نقش نانوذرات طلا و نانولوله های کربنی در تشخیص و درمان سرطان

احـــمد قضاتلو

پژوهشگاه صنعت نفت، تهران

چکیده

در حال حاضر بهترین روش درمان سرطان به کمک نانوتکنولوژی روش انهدام تومورهای سرطانی توسط لیزر مـی باشـد و نتـایج آن کمی از مراحل تحقیقاتی فرا رفته و جنبه های کاربردی پیدا کرده است. در این بین نانولوله ای کربنی و نـانوذرات طـلا نتـایج روشنی را از خود نشان داده اند. نانو نانولوله های کربنی و نانو ذرات طلا به دلیل خواص منحصر بفرد خود کـه بـر اسـاس شـکل ظاهری، رفتار رسانش، خواص سطحی و الکتروفتولیتی آنها می باشد قادر به سازگاری شیمیایی و زیستی با سلول هـای مختلـف بوده و همین امر آنها را در زمینه تشخیص و درمان بافت های سرطانی بسیار جذاب کرده است. در روش لیـزر درمـانی نـانو لولـه های کربنی به علت داشتن دو راستای نوسانی نور را در طول موج های بلندتری جذب می کنند در حالی که نـانو ذرات طـلا کـه اغلب یک راستای نوسانی دارند، نور را در طول موج های کوتاه تر جذب می کنند و از این رو نانو لوله های کربنـی بـرای درمـان تومورهای سرطانی که در قسمت های عمیق بدن قرار دارند مناسب بوده و نانوذرات طلا برای درمان تومورهـای سـطحی ماننـد سرطان پوست مفید می باشند. روش های متعددی برای سنتز نانولوله های کربنی و نانوذرات طلا وجـود دارد ولـی روش ترسـیب بخار شیمیایی برای نانولوله های کربنی و روش فارادی برای نانوذرات طلا به منظور کاربری در حوزه پزشکی مناسب تـرین روش ها می باشد. نانو پوسته های طلا به عنوان حسگرهایی برای شناسایی سلول های مخرب سرطان به کار مـی رونـد و مـی تواننـد بدون آسیب رسانی جانبی در تشخیص سلولهای سرطانی استفاده شوند. همچنین نانولوله های کربنی تک دیواره بـه عنـوان یـک نانوحسگر دقیق در تشخیص سلول های سرطانی کاربرد دارند. آنها قادرند با اتصال به یک آنتی بادی ویژه یـک سنسـور سـیمی تولید نمایند که هنگام اتصال به پروتئین سرطانی، افت شدیدی در رسانایی الکتریکی متحمل شده و موجب تغییر جریان الکترودها گردند و بدین وسیله موجب تشخیص بافت سرطانی می شوند.

واژه‌های کلیدی: *نانوذرات طلا، نانولوله های کربنی، سرطان.*

ایمیل نویسنده مسئول: ghozatlooa@ripi.ir

۱- مقدمه

يكي از دغدغه هاي پيش روي دانشمندان در قرن حاضر، يافتن راه هايي براي درمان سرطان است. طبق آمار، سرطان پس از بيماري هاي قلبي عروقي دومين عامل مرگ و مير بوده و سالانه تعداد زيادي از مردم جهان جان خود را بر اثر ابتلا به اين بيماري از دست مي دهند. بيماران مبتلا، به دليل روش هاي درمان اين نوع بيماري، از نظر روحي و جسمي بسيار آسيب پذير مي شوند. محققان همواره به دنبال روش هايي براي كاهش آسيب ديدگي ساير سلول هاي سالم بدن بيمار حين درمان سلول هاي سرطاني هستند. از طرفي مدت زمان درمان سرطان معمولاً بسيار طولاني است و پيشرفت سريع آن باعث مي شود پزشكان زمان كمتري براي درمان در اختيار داشته باشند. در درمان سنتي اين بيماري اغلب از روش هاي جراحي با برداشتن قسمتي از بدن بيمار مبتلا استفاده مي شود كه اين خود يكي از عوامل تضعيف روحيه بيمار مي‌شود. از اين رو يافتن روش هاي جديد و كم خطر براي شناسائي و درمان سرطان اهميت ويژه اي خواهد داشت. در سال هاي اخير اقداماتي به منظور پيشگيري، درمان و تشخيص سرطان انجام شده و كوشش هاي فراواني با هدف افزايش بازده و كاهش عوارض جانبي آنها صورت پذيرفته است. فناوري نانو اميدهاي تازه اي براي تشخيص و درمان سلول هاي سرطاني ايجاد كرده است. سطح و حجم ماده در مقياس نانومتري تغييرهاي چشمگيري از خود نشان مي دهند. به عبارت ديگر، در مقياس نانومتري ويژگي هاي سطحي و حجمي ماده با يكديگر ارتباط و تناسب مي يابند. با توجه به تركيب شيميايي، اين ذرات به انواع فلزي، سراميكي، پليمري و نيمه هادي تقسيم مي شوند. نانوذرات از جمله رايج ترين عناصر در علم و فناوري نانو هستند و خواص جالب توجه آنها باعث شده كاربردهاي بسيار متنوعي در صنايع شيميايي، پزشكي، دارويي، الكترونيك و كشاورزي داشته باشند. در روش هاي درماني نوين،

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۵/۲۸ تاریخ چاپ: ۹۶/۰۵/۳۰

محققان علم پزشكي با استفاده از فناوري نانو و نانوذرات در زمينه تشخيص و درمان سرطان با حداقل آسيب به ساير سلول هاي سالم بدن بيمار گزارش هاي اميد بخشي ارائه كرده اند. از بين نانو ذرات مختلف، نانو لوله هاي كربني و نانو ذرات طلا، در شكل هاي متنوع، ويژگي هاي منحصر به فردي چون غير سمي بودن، اتصال ساده با پادتن ها و پايداري نوري از خود نشان داده اند كه همين امر سبب كاربرد بيشتر آنها در نانوپزشكي شده است. از بين اشكال مختلف نانو ذرات طلا، نانو ذرات كروي، ميله اي و صفحه اي بيشترين كاربرد را در درمان سرطان دارند.

