
NEW PERSPECTIVES IN TUMOR TREATMENT THROUGH USING NANOPARTICLES**Daniel Argilashki**Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria daniel_bpfc_bg@abv.bg**Nina Koleva**Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria koleva_nina@abv.bg**Bozhidarka Hadzhieva**Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria yara@abv.bg**Anna Mihaylova**Medical College, Medical University - Plovdiv, Bulgaria annamihaylova@abv.bg

Abstract: Oncological diseases are one of the leading reasons of mortality in the last decade, despite the continued development of modern diagnostics and timely follow-up treatment. Cancer is a disease, characterized by the uncontrolled growth and spread of abnormal cells in the body. Tumor diseases are the second leading cause of death worldwide. In addition to surgical treatment or radiation therapy, chemotherapy is one of the main methods of treatment for patients with cancer. It attacks fast-growing cancer cells using chemicals. Chemotherapy drugs (antimetabolites, alkylating agents, drugs that disrupt DNA synthesis, hormonal drugs, etc.) also attack other healthy cells, which is a major drawback of this method of treatment. Conventional dosage forms have a number of disadvantages - low bioavailability, limited efficacy, poor tissue distribution of the drug substance, side effects. Another major difficulty is the development of drug resistance, which renders therapy ineffective. For these reasons, it is necessary to seek new methods and approaches for the introduction of these medicinal substances. In this review, we present current studies exploring the implementation of controlled drug delivery strategies using nanoparticles in some of the most common oncologic diseases worldwide such as breast cancer, prostate cancer, lung and liver cancer, pancreas and the ovaries cancer. The use of nanoparticles as drug carriers or as diagnostic agents provides new perspectives in the treatment of these cancers. Nanoparticles can improve the water solubility of a number of drugs, resulting in improved bioavailability. The administration of nanoparticles can also use to target antitumor therapy, leading to treatment that is more appropriate on the one hand and reducing adverse reactions on the other. For these reasons, a more in-depth study of the use of nanoparticles in tumor diseases is needed in order to be able to more fully explore their advantages and disadvantages.

Keywords: nanoparticles, approaches, cancer

НОВИ ПЕРСПЕКТИВИ В ПРОТИВОТУМОРНАТА ТЕРАПИЯ ЧРЕЗ ИЗПОЛЗВАНЕ НА НАНОЧАСТИЦИ**Даниел Аргилашки**Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, daniel_bpfc_bg@abv.bg**Нина Колева**Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, koleva_nina@abv.bg**Божидарка Хаджиева**Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, yara@abv.bg**Анна Михайлова**Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив, annamihaylova@abv.bg

Резюме: Онкологичните заболявания са една от водещите причини за смъртност през последното десетилетие, въпреки непрекъснатото развитие на съвременната диагностика и своевременното последващо лечение. Ракът е заболяване, което се характеризира с неконтролируем растеж и разпространение на абнормални клетки в организма. Туморните заболявания са на второ място сред причините за смърт по света. Освен хирургично лечение или лъчелечение, химиотерапията е един от основните способности за терапия на пациенти с ракови образувания. При нея чрез използването на химикали се атакуват раковите клетки, които са бързо растящи. Химиотерапевтиците (антиметаболити, алкилиращи агенти, препарати, повлияващи функциите на делителното вретено, препарати, нарушаващи синтеза на ДНК, хормонални препарати и др.)

атакуват и други здрави клетки, което само по себе си е основният недостатък на този метод на лечение. Конвенционалните лекарствени форми имат редица недостатъци - ниска бионаличност, ограничена ефективност, незадоволително тъканно разпределение на лекарственото вещество, нежелани лекарствени реакции. Друго основно затруднение е развитието на лекарствена резистентност, което прави терапията с тях неефективна. Поради тези причини се налага търсене на нови методи и подходи за въвеждането на тези лекарствени вещества. В настоящия обзор представяме съвременните проучвания, които изследват прилагането на стратегии за контролирано доставяне на лекарствените вещества чрез използване на наночастици при едни от най-разпространените в световен мащаб онкологични заболявания като рак на гърдата, рак на простатата, рак на белия и черния дроб, панкреаса и яйчниците.

