



ترانوستیک (Theranostics) علم کاربرد نانوسیستم ها در درمان هدفمند و تصویربرداری همزمان در بیماری‌ها

پدرام تراپیان¹، وحید عرفانی مقدم^{2*}

1. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
2. استادیار بیوتکنولوژی پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

برای ده سال محققان تلاش کرده اند روش هایی با مکانیزم های غیر تخریبی (noninvasive) برای بررسی وضعیت بیماری درون بدن بیمار ابداع نمایند. ظهور نانوتکنولوژی این امکان را فراهم نمود. مقیاس نانو توانایی کشف اولیه بیماری را در مراحل سلولی و قبل از این که بافت بیمار یا تومور به وجود آید، فراهم آورده است که می تواند کمک بزرگی برای درمان بیماری ها باشد. در چند سال اخیر، ترانوستیک (Theranostics) به عنوان یکی از جدیدترین نگرش ها در نانو مطرح شده است که عمل شناسایی و درمان و ردیابی پس از درمان همزمان صورت می پذیرد. بنابراین ترانوستیک را می توان نوعی راهبرد درمانی مناسبی برای پزشکی شخصی، فارماکوژنومیکس و تصویربرداری مولکولی دانست تا بدین وسیله بتوان راهی در جهت توسعه درمان های نوین پدید آورد و با بهره از درک مولکولی بهتر، در انتخاب داروهای مؤثرتری عمل کرد. در نهایت، محققان بر این باورند که ترانوستیک می تواند در پاسخ به درمان ها نظارت داشته و ایمنی و درجه تأثیر دارو را افزایش دهد و از درمان های نابجای بیماران جلوگیری کند و در نهایت منجر به کاهش بخش زیادی از هزینه های درمان در تمام نظام سلامت گردد. در این مطالعه، به طور اجمالی بخش های ساختاری و برخی قابلیت های کاربردی نانوحامل های ترانوستیک بررسی می شود.

کلمات کلیدی: ترانوستیک، درمانی، تشخیصی، سیستم های نانو دارورسانی، چندعملکردی

نویسنده مسئول: وحید عرفانی مقدم

آدرس: ایران، گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

ایمیل: vahid.erfani@goums.ac.ir



مقدمه

در سال 2004 میلادی سازمان غذا و دارو ایالات متحده (U.S. Food and Drug Administration) گزارش مهمی با نام "نوآوری-رکود: رقابت و فرصت بر سر یافتن مسیری مهم به سوی فرآورده‌های نوین پزشکی" را منتشر نمود که در آن توجه و تأکید زیاد FDA مبنی بر لزوم استفاده از فن آوری های جدید برای تولید محصولات دارویی در آینده دیده می‌شود. به خصوص این که FDA گزارشی را نیز در خصوص کاهش تولید فرآورده‌های پزشکی مدرن فراهم کرده که از محققان خواسته تا به سمت تولید و استفاده از ابزارآلات نوین پزشکی گام بردارند. در این راستا، می توان ترانوستیک Theranostics را یکی از قوی ترین ابزارهای مدرن برای استفاده های پزشکی دانست. John Funkhouser مدیر ارشد اجرایی شرکت دارویی PharmaNetics از عبارت ترانوستیک برای اولین بار در سال 1998 میلادی استفاده کرد که از دو کلمه therapeutic به معنای درمان و diagnostic به معنای تشخیص گرفته شده است. در تعریف ترانوستیک می توان گفت علمی که از سیستم های درمانی نانو ذرات استفاده می کند طوری که همزمان عمل تشخیص، درمان و تصویربرداری همراه هم دیگر انجام پذیرد (1). در سال های اخیر، ترانوستیک که ترکیبی از درمان و تشخیص است، به یکی از روش های مهم در تحقیقات سرطان تبدیل شده است و این موضوع بر اساس این فرض بنا شده که می توان با تشخیص به موقع در روند سرطان اختلال ایجاد کرده و درمان پس از آن را آسان تر کرد و رشد سرطان را متوقف کرده و آن را محدود نمود. از این رو، به نظر می رسد دانش برآمده از ترانوستیک کمک خواهد کرد تا شرکت های دارویی و تشخیصی بتوانند خود را با مقررات جدید FDA مطابقت دهند.

گاهی سرطان به عنوان ناحیه ای بیمار شناخته شده که بایستی برطرف شود. به علت این که رشد فزاینده بافت های سرطانی موجب ایجاد سیستم عروقی گسترده تر به همراه منافذ بزرگ تر و نفوذپذیرتر در اطراف خود می شوند، ما شاهد پدیده ای خاص در بافت های توموری سرطان هستیم که با نام "افزایش نفوذپذیری و احتباس" (EPR= enhanced permeability and retention معروف شده است. این پدیده EPR ویژگی است که در آن ماکرومولکول ها از جمله نانوذرات کوچک تر از چندصد نانومتر در حالی که نمی توانند از دیواره رگ های بافت های سالم به بافت ها نفوذ کنند ولی در نواحی ملتهب توموری به علت منافذ بزرگ تر رگ ها به طور آماری با احتمال بیشتری توانایی نفوذ و توانایی تجمع به بافت ملتهب را دارند. محققان توانسته اند تا از اثر EPR جهت ارسال داروهای هدفمند به بافت های ملتهب بهره ببرند. به این ترتیب بخش بزرگی از تحقیقات متمرکز بر درمان سرطان، بر طراحی نانو حامل ها (به عنوان مثال ذرات پلیمری) متمرکز شده است طوری که به صورت اختصاصی آنها را به سوی بافت های سرطانی ارسال کنند.

در اوایل دوران ترانوستیک که به قبل از سال 2005 میلادی باز می گردد، با اتصال عوامل ایجاد کننده کنتراست عملکرد تصویربرداری به حامل ها که با عناصر درمانی نیز بارگیری شده بودند، اضافه شد تا در تصویربرداری به توموگرافی کامپیوتری (computed tomography= CT)، توموگرافی انتشار پوزیترون (positron emission tomography= PET) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (magnetic resonance imaging= MRI) استفاده گردد (1). پس از آن تا سال 2005، با توجه به کاربرد نانومواد در ساخت سیستم های ترانوستیک، شاهد پیشرفت آرامی بوده ایم (2).

