



A Review of Osteosarcoma Treatment Methods Focusing on Nanotechnology Approaches

Ameneh Alizadeh *

Assistant Professor, Department of Applied Chemistry, Faculty of Gas and Petroleum, Yasouj University, Gachsaran, Iran.

Roghaye Jowkar

M.Sc. Student, Department of Applied Chemistry, Faculty of Gas and Petroleum, Yasouj University, Gachsaran, Iran

Abstract

Osteosarcoma (OS) is one of the most common types of malignant bone tumors that are most commonly seen in children and adolescents. Common treatments include surgery, chemotherapy, and radiation therapy, but these methods have problems such as severe side effects, pharmaceutical resistance and inaccuracies in targeting. Nanotechnology, as a promising solution, has attracted a lot of attention, as it can improve the transfer of the drug, reduce side effects, and increase the effectiveness of treatment. In this article, the current methods of treating osteosarcoma and their associated challenges are investigated also and new nanotechnology -based approaches, such as advanced drug delivery systems, gene therapy, phototherapy and immunotherapy have been analyzed. In addition, barriers such as biological, potential toxicity, and the challenges of transferring these technologies to the clinical stage have also been examined.

Keywords: osteosarcoma, nanotechnology, drug delivery systems, nanoparticles, chemotherapy, immunotherapy, phototherapy

Received: 09/April/2025

Accepted: 19/July/2025

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

* Corresponding Author: amenealizade@yahoo.com

مروری بر روش‌های درمان استئوسارکوما با تمرکز بر رویکردهای فناوری نانو

آمنه علیزاده*

استادیار نانویوتکنولوژی، دانشکده نفت و گاز گچساران، دانشگاه یاسوج، گچساران، ایران.

رقیه جوکار

دانشجوی کارشناسی ارشد رشته نانو شیمی، دانشکده نفت و گاز گچساران، دانشگاه یاسوج، گچساران، ایران.

چکیده

استئوسارکوما (OS) یکی از شایع‌ترین انواع تومورهای بدخیم استخوان است که بیشتر در کودکان و نوجوانان دیده می‌شود. درمان‌های رایج این بیماری شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است، اما این روش‌ها با مشکلاتی مانند عوارض جانبی شدید، مقاومت دارویی و عدم دقت کافی در هدف‌گیری مواجه هستند. فناوری نانو به‌عنوان یک راهکار نویدبخش، توانسته است توجه زیادی را به خود جلب کند، چرا که می‌تواند انتقال دارو را بهبود بخشد، عوارض جانبی را کاهش دهد و اثربخشی درمان را افزایش دهد. در این مقاله، به بررسی روش‌های فعلی درمان استئوسارکوما و چالش‌های مرتبط با آن‌ها پرداخته شده و همچنین رویکردهای جدید مبتنی بر فناوری نانو، مانند سیستم‌های پیشرفته تحویل دارو، ژن‌تراپی، فوتوترابی و ایمونوترابی، مورد تحلیل قرار گرفته‌اند. علاوه بر این، موانعی مانند زیست‌سازگاری، سمیت بالقوه و چالش‌های انتقال این فناوری‌ها به مرحله بالینی نیز بررسی شده‌اند.

کلیدواژه‌ها: استئوسارکوما، فناوری نانو، سیستم‌های تحویل دارو، نانوذرات، شیمی‌درمانی، ایمونوترابی، فوتوترابی

مقدمه

استئوسارکوما (OS) یکی از شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومورهای بدخیم اولیه استخوان است که بیشتر کودکان، نوجوانان و جوانان را درگیر می‌کند. این بیماری به دلیل رشد سریع، توانایی بالای گسترش به سایر اندام‌ها (متاستاز) و مقاومت در برابر درمان‌های رایج، به یک چالش بزرگ در حوزه سرطان‌شناسی تبدیل شده است [۱، ۲]. استئوسارکوما معمولاً در استخوان‌های بلند مانند استخوان ران (فemor) و استخوان درشت‌نی (تیبیا) ایجاد می‌شود و در صورت عدم درمان به موقع، می‌تواند به سرعت به سایر نقاط بدن، به‌ویژه ریه‌ها، گسترش یابد. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در تشخیص و درمان این بیماری، نرخ بقای بیماران در موارد متاستاتیک همچنان پایین است و نیاز به روش‌های درمانی نوین بیش از پیش احساس می‌شود [۳، ۴]. در حال حاضر، روش‌های اصلی درمان استئوسارکوما شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هستند. جراحی برای برداشتن تومور ضروری است، اما در بسیاری از موارد، به دلیل گستردگی تومور یا متاستاز، امکان حذف کامل سلول‌های سرطانی وجود ندارد. شیمی‌درمانی نیز اگرچه مؤثر است، اما با عوارض جانبی شدیدی مانند تهوع، تضعیف سیستم ایمنی و آسیب به اندام‌های حیاتی مانند کبد و کلیه همراه است [۵]. علاوه بر این، مقاومت دارویی یکی از مشکلات جدی در درمان استئوسارکوما است که به مرور زمان باعث کاهش اثربخشی داروها می‌شود [۲]. این چالش‌ها محققان را به سمت توسعه روش‌های درمانی نوین سوق داده است. فناوری نانو به عنوان یک رویکرد نوظهور و امیدبخش در درمان سرطان، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. نانوذرات به دلیل اندازه کوچک، نسبت سطح به حجم بالا و قابلیت اصلاح سطح، امکان هدف‌گیری دقیق‌تر سلول‌های سرطانی را فراهم می‌کنند. استفاده از نانوحامل‌های دارویی می‌تواند میزان تجمع دارو را در بافت توموری افزایش داده و در عین حال، سمیت سیستمیک را کاهش دهد. علاوه بر این، نانوفناوری این امکان را فراهم می‌کند که داروهای ضدسرطان به طور کنترل‌شده و با نرخ مناسب در محل تومور آزاد شوند، که این امر می‌تواند اثربخشی درمانی را بهبود بخشد. یکی از استراتژی‌های مهم در این حوزه، استفاده از نانوذرات هوشمند برای تحویل داروهای شیمی‌درمانی به سلول‌های سرطانی است. این نانوذرات می‌توانند به صورت فعال یا غیرفعال، به بافت توموری هدف‌گیری شوند. در روش هدف‌گیری غیرفعال، نانوذرات با استفاده از اثر نفوذپذیری و احتباس پیشرفته (EPR) به طور انتخابی در بافت توموری تجمع می‌یابند. از سوی دیگر، در روش هدف‌گیری فعال، نانوذرات با استفاده از لیگاندهای خاص به گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌های سرطانی متصل شده و باعث افزایش دقت درمانی می‌شوند [۶-۱۰]. علاوه بر تحویل دارو، فناوری نانو در تصویربرداری تشخیصی و درمان‌های ترکیبی مانند نانوذرات فتودینامیک و نانوذرات مغناطیسی نیز کاربرد دارد. این رویکردهای نوین می‌توانند به تشخیص دقیق‌تر تومور و افزایش پاسخ درمانی کمک کنند. برای مثال، نانوذرات طلا و نانوذرات اکسید آهن به عنوان عوامل کنتراست در تصویربرداری پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند و امکان تشخیص زودهنگام تومور را فراهم می‌کنند [۸، ۱۱].