۱-۱- سنتز و كاربرد نانولوله هاي كربني

نانولوله هاي كربني استوانه هايي بدون دوخت از يک يا چند لايه گرافني با انتهاي باز يا بسته هستند كه به دو نوع تک ديواره و چند ديواره موجود هستند. اتم هاي كربن در اين ساختارهاي تمام كربني در همه جاي ساختار به جز انتهاي لوله در يک شبكه شش ضلعي به هم متصل شده اند. قطر نانولوله تک ديواره حدود يك نانومتر و چند ديواره بين ۵ تا ۲۰ نانومتر است. طول نانولوله كربني معمولاً كمتر از ۱۰۰ نانومتر است ولي گاهي مواقع قادر به رشد تا حد چندين سانتي متر را دارند. امروزه بيشترين نانولوله هاي كربني توليدي در مواد كامپوزيتي و يا بصورت فيلم هاي نازک استفاده مي شوند. نانولوله هاي كربني داراي خواص مكانيكي، فيزيكي، شيميايي و الكتريكي ويژه اي هستند. از اين رو مي توانند به عنوان حسگر در شناسايي، حمل و رهايش دارو و نانوبمب در درمان سرطان استفاده شوند.

فرايند ترسيب بخار شيميايي بهترين روش توليد نانولوله هاي كربني است. چراكه قادر به كنترل قطر و طول نانولوله بوده و بر اساس آن مي توان ساختارهاي مختلفي از آنرا توليد نمود. در اين روش از راكتورهاي بستر سيال استفاده مي شود، كه نفوذ يكنواخت گاز و انتقال حرارت به نانوذرات كاتاليستي فلزي را ممكن مي كند. درک شرايط فرايند ترسيب بخار شيميايي، امكان سنتز انتخابي نانولوله تک ديواره فلزي يا نيمه رسانا با انتخاب پذيري بالا، پركردن نانولوله ها با انواع مواد شيميائي مانند بور و يا نيتروژن و رشد نانولوله تک ديواره بلند طول در جهت جريان سيال را ممكن ساخته است[۱]. علاقمندي به نانولوله ها به عنوان اجزاي حسگرهاي زيستي و ابزارهاي پزشكي به جهت سازگاري شيميايي و ابعادي آنها با زيست مولكولهايي مثل DNA و پروتئين ها زياد است. علاوه بر اين، نانولوله ها مي توانند تصويربرداري فلورسانت و فوتوآكوستيک را در كنار قابليت حرارت دهي موضعي با استفاده از تابش امواج صوتي امكان پذير كنند. حسگرهاي زيستي نانولوله تک ديواره مي تواند تغييرات بزرگي در امپدانس الكتريكي و خواص نوري، در پاسخ به محيط پيرامون نشان دهد كه معمولاً با ميزان جذب يک هدف روي سطح نانولوله ها تنظيم مي شود. حد تشخيص كم و انتخاب پذيري بالا، نيازمند مهندسي سطح نانولوله ها توسط گروه هاي عاملي مختلف، پوشش ها ي متنوع و طراحي حسگرهاي زيستي مناسب (مثل اثرهاي ميداني، ظرفيتي، شيفت هاي طيف رامان و فوتولومينسانس) مي باشد. نمونه اي از محصولاتي از نانولوله هاي كربني تحت توسعه در حوزه پزشكي شامل نوارهاي چاپي براي تشخيص استروژن و پروژاسترون، ميكروآرايه هاي تشخيص DNA و پروتئين و حسگرهاي NO2 و تروپونين قلب هستند. براي كاربردهاي درون بدني، مي توان سر نانولوله هاي كربني را به گيرنده هاي روي غشاي سلول متصل كرد. اين كار، انتقال محموله مولكولي چسبيده به ديواره هاي نانولوله ها را ممكن مي كند. براي مثال، در يک تحقيق، داروي ضد سرطان دوكسوربيسين تا ۶۰% وزني روي نانولوله ها بارگزاري شد، در صورتي كه اين مقدار براي ليپوزوم ها فقط ۱۰% بود. آزاد سازي محموله مي تواند با استفاده از تابش امواج ليزري شروع شود. در بررسي قابليت استفاده از نانولوله ها در ايمپلنت ها، توده هاي عمودي نانولوله ها در يک پليمر قرار داده شدند و كاشت آنها در بدن موش بررسي شد كه پاسخ التهابي بالايي در مقايسه با نمونه هاي كنترل مشاهده نشد. اين مطالعات، مشوق استفاده از نانولوله ها در الكترودهاي با امپدانسِ پايين و متصل به سطح عصب و همچنين براي استفاده از آنها در پوشش كاتترها به منظور كاهش ترومبوز است.

۱-۲- سنتز و كاربرد نانوذرات طلا

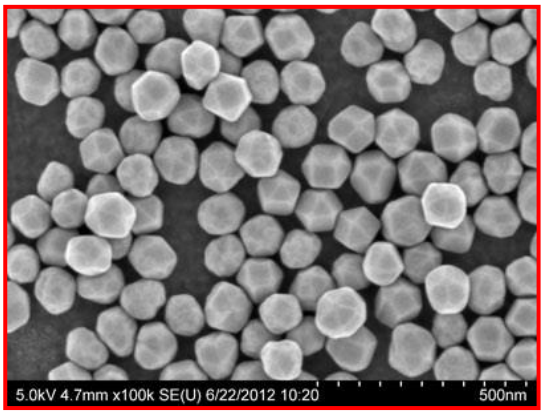
نانوذرات طلا به دليل زيست سازگار بودن كاربردهاي زيستي و پزشكي گوناگوني دارند. آنها در ابعاد و اشكال مختلف توليد مي شوند. در ميان انواع شكل هاي موجود، نانوذره هاي مثلثي داراي خواص نوري جذابي نسبت به كروي ها مي باشند. اين نكته به علت استفاده از آنها در زمينه پرتو پزشكي براي تقويت تابش و همچنين افزايش كارايي درماني در پرتو درماني از طريق هدفمند كردن رهاسازي دارو در محل تومور حائز اهميت است. جدول (۱) ضمن بيان ساختارهاي مختلفي از نانوذرات طلا به تبيين كاربردهاي آن در حوزه هاي مختلف پزشكي شامل تشخيص و درمان سرطان مي پردازد[۲].

