

بررسی افزایش اثربخشی نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید در سونوداینامیک‌تراپی: یک مرور نظام‌مند

علی سالاروند^۱، جواد گرشاد^۱، مهسا منصوریان^۱

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: در سال‌های اخیر نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید (TiO₂) به دلیل پایداری و غیر سمی بودن، پتانسیل مناسبی را برای استفاده در سونوداینامیک‌تراپی نشان داده‌اند. با وجود این بررسی نظام‌مند مطالعات آزمایشگاهی نانوذرات TiO₂ به عنوان حساس‌کننده‌ی صوتی تا لحظه‌ی نگارش این مقاله انجام نشده است. هدف از این مرور نظام‌مند، بررسی نقش فزاینده نانوذرات TiO₂ در سونوداینامیک‌تراپی و همچنین عوامل مؤثر در اثربخشی آنها بود.

روش‌ها: یک جستجوی جامع در پایگاه‌های Scopus، PubMed و Web of Science با کلیدواژه‌های تخصصی انجام شد. در مجموع، ۱۴ مطالعه که معیارهای ورود را داشتند، انتخاب و فاکتور زنده‌ماندن سلولی برای سلول‌های تیمار شده با سونوداینامیک‌تراپی با و بدون نانوذرات TiO₂ در رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دادند که نانوذرات TiO₂ به تنهایی سمیت اندکی دارند، اما در ترکیب با امواج فراصوت، باعث افزایش قابل توجه مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند. عواملی مانند شدت امواج، اندازه نانوذره و شکاف باند، نقش مؤثری در این هم‌افزایی ایفا می‌کنند.

نتیجه‌گیری: کاهش شکاف باند نانوذرات موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و در نتیجه مرگ سلولی بیشتر می‌شود. همچنین پوشش‌هایی نظیر پلی‌اتیلن‌گلیکول و غشای سلول سرطانی، پایداری و هدف‌گیری نانوذرات را بهبود می‌بخشند. شدت امواج فراصوت در حد بهینه موجب بیشترین اثربخشی در حضور نانوذرات می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که نانوذرات TiO₂ حساس‌کننده‌های صوتی مؤثری برای سونوداینامیک‌تراپی در برابر سلول‌های سرطانی هستند و با انتخاب شرایط بهینه برای نانوذرات TiO₂ و شدت امواج فراصوت می‌توان اثربخشی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش داد.

واژگان کلیدی: سرطان؛ سونوداینامیک‌تراپی؛ نانوذرات؛ تیتانیوم دی‌اکسید

ارجاع: سالاروند علی، گرشاد جواد، منصوریان مهسا. بررسی افزایش اثربخشی نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید در سونوداینامیک‌تراپی: یک مرور

نظام‌مند. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۲): ۲۴۱-۲۵۲.

مقدمه

امروزه سرطان یکی از مهم‌ترین تهدیدها برای زندگی انسان است (۱). اگرچه درمان‌های مرسوم مانند پرتودرمانی، شیمی‌درمانی و روش‌های جراحی می‌توانند تومورها را به طور قابل توجهی از بین ببرند، اما در نتیجه اثرات سمی بر اندام‌های طبیعی، سرکوب سیستم ایمنی، احتمال عود و نتایج درمانی ناکارآمد، قادر به ریشه‌کن کردن کامل سرطان نیستند (۲-۵). بنابراین پژوهشگران به دنبال روش‌های کمتر تهاجمی هستند که سلول‌های سرطانی را به‌طور مؤثر هدف قرار می‌دهد و در عین حال عوارض جانبی را روی بافت‌های سالم به حداقل می‌رسانند (۶). در سال‌های اخیر فتوداینامیک‌تراپی (Photodynamic therapy) PDT به‌عنوان یک جایگزین غیر

تهاجمی با عوارض جانبی کم نسبت به درمان‌های مرسوم مورد توجه قرار گرفته است (۷). در PDT، هنگامی که یک حساس‌کننده نور در معرض نور با طول موج مشخصی قرار می‌گیرد سبب تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) ROS می‌شود (۸-۹). ROS تولید شده با ایجاد آسیب در غشای سلولی و ساختارهای درون سلولی منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۰-۱۲). اگرچه PDT دارای مزایای کم عوارض جانبی است اما کاربرد بالینی آن به دلیل عمق نفوذ کم آن محدود شده است (۱۳، ۱۴).

یکی دیگر از درمان‌های غیرتهاجمی که در سال‌های اخیر محبوبیت زیادی پیدا کرده است، سونوداینامیک‌تراپی (Sonodynamic therapy) SDT است (۱۵، ۱۶). برخلاف PDT که از نور برای فعال کردن

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهسا منصوریان؛ استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mansourian@med.mui.ac.ir

در حضور نانوذرات TiO_2 بر مرگ سلولی توسط فاکتور زنده‌ماندن سلولی (Cell viability) ارزیابی شد. با این وجود، این مطالعات دارای نوع نانوذرات، شدت امواج فراصوت، زمان تابش و رده سلولی متفاوتی بودند (۴۲-۴۶). همچنین در مطالعات مروری موجود تنها نتیجه نهایی مطالعات مورد بحث قرار گرفته است و داده‌های مطالعات مختلف و متغیرهای هر مطالعه با مطالعات دیگر مورد مقایسه قرار نگرفته است. در نتیجه نمی‌توان اثر هر یک از این متغیرها را بر حساس‌کنندگی صوتی تیتانیوم دی‌اکسید مشخص کرد. بنابراین، تحقیقات بیشتر برای ترکیب و ارزیابی دانش فعلی این موضوع ارائه شده توسط مطالعات آزمایشگاهی مورد نیاز است، تا بتوان برای مطالعات آینده ویژگی‌های بهینه برای تیتانیوم دی‌اکسید به‌عنوان حساس‌کننده صوتی معرفی کرد و سبب ارتقای مطالعات آینده به‌منظور پیشبرد سونوداینامیک‌تراپی با حساس‌کنندگی تیتانیوم دی‌اکسید به مراحل بالینی شد. این مرور نظام‌مند مطالعات آزمایشگاهی (*in vitro*) موجود ارزیابی می‌کند تا درک ما را از بهینه‌سازی مولفه‌ها برای افزایش اثربخشی SDT، با تمرکز ویژه بر استفاده از نانوذرات TiO_2 برای درمان سرطان، افزایش یابد. این مطالعه اندازه، ساختار و نوع پوشش نانوذرات TiO_2 و همچنین اثرات هم‌افزایی آن‌ها با امواج فراصوت با شرایط تابشی گوناگون را تجزیه و تحلیل خواهد کرد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک مرور نظام‌مند است که بر اساس دستورالعمل‌های Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and (Meta-Analyses) PRISMA انجام شد (۴۷). در این مطالعه مهم‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی شامل PubMed، Scopus و Web of Science در تاریخ اردیبهشت‌ماه ۱۴۰۳ مورد جستجو قرار گرفت. جستجو در این پایگاه‌های اطلاعاتی توسط دو محقق به‌صورت مستقل با استفاده از کلید واژه‌های "sonodynamic therapy" OR "sono dynamic therapy" OR "Therapeutic Ultrasound" OR "Ultrasound Therapy" OR "Ultrasound Therapies" OR "Ultrasonic Therapy" OR "Ultrasonic Therapies" AND "Neoplasms" OR "Tumor" OR "Neoplasm" OR "Tumors" OR "Neoplasia" OR "Neoplasias" OR "Cancer" OR "Cancers" OR "Malignant Neoplasm" OR "Malignancy" OR "Malignancies" OR "Malignant Neoplasms" OR "Benign Neoplasms" OR "Benign Neoplasm" AND "TIO2 nanoparticles" OR "TIO2 nanoparticle" OR "Titanium dioxide nanoparticle" OR "Titanium dioxide nanoparticles" انجام شد.