با توجه به پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو، امید می‌رود که این روش بتواند محدودیت‌های درمان‌های متداول استئوسارکوما را برطرف کند و گزینه‌های درمانی مؤثرتری برای بیماران ارائه دهد. در این مقاله، روش‌های فعلی درمان استئوسارکوما و محدودیت‌های آن‌ها بررسی شده و رویکردهای نوین مبتنی بر فناوری نانو، از جمله سیستم‌های تحویل دارو، ژن‌تراپی، فوتوترابی و ایمونوترابی، مورد بحث قرار گرفته‌اند.

پیشینه پژوهش

جراحی و شیمی‌درمانی

جراحی به عنوان درمان اولیه استئوسارکوما باقی مانده و اغلب با شیمی‌درمانی نئوآدجوانت و آدجوانت ترکیب می‌شود. هدف از جراحی، برداشتن کامل تومور با حاشیه‌های سالم است، در حالی که تا حد امکان عملکرد اندام حفظ شود. با این حال، در موارد پیشرفته، قطع عضو ممکن است تنها گزینه باشد [۵]. شیمی‌درمانی معمولاً شامل ترکیبی از داروهایی مانند دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین، متوترکسات و ایفوسفامید است. با این حال، این داروها دارای سمیت سیستمیک قابل توجهی هستند و توانایی هدف‌گیری محدودی دارند که منجر به نتایج ضعیف برای بیماران، به‌ویژه در موارد متاستاتیک می‌شود [۶]. مطالعات نشان داده‌اند که میزان پاسخ به شیمی‌درمانی یک عامل پیش‌آگهی مهم در استئوسارکوما است. بیمارانی که نکرور تومور بیش از ۹۰٪ پس از شیمی‌درمانی نئوآدجوانت نشان می‌دهند، پیش‌آگهی بهتری دارند. با این حال، تنها حدود ۵۰٪ از بیماران به این سطح از پاسخ می‌رسند [۱]. علاوه بر این، مقاومت دارویی یک چالش بزرگ در درمان استئوسارکوما است. مکانیسم‌های مختلفی از جمله بیان بیش از حد پروتئین‌های مقاومت به چند دارو (MDR)، تغییر در مسیرهای آپوپتوز و فعال‌سازی مسیرهای بقای سلولی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند [۱۲].

پرتودرمانی

پرتودرمانی در مواردی که برداشت تومور با جراحی امکان‌پذیر نیست یا در بیمارانی که تومور به طور کامل برداشته نشده است، استفاده می‌شود. با این حال، اثربخشی آن به دلیل مقاومت ذاتی سلول‌های استئوسارکوما به پرتودرمانی محدود است [۵]. پرتودرمانی همچنین می‌تواند منجر به عوارض جانبی قابل توجهی از جمله آسیب به بافت‌های سالم مجاور، تأخیر در بهبود زخم و افزایش خطر سرطان‌های ثانویه شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از تکنیک‌های پیشرفته پرتودرمانی مانند پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده (IMRT) و پروتون‌درمانی می‌تواند دقت هدف‌گیری را افزایش داده و آسیب به بافت‌های سالم را کاهش دهد. با این حال، این تکنیک‌ها هنوز به طور گسترده در دسترس نیستند و هزینه‌های بالایی دارند [۱۰].

محدودیت‌های روش‌های درمانی متداول

محدودیت‌های روش‌های درمانی متداول، از جمله تحویل ضعیف دارو، سمیت سیستمیک و مقاومت دارویی، باعث شده‌اند که استراتژی‌های درمانی جایگزین مورد بررسی قرار گیرند [۲، ۱۰]. یکی از چالش‌های اصلی در درمان استئوسارکوما، تحویل مؤثر داروهای ضدسرطان به محل تومور است. بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی به دلیل خصوصیات فیزیکوشیمیایی خود، توزیع سیستمیک گسترده‌ای دارند که منجر به سمیت در اندام‌های سالم می‌شود. علاوه بر این، ریزمحیط تومور، از جمله pH پایین، فشار بالای مایع میان‌بافتی و ماتریکس خارج سلولی متراکم، می‌تواند نفوذ دارو به داخل تومور را محدود کند [۶]. مقاومت دارویی یکی دیگر از چالش‌های مهم در درمان استئوسارکوما است. مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش بیان پمپ‌های افلاکس دارو، تغییر در مسیرهای متابولیسم دارو، فعال‌سازی مسیرهای بقای سلولی و تغییر در اهداف دارویی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند. علاوه بر این، ناهمگونی تومور و وجود سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند به مقاومت دارویی و عود بیماری کمک کند [۱۲، ۱۳].

این محدودیت‌ها نیاز به توسعه رویکردهای درمانی جدید را برجسته می‌کنند که بتوانند تحویل دارو را بهبود بخشند، سمیت سیستمیک را کاهش دهند و بر مقاومت دارویی غلبه کنند. فناوری نانو به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای غلبه بر این چالش‌ها مطرح شده است.

رویکردهای فناوری نانو در درمان استئوسارکوما

سیستم‌های تحویل دارو

نانوذرات (NPs) به‌طور گسترده‌ای برای بهبود تحویل دارو در استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این نانوذرات می‌توانند برای هدف‌گیری محل‌های خاص تومور طراحی شوند، سمیت سیستمیک را کاهش دهند و اثربخشی درمانی را افزایش دهند [۱۰، ۱۱]. نانوذرات می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله هدف‌گیری غیرفعال و فعال، تحویل دارو را بهبود بخشند. هدف‌گیری غیرفعال بر اساس اثر نفوذپذیری و احتباس پیشرفته (EPR) عمل می‌کند. عروق خونی تومور به دلیل رشد سریع و غیرطبیعی، دارای منافذ بزرگ‌تری نسبت به عروق خونی طبیعی هستند. این ویژگی اجازه می‌دهد که نانوذرات با اندازه مناسب (معمولاً بین ۱۰ تا ۲۰۰ نانومتر) به طور انتخابی در بافت توموری تجمع یابند. علاوه بر این، سیستم لنفاوی ضعیف در تومورها باعث می‌شود که نانوذرات برای مدت طولانی‌تری در بافت توموری باقی بمانند [۲، ۱۴]. از سوی دیگر، هدف‌گیری فعال شامل اتصال لیگاندهای خاص به سطح نانوذرات است که می‌توانند به گیرنده‌های بیان‌شده در سطح سلول‌های استئوسارکوما متصل شوند. این لیگاندها می‌توانند شامل آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها، آپتامرها یا مولکول‌های کوچک باشند. برای مثال، گیرنده فولات، CD44 و اینتگرین‌ها به طور گسترده در سلول‌های استئوسارکوما بیان می‌شوند و می‌توانند به‌عنوان اهداف مناسب برای هدف‌گیری فعال استفاده شوند [۱۴، ۱۵].

لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها نانوحامل‌های زیست‌سازگاری هستند که می‌توانند داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را کپسوله کنند. از آن‌ها برای تحویل داروهای شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین و متوترکسات استفاده شده است که منجر به بهبود فارماکوکینتیک و کاهش سمیت شده‌اند [۶، ۱۶]. لیپوزوم‌ها می‌توانند با پلیمرهایی مانند پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) پوشش داده شوند تا زمان گردش خون آن‌ها افزایش یابد و توسط سیستم رتیکولاندوتلیال (RES) شناسایی نشوند. مطالعات نشان داده‌اند که لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین (Doxil/Caelyx) می‌توانند سمیت قلبی دوکسوروبیسین را کاهش دهند و در عین حال، اثربخشی درمانی را حفظ کنند. علاوه بر این، لیپوزوم‌های پاسخگو به محرک، مانند لیپوزوم‌های حساس به pH، می‌توانند داروها را به طور انتخابی در ریزمحیط اسیدی تومور آزاد کنند [۶]. در یک مطالعه اخیر، لیپوزوم‌های پوشش داده‌شده با اسید آلدرونیک برای هدف‌گیری استئوسارکوم توسعه داده شدند. اسید آلدرونیک می‌تواند به هیدروکسی‌آپاتیت موجود در استخوان متصل شود و بنابراین، می‌تواند تجمع لیپوزوم‌ها را در محل تومور افزایش دهد. این لیپوزوم‌ها همچنین حساس به pH بودند و می‌توانستند داروی کپسوله‌شده را در پاسخ به pH اسیدی ریزمحیط تومور آزاد کنند [۱۶].

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری، مانند آن‌هایی که از PLGA (پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) ساخته شده‌اند، برای تحویل داروهایی مانند سیس‌پلاتین و دوکسوروبیسین استفاده شده‌اند. این نانوذرات می‌توانند به گونه‌ای طراحی شوند که

داروها را در پاسخ به محرک‌های خاصی مانند pH یا دما آزاد کنند [۱۲، ۱۷]. نانوذرات پلیمری دارای مزایای متعددی از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، پایداری بالا و قابلیت اصلاح سطح هستند. PLGA یکی از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر تأییدشده توسط FDA است که به طور گسترده در تحویل دارو استفاده می‌شود. نانوذرات PLGA می‌توانند طیف وسیعی از داروها را کپسوله کنند و آن‌ها را به طور کنترل‌شده آزاد کنند. در یک مطالعه، نانوذرات PLGA حاوی دوکسوروبیسین و کورکومین برای درمان استئوسارکوما توسعه داده شدند. این نانوذرات نشان دادند که می‌توانند سمیت سلولی را در مقایسه با داروهای آزاد افزایش دهند و بر مقاومت دارویی غلبه کنند [۱۲]. علاوه بر PLGA، سایر پلیمرها مانند کیتوزان، آلژینات و پلی‌کاپرولاکتون نیز برای تحویل دارو در استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این پلیمرها می‌توانند با توجه به خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروها و نیازهای خاص درمانی انتخاب شوند [۱۷].

نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی، مانند نانوذرات طلا و نقره، برای پتانسیل آن‌ها در تحویل دارو و فوتوترمال تراپی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این نانوذرات می‌توانند با لیگاند‌های هدف‌گیری عملکردی‌سازی شوند تا ویژگی و اثربخشی آن‌ها افزایش یابد [۷، ۱۱]. نانوذرات طلا به دلیل خصوصیات منحصر به فرد خود از جمله زیست‌سازگاری، پایداری شیمیایی و قابلیت اصلاح سطح، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این نانوذرات می‌توانند نور را در طول موج‌های خاصی جذب کنند و آن را به گرما تبدیل کنند، که این ویژگی آن‌ها را برای فوتوترمال تراپی مناسب می‌سازد. علاوه بر این، نانوذرات طلا می‌توانند به عنوان حامل‌های دارویی عمل کنند و داروهای ضدسرطان را به محل تومور تحویل دهند [۱۱]. در یک مطالعه، نانوذرات طلا پوشش داده‌شده با PEG و عملکردی‌شده با فولات برای هدف‌گیری سلول‌های استئوسارکوما که گیرنده فولات را بیان می‌کنند، توسعه داده شدند. این نانوذرات می‌توانستند دوکسوروبیسین را حمل کنند و آن را در پاسخ به pH اسیدی ریزمحیط تومور آزاد کنند. علاوه بر این، این نانوذرات می‌توانستند برای فوتوترمال تراپی استفاده شوند، که منجر به اثر سینرژیستی با شیمی‌درمانی می‌شد [۷]. نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی (MNPs) نیز برای تحویل دارو و هایپرترمی مغناطیسی در استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این نانوذرات می‌توانند با استفاده از یک میدان مغناطیسی خارجی به محل تومور هدایت شوند و همچنین می‌توانند در پاسخ به یک میدان مغناطیسی متناوب، گرما تولید کنند. این گرما می‌تواند برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده شود و همچنین می‌تواند حساسیت سلول‌ها به شیمی‌درمانی را افزایش دهد [۱۸].

ژن‌تراپی

نانوذرات همچنین برای تحویل ژن در استئوسارکوما استفاده شده‌اند. به عنوان مثال، siRNA و miRNA می‌توانند با استفاده از نانوذرات به ژن‌های خاصی که در رشد و متاستاز تومور نقش دارند، هدف‌گیری شوند [۱۰، ۱۸]. ژن‌تراپی می‌تواند شامل خاموش کردن انکوژن‌ها، بازگرداندن عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور یا تحویل ژن‌های کشنده به سلول‌های سرطانی باشد. یکی از چالش‌های اصلی در ژن‌تراپی، تحویل مؤثر اسیدهای نوکلئیک به سلول‌های هدف است. اسیدهای نوکلئیک به دلیل بار منفی و حساسیت به تخریب آنزیمی، به سختی از غشای سلولی عبور می‌کنند. نانوذرات می‌توانند از اسیدهای نوکلئیک در برابر تخریب محافظت کنند و تحویل آن‌ها را به سلول‌های هدف تسهیل کنند [۱۰].