جدول ۱ ساختارهاي مختلف نانوذرات طلا و كاربردهاي آن.

شكل	اندازه (nm)	حوزه	كاربري
شاخه اي	۱۲۰	تشخيص سرطان	تصويربرداري كليوي
مكعبي تو خالي	۸۰		تصويربرداري اندسكوپي

نواري	۴۰		حسگري
مكعبي	۹۰		شاخص انكسار مولكولي
كروي توخالي	۵۰		عكسبرداري بافتي
ميله اي	۲۰	درمان سرطان	داروررساني
مثلثي	۷۰		باكتريائي
چندوجهي	۱۵۰		راديوگرافي

روش هاي متعددي براي سنتز نانوذرات طلا وجود دارد كه رايجترين آن كاهش نمك طلا در حضور يك عامل كاهنده مي باشد. كه دراينصورت براي جلوگيري از تجمع ذرات توليد شده طلا معمولاً از يک عامل پايدارکننده استفاده مي شود. بر اساس اين روش اغلب در محيط هاي آزمايشگاهي نانوذرات طلا به وسيله كاهش نمک هاي طلا در آب با استفاده از يون سيترات به عنوان عامل كاهنده سنتز مي شود كه به توليد نانوذرات كروي طلا تا قطر ۲۰ نانومتر مي انجامد. سديم سيترات در اين فرايند هم عامل كاهنده و هم عامل پايدار كننده است كه از طريق جاذب روي سطح عمل مي كند[۳]. روش ديگر توليد نانوذرات طلا با ثبات بيشتر و اندازه كوچكتر روش فارادي مي باشد. در اين روش كه از سامانه دوفازي فارادي الهام گرفته شده است تتراكلروآئورات با استفاده از تترا اكتيل آمونيوم برميد به عنوان عامل انتقال فاز به تولوئن منتقل مي شود و به وسيله سديم بورهيدرات در حضور دودكان تيول كاهش مي يابد به دليل اتصال قوي طلا سولفور يک تک لايه بسيار پايدار آلي روي سطح ايجاد مي شود. اين روش سنتز اگر در يک سامانه تک فازي انجام شود نانوذرات طلاي پايدار شده با ليگاندهاي تيول عاملدار بدست مي آورد. شكل (۱) تصوير SEM از نانوذرات چندوجهي طلا به اندازه ۱۵۰ نانومتر را نشان مي دهد كه به روش فارادي سنتز شده اند[۴].



شكل ۱ تصوير SEM نانوذرات چندوجهي طلا [۴].

روش هائي از جمله ميكروامولسيون ها، كوپليمر ميسل ها، ميسل هاي معكوس و مواد مؤثر سطحي ساير روش هاي توليد نانوذرات طلا محسوب مي شوند كه در برخي تحقيقات نتايج آن ذكر شده است. تهيه نانوذرات طلا به روش فايتومانينگ نيز انجام مي شود كه يك روش گياه پالائي محسوب شده و در آن گونه هاي خاص گياهان نانوذرات طلا را در بخش هاي مختلف خود جذب و ذخيره سازي مي كنند. به عنوان مثال گونه فاسليا سورسيا قادر است ۳/۸ گرم طلا را در هر كيلو گرم از توده ريشه خشک خود ذخيره نمايد. همچنين يونجه براساس كشت در آگار، طلا را به صورت AgNO3 در غلظت هاي بيش از ۳۷۰ ميلي گرم طلا را در هر كيلو گرم از قسمت هاي هوايي خود ذخيره مي كند. مطالعات انجام شده توسط ميكروسكوپ الكتروني با وضوح بالا نشان داده كه يونجه مي تواند نانوذرات طلا را در شكل هاي گوناگون در بافت هاي گياهي خود توليد و ذخيره كند[۵]. تجمع طلا با ابعاد نانو در گياه زنده به شكل هاي مكعبي، چند وجهي و ساختار دوقلو مي باشد. از اين رو فايتومانينگ طلا از سنگ معدن و ليچينگ آن در اندازه نانو يک روش نوين مورد توجه محققان است. با استفاده از يونجه مي توان از يون هاي سه ظرفيتي طلا در يک روش وابسته به PH نانوذراتي تا اندازه ۱۰۰ نانومترا تهيه كرد. مطالعات پيشين برروي يونجه نشان داده كه اسيديته محلول عامل مهمي در تشكيل طلاي كلوييدي است. در واقع، جذب سطحي يون هاي طلا روي توده زيستي يونجه چندان تابع pH نيست ولي اندازه نانوذرات با آن تغيير مي كند.

پژوهشگران ذراتي به نام نانوپوسته ساخته اند كه از جنس شيشه پوشيده شده با طلا است. اين نانو پوسته ها مي توانند به صورتي ساخته شوند كه طول موج خاصي را جذب كنند. اما از آنجا كه طول موج هاي نور مرئي به راحتي تا چند سانتي متر در بافت نفوذ مي كنند، نانو پوسته هايي كه انرژي نوراني را در نزديكي اين طول موج جذب مي كنند داراي عملكرد كنترل شده اي خواهند بود. بنابراين، نانوپوسته هايي كه به بدن تزريق مي شوند مي توانند از بيرون با استفاده از منبع ليزري گرما داده شوند. چنين نانوپوسته هايي را مي توان به كپسول هايي از جنس پليمر حساس به گرما متصل كرد. اين كپسول ها محتويات خود را فقط زماني آزاد مي كنند كه گرماي نانوپوسته متصل به آنها باعث تغيير شكل شان شود يكي از كاربردهاي شگرف اين نانوپوسته ها در درمان سرطان است.