Използването на наночастици като носители на лекарства или като диагностични средства дава нови перспективи в терапията на тези онкологични заболявания. Наночастиците могат да подобрят водоразтворимостта на редица лекарствени вещества, което да доведе до подобрена бионаличност. Прилагането на наночастици може да се използва също така с цел таргетиране на противотуморната терапия, което от своя страна да доведе от една страна до по-адекватно лечение и от друга страна до намаляване на нежеланите лекарствени реакции. Поради тези причини е необходимо по-задълбочено проучване на употребата на наночастиците при туморни заболявания, за да могат по-пълно да бъдат изучени техните предимства и недостатъци.

Ключови думи: наночастици, подходи, онкологични заболявания

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът е заболяване, което се характеризира с неконтролируем растеж и разпространение на абнормални клетки в организма. (Nguyen, 2011) Туморните заболявания са на второ място сред причините за смърт по света. (Nguyen, 2011) (Siegel, Miller, & Jemal, 2015) (Yang & Gao, 2017) Един от основните методи за третиране на ракови заболявания е химиотерапията. При нея чрез използването на химикали се атакуват раковите клетки, които са бързорастящи. Тъй като не само раковите клетки са бързорастящи в организма, чрез химиотерапията се атакуват и други здрави клетки, което само по себе си е основният недостатък на този метод на лечение. (Ahmad, Reinius, Hatcher, & Ajithkumar, 2016) Конвенционалните лекарствени форми имат редица недостатъци. Такива са например ниската бионаличност, ограничената ефективност, незадоволително тъканно разпределение на лекарственото вещество, нежелани лекарствени реакции и др. (Langer, 1990) (Kwon, Bae, & Kim, 1991) Прилагането на стратегии за контролирано доставяне на лекарствените вещества чрез използване на наночастици би могло да преодолее тези недостатъци на конвенционалните лекарствени форми. За наночастици се приемат частици с размери между 10 и 100 нанометра. Лекарството се разтваря, захваща, капсулира или прикрепя към матрица с наночастици. В зависимост от метода на приготвяне могат да се получат наночастици, наносфери или нанокапсули. Нанокапсулите са системи, в които лекарството е ограничено до кухина, заобиколена от уникална полимерна мембрана, докато наносферите са матрични системи, в които лекарството е физически и равномерно диспергирано. (Mohanraj & Chen, 2006) Основните цели при проектирането на наночастиците като система за доставяне са да контролират размера на частиците, повърхностните свойства и освобождаването на фармакологично активни агенти, за да се постигне специфичното за мястото действие на лекарството при терапевтично оптимална скорост и режим на дозата. (Mohanraj & Chen, 2006)

Използването на наночастици в противотуморната терапия през последните десетилетия даваше надежди за подобряване борбата с туморните заболявания. Вродената токсичност на някои наночастици, ниската ефективност на включените в комплексите лекарствени вещества, както и други подобни проблеми за момента позволяват ограничена употреба на наночастиците в противотуморната терапия. (Shim, et al., 2019)

ИЗЛОЖЕНИЕ

Рак на гърдата

Ракът на гърдата е може би най-изследваното злокачествено заболяване, тъй като е едно от най-често срещаните. Заболяването засяга милиони жени по света и често завършва с фатален край. (Edechi, Ikeogu, Uzonna, & Myal, 2019) Само през 2012 година около 1.7 милиона жени са диагностицирани с това заболяване. (Woolston, 2015)

Едно от най-често използваните антинеопластични лекарства е доцетаксел. Основен недостатък на това лекарствено вещество е липсата му на конкретна насоченост. Този проблем може да бъде решен чрез използването на наночастици. Ин-витро изследване показва, че използването на полимерни наноносители,

изградени от поли млечна ко-гликолова киселина (PLGA), конюгирана с фолиева киселина, води до преодоляване на резистентността на туморните клетки на гърдата към доцетаксел. Това от своя страна води до активно засилване усвояването на доцетаксел от клетките и повишаването на неговата цитотоксичност. (Abou-El-Naga, Mutawa, El-Sherbiny, & Mousa, 2018)