در این مرحله، ۳۶۸ مقاله یافت شد که پس از بررسی عنوان و خلاصه، ۲۲۳ مورد نامرتب و ۹۶ مورد تکراری حذف گردیدند. در نهایت ۴۹ مقاله باقی ماند. این مقالات به صورت کامل جمع‌آوری شدند و توسط دو نفر به طور مستقل مورد بررسی نهایی قرار گرفتند.

حساس‌کننده استفاده می‌کند، SDT از امواج فراصوتی برای فعال کردن حساس‌کننده خود استفاده می‌کند (۱۷، ۱۸). با توجه به عمق نفوذ بالای امواج اولتراسوند در بافت نرم (بیش از ۱۰ سانتی متر)، SDT می‌تواند برای درمان تومورهای عمیق استفاده شود (۱۹، ۲۰). در طی SDT، حساس‌کننده صوتی انرژی امواج فراصوت را جذب می‌کند و اکسیژن و سایر مولکول‌های محیط اطراف را برای تولید ROS برمی‌انگیزد (۲۱). در چند سال گذشته، حساسیت‌کننده‌های صوتی آلی (مانند Tetraphenylporphyrin و Protoporphyrin) در SDT مؤثر بوده‌اند (۲۲، ۲۳)، استفاده از این حساس‌کننده‌ها به دلیل حساسیت بالا به نور، پایداری شیمیایی کم و حلالیت کم در آب محدود است. بااین‌حال، حساس‌کننده‌های غیرآلی مانند نانوذرات فلزی به دلیل پایداری بالا و غیرسمی بودن در مواجهه با نور مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۴-۲۶). افزایش اثر SDT در حضور نانوذرات فلزی را می‌توان با افزایش حفره‌سازی مرتبط دانست (۲۷). حفره‌سازی به تشکیل، رشد و فروپاشی حباب‌های گاز تحت امواج فراصوت درحال انتشار در محیط می‌گویند. در نقطه فروپاشی حباب‌ها، دما و فشار در عرض چند میکروثانیه به ۵۰۰۰ درجه سانتیگراد و ۵۰۰ اتمسفر افزایش می‌یابد (۲۸). واکنش‌های ایجاد شده توسط حفره‌سازی در نزدیکی غشای سلولی باعث پارگی غشاء و شکستن DNA در نزدیکی هسته می‌شود. افزایش احتمال چنین رخدادهایی می‌تواند منجر به تخریب مؤثرتر سلول‌های سرطانی شود (۲۹). نانوذرات فلزی مانند نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید (TiO_2) (Titanium dioxide) به دلیل سطح‌ناهموار خود می‌توانند به‌عنوان مکان‌هایی برای حفره‌سازی عمل کرده و فرایند حفره‌سازی را تسریع کنند (۳۰).

در دهه‌های گذشته، مطالعات متعددی بر روی حساس‌کننده‌های صوتی انجام شده است، در میان حساس‌کننده‌های این مطالعات نانوذرات مبتنی بر تیتانیوم به دلیل پایداری و غیر سمی بودن، پتانسیل مناسبی را جهت استفاده در SDT نشان داده‌اند (۳۱-۳۳). در طول سونوداینامیک‌تراپی، سلول‌های سرطانی به‌علت تولید گونه‌های فعال اکسیژن از بین می‌روند و یکی از مکانیسم‌های مهمی که توسط آن حساس‌کننده‌های صوتی گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کنند، انتقال الکترون‌ها از باندهای ظرفیت (Valence band) VB به باندهای هدایت (Conduction band) CD است (۳۴، ۳۵). در نتیجه این انتقال، یک الکترون-حفره فعال (h^+e^-) تولید می‌شود که اکسیژن و آب در ناحیه اطراف را به گونه‌های اکسیژن فعال تبدیل می‌کند (۳۶). با کاهش شکاف بین VB و CB می‌توان تولید الکترون-حفره را تسهیل کرد و اثربخشی SDT را بهبود می‌بخشد (۳۷-۳۹). فلزاتی مانند طلا را می‌توان با نانوذرات TiO_2 ادغام کرد تا سبب کاهش شکاف بین VB و CB شود (۴۰، ۴۱). در چندین مطالعه آزمایشگاهی، اثر SDT

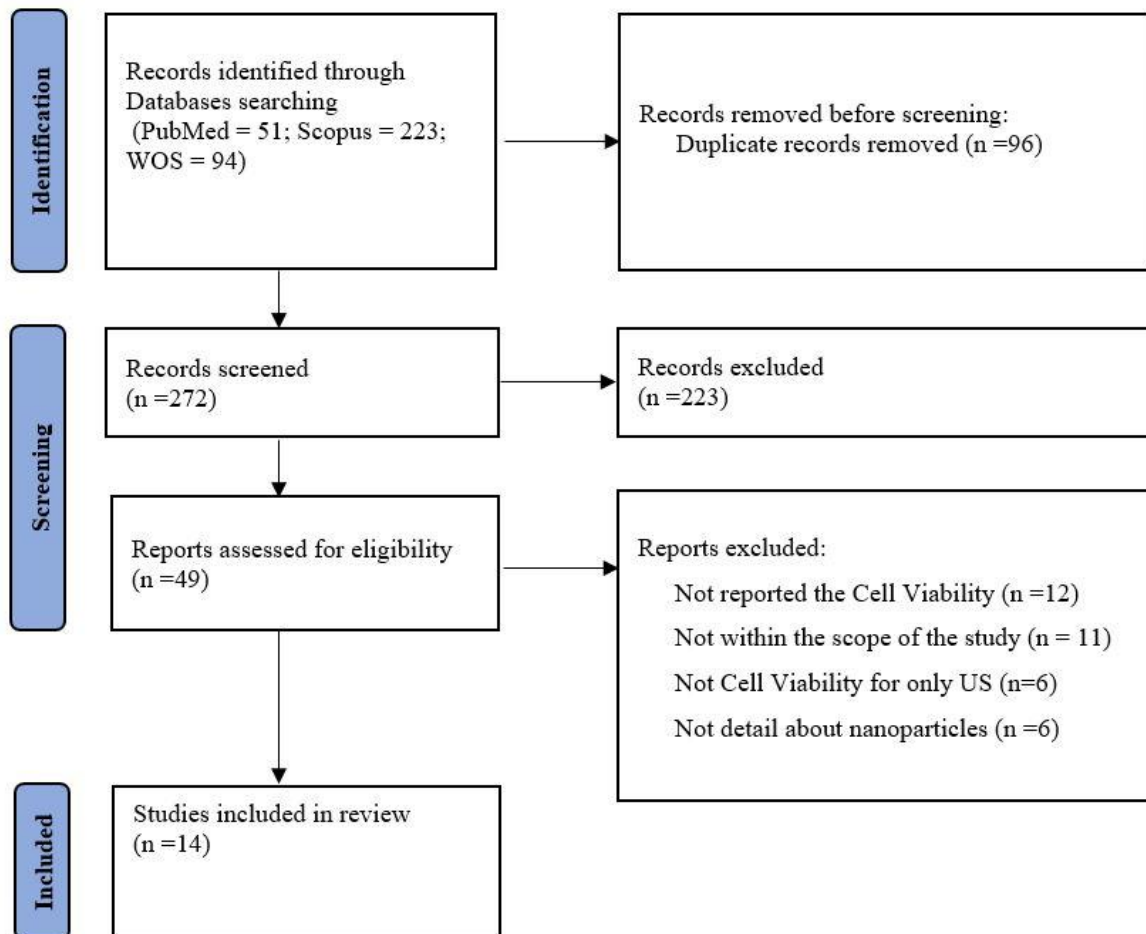
ارزیابی اطمینان از رعایت کامل معیارهای ورود و خروج مطابق با تعاریف اولیه بود. در این مرحله، ۳۵ مقاله حذف شده و در نهایت، ۱۴ مقاله برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. در انتها اطلاعاتی مانند خواص نانوذرات (اندازه نانوذره دی‌اکسید تیتانیوم با پوشش آن، اندازه جزء نهایی، شکل نهایی نانوذرات)، اطلاعات انتشار (نام خانوادگی نویسنده اول، سال انتشار)، رده‌ی سلولی مورد استفاده، روش سنجش میزان زنده‌ماندن سلولی و درصد زنده ماندن سلولی از متن، جدول و نمودارهای مطالعات استخراج شد.

