چگونه یک نانوذره هوشمند جهت دارورسانی به سرطان متاستاتیک طراحی می‌شود؟

دکتر زهره محمدی
پژوهشکده فناوری‌های نوین علوم زیستی جهاد دانشگاهی ابن‌سینا

■ مقدمه

امروزه یکی از چالش‌های بزرگ در درمان سرطان، دارودرمانی موثر در بدخیمی‌های متاستاتیک می‌باشد. بنا بر تعریف، متاستاز شامل مهاجرت و گسترش سلول یا سلول‌های سرطانی از تومور اولیه به مکان دیگری از بدن و ایجاد تومور ثانویه می‌باشد. متاسفانه، در بسیاری از موارد در هنگام تشخیص سرطان، متاستاز نیز رخ داده است. برای مثال، در بیش از ۸۰ درصد از افرادی که در آن‌ها سرطان ریه تشخیص داده می‌شود، متاستاز نیز وجود دارد (۱). بیشتر داروهایی که برای درمان سرطان استفاده می‌شوند، از نظر دسترسی اختصاصی به مکان هدف، به‌خصوص در مورد سرطان‌های متاستاتیک، دچار محدودیت هستند. علاوه بر این انواع روش‌های درمانی که برای تومورهای بزرگ و پر خون موثر می‌باشد، در مورد تومورهای متاستاتیک کوچک، کارآیی زیاد ندارند (۲).

بنابراین، باید به‌دنبال روش‌هایی بود که با استفاده از آن‌ها بتوان به‌طور هدفمند و موثر داروها را به سلول‌های سرطانی رساند. به‌نظر می‌رسد فناوری نانو با ویژگی‌های منحصر به فردی که دارد می‌تواند کمک شایانی در این زمینه به علم داروسازی و به‌خصوص دارورسانی، کند.

با نگاهی به سابقه نه چندان طولانی حضور علم نانو در دنیای داروسازی می‌توان به خدمات بزرگ این فناوری در این عرصه مهم پی‌برد. برای مثال داروی دوکسوروبیسین که در لیپوزوم آن کپسوله

شده است (Doxil; Johnson & Johnson) توانسته است به کاهش عوارض قلبی این دارو در بیماران کمک قابل توجهی بنماید (۳). و یا نانوذرات پروتئینی حامل Paclitaxel (Abraxane; Abraxis Bioscience) که برداشت توموری بسیار بیشتر و در نتیجه اثربخشی بسیار بالاتری نسبت به اشکال دارویی سنتی آن دارد (۴). به‌طور کلی، از دیدگاه علوم دارویی، نانوذرات به ساختارهای سنتزی آلی یا غیرآلی گفته می‌شود که ابعاد آن‌ها حداقل در دو بعد بین ۱ تا چند صد نانومتر باشد (۲). جنس و ساختار این نانوذرات شامل انواع مختلفی از مواد می‌باشد. انواعی از نانوذرات پلیمری، لیپیدی، فلزی (طلا، نقره، اکسید آهن، تیتانیوم) کربن، سیلیس نانوذرات بیولوژیک (ویروس، پروتئینی، نوکلئیک اسید) و غیره جهت دارورسانی و اهداف درمانی استفاده شده‌اند که هر یک از آن‌ها ویژگی‌ها، فواید و معایب خاص خود را در صورت به‌کارگیری در اهداف درمانی دارا می‌باشند (جدول ۱).

■ علل و مکانیسم‌های ایجاد متاستاز

سرطان متاستاتیک به سرطانی گفته می‌شود که از محل اولیه خود به مکان دیگری از بدن مهاجرت کرده باشد. خصوصیات سلولی تومور متاستاتیک شبیه تومور اولیه بوده و ویژگی‌های مولکولی، آنتی‌ژنی و تغییرات کروموزومی در تومور متاستاتیک مشابه سلول‌های سرطانی منبع اصلی می‌باشد. علاوه بر این، نام سرطان متاستاتیک نیز از منبع اولیه آن استخراج می‌گردد. برای مثال

جدول ۱ ـ ساختارهای نانو و موارد استفاده از آن‌ها (۲).