در یک مطالعه، نانوذرات کاتیونی برای تحویل siRNA علیه ژن MDR1، که در مقاومت دارویی نقش دارد، به سلول‌های استئوسارکوما استفاده شدند. این نانوذرات توانستند بیان پروتئین P-گلیکوپروتئین را کاهش دهند و حساسیت سلول‌ها به دوکسوروبیسین را افزایش دهند [۱۸]. علاوه بر siRNA، miRNA نیز به عنوان اهداف بالقوه برای ژن‌تراپی در استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. miRNAها تنظیم‌کننده‌های کلیدی بیان ژن هستند و می‌توانند به عنوان انکوژن یا سرکوبگر تومور عمل کنند. برای مثال، miR-34a به عنوان یک سرکوبگر تومور در استئوسارکوما شناخته شده است و تحویل آن با استفاده از نانوذرات می‌تواند رشد تومور را مهار کند [۱۰].

فوتوتراپی

فوتوتراپی، شامل فوتودینامیک تراپی (PDT) و فوتوترمال تراپی (PTT)، به دلیل توانایی آن در تخریب انتخابی سلول‌های تومور بدون آسیب رساندن به بافت‌های سالم، مورد توجه قرار گرفته است. نانوذرات می‌توانند با بهبود تحویل حساس‌کننده‌های نوری و تولید گرما، اثربخشی فوتوتراپی را افزایش دهند [۱۱، ۱۸]. در PDT، یک حساس‌کننده نوری به سلول‌های تومور تحویل داده می‌شود و سپس با نور با طول موج خاصی فعال می‌شود. این فعال‌سازی منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شود که می‌توانند به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب برسانند و منجر به مرگ سلولی شوند. نانوذرات می‌توانند تحویل حساس‌کننده‌های نوری به سلول‌های تومور را بهبود بخشند و همچنین می‌توانند به عنوان حساس‌کننده‌های نوری عمل کنند [۱۱]. در PTT، نانوذرات جاذب نور (مانند نانوذرات طلا، نانوذرات کربنی یا نانوذرات پلیمری) به سلول‌های تومور تحویل داده می‌شوند و سپس با نور نزدیک به مادون قرمز (NIR) تابش می‌شوند. این نانوذرات می‌توانند انرژی نوری را به گرما تبدیل کنند و منجر به هایپرترمی موضعی و مرگ سلول‌های سرطانی شوند. نور NIR می‌تواند به عمق بیشتری در بافت نفوذ کند و بنابراین، برای درمان تومورهای عمیق‌تر مناسب است [۱۸].

ترکیب PDT و PTT می‌تواند اثربخشی درمانی را افزایش دهد. برای مثال، نانوذرات طلا می‌توانند هم به عنوان عوامل PTT و هم به عنوان حامل‌های حساس‌کننده‌های نوری برای PDT عمل کنند. این رویکرد ترکیبی می‌تواند منجر به اثر سینرژیستی و افزایش مرگ سلول‌های سرطانی شود [۱۱].

تحویل هدف‌مند

سیستم‌های تحویل هدف‌مند برای افزایش دقت تحویل دارو به سلول‌های استئوسارکوما توسعه یافته‌اند. این سیستم‌ها اغلب از لیگاندهای هدف‌گیری مانند آنتی‌بادی‌ها یا پپتیدها استفاده می‌کنند که به مارکرهای خاصی روی سلول‌های تومور متصل می‌شوند [۶، ۱۴]. گیرنده فولات یکی از اهداف رایج برای هدف‌گیری فعال در استئوسارکوما است. این گیرنده در بسیاری از سلول‌های سرطانی از جمله سلول‌های استئوسارکوما بیش‌بیان می‌شود، در حالی که در بافت‌های سالم بیان کمی دارد. نانوذرات عملکردی‌شده با فولات می‌توانند به طور انتخابی به سلول‌های استئوسارکوما متصل شوند و داروهای ضدسرطان را به این سلول‌ها تحویل دهند [۱۴].

CD44 یک گلیکوپروتئین سطح سلولی است که در بسیاری از سلول‌های سرطانی از جمله سلول‌های استئوسارکوما بیش‌بیان می‌شود. این پروتئین در چسبندگی سلولی، مهاجرت و متاستاز نقش دارد. نانوذرات عملکردی‌شده با هیالورونان، که لیگاند طبیعی CD44 است، می‌توانند برای هدف‌گیری سلول‌های استئوسارکوما استفاده شوند [۶]. اینتگرین‌ها نیز به عنوان اهداف بالقوه برای هدف‌گیری فعال در استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. اینتگرین $\alpha v \beta 3$ در سلول‌های استئوسارکوما و سلول‌های اندوتلیال عروق تومور بیش‌بیان می‌شود. پپتید

RGD (آرژنینین-گلیسین-آسپارتیک اسید) می‌تواند به اینترگرین $\alpha v \beta 3$ متصل شود و بنابراین، می‌تواند برای هدف‌گیری نانوذرات به سلول‌های استئوسارکوما استفاده شود [۱۴].

درمان ترکیبی

درمان ترکیبی، که شامل تحویل همزمان چندین عامل درمانی است، برای افزایش اثربخشی درمان استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، نانوذرات می‌توانند برای تحویل همزمان داروهای شیمی‌درمانی و siRNA طراحی شوند تا چندین مسیر دخیل در رشد و متاستاز تومور هدف‌گیری شوند [۹، ۱۵]. ترکیب شیمی‌درمانی و ژن‌تراپی می‌تواند اثربخشی درمانی را افزایش دهد. برای مثال، نانوذرات می‌توانند برای تحویل همزمان دو کسورویسین و siRNA علیه ژن MDR1 طراحی شوند. این رویکرد می‌تواند بر مقاومت دارویی غلبه کند و اثربخشی شیمی‌درمانی را افزایش دهد [۹]. ترکیب شیمی‌درمانی و فوتوتراپی نیز می‌تواند منجر به اثر سینرژیستی شود. برای مثال، نانوذرات طلا می‌توانند برای تحویل دو کسورویسین و انجام PTT استفاده شوند. گرمای تولیدشده توسط PTT می‌تواند نفوذپذیری غشای سلولی را افزایش دهد و تحویل دارو را بهبود بخشد. علاوه بر این، هایپرترمی می‌تواند حساسیت سلول‌ها به شیمی‌درمانی را افزایش دهد [۱۵].