۱- نانوذرات در تشخيص و درمان سرطان

يكي از ايده هاي نو به كارگيري نانو ذرات در تشخيص انواع سرطان ها مي باشد. از بين نانو ساختارها، نقاط كوآنتومي شبه رسانا، ذرات پليمري، ساختارهاي كربن بنيان و نانو ذرات فلزي در كاربردهاي بيولوژيكي موثرند. با ورود نانو ذرات به حيطه پزشكي

شاهد نتايج چشمگيري در زمينه هاي تشخيص و عكسبرداري، تحويل دهي موثر داروها و درمان سرطان بدست آمده است. نانوذرات، به دليل اندازه كوچک و خواص فيزيكي و شيميايي منحصر به فردشان، مي توانند بدون آسيب رساني جانبي در تشخيص سلولهاي سرطاني استفاده شوند. در زمينه شناسايي، نانو پوسته هاي طلا، نقاط كوانتومي، نانوسولفيد طلا، نانوسيم ها و نانولوله هاي كربني به عنوان حسگرهايي براي شناسايي سلول هاي مخرب سرطان به كار مي روند. نانو مايسل هاي پليمري از دسته ديگر نانو مواد هستند كه به منظور رهاسازي داروهاي با ماهيت آبگريز استفاده مي شوند. يک نمونه از اين دسته پليمرها پلي اتيلن اكسايد است كه مي تواند حاوي داروي ضد سرطان دوكسوروبيسين باشد. نانو سيم هاي سيليكوني با پادتن هاي حساس به تومورها پوشانده مي شوند و اين پادتن هاي حساس، DNA تغيير يافته را در تومور يا سلول سرطاني تشخيص مي دهند. نانوذرات بلوري نيمه رسانا و نقاط كوانتومي نانولوله هاي كربني عاملدار شده نيز به عنوان ابزارهايي نوين براي تشخيص سلول معيوب به كار مي روند. ديواره نانولوله هاي كربني تک ديواره خاصيت آبگريزي دارد و در آب نامحلول است. اما مي توان نانولوله هاي تک ديواره را با پيوند كووالانسي و غير كووالانسي عامل دار كرده كه كمک زيادي به رها سازي نانولوله ها از يكديگر مي كند و افزايش حلاليت آنها را در محيط هاي آبي موجب مي شود. اين موضوع ريشه اصلي كاربرد نانولوله هاي كربني در انهدام بافت هاي سرطاني است. همچنين محققين با استفاده از سيم نانولوله هاي كربني تک ديواره به تشخيص سلول هاي سرطاني مي پردازند. بطوريكه با اتصال آنتي بادي هاي اختصاصي به سطح اين سيم‌ها سنسورهايي در اندازه نانو توليد مي شود و زماني كه آنتي بادي هاي موجود در سطح نانولوله كربني به يک پروتئين اختصاصي سرطاني، متصل مي شوند رشته هاي نانولوله اي يک افت شديدي را در رسانايي الكتريكي متحمل مي شوند كه اين مسئله منجر به تغيير جريان در دو الكترود منبع مي شود. اين امر سبب شناسايي سريع بيومارکرهاي سرطاني به واسطه رشته هاي نانولوله اي است[۶]. در زمينه درمان موضوع رهايش دارو و تخريب سلول سرطاني اهميت مي يابد. نانوذرات مورد استفاده در درمان هاي پزشكي بايد داراي خواص ويژه اي باشند. نانوذرات مورد استفاده از يک سو بايد به اندازه كافي بزرگ باشند تا از نشت سريع آنها به مويرگ هاي خوني جلوگيري شود و از طرف ديگر بايد به اندازه اي كوچک باشند كه از دام ماكروفاژهاي ثابت فرار كنند. نانوذراتي كه اندازه و مشخصات سطح آنها از ويژگي هاي ياد شده تبعيت كند، قادر هستند از سيستم گيراندازي رتيكولواندوتليال فرار كرده و درنتيجه توانايي چرخش بيشتر در جريان خون را داشته باشند و به واسطه اين حضور طولاني تر، شانس بيشتري براي رسيدن به هدف را خواهند داشت. علاوه بر اندازه ذرات، خواص سطح عامل مهمي در تعيين مدت زمان عمر چرخش آنها و به دام افتادن توسط ماكروفاژها است.

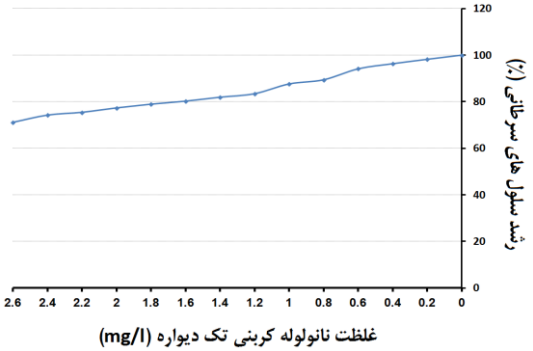
نانو هيبريدهاي پليمري، نانوذراتي مانند ليپيد جامد، آلبومين، كيتوسان/سيليكا، پلي استر، ليپيد پوشش داده شده با نانو ژل، ليپوزوم حساس به pH و نانولوله هاي كربني به عنوان بستري براي حمل و رهايش دارو استفاده مي شوند. قاعده اصلي درمان بافت هاي سرطاني از رفتار حرارتي سلول ها نشات مي گيرد. اين قاعده بدين ترتيب است كه بطور معمول بافت هاي سالم قادر هستند تا دماي ۴۳ درجه سانتي گراد را تحمل كنند در حالي كه سلول هاي سرطاني در دماي بيش از ۴۰ درجه سانتي گراد از بين مي روند[۷]. اين موضوع اصل و اساس روش هاي درماني سرطان با موضوعيت گرما درماني را تشكيل مي دهد كه به دو روش كلي ليزر و درمان هاي فراصوتي مجزا شده اند. از اين رو در درمان انواع سرطان ها نقش امواج فراصوت و ليزر قابل توجه مي گردد. به گونه اي كه آثار حرارتي و مكانيكي امواج فراصوت مي تواند باعث تخريب بافت هاي سرطاني گردد. به همين جهت از آن به عنوان يك عامل درماني مرسوم جهت از بين بردن انواع بافت هاي سرطاني استفاده مي شود. در روش هاي قبلي با تابش مستقيم اشعه ليزر بافت سرطاني را تخريب مي كردند ولي به علت عدم كنترل گرما، حرارت ناشي از برخورد ليزر به بافت بيولوژيكي، بافت سالم نيز تحت تاثير قرار مي گرفت و در نتيجه اثرات زيان بار جانبي زيادي بوجود مي آمد. ولي با ظهور نانوتكنولوژي تمركز حرارتي بصورت نقطه اي در ابعاد نانو امكان پذير شد كه مي توانست حيطه كاري تخريب سلولي را با دقت بسيار بالا انجام دهد.