جنس ساختار	نوع نانوذره	موارد استفاده و ویژگی‌ها
پلیمری	نانوذرات هسته ـ پوسته، نانوژل‌ها و میسل‌های پلیمری	ساختار آن‌ها به‌خوبی قابل شناسایی و دست‌ورزی می‌باشد. زیست سازگار بوده و قابلیت دارورسانی چندمنظوره را دارا می‌باشند.
چربی	لیپوزوم، بسترهای لیپیدی، میسل‌ها و فیلومیسل‌ها	قابلیت حمل داروهای محلول در آب و محلول در چربی را به‌خوبی دارا هستند.
فلزی	نانو میله‌های طلا، نانوذرات طلا اکسید آهن و نقاط کوانتومی	جهت مصارف تشخیصی، عکس‌برداری و گرما درمانی
کربن	نانو لوله‌های کربنی، نانو الماس‌ها و گرافن	مصارف تشخیصی و عکس‌برداری بر پایه نشر NIR در برخی لوسمی‌های مقاوم به داروهای شیمی درمانی قابل استفاده می‌باشند.
بیولوژیک	ویروس‌ها، نانوذرات نوکلئیک اسید DNA اریگامی و نانوذرات پروتئینی	توانایی ایجاد پیوند غیرکووالان با مولکول‌های درمانی و دارو رسانی موثر از طریق انتشار غیرفعال

سـرطان پسـتان اگر به ریه متاستاز دهد، سرطان متاستاتیک پستان خواهد بود، نه سرطان ریه (۵).

علل و مکانیسم‌های ایجاد متاستاز بسیار متنوع بوده و نظرات مختلفی راجع به آن وجود دارد ولی به‌طور کلی، توانایی یک سلول سرطانی برای ایجاد یک متاستاز موفق به عواملی چون ویژگی‌های سلول سرطانی، ویژگی‌های سلول‌های غیرسرطانی در مکان اولیه و ثانویه مثل سلول‌های سیستم ایمنی که در منابع اولیه و بافت ثانویه وجود دارند جریان خون و خصوصیات بافتی و محیطی بافت ثانویه بستگی دارد (۶).

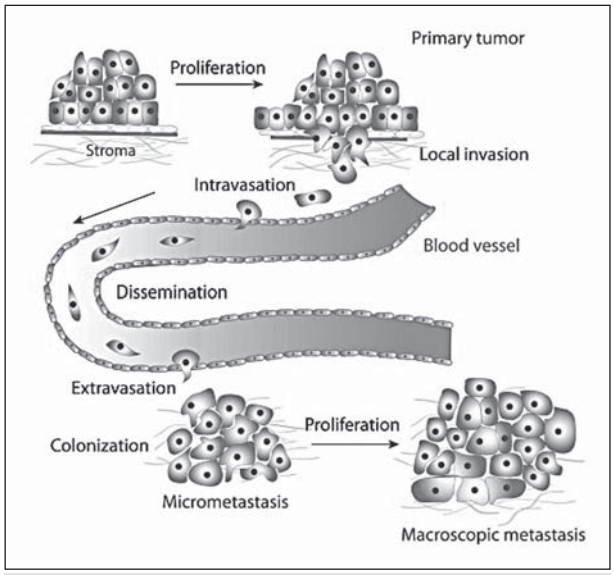
هر سلول سرطانی به خودی خود توانایی متاستاز را دارا نمی‌باشد و نیز سلول‌های غیر سرطانی در منبع اولیه سرطان ممکن است بتوانند احتمال ایجاد متاستاز توسط سلول‌های سرطانی را از بین ببرند.