برطرف نمایند. در ادامه قصد داریم تا به برخی از ویژگی‌های این نانو حامل‌ها با جزئیات بیشتر اشاره کنیم.

بخش مهمی از ترانوستیک، سیستم دارورسانی این نانوذرات (Nanoparticulate drug delivery systems; NDDSs) است. در نسل اول این سیستم‌ها به این نکته توجه می‌شد که پایداری دارو در موجود زنده و زمان گردش آن در خون افزایش یابد یا این که نیاز به هدف‌گیری یک بافت خاص یا یک موقعیت خاص آسیب‌شناختی وجود داشت. اما در حال حاضر تحقیقات به سمت توسعه سیستم‌هایی قدم برداشته تا بتواند دو یا چند بخش (Multimodal) با دو یا چند عملکرد (Multifunctional) را به صورت همزمان انجام دهد (1). این بخش‌ها و یا عملکردها معمولاً شامل سیستم دارورسانی، مواد ایجاد کننده کنتراست تصویربرداری و بخش‌های هدف‌گیرنده می‌باشند طوری که این مجموعه با هم دیگر به عنوان یک مجموعه کامل (all-in-one) و هماهنگ هدف درمانی خاصی را محقق می‌سازند (3).

طول عمر گردش و هدف‌گیری دارو

یکی از اهداف مهم ترانوستیک، افزایش مدت چرخش این نانوحامل‌ها در خون و هدف‌گیری مناسب آنهاست. این‌گونه نانوحامل‌ها جهت هدف‌گیری تومورها مناسب هستند؛ چرا که تومورها واجد خاصیت نفوذپذیری افزایش یافته و همچنین وجود جریان ضعیف لنفاوی می‌باشند. این ویژگی موجب خواهد شد تا این نانوحامل‌ها از طریق اثر EPR در محل تومورها تجمع پیدا کنند که این مسیر اساس "هدف‌گیری غیرفعال" (Passive targeting) را تشکیل می‌دهد. علی‌رغم مزیت‌های بسیار زیاد این روش، با چالش‌هایی نیز روبرو هستیم. به عنوان مثال تومورها، به خصوص در اندازه‌های بزرگ و از نوع توپر (Solid)، فاقد رگ زایی بوده و سازوکار اثر EPR در آن صدق نمی‌کند. به

نانوذرات ترانوستیک به طور مشخص بایستی واجد هر سه جزء زیر باشند:

1. جزء تشخیصی جهت تصویربرداری غیرتهاجمی

عوامل تصویربرداری عموماً ترکیبات فلزی یا مغناطیسی هستند که در MRI به کار می‌روند. همچنین از ترکیبات فلورسنت در تصویربرداری نوری یا از رادیوایزوتوپ‌ها برای PET و یا انتشار تک فوتون در سی تی اسکن استفاده می‌شود. بسیاری از سیستم‌ها از ترکیب دو جزء تشکیل شده است، گرچه برخی سیستم‌های اخیر ترکیبی سه گانه از این اجزاء را در تصویربرداری سه بعدی به کار می‌گیرند. هم اکنون بیشترین ترکیبی که مورد استفاده قرار می‌گیرد، اکسید آهن مغناطیسی (magnetic iron oxide= OI) است که دارای طیف اندازه بیش از 50 نانومتر تا 3/5 میکرومتر است.

2. پوشش پلیمری جهت انتقال پایدار و ایجاد گروه‌های

عاملی در اتصالات زیستی

ذرات اکسید آهن مغناطیسی نامحلول هستند و متمایل به رسوب در حالت مایع هستند و بایستی با نوعی پلیمر مناسب و ایجاد تغییراتی در سطح خود تغییر و اصلاح شوند. بسته به ماهیت شیمیایی ماده پوششی، گروه‌های عاملی مانند آمین، سولفیدریل، گروه‌های کربوکسیل جهت اتصال زیستی به بخش فلورسنت متصل شوند.

3. قابلیت‌های حمل دارو (داروی شیمیایی یا ژن‌ها)

از روش‌های مختلف حمل دارو که به صورت معمول مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

1. کپسوله شدن فیزیکی یا قرار گیری در یک ماتریکس پلیمری

2. واکنش‌های الکترواستاتیک با اجزاء سیستم انتقال دارو

3. اتصال کووالان به عامل تصویربرداری یا نانوحامل

در طراحی این نانوحامل‌ها بایستی به عوامل متعددی توجه کرد. عواملی که باعث می‌شوند این نانوحامل‌ها به بهترین شکل ممکن عمل کنند تا نیازهای خواسته شده پزشکی را

سلول‌های سرطانی را هدف می‌گیرد مورد استفاده قرار گرفت و منجر به بهبود هدف‌گیری لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین به سمت سلول‌های توموری و افزایش سمیت برای سلول‌های سرطانی در مدل‌های آزمایشگاهی و موجود زنده شد. در نمونه‌ای دیگر از هدف‌گیری فعال، نانوحامل‌های طلا پگیله شده که با آنتی‌بادی‌های F19 کانژوگه شده‌اند، به عنوان عوامل هدف‌گیری بافت‌های سرطانی پانکراس انسانی به کار می‌روند (5). همچنین لاکتوفرین کانژوگه شده نیز ارسال نانوحامل‌ها به مغز در مدل موش آزمایشگاهی را ارتقاء داده است (6).