یافته‌ها

اطلاعات عمده درباره‌ی مطالعات و ویژگی‌های نانوذرات TiO_2 مورد استفاده در این مطالعات در جدول ۱ خلاصه شده است. این اطلاعات شامل نام نویسنده، سال انتشار، اندازه نانوذرات، اندازه نانوذرات به‌همراه پوشش و شکل نانوذرات است. علاوه بر این در جدول ۲، اطلاعاتی مانند رده سلولی، زمان انکوباسیون پس از قرار گرفتن در

معیارهای ورود مطالعات عبارت بودند از: ۱- مقالات اصلی که به زبان فارسی یا انگلیسی منتشر شده‌اند؛ ۲- استفاده از نانوذرات TiO_2 ؛ ۳- ارزیابی میزان کشندگی امواج فراصوت بر رده‌ی سلول‌های سرطانی؛ ۴- میزان زنده‌ماندن سلول‌های سرطانی تیمار شده با امواج فراصوت در حضور نانوذرات TiO_2 و همچنین معیارهای خروج مطالعات عبارت بودند از: ۱- هر مقاله مروری، کنفرانسی یا گزارش کوتاه؛ ۲- عدم بررسی فاکتور زنده‌ماندن سلول‌ها؛ ۳- مطالعاتی که در محدوده‌ی مطالعه‌ی حاضر نیستند (به عنوان مثال، مرتبط با سرطان نیست، یا از نانوذرات TiO_2 استفاده نشده است)؛ ۴- مطالعاتی که زنده‌ماندن سلولی برای امواج فراصوت را بدون حضور TiO_2 را بررسی نکرده‌اند، ۵- مطالعاتی که در آن‌ها هیچ جزئیاتی در مورد نانوذرات، مانند سمیت سلولی، اندازه یا غلظت آنها گزارش نشده است.

این مقالات توسط دو محقق به طور مستقل به صورت کامل ارزیابی شدند و در مواردی که بین دو محقق اختلاف نظر وجود داشت نظر محقق سوم به‌عنوان نظر نهایی پذیرفته شد. هدف از این



شکل ۱. نمودار PRISMA

جدول ۱. اثرات نانوذرات TiO_2 در حضور امواج فراصوت را بر رده‌های سلولی

نویسنده (مرجع)	سال انتشار	نام نانوذرات	سایز نانوذرات	پوشش نانوذرات	سایز نانوذرات پوشش‌دار	شکل نانوذرات
Moosavi و همکاران (۴۶)	۲۰۱۶	Titania-Silica (R-A-TS)	۱۰-۳۰ نانومتر	-	-	کروی
Wang و همکاران (۴۲)	۲۰۲۰	V-TiO ₂ -PEG	$2/13 \times 10/86$ نانومتر (طول \times عرض)	پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)	۳۰ نانومتر	سوزنی
Xu و همکاران (۴۸)	۲۰۲۰	TiO ₂ -Fe ₃ O ₄ @PEG	۱۰ نانومتر	PEG	۲۰ نانومتر	کریستالی
Wang و همکاران (۴۴)	۲۰۱۷	PEG-MTNs	۳/۸ نانومتر	PEG	۱۲۴ نانومتر	کریستالی
Wang و همکاران (۴۹)	۲۰۲۰	PEG-TiO _{1+x} NRs	$1/8 \times 28/68$ نانومتر (طول \times عرض)	PEG	۵۰ نانومتر	میله‌ای
Shen و همکاران (۴۵)	۲۰۲۱	Ir-B-TiO ₂ @CCM	$2/59 \times 25/51$ نانومتر (طول \times عرض)	غشای سلول سرطانی (CCM)	۳۸۹/۱۵ نانومتر	کروی
Sun و همکاران (۵۰)	۲۰۲۱	PEGylated TiO ₂ -x:Nb	۵ نانومتر	PEG	۱۱ نانومتر	مکعبی
Harada و همکاران (۴۳)	۲۰۱۱	TiO ₂	۶ نانومتر	-	-	کروی
Yamaguchi و همکاران (۵۱)	۲۰۱۱	TiO ₂ -PEG	-	PEG	۴۰ نانومتر	کروی
Han و همکاران (۵۲)	۲۰۱۸	B-TiO ₂ -x-PEG	۱۰۹/۴ نانومتر	PEG	۱۴۱/۸ نانومتر	شش ضلعی
Luo و همکاران (۵۳)	۲۰۲۲	H-TiO ₂	۱۰۰ نانومتر	-	-	کروی
Geng و همکاران (۵۴)	۲۰۲۱	W-TiO ₂	$5/2 \times 35$ نانومتر (طول \times عرض)	PEG	-	میله‌ای
Aksel و همکاران (۵۵)	۲۰۲۲	TiO ₂	۵ نانومتر	-	-	کروی
Liang و همکاران (۵۶)	۲۰۲۱	D-MOF(Ti)	۱۲۰ نانومتر	-	۱۹۸ نانومتر	هشت وجهی

در این مطالعاتی که وارد فاز نهایی بررسی ما شدند در سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۲ منتشر شده بودند و در این مطالعات رده‌های سلولی سرطانی مختلفی با منشاء انسانی مورد استفاده قرار گرفت که عبارت بودند از: 4T1, HSC-2, HepG2, Hela, C32, U251, BxPC-3, 143B و PC3. تابش امواج فراصوت در این مطالعات با استفاده از شدت‌ها، فرکانس‌ها، دوره‌های کاری و زمان‌های تابش متفاوت استفاده شدند. علاوه بر این، اندازه نانوذرات تیتانیوم بدون پوشش از ۳/۸ تا ۱۲۰ نانومتر و اندازه نانوذرات تیتانیوم پوشش داده شده از ۱۱ تا ۳۸۹/۱۵ نانومتر متغیر بود. درمیان این ۱۴ مطالعه، ۵ مورد از نانوذرات تیتانیوم بدون پوشش، ۸ مورد نانوذرات تیتانیوم با پوشش پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) و ۱ مورد نانوذرات تیتانیوم با پوشش غشای سلول سرطانی (Cancer cell membrane) CCM به‌عنوان حساس‌کننده صوتی استفاده شد.