علاوه بر همه این‌ها، اگر سلولی که خاصیت ایجاد متاستاز را دارد بتواند به هر حال خود را به بافت ثانویه‌ای برساند، باز هم هیچ تضمینی برای ایجاد متاستاز وجود ندارد چرا که شرایط محیطی بافت هدف نیز در فراهم کردن امکانات رشد سلول سرطانی بسیار موثر می‌باشد (۷).

بیشترین بافت‌هایی که در آن‌ها متاستاز مشاهده می‌گردد به‌طور عمده شامل مغز، غدد لنفاوی، ریه کبد و استخوان می‌باشد (۲).

ایجاد متاستاز شامل چندین مرحله می‌باشد (۸):

۱ ـ Local invasion : در این مرحله سلول سرطانی به بافت سالم نزدیک به خود حمله‌ور می‌شود.



شکل ۱ ـ مراحل مختلف متاستاز (۹).

۲ ـ Intravasation : سلول سرطانی به دیواره رگ‌های خونی و لنفی نزدیک به خود حمله ور شده و وارد آن‌ها می‌گردد.

۳ ـ Circulation : سلول سرطانی در سیستم لنفاوی و جریان خون به حرکت درآمده و به بافت‌های دیگر دسترسی پیدا می‌کند.

۴ ـ Arrest and extravasation : سلول سرطانی از حرکت ایستاده و در مویرگ‌های مناطق دورتری نسبت به مکان اولیه متوقف می‌شود. سپس به دیواره مویرگ حمله‌ور گردیده و به داخل بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کند.

۵ ـ Proliferation : سلول سرطانی شروع به تکثیر کرده و ایجاد یک یا چند تومور کوچک می‌کند.

۶ ـ Angiogenesis: تومورهای کوچک شروع به رشد و ایجاد رگ‌های خونی جدید کرده تا بتوانند منابع تغذیه‌ای و نیز اکسیژن بیشتری در اختیار داشته باشند و در نتیجه بتوانند به رشد و حیات خود ادامه دهند (شکل ۱).

■ اصول مهم در طراحی نانو دارو جهت هدف‌رسانی به سرطان متاستاتیک

هدف‌رسانی نانوذرات به تومور متاستاتیک به چند مرحله تقسیم می‌شود. در حقیقت، در ابتدای امر یک نانوذره باید بتواند به اعضایی که در آن متاستاز رخ داده، برسد (هدف‌رسانی سطح اول). سپس باید بتواند در میان انبوه سلول‌های سالم و سرطانی، سلول‌های سرطانی را تشخیص داده و عامل درمانگر را به‌طور اختصاصی به آن‌ها برساند (هدف‌رسانی سطح دوم). در مرحله بعد نانوذره باید بتواند توسط سلول سرطانی برداشت شده و احتمالاً به اندامک خاصی در داخل سلول سرطانی رسیده و داروی مورد نظر را در مکان هدف آزاد کند (هدف‌رسانی سطح سوم) (۲).

به‌طور کلی، دو روش برای هدف‌رسانی نانوذرات به سلول‌های توموری وجود دارد (۱۰):

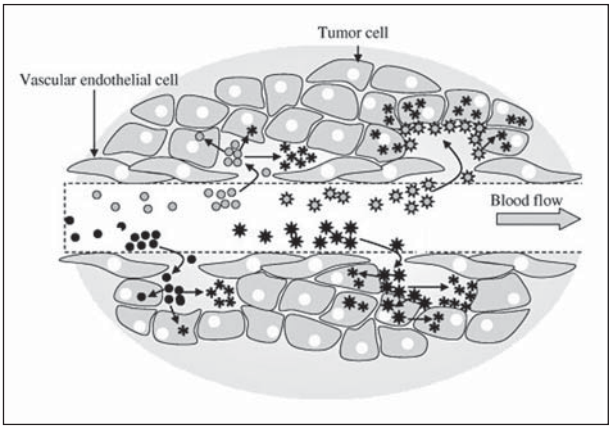
۱ ـ هدف‌رسانی غیرفعال (Passive targeting).