ایمونوتراپی

ایمونوتراپی به‌عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان استئوسارکوما مطرح شده است. نانوذرات می‌توانند برای تحویل عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، مانند الیگونوکلوئیدهای CpG، استفاده شوند تا سیستم ایمنی تحریک شده و اثربخشی شیمی‌درمانی افزایش یابد. مسیر cGAS-STING یک مسیر کلیدی در پاسخ ایمنی ذاتی است که می‌تواند با تشخیص DNA سیتوزولی فعال شود. فعال‌سازی این مسیر می‌تواند منجر به تولید اینترفرون نوع I و سایر سایتوکاین‌های التهابی شود که می‌توانند پاسخ ایمنی ضدتوموری را تحریک کنند. نانوذرات می‌توانند برای تحویل آگونیست‌های STING به سلول‌های استئوسارکوما استفاده شوند تا این مسیر را فعال کنند. مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی، مانند آنتی‌بادی‌های ضد PD-1/PD-L1 و CTLA-4، نیز برای درمان استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند مهار سیستم ایمنی را برداشته و پاسخ ایمنی ضدتوموری را تقویت کنند. نانوذرات می‌توانند برای تحویل این آنتی‌بادی‌ها به محل تومور استفاده شوند تا اثربخشی آن‌ها را افزایش دهند و عوارض جانبی را کاهش دهند [۱۰، ۱۵].

مهندسی بافت و بازسازی استخوان

فناوری نانو همچنین برای بازسازی استخوان در بیماران استئوسارکوما مورد بررسی قرار گرفته است. داربست‌های مهندسی‌شده بافت که با نانوذرات بارگذاری شده‌اند، می‌توانند پشتیبانی فیزیکی برای نقایص استخوانی فراهم کنند و در عین حال عوامل درمانی را برای ترویج بازسازی استخوان تحویل دهند. نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت (HA) به دلیل شباهت با فاز معدنی استخوان، به طور گسترده برای بازسازی استخوان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این نانوذرات می‌توانند با پلیمرهای زیست‌سازگار مانند کلاژن یا کیتوزان ترکیب شوند تا داربست‌های کامپوزیتی ایجاد کنند که خصوصیات مکانیکی و زیستی مطلوبی دارند. علاوه بر این، نانوذرات می‌توانند برای تحویل فاکتورهای رشد مانند پروتئین مورفوژنتیک استخوان (BMP) یا فاکتور رشد فیروبلاست (FGF) استفاده شوند تا بازسازی استخوان را

تحریک کنند. این فاکتورهای رشد می‌توانند تکثیر و تمایز سلول‌های استخوان‌ساز را تحریک کنند و بنابراین، بازسازی استخوان را تسریع کنند [۸، ۱۸].

زیست‌سازگاری و سمیت

با وجود پتانسیل فناوری نانو در درمان استئوسارکوما، نگرانی‌هایی در مورد زیست‌سازگاری و سمیت نانوذرات وجود دارد. مطالعات بیشتری برای ارزیابی ایمنی بلندمدت درمان‌های مبتنی بر نانوذرات مورد نیاز است. سمیت نانوذرات می‌تواند به عوامل مختلفی از جمله اندازه، شکل، بار سطحی، ترکیب شیمیایی و پوشش سطحی بستگی داشته باشد. برای مثال، نانوذرات کوچک‌تر می‌توانند به راحتی از غشاهای سلولی عبور کنند و به اندامک‌های سلولی آسیب برسانند. همچنین، نانوذرات با بار مثبت می‌توانند با غشاهای سلولی که دارای بار منفی هستند، تعامل داشته باشند و منجر به اختلال در عملکرد غشا شوند. برای کاهش سمیت نانوذرات، استراتژی‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یکی از این استراتژی‌ها، پوشش سطح نانوذرات با پلیمرهای زیست‌سازگار مانند PEG است. این پوشش می‌تواند تعاملات غیراختصاصی نانوذرات با پروتئین‌های پلاسما و سلول‌ها را کاهش دهد و بنابراین، سمیت آن‌ها را کاهش دهد. علاوه بر این، استفاده از مواد زیست‌تخریب‌پذیر برای ساخت نانوذرات می‌تواند تجمع بلندمدت آن‌ها در بدن را کاهش دهد [۷، ۱۶].

مقیاس‌پذیری و انتقال به مرحله بالینی

انتقال فناوری نانو از مطالعات پیش‌بالینی به مرحله بالینی چالش‌برانگیز است. تحقیقات بیشتری برای حل مسائل مربوط به مقیاس‌پذیری، تولید و تأییدیه‌های قانونی مورد نیاز است. یکی از چالش‌های اصلی در مقیاس‌پذیری، تولید نانوذرات با خصوصیات یکنواخت و قابل تکرار است. تغییرات کوچک در شرایط تولید می‌تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در خصوصیات نانوذرات شود که می‌تواند بر عملکرد آن‌ها تأثیر بگذارد. بنابراین، توسعه روش‌های تولید قابل اعتماد و قابل تکرار برای انتقال فناوری نانو به مرحله بالینی ضروری است. علاوه بر این، مسائل مربوط به تأییدیه‌های قانونی نیز باید در نظر گرفته شوند. نانوذرات به دلیل پیچیدگی و تنوع آن‌ها، چالش‌های خاصی را برای تنظیم‌کنندگان ایجاد می‌کنند. استانداردهای مشخصی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی نانوذرات مورد نیاز است. همچنین، مطالعات بالینی باید به دقت طراحی شوند تا اثربخشی و ایمنی نانوذرات را در انسان ارزیابی کنند [۱۲، ۱۳].

نانوپلتفرم‌های چندمنظوره

توسعه نانوپلتفرم‌های چندمنظوره که می‌توانند تشخیص، تحویل دارو و درمان (ترانوستیک) را ترکیب کنند، یک حوزه فعال تحقیقاتی است. این پلتفرم‌ها پتانسیل دارند تا با ارائه درمان‌های شخصی‌سازی شده و دقیق، انقلابی در درمان استئوسارکوم ایجاد کنند. نانوپلتفرم‌های ترانوستیک می‌توانند برای تصویربرداری تومور، هدف‌گیری فعال، تحویل دارو و درمان استفاده شوند. برای مثال، نانوذرات اکسید آهن مغناطیسی می‌توانند به‌عنوان عوامل کنتراست در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) استفاده شوند و همچنین می‌توانند داروهای ضدسرطان را حمل کنند و برای هایپرترمی مغناطیسی استفاده شوند [۱۸]. نانوپلتفرم‌های چندمنظوره می‌توانند برای درمان‌های شخصی‌سازی شده استفاده شوند. با استفاده از اطلاعات ژنومیک و پروتئومیک بیمار، می‌توان نانوذراتی طراحی کرد که به طور خاص برای هدف‌گیری ویژگی‌های مولکولی تومور آن بیمار بهینه شده‌اند. این رویکرد می‌تواند اثربخشی درمانی را افزایش دهد و عوارض جانبی را کاهش دهد [۱۱].

