و کاربردهای متنوعی را در زمینه‌های مرتبط با زیست‌پزشکی نشان دهند. تنوع زیاد نانوذرات Fe_3O_4 عامل‌دار شده به توسعه روش‌های سنتز و عامل‌دار کردن هدفمند کمک می‌کند. علی‌رغم برخی روش‌های رایج در مورد سنتز نانوذرات اکسید آهن، روش‌های مورد استفاده برای آماده‌سازی آن‌ها هنوز نیاز به بهبود دارند تا کنترل بهتری بر خواص فیزیکوشیمیایی و زیستی مطلوب آن‌ها حاصل شود. بنابراین، عامل‌دار کردن نانوذرات اکسید آهن، مهم‌ترین مرحله برای جلوگیری از اثرات سمی در کاربردهای زیست‌پزشکی است، زیرا اشباع مغناطیسی، اندازه، شکل، بار سطحی، پایداری کلئیدی، ظرفیت بارگذاری دارو و رفتار رهاسازی دارو ویژگی‌هایی هستند که باید به هنگام انتخاب نانوذرات اکسید آهن برای کاربردهای آن‌ها در تشخیص و درمان سرطان در نظر گرفته شوند. همچنین ادغام ترکیبات طبیعی از گیاهان در سنتز نانوذرات اکسید آهن زیست‌سازگاری

دارورسانی را می‌توان با تکنیک هایپرترمی ترکیب کرد که بهترین راه برای کاهش دما است. فرمولاسیون‌های دارویی حساس به دما به‌طور گسترده در آنکولوژی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. هایپرترمی را می‌توان با رهش (آزادسازی) مواد مؤثره گیاهی ترکیب کرد. هونگ و همکاران از نانوذرات اکسید آهن با پوشش فولات و کورکومین استفاده کردند. این نانوذرات علاوه بر اینکه توزیع زیستی خوبی را در موش‌های حامل تومور جامد سارکوم ۱۸۰- از خود نشان دادند؛ در غلظت ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، توانستند در ۱۰ دقیقه به دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد برای درمان هایپرترمی برسند. نتایج این مطالعه حاکی از نویدبخش بودن نانوذرات سنتز شده برای کاربرد هایپرترمی در درمان سرطان بود [۳۹]. در مطالعه دیگر نانوذرات اکسید آهن با استفاده از روش سبز و پلی‌فنل‌های استخراج شده از دارچین و وانیل سنتز و پوشش‌دهی شدند. این نانوذرات در شرایط برون‌تنی^۱ به‌منظور اعمال تکنیک هایپرترمی مورد استفاده قرار گرفتند و باعث کاهش ۸۸ درصدی سلول‌های BV-2 پس از ۳۰ دقیقه شدند [۴۰]. از سوی دیگر، اپی گالوکاتچین گالات یک فیتوشیمیایی است که دارای اثر ضدسرطانی قوی است و در روش سالترمال برای سنتز نانوذرات اکسید آهن استفاده شده است. این نانوذرات برای درمان هایپرترمی، تحویل دارو و انجام ام‌آر‌آی دقیق در موش‌های حامل تومور مؤثر بوده‌اند. علاوه بر این نتایج نشان داد اندام‌های اصلی مانند قلب، کبد، طحال، ریه و کلیه در همه گروه‌های آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل سمیت معناداری نداشتند [۴۱].