معرض امواج فراصوت، روش سنجش و درصد زنده‌ماندن سلولی به منظور ارزیابی سمیت سلولی نانوذرات TiO_2 و درصد زنده‌ماندن سلول‌های تیمار شده با امواج فراصوت در حضور و عدم حضور سلولی نانوذرات TiO_2 گزارش شده است.

حساس‌کننده‌ی باید دارای سمیت پایینی باشد و تنها زمانی سبب اثرات درمانی شود که در معرض امواج فراصوت قرار گیرد تا آسیب به سلول‌های سالم به حداقل برسد. بنابراین علاوه بر میزان کشندگی امواج فراصوت در حضور نانوذرات TiO_2 ، اطلاعات مربوط به سمیت نانوذرات تیتانیوم نیز استخراج شد از آنجایی که هدف این مطالعه بررسی پارامتری‌های مختلف شدت امواج، زمان تابش، نوع و پوشش نانوذرات بر میزان هم‌افزایی امواج فراصوت و نانوذرات TiO_2 بود، میزان زنده‌ماندن سلول‌ها در تمامی غلظت‌ها و شدت‌های امواج فراصوت در هر مطالعه در جدول ۲ گزارش شد.

جدول ۲. میزان زنده‌ماندن سلول‌های تیمار شده با امواج فراصوت در حضور و عدم حضور نانوذرات TiO₂ در رده‌های مختلف سلولی

نویسنده (مرجع)	نام نانوذرات	رده‌ی سلولی	روش سنجش	زمان اکتوباسیون	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات بدون امواج فراصوت	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات همراه امواج فراصوت	شرایط تابشی امواج فراصوت					
Moosavi و همکاران (۴۶)	Titania-Silica (R-A-TS)	HSC-2	MTT	۳۰ دقیقه	غلظت (v/v) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (v/v) زنده‌ماندن سلولی (%)	۷۳ وات، ۳ ثانیه، ۳/۵ مگاهرتز و ۵۰٪ دوره کاری					
					۰	۱۰۰	۹۴/۶۹					
					۰/۰۱	۹۹/۱۵	۹۲/۹۹					
					۰/۰۳	۹۸/۹۳	۶۵/۸۱					
					غلظت (v/v) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (v/v) زنده‌ماندن سلولی (%)						
					۰	۱۰۰	۴۰/۱۲					
					۰/۰۱	۹۹/۹۷						
					۰/۰۳	۹۸/۹۳						
					۰/۰۶	۹۸/۵۱						
Wang و همکاران (۴۲)	V-TiO ₂ -PEG	4T1	MTT	۲۴ ساعت	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	۳ وات بر سانتی‌متر مربع، ۴۰ کیلوهرتز و ۵۰٪ دوره کاری					
					۰	۹۹/۹۷	۹۹/۹۷					
					۵	۹۷/۱۴	۹۶/۶۲					
					۱۰	۹۶/۱	۸۵/۱۹					
					۲۰	۹۱/۴۲	۶۲/۸۵					
					۳۰	۸۸/۸۳	۴۶/۲۳					
					۵۰	۸۵/۸۱	۳۵/۸۴					
					۷۵	۸۳/۱۱	۲۹/۰۹					
					غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)						
					۱۰۰	۷۴/۸	۲۶/۴۹					
					۱۰۰	۹۹/۹۷						
					۵	۹۷/۱۴						
					۱۰	۹۶/۱						
					۲۰	۹۱/۴۲						
					۳۰	۸۸/۸۳						
					۵۰	۸۵/۸۱						
					۷۵	۸۳/۱۱						
Xu و همکاران (۴۸)	TiO ₂ -Fe ₃ O ₄ @PEG	4T1	CCK-8	۴ ساعت	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (%)	۳ وات بر سانتی‌متر مربع، ۴۰ کیلوهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
					۰	۱۰۰	۹۴/۲۵					
					۱۲/۵	۹۸/۲۲	۸۱/۸۱					
					۲۵	۹۶/۰۱	۷۹/۰۲					
					۵۰	۹۴/۶۶	۶۷/۱۳					
					۱۰۰	۹۶/۸۸	۵۹/۴۴					
					۲۰۰	۹۵/۹۳	۴۳/۳۵					
										غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (%)	
					۱۰۰	۹۵/۹۳						
					۱۰۰	۹۸/۲۲						
					۱۲/۵	۹۸/۲۲						
					۲۵	۹۶/۰۱						
					۵۰	۹۴/۶۶						
					۱۰۰	۹۶/۸۸						
					۲۰۰	۹۵/۹۳						
Wang و همکاران (۴۴)	PEG-MTNs	HepG2	MTT	۴ ساعت	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۰/۸ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
					۰	۱۰۰	۱۰۴/۶۷					
					۲۵	۱۰۳/۲۶	۹۷/۸۴					
					۱۰۰	۹۶/۷۷	۷۸/۷۷					
					۲۰۰	۹۰/۷۸	۷۱/۵۸					
					۴۰۰	۹۴/۹۳	۷۷/۶۹					
										غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	
										۱۰۰	۹۶/۹۳	
					۱۰۰	۱۰۰						
					۲۵	۱۰۳/۲۶						
					۱۰۰	۹۶/۷۷						
					۲۰۰	۹۰/۷۸						
					۴۰۰	۹۴/۹۳						
Wang و همکاران (۴۴)	PEG-MTNs	HepG2	MTT	۴ ساعت	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۰/۸ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
					۰	۱۰۰	۹۲/۵۹					
					۲۵	۱۰۳/۲۶	۷۷/۷۴					
					۱۰۰	۹۶/۷۷	۷۴/۷۹					
					۲۰۰	۹۰/۷۸	۵۶/۶۹					
					۴۰۰	۹۴/۹۳	۵۱/۵۸					
										غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (%)	
										۱۰۰	۹۶/۹۳	
					۱۰۰	۱۰۰						
					۲۵	۱۰۳/۲۶						
					۱۰۰	۹۶/۷۷						
					۲۰۰	۹۰/۷۸						
					۴۰۰	۹۴/۹۳						

جدول ۲. میزان زنده‌ماندن سلول‌های تیمار شده با امواج فراصوت در حضور و عدم حضور نانوذرات TiO₂ در رده‌های مختلف سلولی (ادامه)