روش

این مطالعه یک مرور نظام‌مند بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه کاربرد فناوری نانو در درمان استئوسارکوما است. برای انجام این مطالعه مروری، از روش‌شناسی استاندارد PRISMA (موارد ترجیحی برای گزارش مرورهای نظام‌مند و متاآنالیزها) استفاده شده است. جستجوی جامع در پایگاه‌های داده علمی شامل PubMed، Scopus، Web of Science، ScienceDirect و Google Scholar از سال ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۵ انجام شد. کلیدواژه‌های اصلی مورد استفاده شامل استئوسارکوما، فناوری نانو، نانوذرات، سیستم‌های تحویل دارو، نانوحامل‌ها، ژن‌تراپی، ایمونوتراپی و فوتوتراپی بود. همچنین از ترکیب‌های مختلف این کلیدواژه‌ها با استفاده از عملگرهای بولی (AND، OR) برای افزایش جامعیت جستجو استفاده شد. معیارهای ورود، مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی، مقالات پژوهشی اصیل، مقالات مروری و فصل‌های کتاب، مطالعاتی که به بررسی کاربرد فناوری نانو در تشخیص یا درمان استئوسارکوما پرداخته‌اند، مطالعات آزمایشگاهی (in vitro)، مطالعات حیوانی (in vivo) و کارآزمایی‌های بالینی است و از هر مطالعه واجد شرایط، مشخصات مطالعه (نویسندگان، سال انتشار، نوع مطالعه)، نوع نانوذرات یا نانوسیستم‌های مورد استفاده، مکانیسم‌های عمل و مسیرهای هدف‌گیری، نتایج اثربخشی (در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی) بدست آمد.

یافته‌ها

نانوسیستم‌های مورد استفاده در درمان استئوسارکوما

لیپوزوم‌ها و نانوذرات لیپیدی

لیپوزوم‌ها به دلیل زیست‌سازگاری بالا و توانایی کپسوله کردن داروهای آب‌دوست و آب‌گریز، گسترده‌ترین کاربرد را در تحویل داروهای ضدسرطان به سلول‌های استئوسارکوما داشته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین (Doxil®) می‌توانند تجمع دارو در بافت توموری را افزایش داده و سمیت قلبی را کاهش دهند. همچنین، لیپوزوم‌های پاسخگو به محرک‌های محیطی مانند pH، دما یا آنزیم‌ها توسعه یافته‌اند که می‌توانند دارو را به صورت هدفمند در ریزمحیط تومور آزاد کنند.

Desai و همکاران [۱۶] لیپوزوم‌های پاسخگو به pH را توسعه دادند که با اسید آلدرونیک پوشش داده شده بودند. این سیستم توانست دوکسوروبیسین را به صورت هدفمند به بافت استخوانی تحویل دهد و در مدل‌های موشی استئوسارکوما، رشد تومور را به طور قابل توجهی کاهش دهد.

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری به دلیل تنوع در ترکیب، قابلیت تجزیه زیستی و امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو، گزینه‌های مناسبی برای درمان استئوسارکوما هستند. پلیمرهای رایج مورد استفاده شامل PLGA، PLA، کیتوزان و دندریمرها هستند. Chen و همکاران [۱۷] نانوذرات PLGA حاوی سیس‌پلاتین را توسعه دادند که با فولیک اسید عامل‌دار شده بودند. این نانوذرات توانستند به طور انتخابی به سلول‌های استئوسارکوما که بیان بالایی از گیرنده فولات دارند، متصل شوند و سمیت سلولی بیشتری نسبت به داروی آزاد نشان دادند.

Chen و همکاران [۱۷] نانوذرات پلیمری پاسخگو به آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) را طراحی کردند که می‌توانند در پاسخ به سطوح بالای MMP در ریزمحیط تومور، داروی متوترکسات را آزاد کنند. این سیستم در مدل‌های موشی استئوسارکوما، اثربخشی بالاتری نسبت به متوترکسات آزاد نشان داد.

نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی، به‌ویژه نانوذررات طلا، نقره و اکسید آهن، به دلیل خواص منحصر به فرد نوری، مغناطیسی و گرمایی، کاربردهای متنوعی در درمان استئوسارکوما دارند.

Ji و همکاران [۱۱] نانوذررات طلای عامل‌دار شده با آنتی‌بادی‌های ضد CD44 را برای فوتوترمال تراپی استئوسارکوما توسعه دادند. این نانوذررات توانستند به طور انتخابی به سلول‌های استئوسارکوما متصل شوند و پس از تابش لیزر نزدیک مادون قرمز، باعث مرگ سلولی شوند.

Jiang و He [۷] نانوذررات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs) را برای تصویربرداری MRI و هایپرترمی مغناطیسی استئوسارکوما توسعه دادند. این نانوذررات نه تنها امکان تصویربرداری با کنتراست بالا را فراهم کردند، بلکه در حضور میدان مغناطیسی متناوب، باعث افزایش دما و مرگ سلول‌های توموری شدند.

رویکردهای درمانی مبتنی بر فناوری نانو

سیستم‌های تحویل دارو

سیستم‌های تحویل دارو مبتنی بر نانوذررات، رایج‌ترین رویکرد در درمان استئوسارکوما هستند. این سیستم‌ها می‌توانند داروهای شیمی‌درمانی متداول مانند دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین و متوترکسات را با کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر به سلول‌های توموری تحویل دهند.

Prasad و همکاران [۲] نانولیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین و کورکومین را توسعه دادند که اثر هم‌افزایی قابل توجهی در مهار رشد سلول‌های استئوسارکوما نشان دادند. این ترکیب درمانی توانست مقاومت دارویی را کاهش دهد و اثربخشی درمان را افزایش دهد.

ژن‌تراپی

ژن‌تراپی با استفاده از نانوحامل‌ها، رویکرد امیدوارکننده‌ای برای هدف‌گیری ژن‌های دخیل در پیشرفت استئوسارکوما است. نانوذررات می‌توانند مولکول‌های اسید نوکلئیک مانند siRNA، miRNA و پلاسمیدها را از تخریب آنزیمی محافظت کرده و انتقال آن‌ها به سلول‌های هدف را تسهیل کنند.