β -ситостерол е фитостерол, който има доказана противотуморна активност срещу редица ракови заболявания. Неговата много слаба разтворимост във вода обаче води до много ниска бионаличност и от там до ограничен терапевтичен ефект. PLGA и блок-полимери от пегилирана поли млечна киселина (PEG-PLA) са използвани в изследване за капсулиране на β -ситостерол в наночастици в опит да се повиши неговата бионаличност. Изследването показва, че капсулирането в PLGA-наночастици е по-удачно спрямо капсулирането в PEG-PLA. Резултатите от това проучване показват, че капсулирането на β -ситостерол в наночастици PLGA може да бъде обещаваща стратегия за повишаване на терапевтичната му ефективност срещу рак на гърдата и други туморни заболявания. (Andima, Costabile, Isert, Ndakala, Derese, & Merkel, 2018)

Тройно негативен (ER-;PR-;HER2-, TNBC) рак на гърдата се наблюдава при около 15%-20% от случаите на първичен рак на гърдата. (Desantis, Fedewa, Sauer, Kramer, Smith, & Jemal, 2015) (Palma, et al., 2015) Той има най-лошата прогноза от всички основни видове рак на гърдата. (Parise & Caggiano, 2014), което освен на агресивната му природа се дължи и на липсата на специфична таргетна терапия. (Palma, et al., 2015) Чрез използване на наночастици този проблем също може да бъде разрешен. При проведено проучване над възможностите за повишена ефективност на лекарството паклитаксел (PTX) се стига до откриване на следния метод - Редокс-реагиращата двойна селен-селен връзка (Se-Se), съдържаща димерно пред-лекарство (PTXD-Se), беше синтезирана и съвместно утаена с насочени към TNBC амфифилни кополимери за образуване на ултра-стабилни наночастици (uPA-PTXD NPs). Двойната селен-селен връзка предотвратява преждевременното „изтичане“ на предлекарството от наночастицата. Значимата TNBC насочена способност на uPA-PTXD NP постига TNBC натрупване, като по този начин проявява по-голяма антитуморна ефективност както *in vitro*, така и *in vivo*. Следователно, uPA-PTXD NP имат голям потенциал в терапията с TNBC и такава димерно структурирана наноплатформа може да бъде приложена като потенциална лекарствена платформа за доставка на лекарства. (He, et al., 2018)

Генната терапия е друг иновативен подход за лечение на редица заболявания. (Zhang L. , Li, Yu, & Chan, Redox-responsive controlled DNA transfection and gene silencing based on polymer-conjugated magnetic nanoparticles, 2016) Този метод се основава на доставката на гени до клетъчното ядро и цитоплазма и замаяната или регулацията на дефектните гени. (Zhang L. , Li, Yu, Chen, & Chan, Assembly of polyethylenimine-functionalized iron oxide nanoparticles as agents for DNA transfection with magnetofection technique. , 2014) Приложението на генната терапия обаче е възпрепятствана от различни вътреклетъчни бариери. Това налага използването на различни носители, чрез които гените да достигнат до проблемните клетки. (Zhang L. , Li, Yu, Chen, & Chan, Assembly of polyethylenimine-functionalized iron oxide nanoparticles as agents for DNA transfection with magnetofection technique. , 2014) Проведено е проучване, при което са използвани копринени-полиетилениминови наночастици (SPPs) и наночастици с основна обвивка от магнитно-копринени полиетиленамини (MSPPs) за доставяне на с-мус антисенс олигодеоксинуклеотиди (ODNs) в туморни клетки на гърдата. Използването и на двата вида наночастици води до намалена цитотоксичност спрямо нормалните клетки в сравнение с туморните клетки. Обобщено казано използването на MSPPs чрез използване на външни магнитни полета води до повишена ефективност на усвояване на ODNs. Наличието на такива външни магнитни полета позволява доставката на ODNs в желаните зони, като намалява концентрацията на ODNs в нежеланите зони. Това от своя страна е предпоставка за използването на MSPPs за таргетирана генна терапия. (Song, Gregory, Al-Janabi, Muthana, Cai, & Zhao, 2019)