۲ ـ هدف‌رسانی فعال (Active targeting)

□ هدف‌رسانی غیرفعال

در این روش، خصوصیات نانوذره از نظر اندازه ذره‌ای، بار سطحی و خصوصیات شیمیایی سطح آن تعیین‌کننده احتمال دست‌یابی نانوذره به تومور می‌باشد. در هدف‌رسانی غیرفعال، نانوذرات از ویژگی‌های منحصر به‌فرد رگ‌های خونی و لنفی در توده سرطانی جهت ورود به آن استفاده می‌کنند (۱۱).

از آن‌جا که در سلول‌های سرطانی که مرتب در حال رشد و تکثیر می‌باشند، نیاز به اکسیژن و مواد غذایی به سرعت افزایش می‌یابد، تولید عروق خونی جدید نیز در توده سرطانی سرعت می‌گیرد (Neovascularization) که این در نتیجه عدم تعادل در عوامل تنظیم‌کننده رگ‌زایی مثل فاکتورهای رشد و متالوپروتئینازهای ماتریکسی می‌باشد. بنابراین، رگ‌های ایجاد شده دارای ساختار صحیح و منظم نبوده و سلول‌های اپیتلیال دیواره این عروق به‌صورت نامنظم و دارای فاصله و شکاف از یکدیگر قرار گرفته‌اند (۱۲). علاوه بر این، عملکرد رگ‌های لنفی در توده سرطانی بسیار افت پیدا کرده و خروج مواد از توده با اشکال مواجه می‌شود. نتیجه تمامی موارد گفته شده در نهایت



شکل ۲ ـ ساختار اپیتلیال عروق خونی در تومور (۱۳).

تسهیل ورود ذراتی با اندازه بزرگتر از معمول به داخل و باقی‌ماندن آن‌ها در توده برای زمان طولانی‌تر می‌باشد (Enhanced Permeability and Retention effect (EPR)) (شکل ۲). به‌طور کلی در توده‌های بزرگ، ذراتی با اندازه تا ۶۰۰ نانومتر نیز امکان ورود دارند این در حالی است که این عدد در مورد بافت‌های سالم (بنا به نوع بافت) زیر ۲۰۰ نانومتر است. محدودیت این روش در مورد توده‌های کوچک و با رگ‌زایی محدود می‌باشد که ورود ذرات بزرگتر در آن‌ها دچار اشکال می‌گردد (۲).

مکانیسم دیگری که در هدف‌رسانی غیرفعال مورد استفاده قرار می‌گیرد، ویژگی‌های منحصر به‌فرد محیط داخلی تومور می‌باشد (tumor microenvironment). برای مثال، از آن‌جا که نیاز به انرژی در سلول‌های سرطانی بسیار زیاد است، این سلول‌ها برای به‌دست آوردن مقادیر بیشتر انرژی، از گلیکولیز استفاده کرده که در نتیجه pH محیط اسیدی می‌شود. بنابراین، نانوذرات حساس به pH که در گستره pH فیزیولوژیک پایدار بوده و در گستره pH اسیدی تومور تجزیه شده و عامل درمانگر را آزاد می‌کنند، در این موارد بسیار کاربردی هستند (۱۰).

□ هدف‌رسانی فعال

در این روش نانوذره به یک مولکول هدف‌گیری کننده متصل می‌گردد. این مولکول باید در سطح سلول مورد نظر دارای گیرنده اختصاصی باشد. مولکول هدف‌گیری کننده می‌تواند از جنس آنتی‌بادی، پروتئین، نوکلئیک اسید، مولکول‌های شیمیایی کوچک، ساختارهای قندی و ... باشد. به‌طور کلی، نانوذره‌ای که جهت هدف‌رسانی فعال طراحی می‌گردد باید شامل حامل (نانوذره)، عامل هدف‌گیری و عامل درمانگر (دارو یا ژن) باشد.