نویسنده (مرجع)	نام نانوذرات	رده‌ی سلولی	روش سنجش	زمان اتکوباسیون	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات بدون امواج فراصوت	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات همراه امواج فراصوت	شرایط تابشی امواج فراصوت
					غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه، ۰/۸ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۲۵	۲۵	
					۱۰۰	۱۰۰	
					۲۰۰	۲۰۰	
					۴۰۰	۴۰۰	
					غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۹۰ ثانیه، ۰/۸ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۲۵	۲۵	
					۱۰۰	۱۰۰	
					۲۰۰	۲۰۰	
					۴۰۰	۴۰۰	
					غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (µg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۳ وات بر سانتی‌متر مربع، ۴۰ کیلوهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۱۰	۱۰	
					۲۰	۲۰	
					۳۰	۳۰	
					۵۰	۵۰	
					۷۵	۷۵	
					۱۰۰	۱۰۰	
					غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۱۰۰	۱۰۰	
					غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۲/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۵ دقیقه، ۱ مگاهرتز
					۱۰۰	۱۰۰	
					غلظت (درصد) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	غلظت (درصد) زنده‌ماندن سلولی (درصد)	
					۰	۰	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۱۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۲/۵	۲/۵	
					۵	۵	

جدول ۲. میزان زنده‌ماندن سلول‌های تیمار شده با امواج فراصوت در حضور و عدم حضور نانوذرات TiO₂ در رده‌های مختلف سلولی (ادامه)

نویسنده (مرجع)	نام نانوذرات	دهی سلولی	روش سنجش	زمان اتکوباسیون	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات بدون امواج فراصوت	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات همراه امواج فراصوت	شرایط تابشی امواج فراصوت	
Yamaguchi و همکاران (۵۱)	TiO ₂ -PEG	U251	MTT	۲۴ ساعت	غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۰/۴ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۰	۱۰۰	۱۰۰	
					۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
					غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۰/۶ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۰	۱۰۰	۱۰۰	
					۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
	غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۰/۸ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری				
	۰	۱۰۰	۱۰۰					
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰					
	غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری				
	۰	۱۰۰	۱۰۰					
	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰					
غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۱/۲ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
۰	۱۰۰	۱۰۰						
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰						
Han و همکاران (۵۲)	B-TiO ₂ -x-PEG	4T1	CCK-8	۲۴ ساعت	غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
					۰	۱۰۰	۱۰۰	
					۵۰	۹۹/۸۷	۹۹/۸۷	
					۱۰۰	۱۰۱/۴۱	۱۰۱/۴۱	
					۲۰۰	۹۸/۳۲	۹۸/۳۲	
					۴۰۰	۱۰۱/۰۳	۱۰۱/۰۳	
	غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	زنده‌ماندن سلولی (درصد)	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری				
	۰	۱۰۰	۱۰۰					
	۵۰	۹۹/۸۷	۹۹/۸۷					
	۱۰۰	۱۰۱/۴۱	۱۰۱/۴۱					
	۲۰۰	۹۸/۳۲	۹۸/۳۲					
	۴۰۰	۱۰۱/۰۳	۱۰۱/۰۳					
غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (%)	زنده‌ماندن سلولی (%)	۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۳۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
۰	۱۰۰	۱۰۰						
۵۰	۹۹/۸۷	۹۹/۸۷						
۱۰۰	۱۰۱/۴۱	۱۰۱/۴۱						
۲۰۰	۹۸/۳۲	۹۸/۳۲						
۴۰۰	۱۰۱/۰۳	۱۰۱/۰۳						
غلظت (µg/ml)	زنده‌ماندن سلولی (%)	زنده‌ماندن سلولی (%)	۱/۵ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری					
۰	۱۰۰	۱۰۰						
۵۰	۹۹/۸۷	۹۹/۸۷						
۱۰۰	۱۰۱/۴۱	۱۰۱/۴۱						
۲۰۰	۹۸/۳۲	۹۸/۳۲						
۴۰۰	۱۰۱/۰۳	۱۰۱/۰۳						

جدول ۲. میزان زنده‌ماندن سلول‌های تیمار شده با امواج فراصوت در حضور و عدم حضور نانوذرات TiO₂ در رده‌های مختلف سلولی (ادامه)

نویسنده (مرجع)	نام نانوذرات	رده‌ی سلولی	روش سنجش	زمان انکوباسیون	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات بدون امواج فراصوت	زنده‌ماندن سلول‌ها برای نانوذرات همراه امواج فراصوت	شرایط تابشی
Luo و همکاران (۵۳)	H-TiO ₂	BxPC-3	CCK-8	۲۴ ساعت	غلظت (μg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۱۰۰	غلظت (μg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۰	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری
Geng و همکاران (۵۴)	W-TiO ₂	143B	MTT	۴ ساعت	غلظت (μg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۱۰۰	غلظت (μg/ml) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۰	گزارش نشده است
Aksel و همکاران (۵۵)	TiO ₂	PC-3	MTT	۴ ساعت	غلظت (μM) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۱۰۰	غلظت (μM) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۰	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۶۰ ثانیه و ۱ مگاهرتز
Liang و همکاران (۵۶)	D-MOF(Ti)	4T1	MTT	۲۴ ساعت	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۱۰۰	غلظت (ppm) زنده‌ماندن سلولی (درصد) ۰	۱ وات بر سانتی‌متر مربع، ۲ دقیقه، ۱ مگاهرتز و ۵۰ درصد دوره کاری

بحث

این مرور نظام‌مند، اثرات امواج فراصوت، پوشش نانوذرات و اندازه نانوذرات تیتانیوم را برای تعیین اثر هم‌افزایی نانوذرات TiO₂ و امواج فراصوت بر مرگ سلولی بررسی کرد. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، تمام مطالعات نشان داده‌اند که میزان اثر هم‌افزایی با افزایش غلظت نانوذرات TiO₂ افزایش می‌یابد، بنابراین اثر نانوذرات TiO₂ بین ترکیبات مختلف تنها در غلظت یکسان باید مقایسه شد. علاوه بر این، به دلیل تفاوت بین رده‌های سلولی، اثر هم‌افزایی مورد مطالعه تنها در رده‌های سلولی مشابه مقایسه شدند.

در مطالعه‌ی Yamaguchi و همکاران، با افزایش شدت امواج فراصوت از ۰/۴ به ۱/۲ وات بر سانتی‌متر مربع میزان هم‌افزایی بین نانوذرات TiO₂-PEG و امواج فراصوت در مرگ سلولی افزایش یافت (۵۱). همچنین در مطالعه‌ی Han و همکاران هم‌افزایی بین B-TiO₂-x-PEG و امواج فراصوت با افزایش شدت از ۱ به ۲ وات بر سانتی‌متر مربع افزایش یافت (۱۹).

در مطالعه‌ی Wang و همکاران اثر هم‌افزایی بین PEG-MTN (نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید مزوپور) و امواج فراصوت با افزایش شدت از ۱ به ۱/۵ وات بر سانتی‌متر در مدت تابش ۳۰ و ۶۰ ثانیه

افزایش یافت. برخلاف این نتایج با افزایش شدت از ۱ به ۱/۵ وات بر سانتی‌متر در مدت تابش ۹۰ ثانیه این اثر هم‌افزایی کاهش یافت (۴۴). با توجه به بقای کم سلولی (۱۶/۱۶ درصد) در برابر امواج فراصوت با شدت ۱/۵ وات بر سانتی‌متر و مدت تابش ۹۰ ثانیه می‌توان نتیجه گرفت که امواج فراصوت با این شدت و این مدت تابش به‌طور مستقیم و بدون نیاز به حساس‌کننده‌های صوتی سبب مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند. بنابراین اگر امواج فراصوت کشندگی قابل توجهی نداشته باشند، هم‌افزایی آن‌ها با نانوذرات تیتانیوم با افزایش شدت امواج فراصوت افزایش می‌یابد. در نتیجه در کاربردهای بالینی می‌توان با تجمع انتخابی نانوذرات تیتانیوم در تومورها و متمرکزسازی امواج فراصوت بر تومورها سبب یک اثر کشندگی مطلوب برای سلول‌های سرطانی و به‌طور هم‌زمان کاهش عوارض جانبی بر روی بافت‌های سالم شد.