در مواردی که ذکر شد، این نکته کاملاً مشهود است که هر دو فرآیند هدف‌گیری غیرفعال و فعال به طور قابل توجهی به یکدیگر نزدیک هستند. احتمالاً ابتدا نانوحامل‌های ارسالی از طریق اثر EPR (هدف‌گیری غیرفعال) در ناحیه مورد نظر تجمع می‌کنند و سپس توسط مکانیسم اتصال لیگاند به سلول‌های مورد نظر، هدف‌گیری فعال رخ می‌دهد. درباره کاربرد نانوحامل‌های هدفمند برای درمان بیماری‌های مختلف می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

1. بیماری‌های قلبی-عروقی

نانوحامل‌ها این قابلیت را دارند که به شیوه ترانوستیک (تشخیصی و درمانی) در بیماری‌های قلبی و عروقی به ویژه آترواسکلروز به کار گرفته شوند (7). در این بین استفاده از نانوحامل‌های میسلی چند بخشی یا چندکاره بسیار رواج دارد. در این نانوحامل‌ها، یک بخش فلوروفور (نوعی سازه مانند نقاط کوانتومی و پروتئین فلورسنت سبز دارای بخش فلورسنت جهت نشان‌دار کردن مولکول‌ها) و یک بخش دارویی برای هدف‌گیری پلاک‌های آترواسکلروزی که به طور اختصاصی به پروتئین‌های کلاته شده پلازما متصل شده و آسیب‌های آترواسکلروزی را در مدل موشی نمایان ساخت

علاوه، افزایش فشار مایع میان بافتی موجود در تومورها موجب خواهد شد تا تجمع نانوحامل‌های ارسالی با محدودیت روبرو شود. نانوحامل‌های منتقل کننده دارو بایستی به اندازه کافی زمان داشته باشند تا بتوانند محموله خود را به مقصدهای مختلف برسانند. بدین جهت، پوشانیدن این نانوحامل‌ها با پلیمرهای آب دوست (هیدروفیل) و منعطف همچون پلی اتیلن گلیکول (PEG) باعث خواهد شد تا این ذرات ارسالی از اپسونیزه شدن فرار نمایند و این فرار مانع پاکسازی آن‌ها توسط سیستم فاگوسیتی خواهد شد. اما نباید از این نکته چشم پوشی کنیم که همین پگیلاسیون موجب خواهد شد تا آنتی‌بادی‌ها تحریک شده و پاکسازی این نانوذرات را سرعت می‌بخشد (4).

با این وجود، پگیلاسیون همچنان روش استاندارد افزایش مدت زمان چرخش نانوحامل‌ها در سیستم گردش خون می‌باشد. از دیگر پلیمرهای مرسوم مورد استفاده نیز می‌توان به پلی-ان-دو هیدروکسی پروپیل متاکریل امید (HPMA)، پلی اکریلئیل مورفولین، پلی-ان-وینیل پیرولیدون‌ها و پلی وینیل الکل اشاره نمود.

از دیگر استراتژی‌های هدف‌گیری تومورها بایستی به "هدف‌گیری فعال" (active targeting) اشاره کرد. در این روش می‌توان با اتصال لیگاند‌های هدفمند همچون آنتی‌بادی‌های منوکلونال، ترانسفرین، پپتیدهای مختلف، فولات، اپتامرها (الیگونوکلوئوتیدهای تک رشته) و برخی قندهای خاص بر روی سطوح آن‌ها به این هدف دست یافت. یک مثال بارز از این گونه هدف‌گیری‌ها، لیپوزوم‌های پگیله شده حاوی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) است که دارای آنتی‌بادی‌های اختصاصی گیرنده اپیدرمی انسانی شماره 2 (HER2) بوده و در سلول‌های بیان‌کننده بیش از حد HER2 با نام SK-BR3 در موش مورد هدف‌گیری قرار گرفته است. در موردی دیگر، نوعی آنتی‌بادی منوکلونال مختص نوکلئوزوم (mAb 2C5) که انواع مختلفی از

غشای باکتری‌ها را از بین برده و به DNA آن‌ها نیز آسیب برساند (شکل برگرفته از مقاله (1)).

3. سرطان

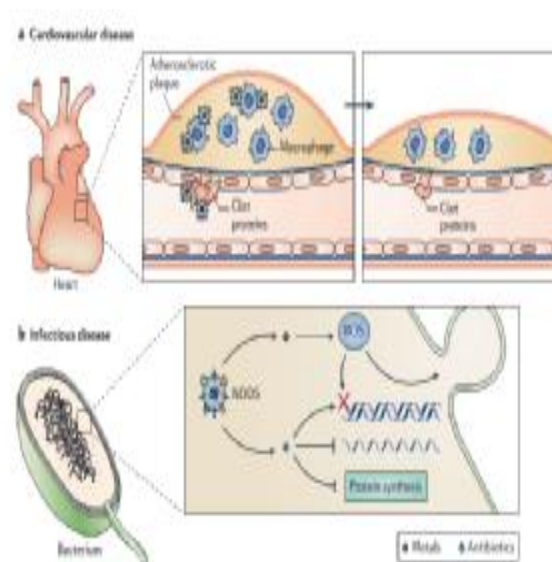
شمار زیادی از تحقیقات پیش‌کلینیکی از کاربرد نانوحامل‌ها مرتبط با سرطان است (17-22). در سلول‌های سرطانی بخش‌های مختلفی برای هدف‌گیری وجود دارد که هر کدام از آن‌ها می‌تواند در هدف‌گیری نانوحامل‌ها به کار گرفته شود. در این بین، بهره‌گیری از ویتامین اسید فولیک یا یون فولات اثرات امیدوارکننده‌ای را از خود نشان داده است (23, 24)؛ زیرا این ماده به راحتی به نانوحامل‌ها کانتزوگه شده و سلول‌های سرطانی به راحتی آن را جذب می‌کنند. دلیل اینست که سلول‌های سرطانی به دلیل رشد غیر عادی خود نیاز بسیار بیشتری به این ویتامین دارند و بنابراین در سطح خود دارای گیرنده‌های بیش از حد معمولی می‌باشند. نانوحامل‌های طراحی شده بر اساس فولات که با داروی ضد سرطان پاکلی تاکسل بارگیری شده بودند در مدل‌های موشی فعالیت ضدتوموری بالایی از خود نشان دادند (25). یکی دیگر از مناطق هدف‌گیری قابل توجه و جذاب ارسال دارو، ناحیه عروقی تومور است که واجد مزیت‌های متعددی می‌باشد. تخریب این ناحیه موجب خواهد شد تا از رشد تومور جلوگیری شده و به تومور خاصی نیز محدود نمی‌باشد و مهم‌تر از آن این که نیازی نیست تا نانوحامل‌های ارسالی به توده توموری نفوذ کند تا به هدف خود دست یابد. اهدافی که بیشتر در این گونه مطالعات به کار گرفته شده‌اند بیشتر شامل موارد زیر هستند:

- i. فاکتور رشد اندوتلیالی عروق (VEGF) به خصوص در درمان‌های ضد رگ‌زایی
- ii. مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی (VCAM)
- iii. ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)
- iv. اینتگرین‌ها

(8). انواع دیگر نانوحامل‌های چند بخشی هم برای مشکلات قلبی به کار گرفته شده است (9-12).