سمیت نانوذرات اکسید آهن

یون‌های آهن نقش‌های مختلفی در فرآیند زیستی مانند سنتز DNA، انتقال اکسیژن، تنفس میتوکندری و عملکردهای متابولیکی در سطح سیستم عصبی مرکزی دارند. در مقابل، سمیت نانوذرات اکسید آهن شامل تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۱ است که بر ماکرومولکول‌ها و اندامک‌های سلولی تأثیر می‌گذارد. این فرآیند به‌صورت زیر رخ می‌دهد: یون‌های Fe^{2+} با H_2O_2 واکنش می‌دهند و تولید ROS می‌کنند. سپس، غلظت بالای ROS باعث ایجاد آبخاری از رویدادها و آزاد شدن یون‌های آهن بیشتر و اثرات مضر بر غشای لیزوزومی، پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب پروتئین‌ها، شکستن زنجیره‌های DNA و تخریب بازها می‌شود [۴۲]. همچنین غلظت بالای یون‌های آهن باعث افزایش آپوپتوز از طریق میتوکندری می‌شوند. از سوی دیگر، تجمع آهن به دلیل آلوده شدن پروتئینی مانند $A\beta$ و α -سینوکلئین، می‌تواند احتمال ابتلا به بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی را افزایش دهد [۴۲، ۴۳]. باین‌حال، سمیت نانوذرات اکسید آهن، به اندازه، غلظت، بار سطحی و گروه‌های عاملی موجود در پوشش آن‌ها بستگی دارد [۲]. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، ترکیب مواد

9. In vitro

10. Reactive Oxygen Species (ROS)

آن‌ها را بهبود می‌بخشد و نویدبخش پتانسیل گسترده‌ای در تشخیص و درمان سرطان می‌باشد. صرف‌نظر از کارهای اخیر که نتایج عالی را در سنتز نانوذرات اکسید آهن دوستدار محیط زیست نشان داده است، تحقیقات آتی نانوذرات اکسید آهن، عامل‌دار شده با فیتوشیمیایی‌ها باید بر سمیت و تجزیه‌پذیری آن‌ها در شرایط درون‌تنی¹¹ متمرکز شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این تحقیق یک مقاله مروری و بدون نمونه انسانی یا حیوانی است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که با پیشنهادات سازنده خود باعث بهبود مقاله حاضر شده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