Freeman و O'Donoghue [۱۰] نانوذررات پلیمری حاوی siRNA علیه ژن MDR1 (مسئول مقاومت دارویی چندگانه) را توسعه دادند. این سیستم توانست بیان پروتئین P-گلیکوپروتئین را کاهش دهد و حساسیت سلول‌های استئوسارکوما به دوکسوروبیسین را افزایش دهد.

Guan و همکاران [۱۸] نانوذررات لیپیدی حاوی miR-34a را برای مهار مسیر Notch در سلول‌های استئوسارکوما توسعه دادند. این سیستم توانست تکثیر سلولی را مهار کرده و آپوپتوز را القا کند.

فوتوترابی

فوتوترابی، شامل فوتودینامیک تراپی (PDT) و فوتوترمال تراپی (PTT)، از نانوذررات حساس به نور برای تخریب انتخابی سلول‌های توموری استفاده می‌کند. این روش‌ها می‌توانند به عنوان درمان‌های مکمل یا جایگزین برای شیمی‌درمانی استفاده شوند.

Ji و همکاران [۱۱] نانوذرات مزوپروس سیلیکا حاوی فتالوسیانین روی را برای فوتودینامیک تراپی استئوسارکوما توسعه دادند. این نانوذرات پس از تابش نور با طول موج مناسب، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید کردند که باعث آسیب اکسیداتیو و مرگ سلول‌های توموری شدند.

ایمونوتراپی

ایمونوتراپی مبتنی بر نانوذرات، رویکرد نوظهوری است که هدف آن تقویت پاسخ ایمنی علیه سلول‌های استئوسارکوما است. نانوذرات می‌توانند آنتی‌ژن‌های توموری، ادجوانت‌ها و مدولاتورهای ایمنی را به سلول‌های ایمنی تحویل دهند. Freeman و O'Donoghue [۱۰] نانوذرات پلیمری حاوی آگونیست STING را برای فعال‌سازی مسیر cGAS/STING در سلول‌های دندریتیک توسعه دادند. این سیستم توانست پاسخ ایمنی ضد توموری را تقویت کرده و اثربخشی شیمی‌درمانی را در مدل‌های موشی استئوسارکوما افزایش دهد.

Wang و همکاران [۱۵] نانوذرات لیپیدی حاوی CpG ODN و پپتیدهای نوآنتی‌ژن را برای واکسیناسیون درجا علیه استئوسارکوما توسعه دادند. این سیستم توانست پاسخ سلول‌های T اختصاصی تومور را القا کرده و رشد تومور را مهار کند.

چالش‌ها و محدودیت‌ها

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در استفاده از فناوری نانو برای درمان استئوسارکوما، چالش‌های متعددی همچنان وجود دارند:

زیست‌سازگاری و سمیت: نگرانی‌هایی در مورد سمیت بالقوه نانوذرات، به‌ویژه در مصرف طولانی‌مدت، وجود دارد. Desai و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که برخی نانوذرات فلزی می‌توانند باعث التهاب، استرس اکسیداتیو و آسیب DNA شوند.

مقیاس‌پذیری و تولید: انتقال از مقیاس آزمایشگاهی به تولید صنعتی چالش‌برانگیز است. Tianci و همکاران [۱۲] به مشکلات مربوط به تولید نانوذرات با کیفیت یکنواخت و قابل تکرار اشاره کردند.

انتقال به مرحله بالینی: تعداد محدودی از نانوداروها برای درمان استئوسارکوما به مرحله کارآزمایی بالینی رسیده‌اند. Wu و همکاران [۱۳] به چالش‌های قانونی و نظارتی در تأیید نانوداروها اشاره کردند.

هدف‌گیری دقیق: علی‌رغم پیشرفت‌ها در هدف‌گیری فعال، هنوز چالش‌هایی در تحویل انتخابی نانوذرات به سلول‌های استئوسارکوما وجود دارد. Byrne و همکاران [۱۴] گزارش کردند که ناهمگونی تومور می‌تواند اثربخشی سیستم‌های هدف‌گیری را کاهش دهد.

جدول ۱. مقایسه انواع نانوسیستم‌های مورد استفاده در درمان استئوسارکوما

نوع نانوسیستم	مزایا	محدودیت‌ها	نمونه‌های مطالعه شده
لیپوزوم‌ها	زیست‌سازگاری بالا، توانایی کپسوله کردن داروهای آب‌دوست و آب‌گریز، نیمه‌عمر طولانی در گردش خون	پایداری نسبتاً کم، رهائش سریع دارو، هزینه تولید بالا	لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین، لیپوزوم‌های پاسخگو به pH پوشش داده شده با اسید آلدرونیک [۱۶]
نانوذرات پلیمری	تنوع در ترکیب، قابلیت تجزیه زیستی، آزادسازی کنترل‌شده دارو	تجمع در کبد و طحال، حذف توسط سیستم رتیئولوئیدوتلیال	نانوذرات PLGA حاوی سیس‌پلاتین عامل‌دار شده با فولیک اسید [۱۲]، نانوذرات پلیمری پاسخگو به MMP حاوی متوترکسات [۱۷]
نانوذرات فلزی	خواص نوری و مغناطیسی منحصر به فرد، پایداری بالا، کاربرد در تصویربرداری و درمان	نگرانی‌های سمیت، تجزیه‌پذیری زیستی محدود	نانوذرات طلای عامل‌دار شده با آنتی‌بادی‌های ضد CD44 برای فوتوترمال تراپی [۱۱]، نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس برای MRI و هایپرترمی [۷]
نانوذرات مزوپروس سیلیکا	تخلخل بالا، بارگذاری بالای دارو، امکان عامل‌داری سطح	سنتز پیچیده، هزینه بالا	نانوذرات مزوپروس سیلیکا حاوی فتالوسیانین روی برای فوتودینامیک تراپی [۱۱]
نانوذرات لیپیدی جامد	پایداری بالا، تولید آسان، ظرفیت بارگذاری بالا	آزادسازی انفجاری اولیه دارو	نانوذرات لیپیدی حاوی miR-34a برای مهار مسیر Notch [۱۸]