آنچه در این میان مهم به نظر می‌رسد، انتخاب

گیرنده مناسب در سطح سلول مورد نظر جهت هدف‌گیری می‌باشد.

گیرنده‌ای که به این منظور انتخاب می‌گردد می‌تواند انتخابی (tumor-selective) یا اختصاصی تومور باشد (tumor specific). در انواع انتخابی گیرنده در سلول توموری به میزان بسیار بیشتری نسبت به سلول سالم، بیان می‌شود مثل گیرنده فاکتور رشد و یا گیرنده فولیک اسید ولی در انواع اختصاصی، یک گیرنده فقط در سلول سرطانی بیان می‌شود و در سلول‌های طبیعی هیچ بیانی از آن گیرنده وجود ندارد مثل انواع خاصی از لکتین‌ها (۱۴).

بنابراین، انتخاب نوع گیرنده و به‌دنبال آن لیگاند اختصاصی آن گیرنده جهت رساندن نانوذرات به محل اثر مهم‌ترین گام در هدف‌رسانی فعال می‌باشد.

با توجه به مطالب مذکور برای دست‌یابی به سطوح مختلف هدف‌رسانی، اطلاع دقیق از ویژگی‌ها و خصوصیات بیولوژیک و بافت‌شناسی اندام هدف، خصوصیات سلولی، مولکولی ایمونولوژیک و نیز سلول‌های سالم آن اندام و سلول‌های سرطانی مورد نظر بسیار ضروری می‌باشد. علاوه بر این، در طراحی یک نانوذره ایده‌آل و موثر جهت هدف‌رسانی دارویی، همکاری گروهی از متخصصان بیولوژی، ایمونولوژی، شیمی داروسازی، پلیمر و ... مورد نیاز بوده تا بتوان به نتیجه مطلوب دست یافت.

هدف‌رسانی سطح اول

جهت رساندن نانوذرات به اعضای مورد نظر که در آن متاستاز رخ داده است. عواملی چون راه مصرف، اندازه ذره‌ای، بار سطحی ذره، خصوصیات مکانیکی و شیمیایی ذره مهم و تأثیرگذار می‌باشند. همان‌طور که گفته شد بیشترین میزان متاستاز در مغز، ریه، کبد، غدد لنفاوی و استخوان رخ می‌دهد (۲).

از آن‌جا که مغز توسط سد خونی ـ مغزی [blood brain barrier (BBB)] به‌خوبی محافظت می‌شود، به‌طور کلی عبور ذرات از این سد بسیار مشکل می‌باشد. در مورد مغز، نانوذراتی با اندازه حدود ۱۰۰–۵ نانومتر امکان عبور از BBB را دارند و در این محدوده هر چه اندازه ذرات بزرگتر شود برداشت آن‌ها توسط مغز به شدت کمتر می‌شود. علاوه بر این، اگر بار سطحی ذرات خنثی بوده و نانوذره دارای نواحی چربی دوست در سطح خود باشد، ورود آن به مغز راحت‌تر صورت می‌گیرد. با لحاظ کردن تمامی این موارد و نیز انتخاب راه مصرف صحیح و همچنین به‌کارگیری مکانیسم «هدف‌رسانی فعال» می‌توان میزان موفقیت را در دارورسانی اختصاصی به مغز افزایش داد (۱۶، ۱۵).

جهت دارو رسانی اختصاصی به ریه، انتخاب راه استنشاقی جهت مصرف دارو و نیز طراحی نانوذراتی با اندازه ذره‌ای بزرگتر از ۲۰۰ نانومتر که دارای بار سطحی مثبت باشند، کارآیی سیستم هدف‌رسانی را بسیار افزایش خواهد داد (۱۸، ۱۷).