2. بیماری‌های عفونی

در مبارزه با این دسته از بیماری‌ها، نانوذراتی چندبخشی دارای کاربرد وسیعی می‌باشند (13, 14). مثلاً در یکی از این بخش‌ها می‌توان از فلزات مختلفی استفاده کرد که با تشکیل رادیکال‌های آزاد، باکتری‌های بیماری‌زا را از بین ببرند (15). در پژوهشی که به انجام رسیده، نانوحامل‌هایی طراحی شده‌اند که در آن‌ها کیتوزان‌های ید دار و نانوذرات نقره با یکدیگر ترکیب شده تا به باکتری‌ها متصل شوند و آن‌را از بین ببرند (16).



شکل 1. در بخش بالایی، سیستم دارو رسانی نانوذرات مهندسی شده نشان داده شده که قادر هستند تا ماکروفاژهای فعال در پلاک آترواسکلروزی یا پروتئین‌های موجود در آن توده را هدف قرار دهد. این نانوذرات می‌توانند اندازه پلاک را از طریق این دو مکانیسم کاهش دهند. در بخش پایینی نیز نانوحامل‌هایی وجود دارند که فلزات را به سمت باکتری‌ها هدایت کرده و در آنجا باعث ایجاد گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) می‌شوند تا

می انجامد. در شرایط عادی یا هوازی، پیروات به استیل کوانزیم آ تبدیل شده وارد چرخه کربس می شود ولی در شرایط بی‌هوازی یا زمانی که فعالیت سلول بیشتر از اکسیژن در دسترس است (شرایط هیپوکسی Hypoxia)، پیروات به لاکتات تبدیل شده و محیط اطراف سلول اسیدی می شود (30). این محیط اسیدی و هیپوکسی می تواند برای هدف گیری بافت های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد (31, 7). به طور مثال در یک روش تحقیقاتی نانوحامل‌ها طوری طراحی می گردند که دارای اجزای حساس به pH باشند. به این ترتیب این بخش حساس در pH های پایین تر یعنی به طور مثال 6 تا 6/5 نسبت به نرمال 7/4 شکسته شده و موجب بی‌ثباتی حامل و آزاد شدن دارو می‌گردد. دارو و ژن (نوکلئیک اسیدها) می توانند درون نانوحامل حساس به اسیدیته کپسوله شده باشند و یا با پیوند حساس به اسیدیته به طور کوالانسی کانسوگه شده باشند. یک مثال از نوع کپسوله کردن در میسل ها، پلی-ال هسیتیدین‌های پگیله‌شده هستند که قادر هستند به طور نسبی میسل‌های پایداری را شکل دهند اما در اسیدیته های حدود 6/5 و پایین‌تر، رزیدوهای هیستیدین در ناحیه پلی هیستیدین پروتونه شده و منجر به افزایش غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC) و بی‌ثباتی و تخریب میسل ها شوند (32). در نتیجه، داروی گنجانده شده در میسل ها آزاد گشته و غلظت بالای دارو در فضای میان بافتی تومور یا در سیتوپلاسم سلول‌های سرطانی باعث خواهد شد.

به طور مثال مخصوصاً در نانوحامل‌های لیپوزومی، برای جلوگیری از تخریب زودهنگام داروها قبل از اندوزوم ها و لیزوزوم‌های درون سلولی، اجزای حساس به pH از قبیل دیولئویل فسفاتیدیل اتانول آمین (DOPE) به کار گرفته می‌شوند. با کمک DOPE، اندوسیتوز و سپس ادغام نانوحامل‌ها با غشای درونی واکوئل ها تسهیل می گردد که

برای آشنایی با کاربرد این گونه از اهداف نام برده شده مثالی را درباره استفاده از MMPs ذکر می نماییم. آنزیم های تجزیه کننده پروتئین ها یا MMPs در عروق و بافت‌های توموری تازه تشکیل شده، ترجمه و بیان بسیار بیش از حد بافت های معمول دارند و در بازسازی بافتی، تهاجم توموری و مقاومت به آپوپتوز و ایجاد متاستاز نقش دارند. در پژوهشی، یک قطعه اتصال آنتی‌ژنی در آنتی‌بادی علیه MMP به لیپوزوم‌های حاوی داروی دوکسوروبیسین از طریق یک پل پلی اتیلن گلیکول (PEG)، کانژوگه شده است و در مدل موشی نشانه‌هایی از افزایش جذب نانوحامل توسط تومور و مهار رشد آن دیده شده است (26).

نانوحامل‌های حساس به محرک

بهره گرفتن از نانوحامل‌هایی که به انواع مختلفی از محرک‌ها پاسخ می‌دهند باعث خواهد شد تا ویژگی‌های آن‌ها کنترل شده باشد و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی نیز در این زمینه گسترش یابد (جدول شماره 1). محرک به کار گرفته شده می‌تواند در بافت هدف به صورت داخلی یا خارجی عمل کند (مانند تغییرات pH، دما، شرایط احیاء و فعالیت برخی آنزیم‌ها) یا این که به صورت خارجی و ساختگی (مانند حوزه مغناطیس، فراصوت و انواع مختلفی از تابش‌ها) به کار گرفته شود (27). در این قسمت به بخشی از این حوزه تحقیقاتی نگاهی کوتاه می‌اندازیم.