۲-۱- درمان سرطان توسط نانوبمب هاي لوله اي

در زمينه درمان، نانولوله هاي كربني به دليل فضاي گسترده در ساختار لوله هاي خود كه گاهاً خالي مي باشد قادر به حمل دارو بوده و مي توانند با پركردن اين فضا با استفاده از آب يون زدوده، الكل، يا يک محلول فسفاتي بافر هنگام دريافت گرماي ناشي از اشعه ليزر موجب تبخير اين محلول شده و با بالا رفتن انرژي حرارتي دروني، به صورت يک نانو بمب عمل كرده و ضمن تركيدن ساختارخود موجب آسيب به سلول هدف (سرطاني) شوند و درنتيجه با كمترين آسيب به ساير سلولهاي سالم بافت هاي سرطاني را منهدم كنند. از اين رو نانولوله هاي كربني، براي درمان هاي فوتو حرارتي مورد توجه شديدي قرار گرفتند. با به كارگيري نانولوله

هاي كربني به عنوان منابع حرارتي، مي توان تا حد قابل توجهي اثرات جانبي درمان سرطان را نيز از بين برد. نانولوله هاي تک ديواره در دسترس، داراي خاصيت نيمه هادي مي باشند. اين نانو ساختارها هنگامي كه در معرض فركانس راديويي قرار مي گيرند منجر به آزادسازي گرماي قابل ملاحظه اي مي شوند. اين خاصيت نانولوله هاي كربني سبب گرديده كه دانشمدان از آنها به عنوان بمب هاي نانويي براي انهدام سلولهاي سرطاني استفاده نمايند. بطوريكه نانولوله هاي كربني در غالب نانوبمب هاي بسيار كوچك در مجاورت سلول سرطاني به صورت يک محلول سوسپانسيوني تزريق و با تاباندن اشعه ليزر به صورت يک نانوبمب منفجر مي شوند و سلول سرطاني مجاور خود را از بين مي برند. در اين روش كمترين آسيب به سلول هاي سالم مجاور وارد مي شود؛ بنابراين مشكلات روحي ناشي از درمان هاي طولاني مدت سرطان و بعضاً تخريب بافت هاي كناري را در پي نخواهد داشت. به عنوان مثال در تحقيقي محلولي از نانولوله هاي تک ديواره كه با پلي اتيلن گليكول پوشش داده شده، به همراه يک زنجيره تري پپتيدي آرژنين/گلايسين/آسپارتات مربوط به سلولهاي سرطاني هدف كه به انتهاي زنجيره هاي پلي اتيلن گليكول متصل شده بودند، تهيه شد. سپس اين محلول به موش هاي سرطاني تزريق و نانولوله هاي تک ديواره عاملدار شده در تومورها تجمع پيدا كردند. در نهايت به كمك تكنيك نانوبمب اين سلول ها منهدم شدند[۸]. همچنين زماني كه نانولوله ها در داخل سلولهاي سرطاني قرار مي گيرند و اشعه ليزر به آنها تابانده مي شود، سلولها سريعاً بواسطه گرماي توليد شده تخريب مي شوند، درحاليكه سلولهاي اطراف كه فاقد نانولوله مي باشند در اثر تابش امواج نزديک به مادون قرمز هيچ آسيبي نمي بينند.

در يكي از تحقيقات، داروي داكسوروبسين (DOX) براي درمان سرطان به درون نانولوله هايي كه از قبل با گروهاي خاص عامل دار شده بودند پيوند خورد. قبلاً مشاهده شده بود كه تزريق نانولوله هاي تک ديواره فاقد DOX هيچ اثر سمي و تخريبي بر روي سلولهاي بدخيم از خود نشان نمي دهد. نتايج نشان داد كه داروي DOX به همراه نانولوله هاي عامل اثر چشمگيري بر روي از بين بردن سلولهاي سرطاني U87 از خود نشان مي دهد[۱۰]. اين قابليت بالاي نانولوله هاي تک ديواره، به خاطر توانايي بالاي آنها در رهاسازي موثر داروها در نقطه هدف براي از بين بردن انتخابي سلولهاي سرطاني و كاهش سميت آن براي سلولهاي غير هدف مي‌باشد. محققين براي هدف قرار دادن نانولوله ها به سلولهاي سرطاني، سطح نانولوله هاي كربني را به اسيد فوليک متصل مي كنند. اسيد فوليک توسط گيرنده هاي اختصاصي خود در سطح انواعي از سلولهاي سرطاني شناسايي مي شود كه اين مسئله سبب هدايت نانولوله هاي كربني به سمت سلولهاي سرطاني مي شود. از اين رو در تحقيقي از نانولوله هاي كربني عاملدار شده در درمان سرطان سينه استفاده شد. بطوريكه نانولوله كربني تک ديواره با قطر ۰/۸ نانومتر را با سامانه آميني به نام DSPE عاملدار كرده و ترغيب به واكنش با rna سلول هدف كردند. سپس اثر آن بر سلول هاي سرطان سينه مورد آزمايش قرار گرفت. نتايج اين آزمون حاكي از آن بود كه با افزايش غلظت نانولوله كربني عاملدار شده، روند پيشرفت سرطان كاهش مي يابد كه اين اثرات بر سلول سرطاني در شكل (۲) بيان شده است[۱۱].