Наночастиците имат потенциала да бъдат използвани и като реконструиращ материал за импланти, които се използват от пациенти след мастектомия. Освен че могат да подобрят свойствата на имплантите, наноматериалите могат също така да позволят имплантиране на лекарства за пациенти с рак, да редуцират бактериалните инфекции, които са един от рисковете при силиконовите импланти. Наноструктурирани биоразградими материали могат да осигурят необходимата рамка за регенерация на тъканите. (Prasad, Zhou, Zhou, Schuessler, Ostrikov, & Bazaka, 2019)

Рак на простатата

Ракът на простатата е най-често срещаното неколко туморно заболяване сред мъжете и е на второ място сред причиняващите смърт при мъжете туморни заболявания. Годишно се отчитат около 1 600 000 случая с рак на простатата. (Testa, Castelli, & Pelosi, 2019)

Доксорубин е едно от най-често прилаганите лекарствени вещества при рак на простатата. Има различни механизми за неговото таргетиране спрямо раковите клетки. Един от методите е чрез образуването на наночастици от комплекса на доксорубин и нискомолекулен хепарин (LMHP-DOX NPs). По този начин при проведено проучване спрямо човешки туморни клетки на простатата (PC-3M) се постига висока концентрация на доксорубин в ядрото на туморните клетки, което стимулира тяхната апоптоза. От друга страна включването под формата на наночастици намалява антикоагулантната активност на нискомолекуления хепарин при опити с кръв на плъх. Това предопределя и безопасността на LMHP-DOX NPs. (Zhang S. , et al., 2019)

Друг потенциален носител на доксорубин при терапията на рак на простатата са мезопорните силициеви наночастици (MSNPs). Чрез използване на функционализирани MSNPs доксорубинът може да бъде ефективно доставен до ракови клетки, свързани с гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH). При проведено изследване MSNPs са пегилирани (конюгирани с полиетиленгликол) и освен това са конюгирани с агонист на GnRH и впоследствие заредени с доксорубин. Тези насочени наночастици показват по-високо усвояване на доксорубин. Това проучване предполага, че GnRH аналогово насочени MSNP могат да бъдат подходящият и обещаващ подход за целенасочено доставяне на лекарства във всички хормонално зависими ракови клетки, каквито са ракът на простатата и ракът на гърдата. (Tambe, Kumar, Paknikar, & Gajbhiye, 2018)

Наночастици могат да се използват успешно и при диагностицирането на рак на простатата. Към момента дисекция на тазовите лимфни възли (LN) все още е златният стандарт за установяване на стадия на лимфния възел при клинично локализиран рак на простатата (PCa). Разпространението на участието на лимфния възел е пряко свързано с броя на разчленените лимфни възли или степента на дисекция на лимфния възел. (Heidenreich, Ohlmann, & Polyakov, 2007) Прилагането на този тест е свързано с редица затруднения, които могат евентуално да бъдат решени от използването на супермагнитни наночастици от железен оксид (SPION). Магнитно-резонансна сцинтиграфия след интрапростатично инжектиране на SPION осигурява пътна карта за интраоперативно откриване на сентинелния лимфен възел с магнитометър и може да бъде полезна за характеризиране на надежден шаблон за лимфаденектомия, като са необходими допълнителни проучвания за установяването на всички предимства и недостатъци на този метод. (Winter, Kowald, Engels, & Wawroschek, 2019)

Рак на панкреаса

Ракът на панкреаса е едно от най-агресивните и смъртоносни туморни заболявания, причинявайки смърт на над 330 000 души годишно, независимо от пола на пациента. (Ilic & Ilic, 2016) Микро-РНКи (miRNAs) се изследват в момента както като добри терапевтични агенти спрямо различни тумори, така и като средство, подпомагащо химиотерапията. (Hayes, Peruzzi, & Lawler, 2014) (Kong, Ferland-McCollough, Jackson, & Bushell, 2012) Тези микро РНК-и обаче трудно преминават през биологичните мембрани, имат лоша биологична съвместимост, което прави тяхното самостоятелно приложение почти невъзможно. Проучване показва, че използването на богати на аргинин наноносители със специфични за рак на панкреаса клетъчни проби ще компенсира тези дефекти и ще пренесе miRNA в ракови клетки на панкреаса *in vivo*. Изследването показва също така, че тези наночастици, изградени от miRNA и специфични за рак на панкреаса клетъчни проби, драстично подобрява химиотерапевтичния ефект на доксорубин в *in-vitro* и *in-vivo* модели. (Chen, et al., 2019)