ارسال دارو با کمک نانوحامل حساس به pH

در سال‌های اخیر، محیط اسیدی تومورها و اندوزوم‌ها در طراحی نانوحامل‌های حساس به محرک مورد توجه قرار گرفته است (29, 28). دلیل اسیدی بودن محیط بافت توموری متابولیسم گلیکولیز سلول های سرطانی برای به دست آوردن سریع تر انرژی مورد نیازشان می باشد. به طور کلی، سلول نیاز خود به انرژی را از طریق کاتابولیسم گلوکز به ویژه گلیکولیز انجام می دهد که به تولید محصول پیروات

کدام برای هدفی ارسال شده‌اند. طوری که نانوحامل طراحی شده تشخیص، تصویربرداری و درمان را به انجام برساند. به وسیله بخش های الحاقی ایجاد کننده کنتراست، ترانوستیک قادر خواهد بود لحظه به لحظه (real-time) وضعیت انتشار زیستی یا biodistribution و تجمع نانوحامل را درون بافت هدف بررسی و مشاهده نمایند. ترانوستیک معمولاً از نانوحامل های لیپوزومی، میسل های پلیمری، دندریمرها و نانوذرات اکسید آهن به عنوان اجزای ساختاری سیستم دارورسانی (NDSS) و همچنین از اتم های فلزی سنگین (مانند ^{99m}Tc , ^{111}In , Gd) به عنوان مواد ایجاد کننده کنتراست برای تصویربرداری γ -scintigraphy و MRI استفاده می کند.

این امر آزادسازی متعاقب اجزای نانوحاملها به سیتوپلاسم در پاسخ به pH پایین اندوزومی را فراهم خواهد نمود (33).

در جدول زیر مشاهد خواهید کرد که علاوه بر محرک های حساس به pH، سایر محرکها نیز به کار گرفته می شوند که هر کدام از آن ها دارای مزیتها و معایب خاص خود هستند که در این بررسی کوتاه سعی می شود اشاره کوچکی به آنها شود.

در حال حاضر، موضوع ترانوستیک به یکی از علوم بین رشته‌ای تبدیل شده و در گوشه و کنار جهان، گروه های مختلفی سعی بر ایجاد روش های جدید و بهبود یافته هستند (7, 1). استراتژی کنونی در بیشتر مطالعات بر این است که محموله ارسالی دارای چندین ماده باشد که هر

جدول 1: محرک هایی که توانایی کنترل رفتار و ویژگی های نانوحاملها را دارند.

محرک	اساس ساز و کار	مطالعات کلیدی
pH	pH پایین در مناطق پاتولوژیک مانند تومورها، سکنه و نواحی التهابی به وجود می آید؛ به علت هیپوکسی (با توجه به افزایش گلیکولیز) و مرگ سلولی زیاد. کاهش pH در بافت ملتهب و همچنین اندوزومها و لیزوزوم های سلول ها رخ می دهد.	گروه های عاملی حساس به pH توسط پلیمرهای مهندسی شده. در یک مثال این گروهها به طور موفقیت آمیزی توانستند به طور همزمان دو کسوروبیسین و siRNA را حمل کنند (34).
شرایط احیاء	حضور غلظت بالایی از گلوکاتینون درون بسیاری از سلول های پاتولوژیک	ترکیبات احیاء کننده زیستی همچون اتصالات دی سولفیدی مانند پلی دی سولفید آمین و پلی مرهای پلی آمیدو آمین و دندریمرها که دارای اتصالات دی سولفیدی هستند، منجر به بهبود کارایی ارسال ژن شده است (35-37).
فعالیت آنزیمی	برخی آنزیمها در شرایط پاتولوژیک دارای افزایش بیان هستند. مانند MMPs	لیپوزوم های چند عملکردی دارای گروه های عاملی حساس به MMP2 منجر به افزایش هدف گیری تومور و ورود نانوحامل به سلول های توموری می شوند (38).
دما	افزایش دما به علت التهاب	اختلاف دمای بافت طبیعی و توموری به طور معمول برای بیشتر نانوحامل های حساس به دما به اندازه کافی نیست. بنابراین یک منبع گرمای خارجی (از جمله حمام آب، الکترومگنت، لیزر یا فراصوت متمرکز با شدت بالا برای کنترل دمای محل) مورد نیاز است (39-41).

فراصوت	فراصوت کانونی (local ultrasound) باعث افزایش دما و همرفت گرمایی در بافت‌های هدف خواهد شد که منجر به تخریب موقتی یا دائمی غشای سلول‌ها خواهد گردید.	استفاده از فراصوت کانونی منجر به رهاسازی بیش از 70 درصد سیسیپلاتین‌های درون لیپوزومی در ناحیه مخصوص تومور شد. این در حالی است که بدون بهره از فراصوت، مقدار کارایی آن به کمتر از 3 درصد می‌رسد. در این روش، رشد تومورهای کولون و لنفوم در مدل‌های موشی مهار شد (42).
حوزه مغناطیس	حوزه مغناطیس (magnetic field) باعث می‌شود تا نانوحامل‌ها در نواحی مورد نظر متمرکز شوند.	کانژوگه کردن (اتصال کوالانی) پاکلی‌تاکسل به (-PEG) SPION* از طریق پیوند استری حساس به pH منجر به فعالیت ضد سرطانی بالای نانوحامل‌ها در مدل توموری موشی H22 شد (43, 44).
نور	در این روش با استفاده از نور، تغییرات ساختاری حساس به نور به وجود می‌آید. این واکنش از طریق اتصال غشایی، فتو ایزومریزم، فتو فرگمنتاسیون، فتو پلی‌مریزاسیون و نشد دارو از نانو حامل‌ها انجام می‌شود.	نوعی میسل حساس به نور نزدیک به فرسرخ near-infrared (NIR) که هدفمندی فعال با کمک نوعی قند برای سلول‌های سرطانی کبدی ایجاد می‌شود و دوکسوروبیسین کپسوله شده در میسل با تحریک نور، درون سلول‌ها در محیط آزمایشگاه آزاد می‌شوند (45).