شكل ۲ عدم پيشرفت سلول هاي سرطاني با حضور نانولوله هاي كربني.

با توجه به شكل (۲) عاملدار كردن نانولوله ها تاثير شگرفي بر كاهش رشد و پيشرفت سرطان دارد.

۲-۲- درمان فراصوتي سرطان با نانوذرات طلا

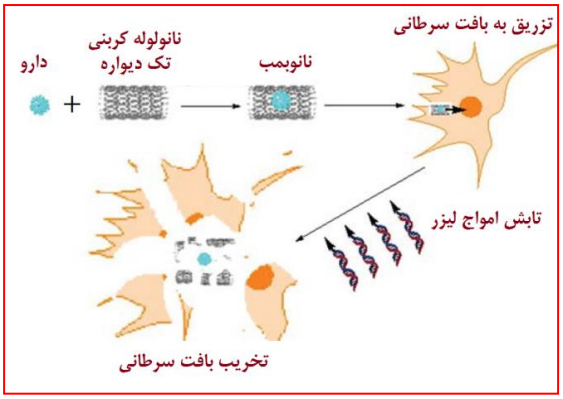
در روش درمان فراصوتي از امواج فراصوت با شدت بالا استفاده مي شود. انرژي ناشي از جذب امواج فراصوت، قادر به گرم كردن محيطي است كه امواج در آن حركت مي كند. اين گرما باعث مي شود سلول هاي سرطاني كه در مسير امواج قرار دارند، از بين بروند. براي تمركز اين گرما بصورت نقطه اي از حساس كننده استفاده مي شود. حساس كننده ساختاري است كه هرگاه تحت امواج فراصوت در شرايط خاصي قرار گيرد مانند دوروبين و ديازيكون فعال مي شود. اين تكنيك موجب شده تا درمان فراصوتي به عنوان يك روشي غير تهاجمي براي درمان سرطان بكار گرفته شود كه در آن از امواج فراصوت براي افزايش فعاليت دارويي كه به عنوان حساس كننده صوتي شناخته مي شود، بهره برداري مي گردد. در درمان فراصوتي حساس كننده صوتي وارد تومور مي شود و سپس امواج فراصوتي با فركانس و شدت بالا به تومور اعمال مي گردد. امواج فراصوت حساس كننده را فعال مي كند و پديده كاويتاسيون سلولي رخ مي دهد كه همراه با توليد راديكالهاي آزاد شده و باعث سرنگوني سلولهاي سرطاني مي گردد. در پديده كاويتاسيون هنگامي كه

امواج به مايع تابيده مي شود باعث ايجاد حباب هايي در آن مي شود همانطور كه امواج فراصوت در محيط منتشر مي شود نواحي فشردگي و انبساط ايجاد مي گردد. بنابراين نواحي موضعي، افزايش و كاهش هاي متناوبي از فشار را تجربه مي كند كه موجب بزرگ شدن حباب ها و در نهايت باعث انفجار آنها مي شود. اين فرآيند سبب آزاد شدن انرژي و گرما شده و موجب تجزيه آب به راديكالهاي آزاد و همچنين وقوع واكنش هاي شيميايي مي گردد. از آنجا كه وقوع كاويتاسيون در شدت هاي بالا صورت مي گيرد شدت بالا به بافت هاي سالم نيز آسيب وارد مي كند لذا اين روش داراي معايب مختص خود است. يكي از عوامل كاهش آستانه شدت مورد نياز براي وقوع پديده كاويتاسيون، وجود نانو ذرات موثر در محيط است. به همين دليل در محلول از نانوذرات استفاده مي شود كه مراكزي را براي حباب هاي كاويتاسيون به وجود آورده و باعث كاهش آستانه شدت مورد نياز براي وقوع كاويتاسيون شود. در سال هاي اخير به دليل پيشرفت فناوري نانو و كاهش عوارض جانبي آن، استفاده از انواع حساس كننده هاي هدفمند و همچنين انجام درمان هاي فراصوتي در حضور نانوذرات مناسب بيشتر مورد توجه محققين قرار گرفته است. نانوذرات طلا به دليل خواص نوري و ترمو فيزيكي و همچنين به دليل عدم سميت و سرعت بالاي گرم شدن (حدود ۱۰ درجه سانتي گراد، ظرف چند ثانيه)، در پزشكي مورد توجه ويژه اي است. همچنين مي توان بر روي نانوذرات طلا، عوامل درماني مثل؛ انواع حساس كننده، پادتن هاي اختصاصي تک دودماني و يا مولكول هايي كه روي سلولهاي سرطاني داراي گيرنده ويژه باشند را متصل كرد. پادتن هاي اختصاصي نيز، پاد ژن هاي سطح سلول هاي سرطاني را هدف قرار داده امكان انجام درمان هدفمند را فراهم مي نمايند. لذا نانوذرات طلا مي تواند ضمن داشتن نقش اساسي در شكل گيري پديده كاويتاسيون به عنوان حاملي براي ماده حساس كننده، عمل نمايد. علاوه بر نانوذرات طلا از نانولوله هاي كربني نيز استفاده مي شود ولي در اين روش موفقيت نانوذرات طلا به دلايلي از جمله توليد آسان، وجود ناخالصي هاي كمتر حين فرايند توليد، سازگاري بيشتر با محيط هاي بيولوژيكي، چندكاره بودن نانوذرات طلا از جمله نقش تفكيك كنندگي بيشتر، نورگرائي متمركز تر و حسگري دقيق تر بيشتر مي باشد.