Проведени са проучвания също така за използването на златни наночастици, комбинирани с хиалуронова киселина, конюгирани с анти- Глипикан-1 антитела, оридонин, гадолиний и Су-7 контраст (ORI-GPC1-NPs). Показаните резултати дават надежда, че ORI-GPC1-NPs представлява обещаващ подход, който едновременно може да се използва както за диагностика, така и за лечение на рак на панкреаса. (Qiu, et al., 2018)

Рак на белия дроб

Ракът на белия дроб е друго често срещано туморно заболяване. Само за 2018г. в САЩ има регистрирани над 230 000 болни и смъртност от над 150 000 души. (American Cancer Society, 2018) (Liao, et al., 2019) Конвенционалната терапия при рак на белия дроб включва химиотерапия, оперативно лечение и радиотерапия, като основна роля има химиотерапията. Конвенционалната химиотерапия се затруднява при развитието на мултилекарствена резистентност. Този проблем може да бъде решен чрез използването на комбинация от химиотерапевтични агенти. Една утвърдена такава комбинация е тази между доксорубин (DOX) и цисплатин (CDDP). Този метод обаче притежава редица недостатъци – ниска ефективност на туморно инхибиране, слабо натрупване в туморните зони, сериозни странични токсични ефекти за организма. Тези недостатъци могат да бъдат преодоляни чрез използването на наноносители. Проведено е

изследване, при което метокси поли (етиленгликол) -поли (етиленимин) поли (L-глутамат) (mPEG-OEI-PLG) съполимери са синтезирани като носител за съвместната доставка на DOX и CDDP. Чрез електростатични взаимодействия са формирани наночастици с mPEG-OEI-PLG за съвместна доставка на доксорубин и цисплатин. Въведени белодробно по този начин лекарствата показват много по-висока цитотоксичност спрямо туморните клетки при миши модели, като същевременно не се наблюдават сериозни странични ефекти. Това изследване показва, че използването на такъв тип наноносители има сериозен потенциал за да бъде допълнително изследвано при терапия на рак на белия дроб. (Xu, et al., 2019)

При 80 -85 % от случаите с рак на белия дроб става въпрос за недребноклетъчен рак на белия дроб. (Lee, Loo, Ong, & al., 2016) (Herbst, Heymach, & Lippman, 2008) (Wu, et al., 2018) При недребноклетъчен рак на белия дроб ефективно локално лечение се осъществява чрез лъчетерапия. Поли (ADP-рибоза) полимераза (PARP) е ключов ензим в процеса на възстановяване на разкъсането на ДНК вериги (DSBs). Olaparib (Ola) е PARP инхибитор, който участва в спирането на освобождаването на PARP от увредената ДНК, причинена от лъчетерапия (RT), за да засили ефекта на RT. Приложението на олапариб е ограничено поради неговата много ниска водоразтворимост, както и сериозната му токсичност. При направено проучване с приложени наночастици на олапариб резултатите са изключително обнадеждаващи. Комбинацията от наночастици олапариб и лъчетерапия значително намалява растежа на тумора и удължава живота при мишки. Същевременно не се наблюдава повишена токсичност от наночастиците олапариб. (Wu, et al., 2018)