در مطالعه‌ی Liang و همکاران ثابت شد که زنده‌ماندن سلول‌های 4T1 در برابر امواج فراصوت با شدت ۱ وات بر سانتی‌متر در حضور ۱۰۰ ppm نانوذرات چارچوب فلزی مبتنی بر تیتانیوم (D-MOF(Ti)) با اندازه ۱۹۸ نانومتر در مقایسه با تابش فراصوت به‌تنهایی سبب ۶۰/۴۳٪ مرگ سلولی بیشتر می‌شود (۵۵). با این حال، در مطالعه‌ی Xu و همکاران، حتی با شدت ۳ وات بر سانتی‌متر مربع،

نانوذرات TiO_2 اندازه‌گیری شد (۲۴، ۴۲، ۴۸، ۵۵). در این مطالعات شکاف باند برای نانوذرات تیتانیوم با ناخالصی وانادیوم (V-TiO_2)، $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4@ \text{PEG}$ ، $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4@ \text{PEG}$ NRs و PEG-TiO_{1+x} D- MOF(Ti) به ترتیب ۲/۱۸، ۲/۸۱، ۲/۰۵ و ۲/۴۹ الکترون‌ولت بود. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از $\text{V-TiO}_2\text{-PEG}$ و $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4@ \text{PEG}$ به ترتیب سبب ۷۳/۲۵ و ۳۴/۸۱٪ افزایش کشندگی امواج فراصوت در مقایسه امواج فراصوت به‌تنهایی شدند (در شرایط تابشی یکسان و رده‌ی سلولی 4T1). بر این اساس، $\text{V-TiO}_2\text{-PEG}$ با شکاف باند باریک (۲/۱۸ الکترون‌ولت) هم‌افزایی بالاتری را با امواج فراصوت نسبت به $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4@ \text{PEG}$ با یک شکاف باند بیشتر (۲/۸۱ الکترون‌ولت) نشان داد. بنابراین، کاهش شکاف باند بین باند ظرفیت (VB) و نوار رسانایی (CD) می‌تواند کارایی نانوذرات TiO_2 را در از بین بردن سلول‌های سرطانی افزایش دهد.

نتیجه‌گیری

مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که نانوذرات TiO_2 با سمیت ناچیزی حساس‌کننده صوتی مناسبی برای سونوداینامیک‌تراپی هستند و سبب افزایش کشندگی امواج فراصوت در برابر سلول‌های سرطانی می‌شوند. با تجمع انتخابی این نانوذرات در تومورها می‌توان سبب ایجاد کشندگی مناسب برای امواج فراصوت با سمیت ناچیز شد و بدین ترتیب در کنار اثرات درمانی موثر عوارض جانبی برای سلول‌های غیرسرطانی کاهش داد. همچنین عوامل مختلفی مانند شدت امواج فراصوت، اندازه شکاف باند (Band gap) نانوذرات TiO_2 بر کارایی نانوذرات TiO_2 تأثیر می‌گذارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۱۴۰۳۱۷۹ رشته‌ی فیزیک پزشکی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است.

هم‌افزایی در حضور ۱۰۰ ppm نانوذرات $\text{TiO}_2\text{-Fe}_3\text{O}_4@ \text{PEG}$ اندازه ۲۰ نانومتر تنها ۳۴/۸۱ درصد افزایش یافت؛ که با مقایسه با مطالعه‌ی Liang و همکاران می‌توان نتیجه گرفت که افزایش اندازه نانوذرات می‌تواند منجر به افزایش هم‌افزایی آن‌ها با امواج فراصوت شود. اگرچه مطالعه‌ی مستقلی که اثر اندازه نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم را در این زمینه به‌طور خاص بررسی کرده باشد، در دسترس نیست، اما در مطالعه‌ی توسط Shanei و همکاران، مشاهده شد که با افزایش اندازه‌ی نانوذرات طلا، میزان تولید رادیکال‌های هیدروکسیل تحت تابش امواج فراصوت افزایش می‌یابد. نویسندگان این افزایش اثر را مرتبط با افزایش تعداد مکان‌های هسته‌زایی در سطح ذرات با افزایش اندازه ذرات دانستند و نتیجه‌گیری کردند که افزایش مکان‌های هسته‌زایی منجر به افزایش حباب‌های پدیده‌ی حفره‌سازی است (۵۶). در نتیجه افزایش اندازه‌ی نانوذرات با تسهیل پدیده حفره‌سازی سبب افزایش هم‌افزایی بین نانوذرات تیتانیوم و امواج فراصوت در مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود.

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، ۸ ترکیب از نانوذرات TiO_2 با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) و ۱ ترکیب با غشای سلول سرطانی پوشش (CCM) داده شده است. PEG باعث افزایش پراکندگی و زیست‌سازگاری نانوذرات TiO_2 در آب می‌شود و از تجمع این نانوذرات جلوگیری می‌کند (۵۷). چسبندگی بالای CCM به سلول‌های سرطانی اثر نانوذرات تیتانیوم را بر روی این سلول‌ها افزایش می‌دهد و همچنین در نتیجه مقاومت بالای CCM در برابر سیستم ایمنی، در کاربردهای بالینی این پوشش می‌تواند به‌صورت موثر داخل بدن وارد استفاده گردد (۵۸، ۵۹). با این حال به دلیل عوامل مختلف از جمله ساختار نانوذرات، رده سلولی و پارامترهای صوتی متفاوت مقایسه سطح اثربخشی این پوشش‌ها در هم‌افزایی نانوذرات TiO_2 با امواج فراصوت بر روی بقای سلولی امکان‌پذیر نبود.