۲-۳- درمان ليزري سرطان

ذرات در اندازه هاي مختلف، جذب نوري و توليد گرماي متفاوتي دارند. به عنوان مثال براي نانوذرات كروي طلايي كه در بازه شعاعي ۱۰ الي ۳۰ نانو متر قرار گرفته اند و يک ليزر بر آنها مي تابد، با بزرگتر شدن ذره، جذب نوري بالاتر و توليد حرارت بيشتري را شاهد خواهيم بود. بسته به اينكه چه نوع توموري در كجاي بدن قرار دارد، نوع ليزر و اندازه نانو ذرات طلا متفاوت خواهد بود. به عنوان مثال، در سرطان پوست و يا در سرطان هاي نزديک سطح كه نفوذ به عمق نياز نيست از ليزر هاي نور مرئي استفاده مي شود، چرا كه نور مرئي توانايي عبور از بخش هاي عميق را ندارد و بالعكس، براي تومورهايي كه زير پوست هستند و يا به صورت عميقي در بافت قرار گرفته اند، به ليزرهاي NIR نياز است چرا كه در اين ناحيه طيفي، مولكول هاي آب و هموگلوبين ها كمترين جذب را داشته و در نتيجه بيشترين عمق نفوذ نور در تومور را خواهيم داشت. بيشترين جذب در يک طول موج خاص اتفاق ميافتد و چنانچه طول موج ليزر مورد استفاده بر طول موج جذب پلاسمون هاي نانوذره منطبق باشد، بيشترين جذب و در نتيجه توليد گرماي بيشتري خواهيم داشت. به عنوان مثال، نانو ذرات ميله اي به علت داشتن دو راستاي نوساني نور را در طول موج هاي بلندتري جذب مي كنند در حالي كه نانو ذرات كروي كه فقط يک راستاي نوساني دارند، نور را در طول موج هاي كوتاه تر جذب مي كنند و از اين حيث نانو ذرات ميله اي براي تومورهايي كه در قسمت هاي عميق تر قرار گرفته اند مناسب ترند، چرا كه طول موج ليزر مورد نياز براي چنين فرآيندي در محدوده مناسب قرار دارد. از طرف ديگر نانو ذرات ميله اي به علت جذب بالاتر، گرماي بيشتري توليد كرده و نسبت به ذرات كروي، قابليت تنظيم بيشتري دارند. پس از اينكه نانو ذرات طلا به نحو موثري در ساختارهاي بيولوژيكي قرار مي گيرد، نور ليزر بر روي آنها تابيده مي شود. نابود سازي سلول هاي ناسالم، نيازمند توليد گرماي موثر در ناحيه بافت سرطاني است. اين گرما زماني به خوبي ايجاد مي شود كه علاوه بر يک ليزر با انرژي و طول موج خاص، شكل و ابعاد نانو ذرات نيز در مقادير خاصي قرار گرفته باشند. به بيان ديگر، دستيابي به گرماي موثر به سه عامل مشخصات ليزر، نانو ذرات و محيط احاطه كننده كه اغلب آب ميان بافتي و يا خون مي باشد وابسته است. مطالعاتي كه در زمينه نانو پوسته هاي طلا و نانولوله هاي كربني صورت گرفته نشان مي دهد كه اين نانوساختارها قادر به انهدام سلول هاي سرطاني هستند. در اين فناوري از اشعه ليزر با قدرت بسيار بالا در دماي ۴۰ درجه سانتي گراد استفاده مي شود. اين دما درون نانولوله هاي كربني افزايش مي يابد و افزايش دما اين مواد را به يک بمب تبديل مي كند. در واقع، استفاده از نانولوله هاي كربني به عنوان يک نانوبمب در مقايسه با روش هاي سنتي جراحي يا شيمي درماني اين مزيت را دارد كه منجر به از بين بردن سلول هاي سرطاني با كمترين آسيب به ساير سلول هاي سالم مي شود. در اين روش نانولوله هاي

کربني را در يک مايع به صورت سوسپانسيون درآورده و در ناحيه سرطاني تزريق مي کنند؛ سپس، با تاباندن اشعه ليزر با قدرت بسيار بالا، انرژي حرارتي و انرژي جنبشي مولکول هاي مايع افزايش مي يابد و درنتيجه، با تبخير اين مولکول ها و بالا رفتن فشار دروني ساختار نانولوله، منفجر مي شود قسمتي از بدن بيمار که حاوي سلول هاي سرطاني است با رنگدانه هاي آبي رنگ آميزي مي شود و سپس سوسپانسيون در محل مشخص شده (رنگي) تزريق و مستقيماً به وسيله مرکز دسته سلول هاي سرطاني جذب مي شود. با تاباندن اشعه ليزر و بالا رفتن انرژي حرارتي و فشار درون ساختاري نانولوله ها، انهدام صورت مي گيرد. شکل (۳) شماتيکي از عملکرد نانوبمب نانولوله کربني را نشان مي دهد[۹].



شکل ۳ شماتيکي از عملکرد نانوبمب نانولوله کربني.

در تحقيقي با استفاده از نانو ذرات طلا و يک موج ليزر پيوسته سلول هاي خوش خيم سرطان دهان درمان شد. در اين مطالعه، نانو ذره طلا با متوسط اندازه ۳۰ نانومتر با پادتن هاي سرطاني درهم آميخته شدند و سپس به مدت ۳۰ دقيقه بر روي سلول هاي سرطاني دهان و سلول هاي پوستي غير بدخيم، جايگذاري شدند[۱۲]. با استفاده از تصويربرداري پراکندگي نور ميدان تاريک و اسپکتروسکوپي جذب پلاسمون هاي سطحي، مشاهده شد که نانو ذرات طلا به صورت خاصي به سلول هاي سرطاني متصل شده در حاليکه اطراف سلول هاي سالم فقط يک توزيع غيرخاص ناهمگن صورت گرفته است. سپس سلول هاي نشان دار شده توسط نانو ذره، در معرض تابش ليزر قرار گرفتند. با انجام اين فرايند دريافتند که انرژي ليزر مورد نياز براي کشتن سلولهاي بدخيم، نصف انرژي مورد نياز براي نابود سازي سلول هاي خوشخيم است. زمانيکه نانوذرات طلا در معرض تابش ليزرهاي طول موج کوتاه قرار مي گيرند، دماي آنها به سرعت بالا رفته و احتمال رخ دادن اثرات غير خطي در آنها زياد مي شود که همين امر منجر به تخريب کامل سلول هاي سرطاني مي شود.