*SPION: Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (نانوذرات اکسید آهن ابرپارامغناطیس)

ایجاد کننده کنتراست می باشند قدرت درمانی در موجود زنده را افزایش داده اند طوری که تجمع دارو در بافت هدف با روش γ -scintigraphy و یا به MRI به آسانی قابل مشاهده می باشد (49). NDDS های مبتنی بر اکسید آهن می توانند هدفمندسازی مغناطیسی دارو را با قابلیت مشاهده با MRI ترکیب نماید و در چند سال اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. نانوذرات مغناطیسی آهن یا SPIONs که عموماً به عنوان مواد ایجاد کننده کنتراست MRI استفاده می شوند می توانند با مواد درمانی و PEG برای افزایش ماندگاری در پلاسمای خون ترکیب گردند (50-54). یک NDDS ترانوستیک هدفمند می تواند با اتصال کوالانی با مواد تصویربرداری محدوده نزدیک فرا سرخ (near-infrared) و یک پپتید جابجاکننده به همراه بارگذاری نوکثیک اسیدهای مداخله گر خاموش کننده ژن siRNA استفاده شود تا به عنوان یک سیستم چندبخشی ما را قادر سازد تصویربرداری لحظه به لحظه فعالیت خاموش

در یک مورد، لیپوزوم هایی که با نقاط کوانتومی (quantum dots) و دوپامین آگونیست آپومورفین بارگذاری شده اند جذب آپومورفین به مغز موش را بیش از دوبرابر افزایش داده و امکان تصویربرداری از مغز را فراهم نمود (46). در موردی دیگر، NDDS طوری طراحی گردید که شامل رسپتور هدفمند شده با پپتیدهای هدف گیرنده نوروتنسنین (neurotensin)، DNA، یک عامل رنگی یا فلوروفور و گادولینیوم (Gd) بود و می توانست همزمان انتقال DNA و تصویربرداری از مغز را انجام بدهد (47). یک NDDS چند عاملی پلیمری دیگر از جنس هسته پلیمری (poly (lactic-co-glycolic acid)) و پوسته با بار مثبت glycol-chitosan می تواند DNA و نقاط کوانتومی را از سلول های پوست موش عبور دهد طوری که این عبور قابل ردیابی باشد (48). در حیطه لیپوزوم ها، لیپوزوم های پگیله شده با ماندگاری طولانی که حاوی دوکسوروبیسین و آنتی بادی های اختصاصی تومورها و مواد



شود باعث می شود تجمع بالاتری از دارو در بافت توموری تجمع یابد، از رشد تومور ممانعت به عمل آید و مشاهده تومور موش با MRI بسیار بهبود یابد.

نتیجه گیری

ترانوستیک با کمک نقاط کوانتومی سیستمی طراحی کرد که با رهایش دارو، رنگ به عنوان یک بازخورد تغییر یابد و پزشک معالج از پیشرفت درمان آگاهی یابد. نگرش ترانوستیک گاهی " پیدا کن، مبارزه کن و ردیابی کن " (find, fight and follow) خوانده می شود زیرا فرآیند درمان و تصویربرداری همزمان قابل انجام می باشد (61). هدف نهایی در ترانوستیک اینست که روزی علم پزشکی قادر شود عملیات تشخیص، تصویربرداری اولیه، درمان و نهایتاً تصویربرداری پس از درمان را همگی توسط یک سیستم نانوحامل به انجام برساند. در مجموع می توان به این جمع بندی رسید که با توجه به این که روش های ترانوستیک و علوم نانوی مربوط به آن بسیار جوان می باشد در صورتی که سیاست گذاری کشور ما در راستای این روش ها تدوین گردد با توجه به فاصله کمی که با پیشرفت های اخیر جهان داریم می توان امیدوار بود محققین کشور ما بتوانند ابداعات خوبی را در زمینه ترانوستیک و درمان های ترکیبی شیمی درمانی و ژن درمانی هدفمند به همراه تصویربرداری به دست آورند و همچنین بتوانند با ثبت مالکیت های معنوی این ابداعات، در ایران و جهان خدمات پزشکی مدرنی را به جامعه بشری ارائه نمایند.

سازی siRNA در مدل توموری را بدست آوریم (58-55). هدفمند سازی NDDS های ترانوستیک مزایای بیشتری را ایجاد می کند، مثلاً زمانی که گادولینیوم و دوکسوروبیسین درون لیپوزوم بارگذاری می شوند و این لیپوزوم با پتید اختصاصی سلول های عصبی هدفمند می ترکیب درمان با داروهای شیمیایی و مواد ایجاد کننده کنتراست بر روی یک سیستم دارورسانی یا NDDS، شیوه درمان های پزشکی شخصی سازی شده personalized (medicine) را توسعه می بخشد. دلیل این امر اینست که تجمع نانوذرات در بافت توموری که براساس افزایش نفوذپذیری دیواره رگ ها یا پدیده EPR رخ می دهد می تواند به ما کمک کند که میزان دقیق دوز درمانگر ماده دارویی را برای هر کدام از تومورها به طور جداگانه تعیین نماییم (59, 60). دلیل این امر توانایی ردیابی با دستگاه های مختلفی مانند MRI می باشد که تصویر دقیقی از اتفاقات رخ داده در بدن بعد از تیمار درمانی را، بدون حدس و گمان، به ما نشان می دهد. ترانوستیک باعث توسعه و پیشرفت در بخش های مختلفی از جمله رهایش کنترل شده دارو بر اساس محرک ها، اثرات هم افزایی (synergetic) دارویی، درمان های ترکیبی (combinatory therapy) بر اساس داروهای شیمیایی به همراه ژن درمانی (siRNA)، داروهای خوراکی و حل مشکل عبور دارو از مانع مغزی - خونی خواهد شد. می توان امیدوار بود که با پزشکی شخصی سازی شده و تشخیص مناسب، بیماری های کشنده به طور کامل و یا حداقل در مراحل اولیه درمان شوند. می توان با ساخت NDDS



References:

1. Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(11):813-27.
2. Lim E-K, Kim T, Paik S, Haam S, Huh Y-M, Lee K. Nanomaterials for Theranostics: Recent Advances and Future Challenges. *Chemical reviews.* 2014;115 (1): 327-94.
3. Caldorera-Moore ME, Liechty WB, Peppas NA. Responsive theranostic systems: integration of diagnostic imaging agents and responsive controlled release drug delivery carriers. *Acc Chem Res.* 2011;44(10):1061-70.
4. Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2014; 13 (11): 813-27.
5. Eck W, Craig G, Sigdel A, Ritter G, Old LJ, Tang L, et al. PEGylated gold nanoparticles conjugated to monoclonal F19 antibodies as targeted labeling agents for human pancreatic carcinoma tissue. *Acs Nano.* 2008; 2(11):2263-72.
6. Hu K, Li J, Shen Y, Lu W, Gao X, Zhang Q, et al. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery: in vitro and in vivo evaluations. *Journal of controlled release.* 2009;134(1):55-61.
7. Psarros C, Lee R, Margaritis M, Antoniadis C. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. *Nanomedicine.* 2012;8 Suppl 1:S59-68.
8. Peters D, Kastantin M, Kotamraju VR, Karmali PP, Gujraty K, Tirrell M, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(24):9815-9.
9. Broz P, Ben-Haim N, Grzelakowski M, Marsch S, Meier W, Hunziker P. Inhibition of macrophage phagocytotic activity by a receptor-targeted polymer vesicle-based drug delivery formulation of pravastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(3):246-52.
10. Bowey K, Tanguay JF, Tabrizian M. Liposome technology for cardiovascular disease treatment and diagnosis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(2):249-65.
11. Guo Y, Chen W, Wang W, Shen J, Guo R, Gong F, et al. Simultaneous diagnosis and gene therapy of immuno-rejection in rat allogeneic heart transplantation model using a T-cell-targeted theranostic nanosystem. *ACS Nano.* 2012;6(12):10646-57.
12. McCarthy JR, Sazonova IY, Erdem SS, Hara T, Thompson BD, Patel P, et al. Multifunctional nanoagent for thrombus-targeted fibrinolytic therapy. *Nanomedicine (Lond).* 2012;7(7):1017-28.
13. Mehendale R, Joshi M, Patravale VB. Nanomedicines for treatment of viral diseases. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30(1):1-49.
14. Xiong MH, Li YJ, Bao Y, Yang XZ, Hu B, Wang J. Bacteria-responsive multifunctional nanogel for targeted antibiotic delivery. *Adv Mater.* 2012;24(46):6175-80.
15. Mihi MR, Sandkovsky U, Han G, Friedman JM, Nosanchuk JD, Martinez LR. The use of nitric oxide releasing nanoparticles as a treatment against *Acinetobacter baumannii* in wound infections. *Virulence.* 2010;1(2):62-7.
16. Banerjee M, Mallick S, Paul A, Chattopadhyay A, Ghosh SS. Heightened Reactive Oxygen Species Generation in the Antimicrobial Activity of a Three Component Iodinated Chitosan-Silver Nanoparticle Composite. *Langmuir.* 2010;26(8):5901-8.



17. Gabizon A, Shmeeda H, Horowitz AT, Zalipsky S. Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(8):1177-92.
18. Niu R, Zhao P, Wang H, Yu M, Cao S, Zhang F, et al. Preparation, characterization, and antitumor activity of paclitaxel-loaded folic acid modified and TAT peptide conjugated PEGylated polymeric liposomes. *J Drug Target.* 2011;19(5):373-81.
19. Chaudhury A, Das S, Bunte RM, Chiu GN. Potent therapeutic activity of folate receptor-targeted liposomal carboplatin in the localized treatment of intraperitoneally grown human ovarian tumor xenograft. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:739-51.
20. Duarte S, Faneca H, Lima MC. Folate-associated lipoplexes mediate efficient gene delivery and potent antitumoral activity in vitro and in vivo. *Int J Pharm.* 2012;423(2):365-77.
21. Cheng KT, Wang PC, Shan L. Alexa Fluor 680-labeled transferrin-cationic (NBD-labeled DOPE-DOTAP) liposome-encapsulated gadopentetate dimeglumine complex. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD).* Bethesda (MD)2004.
22. Danhier F, Feron O, Preat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release.* 2010;148(2):135-46.
23. Gabizon A, Tzemach D, Gorin J, Mak L, Amitay Y, Shmeeda H, et al. Improved therapeutic activity of folate-targeted liposomal doxorubicin in folate receptor-expressing tumor models. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(1):43-52.
24. Riviere K, Huang Z, Jerger K, Macaraeg N, Szoka FC, Jr. Antitumor effect of folate-targeted liposomal doxorubicin in KB tumor-bearing mice after intravenous administration. *J Drug Target.* 2011;19(1):14-24.
25. Niu R, Zhao P, Wang H, Yu M, Cao S, Zhang F, et al. Preparation, characterization, and antitumor activity of paclitaxel-loaded folic acid modified and TAT peptide conjugated PEGylated polymeric liposomes. *Journal of drug targeting.* 2011;19(5):373-81.
26. Hatakeyama H, Akita H, Ishida E, Hashimoto K, Kobayashi H, Aoki T, et al. Tumor targeting of doxorubicin by anti-MT1-MMP antibody-modified PEG liposomes. *Int J Pharm.* 2007;342(1-2):194-200.
27. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat Mater.* 2013;12(11):991-1003.
28. Sawant RR, Sriraman SK, Navarro G, Biswas S, Dalvi RA, Torchilin VP. Polyethyleneimine-lipid conjugate-based pH-sensitive micellar carrier for gene delivery. *Biomaterials.* 2012;33(15):3942-51.
29. Sawant RM, Hurley JP, Salmaso S, Kale A, Tolcheva E, Levchenko TS, et al. "SMART" drug delivery systems: double-targeted pH-responsive pharmaceutical nanocarriers. *Bioconjug Chem.* 2006;17(4):943-9.
30. Helmlinger G, Sckell A, Dellian M, Forbes NS, Jain RK. Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. *Clin Cancer Res.* 2002;8(4):1284-91.
31. Wojtkowiak JW, Verduzco D, Schramm KJ, Gillies RJ. Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment. *Mol Pharm.* 2011;8(6):2032-8.
32. Lee ES, Shin HJ, Na K, Bae YH. Poly(L-histidine)-PEG block copolymer micelles and