Рак на черния дроб

Ракът на черния дроб е вторият най-чест причинител на смърт сред туморните заболявания. Той е едно от малкото туморни заболявания, които имат постоянно нарастваща честота и смъртност. (Murray, Vos, Lozano, & al, 2012) (Llovet, Zucman-Rossi, Pikarsky, & al, 2016) Първичният рак на черния дроб включва хепатоцелуларен карцином (HCC), интрахепатален холангиокарцином (iCCA) и други редки тумори, по-специално фиброламеларен карцином и хепатобластома. (Sia, Villanueva, Friedman, & Llovet, 2017) Традиционната химиотерапия с висока цитотоксичност в различни тъкани е трудно приложима и обръкваща при тумори в черния дроб. При проведено проучване са направени функционализирани с хиалуронова киселина мезопорни кухи алуминиеви наночастици (НМНА), които са приложени като туморно насочен носител за лечение на рак на черния дроб. Паклитаксел (PAC) е включен в носителя чрез адсорбционния метод. Установено е, че хиалуроновата киселина, намираща се на повърхността на мезопористите кухи алуминиеви наночастици (МНА), регулира скоростта на освобождаване на лекарството. Експериментите *in vitro* показват, че комплексът паклитаксел-хиалуроновата киселина, включен във функционализирани мезопорести кухи алуминиеви наночастици (PAC-НМНА), има високо клетъчно поглъщане, което повишава нивото на лекарството в туморните тъкани и стимулира осъществяването на апоптоза. Това дава основания за по-нататъчни проучвания на този вид наноносител за подобряване терапията на рака на черния дроб. (Gao, Hu, Liu, Xu, & Wu, 2019)

Рак на яйчниците

В световен мащаб ракът на яйчниците е на седмо място по честота на поява при жените. (Webb & Jordan, 2017) Ракът на яйчниците обикновено се диагностицира късно, като 80% от жените с рак на яйчниците са в напреднал стадий, когато е поставена диагнозата им. (Boer, Kooy, & Beekhuizen, 2019) Най-често ракът на яйчниците се лекува чрез трансуретрална резекция или химиотерапия. Конвенционалната химиотерапия обаче не дава достатъчно добри резултати при ракът на яйчниците. Установено е, че предварителното приложение на хлороквин води до повишена противотуморна активност. Хлороквинът също така повлиява лизозомите на туморните клетки. При формиране на наночастици от метокси поли (етилен гликол) -поли (1-млечна киселина), в които са включени комбинация от хлороквин и химиотерапевтиктът доксорубин, резултатите са впечатляващи. Наблюдават се засилен противотуморна активност, която се дължи на натрупването на лекарство в туморните клетки, удължена циркулация, както и намалени токсични ефекти спрямо организма. (Shao, et al., 2018)