11. In vivo

References

- [1] Rezaei M, Khoshgard K, Hosseinzadeh L, Haghparast A, Eivazi M-T. Application of dextran-coated iron oxide nanoparticles in enhancing the radiosensitivity of cancerous cells in radiotherapy with high-energy electron beams. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019; 15(6):1352-8. [DOI:10.4103/jcrt.JCRT_19_17] [PMID]
- [2] Rezaei M, Mafakheri H, Khoshgard K, Montazerabadi A, Mohammadbeigi A, Oubari F. The cytotoxicity of dextran-coated iron oxide nanoparticles on Hela and MCF-7 cancerous cell lines. *Iranian Journal of Toxicology*. 2017; 11(5):31-6. [DOI:10.29252/arakmu.11.5.31]
- [3] Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2018; 9(1):1050-74. [DOI:10.3762/bjnano.9.98] [PMID] [PMCID]
- [4] Ali A, Hira Zafar MZ, ul Haq I, Phull AR, Ali JS, Hussain A. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnology, Science and Applications*. 2016; 9:49-67. [DOI:10.2147/NSA.S99986] [PMID] [PMCID]
- [5] Yew YP, Shameli K, Miyake M, Khairudin NBBA, Mohamad SEB, Naiki T, et al. Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe₃O₄ nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system: A review. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020; 13(1):2287-308. [DOI:10.1016/j.arabj.2018.04.013]
- [6] Xie W, Guo Z, Gao F, Gao Q, Wang D, Liaw B-S, et al. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics. *Theranostics*. 2018; 8(12):3284-307. [DOI:10.7150/thno.25220] [PMID] [PMCID]
- [7] Gupta AK, Wells S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: Preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2004; 3(1):66-73. [DOI:10.1109/TNB.2003.820277] [PMID]
- [8] Hu Y, Mignani S, Majoral J-P, Shen M, Shi X. Construction of iron oxide nanoparticle-based hybrid platforms for tumor imaging and therapy. *Chemical Society Reviews*. 2018; 47(5):1874-900. [DOI:10.1039/C7CS00657H] [PMID]
- [9] Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chemical Reviews*. 2012; 112(11):5818-78. [DOI:10.1021/cr300068p] [PMID]
- [10] Veisoh O, Gunn JW, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010; 62(3):284-304. [DOI:10.1016/j.addr.2009.11.002] [PMID] [PMCID]
- [11] Shen L, Li B, Qiao Y. Fe₃O₄ nanoparticles in targeted drug/gene delivery systems. *Materials*. 2018; 11(2):324. [DOI:10.3390/ma11020324] [PMID] [PMCID]
- [12] Wang Y, Cao X, Liu G, Hong R, Chen Y, Chen X, et al. Synthesis of Fe₃O₄ magnetic fluid used for magnetic resonance imaging and hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2011; 323(23):2953-9. [DOI:10.1016/j.jmmm.2011.05.060]
- [13] Unnikrishnan B, Sen A, Preethi G, Joseph MM, Maya S, Shiji R, et al. Folic acid-appended galactoxylglucan-capped iron oxide nanoparticles as a biocompatible nanotheranostic agent for tumor-targeted delivery of doxorubicin. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 168:130-42. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.11.205] [PMID]
- [14] Arias LS, Pessan JP, Vieira APM, Lima TMTd, Delbem ACB, Monteiro DR. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. *Antibiotics*. 2018; 7(2):46. [DOI:10.3390/antibiotics7020046] [PMID] [PMCID]
- [15] Ghazanfari MR, Kashefi M, Shams SF, Jaafari MR. Perspective of Fe₃O₄ nanoparticles role in biomedical applications. *Biochemistry Research International*. 2016; 2016:7840161. [DOI:10.1155/2016/7840161] [PMID] [PMCID]
- [16] De Palma R, Peeters S, Van Bael MJ, Van den Rul H, Bonroy K, Laureyn W, et al. Silane ligand exchange to make hydrophobic superparamagnetic nanoparticles water-dispersible. *Chemistry of Materials*. 2007; 19(7):1821-31. [DOI:10.1021/cm0628000]
- [17] Avazzadeh R, Vasheghani-Farahani E, Soleimani M, Amanpour S, Sadeghi M. Synthesis and application of magnetite dextran-spermine nanoparticles in breast cancer hyperthermia. *Progress in Biomaterials*. 2017; 6(3):75-84. [DOI:10.1007/s40204-017-0068-8] [PMID] [PMCID]
- [18] Nguyen DH. Biodegradable gelatin decorated Fe₃O₄ nanoparticles for paclitaxel delivery. *Journal of Science and Technology*. 2017; 55(1B):7-12. [DOI:10.15625/2525-2518/55/1B/12085]
- [19] Wu CY, Lin CH, Chen YC. Using glucose-bound Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as photothermal agents for targeted hyperthermia of cancer cells. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2015; 6(1):1000264. [Link]
- [20] Moniri M, Moghaddam AB, Azizi S, Rahim RA, Zuhaini SW, Navaderi M, et al. In vitro molecular study of wound healing using biosynthesized bacteria nanocellulose/silver nanocomposite assisted by bioinformatics databases. *International Journal of Nanomedicine*. 2018; 13:5097. [DOI:10.2147/IJN.S164573] [PMCID]
- [21] Kudr J, Haddad Y, Richtera L, Heger Z, Cernak M, Adam V, et al. Magnetic nanoparticles: From design and synthesis to real world applications. *Nanomaterials*. 2017; 7(9):243. [DOI:10.3390/nano7090243] [PMID] [PMCID]
- [22] Moorthy MS, Oh Y, Bharathiraja S, Manivasagan P, Rajarathinam T, Jang B, et al. Synthesis of amine-polyglycidol functionalised Fe₃O₄@SiO₂ nanocomposites for magnetic hyperthermia, pH-responsive drug delivery, and bioimaging applications. *RSC Advances*. 2016; 6(111):110444-53. [DOI:10.1039/C6RA23470D]
- [23] Uribe Madrid SI, Pal U, Kang YS, Kim J, Kwon H, Kim J. Fabrication of Fe₃O₄@mSiO₂ core-shell composite nanoparticles for drug delivery applications. *Nanoscale Research Letters*. 2015; 10:217. [DOI:10.1186/s11671-015-0920-5] [PMID] [PMCID]
- [24] Song M-M, Xu H-L, Liang J-X, Xiang H-H, Liu R, Shen Y-X. Lactoferrin modified graphene oxide iron oxide nanocomposite for glioma-targeted drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*. 2017; 77:904-11. [DOI:10.1016/j.msec.2017.03.309] [PMID]
- [25] Cui X, Dong L, Zhong S, Shi C, Sun Y, Chen P. Sonochemical fabrication of folic acid functionalized multistimuli-responsive magnetic graphene oxide-based nanocapsules for targeted drug delivery. *Chemical Engineering Journal*. 2017; 326:839-48. [DOI:10.1016/j.cej.2017.06.045]
- [26] León Félix L, Sanz B, Sebastián V, Torres T, Sousa MH, Coaquira J, et al. Gold-decorated magnetic nanoparticles design for hyperthermia applications and as a potential platform for their surface-functionalization. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):4185. [DOI:10.1038/s41598-019-40769-2] [PMID] [PMCID]