- pH-induced destabilization. *J Control Release*. 2003;90(3):363-74.
33. Farhood H, Serbina N, Huang L. The role of dioleoyl phosphatidylethanolamine in cationic liposome mediated gene transfer. *Biochim Biophys Acta*. 1995;289(2):1235-9.
34. Dong D-W, Xiang B, Gao W, Yang Z-Z, Li J-Q, Qi X-R. pH-responsive complexes using prefunctionalized polymers for synchronous delivery of doxorubicin and siRNA to cancer cells. *Biomaterials*. 2013;34(20):4849-59.
35. Kim T-i, Ou M, Lee M, Kim SW. Arginine-grafted bioreducible poly (disulfide amine) for gene delivery systems. *Biomaterials*. 2009;30(4):658-64.
36. Vader P, van der Aa LJ, Engbersen JF, Storm G, Schiffelers RM. Disulfide-based poly (amido amine)s for siRNA delivery: effects of structure on siRNA complexation, cellular uptake, gene silencing and toxicity. *Pharmaceutical research*. 2011;28(5):1013-22.
37. Kurtoglu YE, Navath RS, Wang B, Kannan S, Romero R, Kannan RM. Poly (amidoamine) dendrimer–drug conjugates with disulfide linkages for intracellular drug delivery. *Biomaterials*. 2009;30(11):2112-21.
38. Wong C, Stylianopoulos T, Cui J, Martin J, Chauhan VP, Jiang W, et al. Multistage nanoparticle delivery system for deep penetration into tumor tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(6):2426-31.
39. Kang H, Trondoli AC, Zhu G, Chen Y, Chang Y-J, Liu H, et al. Near-infrared light-responsive core–shell nanogels for targeted drug delivery. *ACS Nano*. 2011;5(6):5094-9.
40. Pradhan P, Giri J, Rieken F, Koch C, Mykhaylyk O, Döblinger M, et al. Targeted temperature sensitive magnetic liposomes for thermo-chemotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2010;142(1):108-21.
41. Sherlock SP, Tabakman SM, Xie L, Dai H. Photothermally enhanced drug delivery by ultrasmall multifunctional FeCo/graphitic shell nanocrystals. *ACS Nano*. 2011;5(2):1505-12.
42. Schroeder A, Honen R, Turjeman K, Gabizon A, Kost J, Barenholz Y. Ultrasound triggered release of cisplatin from liposomes in murine tumors. *Journal of Controlled Release*. 2009;137(1):63-8.
43. Liao C, Sun Q, Liang B, Shen J, Shuai X. Targeting EGFR-overexpressing tumor cells using Cetuximab-immunomicelles loaded with doxorubicin and superparamagnetic iron oxide. *European journal of radiology*. 2011;80(3):699-705.
44. Liu D, Wu W, Chen X, Wen S, Zhang X, Ding Q, et al. Conjugation of paclitaxel to iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy. *Nanoscale*. 2012;4(7):2306-10.
45. Sun L, Yang Y, Dong CM, Wei Y. Two-Photon-Sensitive and Sugar-Targeted Nanocarriers from Degradable and Dendritic Amphiphiles. *Small*. 2011;7(3):401-6.
46. Wen CJ, Zhang LW, Al-Suwayeh SA, Yen TC, Fang JY. Theranostic liposomes loaded with quantum dots and apomorphine for brain targeting and bioimaging. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1599-611.
47. Kenny GD, Bienemann AS, Tagalakis AD, Pugh JA, Welser K, Campbell F, et al. Multifunctional receptor-targeted nanocomplexes for the delivery of therapeutic nucleic acids to the brain. *Biomaterials*. 2013;34(36):9190-200.
48. Lee PW, Hsu SH, Tsai JS, Chen FR, Huang PJ, Ke CJ, et al. Multifunctional core-shell polymeric nanoparticles for transdermal DNA



delivery and epidermal Langerhans cells tracking. *Biomaterials*. 2010;31(8):2425-34.

49. Elbayoumi TA, Torchilin VP. Enhanced cytotoxicity of monoclonal anticancer antibody 2C5-modified doxorubicin-loaded PEGylated liposomes against various tumor cell lines. *Eur J Pharm Sci*. 2007;32(3):159-68.

50. Lee N, Yoo D, Ling D, Cho MH, Hyeon T, Cheon J. Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magneto-responsive Therapy. *Chem Rev*. 2015;115(19):10637-89.

51. Thomas R, Park IK, Jeong YY. Magnetic iron oxide nanoparticles for multimodal imaging and therapy of cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):15910-30.

52. Kim TJ, Chae KS, Chang Y, Lee GH. Gadolinium oxide nanoparticles as potential multimodal imaging and therapeutic agents. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(4):422-33.

53. Sandiford L, Phinikaridou A, Protti A, Meszaros LK, Cui X, Yan Y, et al. Bisphosphonate-anchored PEGylation and radiolabeling of superparamagnetic iron oxide: long-circulating nanoparticles for in vivo multimodal (T1 MRI-SPECT) imaging. *ACS Nano*. 2013;7(1):500-12.

54. Heidt T, Nahrendorf M. Multimodal iron oxide nanoparticles for hybrid biomedical imaging. *NMR Biomed*. 2013;26(7):756-65.

55. Yang L, Peng XH, Wang YA, Wang X, Cao Z, Ni C, et al. Receptor-targeted nanoparticles for in vivo imaging of breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(14):4722-32.

56. Medarova Z, Pham W, Farrar C, Petkova V, Moore A. In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors. *Nat Med*. 2007;13(3):372-7.

57. Koo H, Lee H, Lee S, Min KH, Kim MS, Lee DS, et al. In vivo tumor diagnosis and photodynamic therapy via tumoral pH-responsive polymeric micelles. *Chem Commun (Camb)*. 2010;46(31):5668-70.

58. Kenny GD, Kamaly N, Kalber TL, Brody LP, Sahuri M, Shamsaei E, et al. Novel multifunctional nanoparticle mediates siRNA tumour delivery, visualisation and therapeutic tumour reduction in vivo. *J Control Release*. 2011;149(2):111-6.

59. Koning GA, Krijger GC. Targeted multifunctional lipid-based nanocarriers for image-guided drug delivery. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007;7(4):425-40.

60. Sajja HK, East MP, Mao H, Wang YA, Nie S, Yang L. Development of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery and noninvasive imaging of therapeutic effect. *Curr Drug Discov Technol*. 2009;6(1):43-51.

61. Briel A, Reinhardt M, Mäurer M, Hauff P. Ultrasound Theranostics: Antibody-based Microbubble Conjugates as Targeted In vivo Contrast Agents and Advanced Drug Delivery Systems. *Modern Biopharmaceuticals: Wiley-VCH Verlag GmbH*; 2008. p. 1301-24.