نانوذرات TiO_2 مرسوم معمولاً به دلیل شکاف وسیع بین VB و CB (۳/۲ الکترون‌ولت یا eV) قابلیت تولید ROS نسبتاً ضعیفی را نشان می‌دهند (۴۰). بنابراین، انتظار می‌رود ترکیبات TiO_2 با شکاف باند (Band gap) کوچکتر بین VB و CB عملکرد بهتری به‌عنوان حساس‌کننده‌ی صوتی داشته باشند. در ۴ مطالعه این شکاف باند در

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–49.
- Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011; 331(6024): 1559–64.
- Levinson AD. Cancer therapy reform. *Science* 2010; 328(5975): 137.
- Couzin J. Can Fasting Blunt Chemotherapy's Debilitating Side Effects? *Science* 2008; 321(5893): 1146-7.
- Kalbasi A, Komar C, Tooker GM, Liu M, Lee JW, Gladney WL, et al. Tumor-derived CCL2 mediates resistance to radiotherapy in pancreatic ductal

- adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23(1): 137–48.
6. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol* 2001; 2(4): 293–9.
 7. Mosaddad SA, Namanloo RA, Aghili SS, Maskani P, Alam M, Abbasi K, et al. Photodynamic therapy in oral cancer: a review of clinical studies. *Med Oncol* 2023; 40(3): 91.
 8. Sharman WM, Allen CM, Van Lier JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today* 1999; 4(11): 507–17.
 9. Sobhani N, Samadani AA. Implications of photodynamic cancer therapy: An overview of PDT mechanisms basically and practically. *J Egypt Natl Canc Inst* 2021; 33: 1–13.
 10. Bacellar IOL, Tsubone TM, Pavani C, Baptista MS. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 20523–59.
 11. Hou Y, Yang X, Liu R, Zhao D, Guo C, Zhu A, et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 6827–38.
 12. Maharjan PS, Bhattarai HK. Singlet oxygen, photodynamic therapy, and mechanisms of cancer cell death. *J Oncol* 2022; 2022(1): 7211485.
 13. Qian X, Zheng Y, Chen Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): breaking the depth shallow of photoactivation. *Adv Mater*. 2016; 28(37): 8097–129.
 14. Rengeng L, Qianyu Z, Yuehong L, Zhongzhong P, Libo L. Sonodynamic therapy, a treatment developing from photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 159–66.
 15. Zhang N, Zeng W, Xu Y, Li R, Wang M, Liu Y, et al. Pyroptosis Induction with Nanosonosensitizer-Augmented Sonodynamic Therapy Combined with PD-L1 Blockade Boosts Efficacy against Liver Cancer. *Adv Healthc Mater* 2024; 13(7): 2302606.
 16. Zlotver I, Sosnik A. Glucosylated Hybrid TiO₂ / Polymer Nanomaterials for Actively Targeted Sonodynamic Therapy of Cancer. *Small* 2024; 20(4): e2305475.
 17. Liang S, Deng X, Ma P, Cheng Z, Lin J. Recent advances in nanomaterial-assisted combinational sonodynamic cancer therapy. *Adv Mater* 2020; 32(47): 2003214.
 18. Son S, Kim JH, Wang X, Zhang C, Yoon SA, Shin J, et al. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy. *Chem Soc Rev* 2020; 49(11): 3244–61.
 19. Han X, Huang J, Jing X, Yang D, Lin H, Wang Z, et al. Oxygen-deficient black titania for synergistic/enhanced sonodynamic and photoinduced cancer therapy at near infrared-II biowindow. *ACS Nano* 2018; 12(5): 4545–55.
 20. Ren W, Wang H, Chang Q, Li N, Yang J, Hu S. Origin of sonocatalytic activity of fluorescent carbon dots. *Carbon N Y* 2021; 184: 102–8.
 21. Yumita N, Nishigaki R, Umemura K, Umemura S. Hematoporphyrin as a sensitizer of cell-damaging effect of ultrasound. *Japanese J Cancer Res* 1989; 80(3): 219–22.
 22. Zhu J, Chu C, Li D, Pang X, Zheng H, Wang J, et al. Fe (III)-Porphyrin Sonotheranostics: a Green Triple-Regulated ROS generation nanoplatform for enhanced cancer imaging and therapy. *Adv Funct Mater*. 2019; 29(36): 1904056.
 23. Ma A, Chen H, Cui Y, Luo Z, Liang R, Wu Z, et al. Metalloporphyrin complex-based nanosonosensitizers for deep-tissue tumor theranostics by noninvasive sonodynamic therapy. *Small* 2019; 15(5): 1804028.
 24. Wang X, Zhong X, Bai L, Xu J, Gong F, Dong Z, et al. Ultrafine Titanium Monoxide (TiO_{1+x}) Nanorods for Enhanced Sonodynamic Therapy. *J Am Chem Soc* 2020; 142(14): 6527–37.
 25. You DG, Deepagan VG, Um W, Jeon S, Son S, Chang H, et al. ROS-generating TiO₂ nanoparticles for non-invasive sonodynamic therapy of cancer. *Sci Rep* 2016; 6(1): 23200.
 26. Gong F, Cheng L, Yang N, Gong Y, Ni Y, Bai S, et al. Preparation of TiH_{1.924} nanodots by liquid-phase exfoliation for enhanced sonodynamic cancer therapy. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3712.
 27. Wu Q, Zhang F, Pan X, Huang Z, Zeng Z, Wang H, et al. Surface wettability of nanoparticle modulated sonothrombolysis. *Adv Mater* 2021; 33(25): 2007073.
 28. Suslick KS. Sonochemistry. *Science* 1990; 247(4949): 1439–45.
 29. Serpe L, Foglietta F, Canaparo R. Nanosonotechnology: the next challenge in cancer sonodynamic therapy. *Nanotechnol Rev* 2012; 1(2): 173–82.
 30. Wang S, Gao R, Zhou F, Selke M. Nanomaterials and singlet oxygen photosensitizers: potential applications in photodynamic therapy. *J Mater Chem* 2004; 14(4): 487–93.
 31. Pang X, Xiao Q, Cheng Y, Ren E, Lian L, Zhang Y, et al. Bacteria-responsive nanoliposomes as smart sonotheranostics for multidrug resistant bacterial infections. *ACS Nano* 2019; 13(2): 2427–38.
 32. Um W, Ko H, You DG, Lim S, Kwak G, Shim MK, et al. Necroptosis-Inducible Polymeric Nanobubbles for Enhanced Cancer Sonoimmunotherapy. *Adv Mater* 2020; 32(16): 1907953.
 33. Deepagan VG, You DG, Um W, Ko H, Kwon S, Choi KY, Yi GR, Lee JY, Lee DS, Kim K, Kwon IC. Long-circulating Au-TiO₂ nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer. *Nano Lett* 2016; 16(10): 6257–64.
 34. McHale AP, Callan JF, Nomikou N, Fowley C, Callan B. Sonodynamic Therapy: Concept, Mechanism and Application to Cancer Treatment. *Adv Exp Med Biol* 2016; 880: 429–50.
 35. Guan X, Yin H, Xu X, Xu G, Zhang Y, Zhou B, et al. Tumor metabolism-engineered composite nanoplatforms potentiate sonodynamic therapy via reshaping tumor microenvironment and facilitating electron-hole pairs' separation. *Adv Funct Mater* 2020; 30(27): 2000326.
 36. Han M, Zhu S, Lu S, Song Y, Feng T, Tao S, et al. Recent progress on the photocatalysis of carbon dots: Classification, mechanism and applications. *Nano Today* 2018; 19: 201–18.