- [27] Xu Y, Karmakar A, Wang D, Mahmood MW, Watanabe F, Zhang Y, et al. Multifunctional Fe₃O₄ cored magnetic-quantum dot fluorescent nanocomposites for RF nanohyperthermia of cancer cells. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2010; 114(11):5020-6. [DOI:10.1021/jp9103036]
- [28] Lungu II, Grumezescu AM, Volceanov A, Andronesco E. Nanobiomaterials used in cancer therapy: An up-to-date overview. *Molecules*. 2019; 24(19):3547. [DOI:10.3390/molecules24193547] [PMID] [PMCID]
- [29] Ghosh S, More P, Derle A, Kitture R, Kale T, Gorain M, et al. Diosgenin functionalized iron oxide nanoparticles as novel nanomaterial against breast cancer. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2015; 15(12):9464-72. [DOI:10.1166/jnn.2015.11704] [PMID]
- [30] Pham XN, Nguyen TP, Pham TN, Tran TTN, Tran TVT. Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles and their application in curcumin drug delivery. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2016; 7(4):045010. [DOI:10.1088/2043-6262/7/4/045010]
- [31] Barahuie F, Dorniani D, Saifullah B, Gothai S, Hussein MZ, Pandurangan AK, et al. Sustained release of anticancer agent phytic acid from its chitosan-coated magnetic nanoparticles for drug-delivery system. *International Journal of Nanomedicine*. 2017; 12:2361-72. [DOI:10.2147/IJN.S126245] [PMID] [PMCID]
- [32] Nosrati H, Sefidi N, Sharafi A, Danafar H, Manjili HK. Bovine Serum Albumin (BSA) coated iron oxide magnetic nanoparticles as biocompatible carriers for curcumin-anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*. 2018; 76:501-9. [DOI:10.1016/j.bioorg.2017.12.033] [PMID]
- [33] Essa RH, Mahmood M, Ahmed SH. Evaluation, antioxidant, antimicrobial and anticancer activity of iron nanoparticles prepared by using water extract of *Vitis vinifera* L. leaves. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*. 2017; 8(3):67-73. [Link]
- [34] Sandhya J, Kalaiselvam S. Biogenic synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles using inedible borassus flabellifer seed coat: characterization, antimicrobial, antioxidant activity and in vitro cytotoxicity analysis. *Materials Research Express*. 2020; 7:015045. [DOI:10.1088/2053-1591/ab6642]
- [35] Ramezani Farani M, Azarian M, Heydari Sheikh Hossein H, Abdolvahabi Z, Mohammadi Abgarmi Z, Moradi A, et al. Folic acid-adorned curcumin-loaded iron oxide nanoparticles for cervical cancer. *ACS Applied Bio Materials*. 2022; 5(3):1305-18. [DOI:10.1021/acsbm.1c01311] [PMID] [PMCID]
- [36] Hergt R, Dutz S, Röder M. Effects of size distribution on hysteresis losses of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2008; 20(38):385214. [DOI:10.1088/0953-8984/20/38/385214] [PMID]
- [37] Balivada S, Rachakatla RS, Wang H, Samarakoon TN, Dani RK, Pyle M, et al. A/C magnetic hyperthermia of melanoma mediated by iron (0)/iron oxide core/shell magnetic nanoparticles: A mouse study. *BMC Cancer*. 2010; 10:119. [DOI:10.1186/1471-2407-10-119] [PMID] [PMCID]
- [38] Yanase M, Shinkai M, Honda H, Wakabayashi T, Yoshida J, Kobayashi T. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: An in vivo study. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1998; 89(4):463-9. [DOI:10.1111/j.1349-7006.1998.tb00586.x] [PMID] [PMCID]