۲- نتيجه گيري

سرطان يکي از بيماري هايي است که علاوه بر زيان هاي جسماني و طول و هزينه هاي درمان زياد، به علت آثار سو زندگي بيمار را از لحاظ روحي نيز مختل مي کند و اين امر موجب پيشرفت مضاعف بيماري مي شود لذا تشخيص سريع و کنترل اثرات آن با ايجاد کمترين ضايعات جانبي و عدم تخريب در بافت هاي مجاور و سالم از اهميت ويژه اي برخوردار است. تحقق اين موضوع مستلزم عملکرد نقطه اي در بافت مي باشد که امروزه انجام آن در گروي نانوتکنولوژي است چراکه نانوذرات در ابعاد خود قادر به اثر دهي نقطه اي بوده و مي توانند مانند ابزاري کارآمد و دقيق و بر اساس نياز موردي عملکردي موفقيت آميز را به اجرا درآورند. نانوذرات طلا به علت خواص منحصر به فرد سطحي، الکتريکي و مغناطيسي، رفتار خنثي و پايدار خود و تحريك پذيري بالا در شرايط خاص و همچنين تنوع در شکل و اندازه توليدي از پتانسل بالائي در حوزه پزشکي برخوردار است بطوريکه در زمينه تصويربرداري نقطه اي و عميق درون بافت سلولي و قدرت پاسخ دهي الکتريکي به رفتار سلولي از طريق ارسال پالس هاي مختلف به منظور تشخيص سرطان و همچنين در زمينه رهاسازي داروهاي سرطان و مهار رگ زدائي به منظور درمان سرطان نتايج خوبي را از خود نشان داده است.

همچنين نانولوله هاي کربني به دليل مورفولوژي خاص خود قادر به انتقال دارو به موضع مناسب و رهايش آن توسط تکنيك هاي مختلف بوده و از اين رو فرم تك ديواره آن بسيار کارآمد و موثرتر عمل مي کند. پس از اتصال نانو ذرات طلا و يا نانولوله هاي کربني با ساختار، شکل و اندازه مناسب، به ليگاندهايي که آنها را به بافت سرطاني مورد نظر مي رساند مي توان با تابش ليزرها با شدت، طول موج و پهناي مناسب، گرماي مناسب را بصورت نقطه اي ايجاد و آنرا در ناحيه تومور کنترل نمود تا بيشترين تخريب سلول هاي سرطاني را ايجاد و کمترين آسيب را به سلول هاي سالم مجاور داشته باشد. همچنين از اين رو مشاهده شده که درمان فراصوتي با استفاده از نانوذرات کروي طلا در کاهش روند رشد تومور بسيار موثر مي باشد زيرا مي توان با همراهي نانوذرات طلا، زمينه بهتر و مناسب تري براي افزايش دما در بافت ايجاد نمود. بنابراين در اين روش درماني، چندين اثر که به تخريب بافت سرطاني کمک مي کند، در کنار هم قرار مي گيرد که اثري مضاعف را نمايان مي کند.

مـــــنابع

1. Hoecker C., Smail F., Pick M., Boies A. , "The influence of carbon source and catalyst nanoparticles

on CVD synthesis of CNT aerogel", Chemical Engineering Journal , Vol. 314, (2017), pp. 388–395.

2. Khan A., Rashid R., Murtaza G., Zahra A., " Gold Nanoparticles: Synthesis and Applications in Drug Delivery ", Tropical Journal of Pharmaceutical Research, Vol. 13, (2014), pp. 1169-1177.
3. Shevchenko E., Talapin D., Kornowski A., Wiekhorst F., Kotzler J., Haase M., Rogach A., Weller H., "Colloidal Crystals of Monodisperse FePt Nanoparticles Grown by a Three-Layer Technique of Controlled Oversaturation ", Advanced Materials, Vol. 14, (2002), pp. 287-290.
4. Pérez-Ortiz M. , "Gold nanoparticles as an efficient drug delivery system for GLP-1 peptides", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Vol. 1, (2017), pp. 14-19.
5. Girling C.A., JPeterson P.,"Uptake, transport and localization of gold in plant", Trace Subst. Environ.Health, Vol. 12, (1978), pp. 105-118.
6. Zheng S.W., Wang P.Y., "Functionalization of single-walled carbon nanotubes enables efficient intracellular delivery of siRNA targeting MDM2 to inhibit breast cancer cells growth", Bio. Pharma., Vol. 66, (2012) , pp. 334-338.
7. Panchapakesan B., Lu S., Sivakumar K., "Single-wall carbon nano tube nano bomb agents for killing breast cancer cells", Nano. Bio.Tech., Vol. 1, (2005) , pp. 133-139.
8. Prakash S., Malhotra M., Shao W., Tomaro C., Abbasi S.,"Polymeric nano hybrids and functionalized carbon nano tubes as drug delivery carriers for cancer therapy", Adv. Drug. Deliver. Rev., No. 63, (2011), pp. 1340-1351.
9. Gang Y., "Irradiation-mediated carbon nanotubes' use in cancer therapy", Cancer Research and Therapeutics, Vol. 8, (2012), pp. 348-354
10. Sheikhpour M., Golbabaie A., Kasaeian A., " Carbon nanotubes: A review of novel strategies for cancer diagnosis and treatment", Materials Science and Engineering: C , Vol. 76, (2017), pp. 1289–1304
11. Shawky S. M., Awad A. M., Allam W., Alkordi M. H., EL-Khamisy S. F., 'Gold aggregating gold: A novel nanoparticle biosensor approach for the direct quantification of hepatitis C virus RNA in clinical samples", Biosensors and Bioelectronics, Vol. 92, (2017), pp. 349–356.
12. 8. Sayed I. E., Huang X., Sayed M. E., "Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles", cancer letters, Vol. 239, (2006), pp. 129-135.