در دارورسانی اختصاصی به کبد ذراتی با اندازه ذره‌ای زیر ۱۰۰ نانومتر مناسب بوده و بهتر است جنس نانوذرات از انواع لیپیدی انتخاب شود (۲۰، ۱۹).

در مورد غدد لنفاوی، راه مصرف تعیین‌کننده اندازه ذره‌ای می‌باشد. در راه داخل تراشه‌ای ذراتی

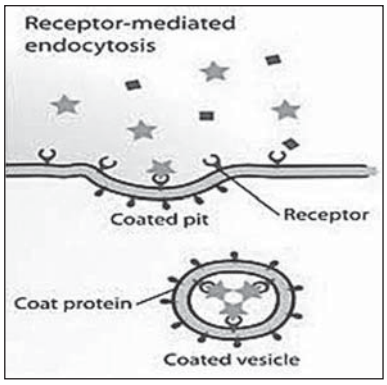
با اندازه ۳۴-۶ نانومتر مناسب بوده و اگر راه زیر پوستی جهت مصرف انتخاب شود، ذراتی با اندازه ۸۰ نانومتر مناسب است، در حالی‌که در راه داخل وریدی ذرات ۲۰۰ نانومتری بهتر می‌باشند. در هدف‌رسانی ذرات به غدد لنفاوی باید بار سطح آن‌ها غیرکاتیونی بوده و نیز به‌هیچ‌وجه پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) به سطح ذره متصل نباشد. همچنین ذراتی که به گروه‌های قندی اتصال یافته‌اند توسط سلول‌های سیستم ایمنی برداشت بیشتری پیدا کرده و در نتیجه به غدد لنفاوی می‌رسند (۲۲، ۲۱).

هدف‌رسانی به استخوان هنوز نیازمند مطالعات و تحقیقات بیشتر می‌باشد. اندازه ذره‌ای مناسب برای این منظور هنوز تعیین نشده و آنچه که تاکنون علم در این باره به آن رسیده، استفاده از ترکیباتی چون آلندرونیت و آسپارتیک اسید در ساختار نانوذره می‌باشد که توانایی چسبیدن به استخوان را دارا هستند (۲۴، ۲۳).

هدف‌رسانی سطح دوم

پس از آن‌که نانوذره به اعضای هدف رسید حال باید بتواند از میان انبوه سلول‌های سالم و سرطانی، فقط انواع سرطانی را تشخیص داده و عامل درمانگر را به آن برساند. این به معنای تشخیص یک رده سلولی خاص توسط نانوذره می‌باشد که به آن هوشمندسازی نانوذره نیز گفته می‌شود. این سطح از هدف‌رسانی با مکانیسم فعال انجام می‌گیرد. یعنی محقق باید یک گیرنده را در سطح سلول‌های سرطانی به خوبی شناسایی کرده و با دانستن تمام خصوصیات آن گیرنده، لیگاند مناسب آن را طراحی کند. سپس این لیگاند با انواع روش‌های بیوتکنولوژی، شیمیایی و یا ایمونولوژیک ساخته شده و به سطح نانوذره اتصال پیدا کند. حال نانوذره متصل به این مولکولی می‌تواند مانند یک کلید فقط و فقط به قفل متناظر خود (گیرنده مناسب در سطح سلول) اتصال پیدا کرده و از طریق مکانیسم receptor – mediated وارد سلول شود (شکل ۳).

آنچه در این‌باره بسیار مهم است، توجه به این نکته می‌باشد که در سرطان متاستاتیک خصوصیات سلول‌های تومور متاستاتیک کاملاً مشابه تومور اولیه است. بنابراین، جهت هدف‌رسانی سطح دوم می‌توان به راحتی از گیرنده‌هایی در سطح سلول سرطانی استفاده کرد که در تومور اولیه وجود دارند ولی در مکان متاستاز و سلول‌های بافت سالم پیرامون توده متاستاتیک بیان نمی‌شوند. برای مثال، اگر سرطان پستان به ریه متاستاز داده باشد، باید از گیرنده‌های سلول سرطانی پستان (که در سلول‌های ریه وجود ندارند) جهت هدف‌گیری سطح دوم استفاده کرد (۲).