37. Valero-Romero MJ, Santaclara JG, Oar-Arteta L, Van Koppen L, Osadchii DY, Gascon J, et al. Photocatalytic properties of TiO₂ and Fe-doped TiO₂ prepared by metal organic framework-mediated synthesis. *Chem Eng J* 2019;360:75–88.
38. Ganesh I, Kumar PP, Gupta AK, Sekhar PSC, Radha K, Padmanabham G, et al. Preparation and characterization of Fe-doped TiO₂ powders for solar light response and photocatalytic applications. *Process Appl Ceram* 2012; 6(1): 21–36.
39. Pang YL, Abdullah AZ. Fe³⁺ doped TiO₂ nanotubes for combined adsorption–sonocatalytic degradation of real textile wastewater. *Appl Catal B Environ* 2013; 129: 473–81.
40. Cao Y, Wu T, Dai W, Dong H, Zhang X. TiO₂ nanosheets with the Au nanocrystal-decorated edge for mitochondria-targeting enhanced sonodynamic therapy. *Chemistry of Materials* 2019; 31(21): 9105–14.
41. Shen S, Wu L, Liu J, Xie M, Shen H, Qi X, et al. Core-shell structured Fe₃O₄@TiO₂-doxorubicin nanoparticles for targeted chemo-sonodynamic therapy of cancer. *Int J Pharm* 2015; 486(1–2): 380–8.
42. Wang X, Wang X, Zhong X, Li G, Yang Z, Gong Y, et al. V-TiO₂nanospindles with regulating tumor microenvironment performance for enhanced sonodynamic cancer therapy. *Appl Phys Rev* 2020; 7(4).
43. Harada Y, Ogawa K, Irie Y, Endo H, Feril LBJ, Uemura T, et al. Ultrasound activation of TiO₂ in melanoma tumors. *J Control Release* 2011; 149(2): 190–5.
44. Wang X, Wang W, Yu L, Tang Y, Cao J, Chen Y. Site-specific sonocatalytic tumor suppression by chemically engineered single-crystalline mesoporous titanium dioxide sonosensitizers. *J Mater Chem B* 2017; 5(24): 4579–86.
45. Shen J, Karges J, Xiong K, Chen Y, Ji L, Chao H. Cancer cell membrane camouflaged iridium complexes functionalized black-titanium nanoparticles for hierarchical-targeted synergistic NIR-II photothermal and sonodynamic therapy. *Biomaterials* 2021; 275: 120979.
46. Moosavi Nejad S, Takahashi H, Hosseini H, Watanabe A, Endo H, Narihira K, et al. Acute effects of sono-activated photocatalytic titanium dioxide nanoparticles on oral squamous cell carcinoma. *Ultrason Sonochem* 2016; 32: 95–101.
47. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
48. Xu WW, Dong CH, Hu H, Qian XQ, Chang L, Jiang Q, et al. Engineering Janus Chemoreactive Nanosonosensitizers for Bilaterally Augmented Sonodynamic and Chemodynamic Cancer Nanotherapy. *Adv Funct Mater* 2021; 31(37): 2103134.
49. Wang X, Zhong X, Bai L, Xu J, Gong F, Dong Z, et al. Ultrafine titanium monoxide (TiO_{1+x}) nanorods for enhanced sonodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2020; 142(14): 6527–37.
50. Sun W, Dong X, Huang P, Shan J, Qi L, Zhou J. Solvothermal synthesis of Nb-doped TiO₂nanoparticles with enhanced sonodynamic effects for destroying tumors. *RSC Adv* 2021; 11(58): 36920–7.
51. Yamaguchi S, Kobayashi H, Narita T, Kanehira K, Sonezaki S, Kudo N, et al. Sonodynamic therapy using water-dispersed TiO₂-polyethylene glycol compound on glioma cells: Comparison of cytotoxic mechanism with photodynamic therapy. *Ultrason Sonochem* 2011; 18(5): 1197–204.
52. Luo J, Cao J, Ma G, Wang X, Sun Y, Zhang C, et al. Collagenase-Loaded H-TiO₂Nanoparticles Enhance Ultrasound Imaging-Guided Sonodynamic Therapy in a Pancreatic Carcinoma Xenograft Model via Digesting Stromal Barriers. *ACS Appl Mater Interfaces* 2022; 14(36): 40535–45.
53. Geng B, Yang X, Li P, Shi W, Pan D, Shen L. W-Doped TiO₂ Nanorods for Multimode Tumor Eradication in Osteosarcoma Models under Single Ultrasound Irradiation. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13(38): 45325–34.
54. Aksel M, Kesmez Ö, Yavaş A, Bilgin MD. Titaniumdioxide mediated sonophotodynamic therapy against prostate cancer. *J Photochem Photobiol B Biol* 2021; 225: 112333.
55. Liang S, Xiao X, Bai L, Liu B, Yuan M, Ma P, et al. Conferring Ti-Based MOFs with Defects for Enhanced Sonodynamic Cancer Therapy. *Adv Mater* 2021; 33(18): e2100333.
56. Shanei A, Shanei MM. Effect of gold nanoparticle size on acoustic cavitation using chemical dosimetry method. *Ultrason Sonochem* 2017; 34: 45–50.
57. Mano SS, Kanehira K, Sonezaki S, Taniguchi A. Effect of polyethylene glycol modification of TiO₂ nanoparticles on cytotoxicity and gene expressions in human cell lines. *Int J Mol Sci* 2012; 13(3): 3703–17.
58. Harris JC, Scully MA, Day ES. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for cancer management. *Cancers (Basel)* 2019; 11(12): 1836.
59. Zhen X, Cheng P, Pu K. Recent Advances in Cell Membrane-Camouflaged Nanoparticles for Cancer Phototherapy. *Small* 2019; 15(1): e1804105.

TiO₂ Nanoparticles as A Sonosensitizer for Sonodynamic Therapy: A Systematic Review of in Vitro Studies

Ali Salarvand¹, Javad Garshad¹, Mahsa Mansourian²

Review Article

Abstract

Background: In recent years, titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles have demonstrated suitable potential for use in sonodynamic therapy due to their stability and non-toxicity. Despite this, systematic in vitro studies are rare. An aim of this systematic review is to investigate the increasing role of TiO₂ nanoparticles in sonodynamic therapy as well as factors contributing to their efficacy.

Methods: A comprehensive literature search was conducted on Scopus, Web of science, and PubMed. A total of 14 studies that met the inclusion criteria were selected and cell viability was examined under sonodynamic therapy with and without TiO₂ nanoparticles in different cell lines.

Findings: The findings indicated that TiO₂ nanoparticles have minimal intrinsic toxicity but significantly enhance cancer cell death when combined with ultrasound waves. Factors such as ultrasound intensity, the size, and the band gap of TiO₂ nanoparticles play a critical role in this synergistic effect.

Conclusion: A reduced band gap in TiO₂ nanoparticles leads to increased generation of reactive oxygen species (ROS), thereby enhancing cell death. Moreover, surface coatings such as polyethylene glycol (PEG) and cancer cell membranes improve the stability, dispersion, and targeting capability of the nanoparticles. Optimal ultrasound intensity further maximizes therapeutic efficiency. *In vitro* studies suggest that TiO₂ nanoparticles are effective sonosensitizers for SDT against cancer cells. Optimizing nanoparticle characteristics and ultrasound parameters can enhance treatment efficacy while minimizing side effects on healthy tissues.

Keywords: Titanium dioxide; Nanoparticles; Ultrasonic therapy; Neoplasms

Citation: Salarvand A, Garshad J, Mansourian M. **TiO₂ Nanoparticles as A Sonosensitizer for Sonodynamic Therapy: A Systematic Review of in Vitro Studies.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(852): 241- 52.

1- MSc Student, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences Introduction, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahsa Mansourian, Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences Introduction, Isfahan, Iran; Email: mansourian@med.mui.ac.ir