

## مروری بر کاربرد نانومواد با هدف درمان بیماری‌های بافت نرم

آرش کردانی، عباس منتظری هدش، مهدی خدایی

دانشکده مهندسی و علم مواد، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

### چکیده

با ورود علم نانو به عرصه پزشکی، سرفصل جدیدی در بخش درمان با عنوان نانو زیست فناوری باز شده و مطالعات در این حوزه در بخش‌های نانو زیست مواد، نانو زیست مکانیک و نانو زیست الکترونیک در جریان است. تحقیقات نشان می‌دهد نانو بایو مواد به دلیل خواص مکانیکی برجسته و همچنین به دلیل دارا بودن ویژگی‌های اصلاح شده سطحی اعم از تخلخل و زبری در مقیاس نانو و قابلیت عبور بالا از غشاء سلولی، چسبندگی بهتر پروتئین و سلول‌های بدن را موجب شده، که این امر موفقیت درمان با کاشتنی‌های درمانی و سیستم‌های رهایش دارویی را دوچندان می‌کند. در مطالعه حاضر نیز ضمن متمایز ساختن بافت نرم از بافت سخت بدن انسان، فاکتورهای مهمی که لازم است در انتخاب نانو مواد درمان گر مورد توجه باشد مورد بررسی قرار گرفته و کاربردهای نانو مواد به منظور درمان بافت نرم بدن انسان مرور شده است.

**واژه‌های کلیدی:** نانومواد، درمان، بافت نرم، کاشتنی‌های درمانی، زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی

ایمیل نویسنده مسئول: [a\\_montazeri@kntu.ac.ir](mailto:a_montazeri@kntu.ac.ir)

شبهات را به ساختار بدن و به طور مشخص بافت نرم بدن انسان دارند. این گروه از مواد دارای انعطاف‌پذیری بالا و وزن پایین بوده و این دو جذابیت، استفاده از این مواد را دوچندان می‌کند. با این‌حال مطالعات بسیاری به منظور ساخت کامپوزیت‌های زمینه پلیمری تقویت شده با سرامیک‌ها و فلزات به منظور تقویت استحکام کششی و برشی این مواد در جریان است [۶].

با شکوفایی علم نانو، بسیاری از علوم از خواص فوق‌العاده مواد نانو ساختار تاثیر پذیرفتند. امروزه، علم درمان یکی از تاثیر پذیرترین علوم از حوزه دانش نانو است. این تاثیرپذیری از دو جنبه قابل بررسی است. نخست آن که اجزاء بافت بدن انسان اعم از آنزیم‌ها، سلول‌ها و پروتئین‌ها غالباً در مقیاس نانو بوده و اگر قرار باشد از علم نانو برای درمان آسیب‌ها و بیماری‌های بدن انسان استفاده شود، لازم است از دانش نانو در مرحله شناخت بیماری، ساخت عامل درمانی و شیوه درمان آن کمک گرفت. جنبه دوم آن است که علم نانو توانسته با ایجاد ویژگی‌هایی همچون ایجاد حفره‌های سطحی نانومقیاس، ایجاد زبری سطحی در اندازه نانو، رساندن دانه‌بندی مواد به مقیاس نانو، تولید نانو ذرات، نانوسیم‌ها و نانوحسگرها و... خواص مکانیکی و فیزیکی بسیاری از مواد را بهبود بخشد و موادی با خاصیت زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی و خون‌سازگار در محیط بدن تولید کند [۷-۸].

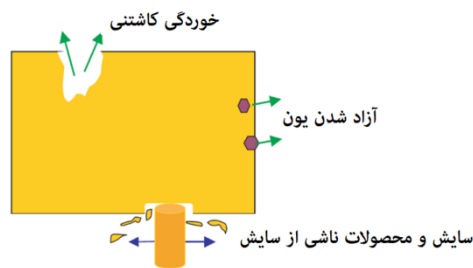
در این مطالعه و در بخش دوم، فاکتورهای لازم برای انتخاب نانومواد به منظور استفاده از آن‌ها با هدف درمان آسیب‌های بافت نرم مورد بررسی قرار می‌گیرد و سپس در بخش سوم کاربردهای متنوع نانو مواد درمان‌گر مورد استفاده در این حوزه مرور می‌گردد.

### ۱- مقدمه

علم درمان در زمره قدیمی‌ترین علوم تقسیم‌بندی می‌شود، چنان‌که می‌توان قدمت نخستین بارقه‌های آن را در جهان، در نخستین چشم مصنوعی به کار گرفته شده در شهر سوخته در کشور ایران در پنج هزار سال قبل جستجو کرد [۱]. از دیدگاه دانش مواد، نسل اول مواد درمانی با شکوفایی فلزات غیرآهنی به عرصه پزشکی پا نهاده و عموماً سردمداران آن فلزات مقاوم به خوردگی همچون آلیاژهای نیکل-کروم، تیتانیوم و پلاتین هستند. همچنین طلا، نقره و مس عمدتاً به دلیل خاصیت ضدباکتری خود همیشه مورد توجه محققان بوده و به عنوان روکش یا به منظور لایه‌نشانی بر روی سایر مواد، مورد تحقیق بوده‌اند [۲]. امروزه استفاده از آلیاژهای تیتانیوم به طور گستره در ساخت کاشتنی‌های دندان متداول است. همچنین منیزیوم و روی به عنوان فلزاتی با قابلیت انحلال بی‌خطر در محیط بدن، شناخته شده و مطالعات برای ساخت ترکیباتی با خواص چندان بیومکانیکی و زیست‌سازگاری بر روی آن‌ها در جریان است [۳].