شکل ۳ ـ مکانیسم receptor-mediated جهت ورود ذرات به داخل سلول

به هر حال، استراتژی‌هایی که در هدف‌رسانی سطح دوم استفاده می‌شوند با سطح اول متفاوت هستند. در این سطح باید عواملی چون قدرت اتصال نانوذره به لیگاند مورد نظر، کیفیت و خصوصیات اتصال لیگاند با گیرنده سلولی و آثار ایمونولوژیک بعدی به دقت مطالعه و در نظر گرفته شوند.

□ هدف‌رسانی سطح سوم

راهی که توسط آن نانوذره به‌وسیله سلول برداشت می‌شود، نیز قابل طراحی و مهندسی بوده و می‌تواند اثر مستقیمی بر ادامه راه نانوذره در درون سلول داشته باشد (این‌که نانوذره به کدام اندامک درون سلولی رسیده و عامل درمانگر را در کجای سلول آزاد کند.) (۲۵).

راه‌های مختلفی برای ورود نانوذرات به سلول وجود دارد. یکی از شناخته‌شده‌ترین این راه‌ها اندوستیوز وابسته به کلاترین (Clathrin-dependent endocytosis) می‌باشد که ذره را به لیزوزوم تحویل می‌دهد. اگر لیگاندهایی چون ترانسفرین و یا کربوهیدرات‌ها بر روی سطح نانوذره موجود باشد این راه برای ورود به سلول انتخاب خواهد شد (۲۶).

هنگامی که ذره به لیزوزوم تحویل داده می‌شود ممکن است نانوذره و نیز عامل درمانگر تخریب گردیده و به اندامک هدف (مثلاً هسته سلول) نرسند. برای آن که نانوذره از تخریب لیزوزومی در امان باشد، می‌توان آن را طوری طراحی کرد که لیزوزوم را تخریب کرده و از دسترس آن فرار کند (مثل مکانیسم Proton-sponge) و یا می‌توان به‌طور کلی راه ورود نانوذره را به درون سلول تغییر داد تا اصولا نانو ذره به لیزوزوم تحویل داده نشود (۲۷).

راه دیگری که برای ورود نانوذرات (بدون گذر از لیزوزوم) به سلول متصور است، اندوستیوز وابسته به کاوئولین (Caveolin-dependent endocytosis) می‌باشد. لیگاندهایی چون فولیک اسید، کلسترول و یا آلبومین اگر به سطح نانوذره متصل شوند، راه انتخابی ورود به سلول، این راه خواهد بود (۲۶).

■ نتیجه‌گیری

با وجود تمام راه‌حل‌هایی که جهت دارورسانی اختصاصی به سرطان متاستاتیک بیان شد، هنوز نیز علم بشر برای مقابله با این مشکل در ابتدای راه قرار دارد. پیچیدگی‌ها و مشکلات بزرگی که در سرطان‌های متاستاتیک با آن روبه‌رو هستیم نیازمند راهکارها، مکانیسم‌ها و استراتژی‌های جدید و خلاقانه‌ای می‌باشند، تا بتوان تصور غیرقابل درمان بودن سرطان متاستاتیک را به‌طور کلی از بین برد.

در عصر حاضر، نانو تکنولوژی به‌عنوان یک وسیله قدرتمند می‌تواند به‌صورت بسیار موثری در اختیار محققان و دانشمندان علوم دارویی و بیولوژی قرار گیرد تا بتوانند دارویی موثر برای این بیماری رو به رشد در جوامع بشری ارایه دهند. به نظر می‌رسد با پیشرفت علوم مختلف زیست‌شناسی و شناسایی دقیق‌تر مکانیسم‌ها و خصوصیات سرطان‌های متاستاتیک، و نیز با همکاری نزدیک مختصصان رشته‌های مختلف داروسازی، شیمی، بیوتکنولوژی و ... بتوان به فرصت‌های جدید و امیدوارکننده در درمان این نوع سرطان دست یافت.