- [39] Nam NH, Doan DH, Nhung HTM, Quang BT, Nam PH, Thong PQ, et al. Folate attached, curcumin loaded Fe₃O₄ nanoparticles: A novel multifunctional drug delivery system for cancer treatment. *Materials Chemistry and Physics*. 2016; 172:98-104. [DOI:10.1016/j.matchemphys.2015.12.065]
- [40] Ramirez-Nuñez A, Jimenez-Garcia L, Goya G, Sanz B, Santoyo-Salazar J. In vitro magnetic hyperthermia using polyphenol-coated Fe₃O₄@γ-Fe₂O₃ nanoparticles from *Cinnamomum verum* and *Vanilla planifolia*: The concert of green synthesis and therapeutic possibilities. *Nanotechnology*. 2018; 29(7):074001. [DOI:10.1088/1361-6528/aaa2c1] [PMID]
- [41] Yin Y, Cui L, Yan F, Zhang Z, Li W, Wang L. Epigallocatechin gallate based magnetic gold nanoshells nanoplatfrom for cancer theranostic applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017; 5(3):454-63. [DOI:10.1039/C6TB02408D] [PMID]
- [42] Yarjanli Z, Ghaedi K, Esmaeili A, Rahgozar S, Zarrabi A. Iron oxide nanoparticles may damage to the neural tissue through iron accumulation, oxidative stress, and protein aggregation. *BMC Neuroscience*. 2017; 18(1):51. [DOI:10.1186/s12868-017-0369-9] [PMID] [PMCID]
- [43] Niu X, Chen J, Gao J. Nanocarriers as a powerful vehicle to overcome blood-brain barrier in treating neurodegenerative diseases: Focus on recent advances. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 14(5):480-96. [DOI:10.1016/j.ajps.2018.09.005] [PMID] [PMCID]
- [44] Alangari A, Alqahtani MS, Mateen A, Kalam MA, Alshemery A, Ali R, et al. Iron oxide nanoparticles: Preparation, characterization, and assessment of antimicrobial and anticancer activity. *Adsorption Science & Technology*. 2022; 2022:1562051. [DOI:10.1155/2022/1562051]
- [45] Ghorbani M, Bigdeli B, Jalili-Baleh L, Baharifar H, Akrami M, Dehghani S, et al. Curcumin-lipoic acid conjugate as a promising anticancer agent on the surface of goldiron oxide nanocomposites: A pH-sensitive targeted drug delivery system for brain cancer theranostics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 114:175-88. [DOI:10.1016/j.ejps.2017.12.008] [PMID]
- [46] Ruan L, Li H, Zhang J, Zhou M, Huang H, Dong J, et al. Chemical transformation and cytotoxicity of iron oxide nanoparticles (IONPs) accumulated in mitochondria. *Talanta*. 2022; 251:123770. [DOI:10.1016/j.talanta.2022.123770] [PMID]
- [47] Luo S, Liu Y, Rao H, Wang Y, Wang X. Fluorescence and magnetic nanocomposite Fe₃O₄@SiO₂@Au MNPs as peroxidase mimetics for glucose detection. *Analytical Biochemistry*. 2017; 538:26-33. [DOI:10.1016/j.ab.2017.09.006] [PMID]
- [48] Jiao L, He X, Wang L, Zhang L, Ma Y. Preparation of Fe₃O₄ and their modification. *Guangdong Chemical Industry*. 2016; 43:127-8. [Link]
- [49] Sathishkumar G, Logeshwaran V, Sarathbabu S, Jha PK, Jeyaraj M, Rajkuberan C, et al. Green synthesis of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles using *Couroupita guianensis* Aubl. fruit extract for their antibacterial and cytotoxicity activities. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018; 46(3):589-98. [DOI:10.1080/21691401.2017.1332635] [PMID]