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه مروری، پیشرفت‌های اخیر در استفاده از فناوری نانو برای درمان استئوسارکوما را بررسی کرده است. یافته‌های ما نشان می‌دهد که نانوسیستم‌های مختلف، از جمله لیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری و نانوذرات فلزی، پتانسیل قابل توجهی برای غلبه بر محدودیت‌های درمان‌های متداول استئوسارکوما دارند. سیستم‌های تحویل دارو مبتنی بر نانوذرات می‌توانند تجمع دارو در بافت توموری را افزایش داده و سمیت سیستمیک را کاهش دهند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که نانوحامل‌های حاوی داروهای شیمی‌درمانی مانند دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین و متوترکسات، اثربخشی بیشتری نسبت به داروهای آزاد در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی استئوسارکوما دارند. به‌علاوه، نانوسیستم‌های پاسخگو به محرک‌های محیطی مانند pH، دما یا آنزیم‌ها، امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو در محل تومور را فراهم می‌کنند. ژن‌تراپی با استفاده از نانوحامل‌ها، رویکرد نویدبخشی برای هدف‌گیری مسیرهای مولکولی دخیل در پیشرفت استئوسارکوما است. نانوذرات می‌توانند مولکول‌های اسید نوکلئیک را از تخریب آنزیمی محافظت کرده و انتقال آن‌ها به سلول‌های هدف را تسهیل کنند. مطالعات نشان داده‌اند که تحویل siRNA یا miRNA با استفاده از نانوحامل‌ها می‌تواند بیان ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی، مقاومت دارویی و متاستاز را مهار کند. فوتوترابی و ایمونوترابی مبتنی بر نانوذرات، رویکردهای نوظهوری هستند که پتانسیل قابل توجهی برای درمان استئوسارکوما دارند. فوتوترابی می‌تواند به تخریب انتخابی سلول‌های توموری بدون آسیب رساندن به بافت‌های سالم منجر شود، در حالی که ایمونوترابی می‌تواند پاسخ ایمنی ضد توموری را تقویت کند. علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه، چالش‌های متعددی همچنان وجود دارند. نگرانی‌های مربوط به زیست‌سازگاری و سمیت نانوذرات، مشکلات مقیاس‌پذیری و تولید، و چالش‌های انتقال به مرحله بالینی، از جمله موانع اصلی در استفاده گسترده از فناوری نانو برای درمان استئوسارکوما هستند. به‌علاوه، هدف‌گیری دقیق سلول‌های توموری، به‌ویژه در شرایط ناهمگونی تومور، همچنان چالش‌برانگیز است. برای غلبه بر این چالش‌ها، تحقیقات بیشتری در زمینه طراحی نانوسیستم‌های زیست‌سازگار با

سمیت کمتر، بهبود روش‌های تولید برای افزایش مقیاس‌پذیری، و توسعه استراتژی‌های هدف‌گیری دقیق‌تر مورد نیاز است. همچنین، انجام کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی نانوداروها در بیماران مبتلا به استئوسارکوما ضروری است. در مجموع، فناوری نانو پتانسیل قابل توجهی برای تحول در درمان استئوسارکوما دارد. توسعه نانوبلتفرم‌های چندمنظوره که می‌توانند تشخیص، تحویل دارو و درمان را ترکیب کنند، می‌تواند به درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و دقیق‌تر برای بیماران مبتلا به استئوسارکوما منجر شود. با ادامه تحقیقات و غلبه بر چالش‌های موجود، امید است که فناوری نانو بتواند به بهبود پیامدهای بالینی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به این سرطان مهاجم کمک کند.

منابع

26. Kager L, Tamamyan G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. *Future Oncol.* 2017;13(4):357–68.
27. Prasad M, Lambe UP, Brar B, Shah I, Manimegalai J, Ranjan K, Rao R, Kumar S, Mahant S, Khurana SK, Iqbal HMN, Dhama K, Misri J, Prasad G. Nanotherapeutics: an insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:1521–37.
28. Cortini M, Avnet S, Baldini N. Mesenchymal stroma: role in osteosarcoma progression. *Cancer Lett.* 2017;405:90–9.
29. Durfee RA, Mohammed M, Luu HH. Review of osteosarcoma and current management. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):221–43.
30. Yuan Y, Guo S, Wang L, Wei J. Multifunctional nanoparticles for the treatment and diagnosis of osteosarcoma. *Biomater Adv.* 2023;18:3001–24.
31. Prasad SR, Kumar TSS, Jayakrishnan A. Nanocarrier-based drug delivery systems for bone cancer therapy: a review. *Biomed Mater.* 2021;16(4):1–12.
32. Jiang Y, He Y. Nanobiotechnological approaches in osteosarcoma therapy: current status and future perspectives. *Environ Res.* 2023;22.
33. Shanmugavadivu A, Lekhavadhani S, Miranda PJ, Selvamurugan N. Current approaches in tissue engineering-based nanotherapeutics for osteosarcoma treatment. *Biomed Mater.* 2024;19(2).
34. Luo T, Fan Z, Zeng A, Wang A, Pan Y, Xu Y, Chen H, Chen W, Nie D, Lin J, Huang A, Gong M, Huang Y, Ding Y, Zhu X, Rao L, Wang J. Biomimetic targeted co-delivery system engineered from genomic insights for precision treatment of osteosarcoma. *Adv Sci.* 2025;12(2):e2410427.
35. O'Donoghue JC, Freeman FE. Make it STING: nanotechnological approaches for activating cGAS/STING as an immunomodulatory node in osteosarcoma. *Front Immunol.* 2024;15:1403538.
36. Ji L, Huang J, Yu L, Jin H, Hu X, Sun Y, Yin F, Cai Y. Recent advances in nanoagents delivery system-based phototherapy for osteosarcoma treatment. *Int J Pharm.* 2024;665.
37. Yu T, Cai Z, Chang X, Xing C, White S, Guo X, Jin J. Research progress of nanomaterials in chemotherapy of osteosarcoma. *Clin Otolaryngol.* 2023;15:2244–59.
38. Wu D, Si M, Xue HY, Wong HL. Nanomedicine applications in the treatment of breast cancer: current state of the art. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5879–92.
39. Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(15):1615–26.
40. Wang Y, Wu Y, Li L, Ma C, Zhang S, Lin S, Zhang LW, Wang Y, Gao M. Chemotherapy-sensitized in situ vaccination for malignant osteosarcoma enabled by bioinspired calcium phosphonate nanoagents. *ACS Nano.* 2023;17(7):6247–60.
41. Desai SA, Manjappa AS, Khulbe P. pH-responsive alendronic acid-coated liposomes for improved treatment of osteosarcoma. *J Adv Zool.* 2023;4:1262–76.
42. Chen C, Wang S, Wang J, Yao F, Tang X, Guo W. Nanosized drug delivery strategies in osteosarcoma chemotherapy. *APL Bioeng.* 2023;7(1):011501.

43. Guan Y, Zhang W, Mao Y, et al. Nanoparticles and bone microenvironment: a comprehensive review for malignant bone tumor diagnosis and treatment. *Mol Cancer*. 2024;23:246.