منابع

1. Howlader N. Noone AM. Krapcho M. SEER cancer statistics review 1975-2008. National Cancer Institute [online] 2011; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ .

2. Schroeder A. Heller1 D. Winslow M. Treating metastatic cancer with nanotechnology, Nature Rev Cancer 2012; 12: 39-50

3. Safra T. Muggia F. Jeffers S. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m2. Ann Oncol 2000; 11: 1029-1033.

4. Tomao S. Miele E. Spinelli GP. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane® ABI 007) in the treatment of breast cancer. Int J Nanomed 2009; 4: 99-105.

5. www.cancer.gov/cancertopics/metastatic cancer fact sheet

6. Coghlin C. Murray GI. Current and emerging concepts in tumour metastasis. J Pathol 2010; 222(1):1-15.

7. Disibio G. French SW. Metastatic patterns of cancer: results from a large autopsy study. Arch Path Lab Med 2008; 132(6):931-939.

8. Talmadge JE. Fidler IJ. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. Cancer Res 2010; 70(14):5649-5669.

9. Saxena M. Christofori G. Rebuilding cancer metastasis in the mouse. Mol Oncol 2013; 7(2): 283-296.

10. Cho K. Wang X. Nie S. Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. Clin Cancer Res 2008;14(5): 1310-1316.

11. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting, Adv Enzym Regul 2001; 41:189-207.

12. Carmeliet P. Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249-57.

13. Kim s. Kim J. Jeon O. Engineered polymers for advanced drug delivery. Eur J Pharm Biopharm 2009; 71(3):420-430.

14. Dubowchik GM. Walker MA. Receptor-mediated and enzyme-dependent targeting of cytotoxic anticancer drugs. Pharm Ther 1999; 83: 67-123

15. Veiseh O. Sun C. Fang C. Specific targeting of brain tumors with an optical/magnetic resonance imaging nanoprobe across the blood-brain barrier. Cancer Res 2009; 69: 6200-6207.

16. Calvo P. Gouritin B. Chacun H. Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. Pharm Res 2001;18:1157-1166.

17. Azarmi S. Roa WH. Lobenberg R. Targeted delivery of nanoparticles for the treatment of lung diseases. Adv Drug Deliv Rev 2008; 60: 863-875.

18. Polach KJ. Matar M. Rice J. Delivery of siRNA to the mouse lung via a functionalized lipopolyamine. Mol Ther 2012; 20(1):91-100

19. Maeda H. Matsumura Y. EPR effect based drug design and clinical outlook for enhanced cancer chemotherapy Preface. Adv Drug Deliv Rev 2011; 63:129-130.

20. Carmeliet P. Jain, RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000; 407: 249-257.

21. Allen TM. Hansen CB. Guo LS. Subcutaneous administration of liposomes: a comparison with the intravenous and intraperitoneal routes of injection. Biochim Biophys Acta 1993; 1150: 9-16.

22. Reddy ST. van der Vlies AJ. Simeoni E. Exploiting lymphatic transport and complement activation in nanoparticle vaccines. Nature Biotech 2007; 25:1159-1164.

23. Wang D. Miller SC. Kopeckova P. Bone-targeting macromolecular therapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 1049-1076.

24. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. Discov Med 2004; 4:144-148.

25. Verma A. Uzun O. Hu Y. Surface structure regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles. Nature Mater 2008; 7: 588-595.

26. Bareford LA. Swaan PW. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59: 748-758.

27. Schroeder A. Levins CG. Cortez C. Lipid-based nanotherapeutics for siRNA delivery. J Int Med 2010; 267: 9-21.