При друго проучване са използвани пегилирани фолатни наночастици, като носител на комбинация от доцетаксел и гемцитабин. Проучването показва обнадеждаващи резултати. Чрез този вид наноносител се получават характеристики на лекарство с удължено освобождаване. Клетъчното усвояване показва, че чрез повърхностно изменение, повече лекарства влизат в туморната клетка успешно. Резултатите от фармакодинамиката показват статистически значим ефект върху скоростта на намаляване на обема на тумора, като същевременно няма отчетена органна токсичност. (Li, Li, Ding, Han, & Guo, 2019)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморните заболявания са едни от най-честите причинители на смърт в света, като същевременно се характеризират с голяма вариабилност и засягат различни органи. Конвенционалните методи за лечение не дават достатъчно добри резултати в борбата с различните видове туморни заболявания, а освен това водят със себе си серия от нежелани реакции от страна на организма. Използването на наночастици като носители на лекарства или като диагностични средства дава нови перспективи в терапията на раковите заболявания. Това е сфера, която има нужда от продължаващи проучвания и разработки, за да се подобрят значително шансовете за оздравяване на раково болните.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Abou-El-Naga, A., Mutawa, G., El-Sherbiny, I. M., & Mousa, S. A. (2018). Activation of polymeric nanoparticle intracellular targeting overcomes chemodrug resistance in human primary patient breast cancer cells. *International Journal of Nanomedicine* , 13, pp. 8153-8164.
- Ahmad, S. S., Reinius, M. A., Hatcher, H. M., & Ajithkumar, T. V. (2016). Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: Managing long term side effects. *Bmj* .
- American Cancer Society. (2018). Cancer Facts and Figures 2018. *American Cancer Society journal* .
- Andima, M., Costabile, G., Isert, L., Ndakala, A., Derese, S., & Merkel, O. (2018). 2018. *Evaluation of β -Sitosterol Loaded PLGA and PEG-PLA Nanoparticles for Effective Treatment of Breast Cancer: Preparation, Physicochemical Characterization, and Antitumor Activity* , 10 (4), p. 232.
- Boer, G. M., Кооу, J. V., & Beekhuizen, H. J. (2019). Effectiveness and safety of the PlasmaJet® Device in advanced stage ovarian carcinoma: A systematic review. *Journal of Ovarian Research* , 12 (1).
- Chen, W., Zhou, Y., Zhi, X., Ma, T., Liu, H., Chen, B. W., et al. (2019). Delivery of miR-212 by chimeric peptide-condensed supramolecular nanoparticles enhances the sensitivity of pancreatic ductal adenocarcinoma to doxorubicin. *Biomaterials* , 192, pp. 590-600.
- Desantis, C. E., Fedewa, S. A., Sauer, A. G., Kramer, J. L., Smith, R. A., & Jemal, A. (2015). Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *A Cancer Journal for Clinicians* , 66 (1), pp. 31-42.
- Edechi, C. A., Ikeogu, N., Uzonna, J. E., & Myal, Y. (2019). Regulation of Immunity in Breast Cancer. *Cancers* , 11 (8), p. 1080.
- Gao, Y., Hu, L., Liu, Y., Xu, X., & Wu, C. (2019). Targeted Delivery of Paclitaxel in Liver Cancer Using Hyaluronic Acid Functionalized Mesoporous Hollow Alumina Nanoparticles. *BioMed Research International* , pp. 1-10.
- Hayes, J., Peruzzi, P. P., & Lawler, S. (2014). MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy. *Trends in Molecular medicine* , 20, pp. 460-469.
- He, X., Zhang, J., Li, C., Zhang, Y., Lu, Y., Zhang, Y., et al. (2018). Enhanced bioreduction-responsive diselenide-based dimeric prodrug nanoparticles for triple negative breast cancer therapy. *Theranostics* , 8 (18), pp. 4884-4897.
- Heidenreich, A., Ohlmann, C. H., & Polyakov, S. (2007). Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur. Urol.* , 52 (1), pp. 29-37.
- Herbst, R. S., Heymach, J. V., & Lippman, S. M. (2008). Lung cancer. *New England Journal of Medicine* , 359 (13), pp. 1367-1380.
- Ilic, M., & Ilic, I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology* , 22 (44), p. 9694.
- Kong, Y. W., Ferland-McCollough, D., Jackson, T. J., & Bushell, M. (2012). MicroRNAs in cancer management. *Lancet Oncol.* , 13, pp. 249-258.
- Kwon, I. C., Bae, Y. H., & Kim, S. W. (1991). Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs. *Nature* , 354 (293), pp. 291-293.
- Langer, R. (1990). New methods of drug delivery. *Science* , 249 (4976), pp. 1527-1533.
- Lee, W. H., Loo, C. Y., Ong, H. X., & al., e. (2016). Synthesis and characterization of inhalable flavonoid nanoparticle for lung cancer cell targeting. *J Biomed Nanotechnol.* , 12 (2), pp. 371-386.
- Li, S., Li, X., Ding, J., Han, L., & Guo, X. (2019). Anti-tumor efficacy of folate modified PLGA-based nanoparticles for the co-delivery of drugs in ovarian cancer. *Drug Design, Development and Therapy* , 13, pp. 1271-1280.
- Liao, Y., Ma, Z., Zhang, Y., Li, D., Lv, D., Chen, Z., et al. (2019). Targeted deep sequencing from multiple sources demonstrates increased NOTCH1 alterations in lung cancer patient plasma. *Cancer Medicine* .
- Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., & al, e. (2016). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* .

- Mohanraj, V. J., & Chen, Y. (2006, June). Nanoparticles - A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* , 5 (1), pp. 561-573.
- Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., & al, e. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* , 380, pp. 2197-2223.
- Nguyen, K. T. (2011). Targeted Nanoparticles for Cancer Therapy: Promises and Challenges. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* , 02 (05).
- Palma, G., Frasci, G., Chirico, A., Esposito, E., Siani, C., Saturnino, C., et al. (2015). Triple negative breast cancer: Looking for the missing link between biology and treatments. *Oncotarget* , 6 (29).
- Parise, C. A., & Caggiano, V. (2014). Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology* , pp. 1-11.
- Prasad, K., Zhou, R., Zhou, R., Schuessler, D., Ostrikov, K. K., & Bazaka, K. (2019). Cosmetic reconstruction in breast cancer patients: Opportunities for nanocomposite materials. *Acta Biomaterialia* , 86, pp. 41-65.
- Qiu, W., Chen, R., Chen, X., Zhang, H., Song, L., Cui, W., et al. (2018). Oridonin-loaded and GPC1-targeted gold nanoparticles for multimodal imaging and therapy in pancreatic cancer. *International Journal of Nanomedicine* , 13, pp. 6809-6827.
- Shao, M., Zhu, W., Lv, X., Yang, Q., Liu, X., Xie, Y., et al. (2018). Encapsulation of chloroquine and doxorubicin by MPEG-PLA to enhance anticancer effects by lysosomes inhibition in ovarian cancer. *International Journal of Nanomedicine* , 13, pp. 8231-8245.
- Shim, M. K., Park, J., Yoon, H. Y., Lee, S., Um, W., Kim, J., et al. (2019). Carrier-free nanoparticles of cathepsin B-cleavable peptide-conjugated doxorubicin prodrug for cancer targeting therapy. *Journal of Controlled Release* , 294, pp. 376-389.
- Sia, D., Villanueva, A., Friedman, S. L., & Llovet, J. M. (2017). Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology* , 152 (4), pp. 745-761.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* , 65 (1), pp. 5-29.
- Song, W., Gregory, D. A., Al-Janabi, H., Muthana, M., Cai, Z., & Zhao, X. (2019). Magnetic-silk/polyethyleneimine core-shell nanoparticles for targeted gene delivery into human breast cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics* , 555, pp. 322-336.
- Tambe, P., Kumar, P., Paknikar, K. M., & Gajbhiye, V. (2018). Anti-tumour activity of low molecular weight heparin doxorubicin nanoparticles for histone H1 high-expressive prostate cancer PC-3M cells. *International Journal of Nanomedicine* , 13, pp. 7669-7680.
- Testa, U., Castelli, G., & Pelosi, E. (2019). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines* , 6 (3), p. 82.
- Webb, P. M., & Jordan, S. J. (2017). Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* , 41, pp. 3-14.
- Winter, A., Kowald, T., Engels, S., & Wawroschek, F. (2019). Magnetic Resonance Sentinel Lymph Node Imaging and Magnetometer-Guided Intraoperative Detection in Penile Cancer, using Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: First Results. *Urologia Internationalis* , pp. 1-4.
- Woolston, C. (2015). Breast cancer: 4 big questions. *Nature* , 527 (7578).
- Wu, M., Liu, J., Hu, C., Li, D., Yang, J., Wu, Z., et al. (2018). Olaparib nanoparticles potentiated radiosensitization effects on lung cancer. *International Journal of Nanomedicine* , 13, pp. 8461-8472.
- Xu, C., Wang, Y., Guo, Z., Chen, J., Lin, L., Wu, J., et al. (2019). Pulmonary delivery by exploiting doxorubicin and cisplatin co-loaded nanoparticles for metastatic lung cancer therapy. *Journal of Controlled Release* , 295, pp. 153-163.
- Yang, S., & Gao, H. (2017). Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy. *Pharmacological Research* , 126, pp. 97-108.
- Zhang, L., Li, Y., Yu, J. C., & Chan, K. M. (2016). Redox-responsive controlled DNA transfection and gene silencing based on polymer-conjugated magnetic nanoparticles. *RSC Advances* , 6 (76), pp. 72155-72164.
- Zhang, L., Li, Y., Yu, J. C., Chen, Y. Y., & Chan, K. M. (2014). Assembly of polyethylenimine-functionalized iron oxide nanoparticles as agents for DNA transfection with magnetofection technique. *J.Mater. Chem. B* , 2 (45), pp. 7936-7944.

Zhang, S., Li, Z., Liu, M., Wang, J., Xu, M., Li, Z., et al. (2019). Anti-tumour activity of low molecular weight heparin doxorubicin nanoparticles for histone H1 high-expressive prostate cancer PC-3M cells. . *Journal of Controlled Release* , 295, pp. 102-117.