سرامیک‌ها دسته دیگری از مواد هستند که علی‌رغم دارا بودن ویژگی‌های منفی همچون تردی و عدم شکل‌پذیری، دارای مقاومت با سایش بالایی هستند و چنین خاصیتی، انتخاب آن‌ها را به عنوان مواد جایگزین برای نواحی تحت سایش مانند مفاصل و یا استخوان ستون فقرات، جذاب می‌سازد، کمااین‌که استخوان طبیعی بدن نیز از جنس هیدروکسی آپاتیت بوده که نوعی سرامیک متشکل از کلسیوم و فسفر است. با این‌حال، امروزه استفاده از سرامیک‌ها به تنهایی محدود بوده و عمدتاً مطالعات به تولید کامپوزیت‌هایی از آن‌ها در جریان است [۵-۴].

پلیمرها نیز به عنوان در دسترس‌ترین و ارزان‌ترین مواد ساخت بشر امروزه بسیار مورد توجه هستند. پلیمرها نزدیک‌ترین



شکل ۱- روش‌های مختلف تخریب یک کاشتنی در محیط بدن [۲].

زیست‌فعالی بدین معنی است که نانو مواد درمانگر، هنگامی که در تماس با بافت نرم بدن قرار می‌گیرند، سطح‌شان دارای خاصیتی است که چسبندگی سطحی پروتئین‌ها و سلول‌ها را افزایش داده و فرآیند تکثیر سلولی را تسریع می‌کنند. همین خاصیت موجب می‌شود تا درمان با استفاده از کاشتنی‌های نانو ساختار یا دارای ویژگی نانو نسبت به سایر مواد متداول، در دوره بهبودی کوتاه‌تری صورت پذیرد [۱۱].

یک نانوماده هنگامی که در تماس با بافت نرم بدن قرار می‌گیرد، لازم است خون‌سازگار باشد. خون‌سازگاری بدین معنی است که یک ماده نانوساختار نباید اسیدینه خون را تغییر داده و محیط قلبی یا اسیدی در بافت میزبان ایجاد کند. همچنین به عنوان یک فاکتور مهم، می‌بایست هنگامی که در مسیر عبور خون در رگ یا مویرگ قرار می‌گیرد، باعث لخته شدن خون نگرددیده و همچنین یون‌های فلزی موجود در خون مانند آهن، روی و... را اکسید نکند [۱۲].

### ۳-۲- برهم‌کنش سطح نانومواد با پروتئین و سلول

یکی از عوامل مهمی که کاشتنی‌های نانوساختار را نسبت به سایر کاشتنی‌های متداول متمایز می‌سازد، ویژگی‌های سطحی آن‌ها است. تحقیقات پاتولوژی نشان می‌دهد هنگامی که یک کاشتنی در تماس با بافت نرم بدن قرار می‌گیرد، در ابتدا پروتئین‌های بدن مانند کلاژن، کراتین و... به سطح کاشتنی می‌چسبند و سپس بستری را مهیا می‌کنند تا غشایی از سلول‌های بافت مورد نظر روی سطح کاشتنی تشکیل شود [۱۳-۱۲]. با این حال، چسبندگی پروتئین‌ها به سطح کاشتنی به سادگی ممکن نیست. براساس مطالعه مندونیکا<sup>۲</sup> [۱۴]، وجود تخلخل نانو-مقیاس در سطح یک کاشتنی می‌تواند ضمن این‌که سطح ویژه آن را افزایش می‌دهد، مکان‌هایی هم‌اندازه با رشته‌های پروتئینی ایجاد کند تا این رشته‌ها، به طور منظم درون حفره‌ها قرار گرفته و تکثیر سلولی در سطح آن انجام شود. در شکل (۲)، شماتیکی از مقایسه میزان چسبندگی پروتئین به سطح یک کاشتنی دارای تخلخل نانو و یک کاشتنی با سطح صاف، ارائه شده است.

### ۲- فاکتورهای مهم در انتخاب نانومواد با هدف درمان

نانومواد مورد استفاده با هدف درمان بیماری‌ها و آسیب‌های بافت نرم و سخت بدن انسان می‌بایست چندین ویژگی مهم را دارا باشند تا در زمره انتخاب محققین پزشکی برای تولید زیست‌مواد درمانی قرار گیرند. در این بخش به طور خلاصه - مهم‌ترین و بارزترین فاکتورهایی که باید این دست از مواد در بر داشته باشند، مورد بررسی قرار می‌گیرند.

#### ۱-۲- تفاوت بافت نرم و بافت سخت بدن انسان

بافت نرم بدن انسان از اندام خارجی مانند پوست، گوش و چشم و همچنین اندام‌های داخلی مانند قلب، ریه، کلیه و... تشکیل شده است. مهم‌ترین وظیفه آن تامین انرژی، ذخیره-سازی آن و بقاء انسان است. بافت نرم خارجی بدن انسان مانند پوست، خارجی‌ترین بافت بدن بوده و از آن در مقابل تغییرات دمایی و تماس با اشیاء محافظت می‌کند. حداقل احتیاجات کاشتنی‌های بافت نرم، از دست ندادن خواص فیزیکی و مکانیکی به مرور زمان و نداشتن پاسخ منفی نظیر سمیت و حساسیت است. همچنین قابلیت ضد عفونی<sup>۱</sup> شدن و داشتن هزینه مناسب، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است [۹].

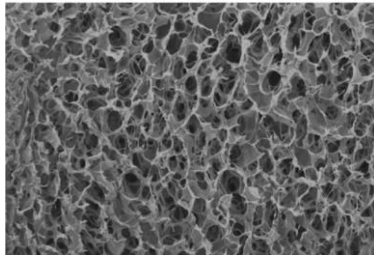
بافت سخت بدن انسان وظیفه حفظ و نگهداری اجزاء بدن شامل اندام‌ها، گوشت و پوست را بر عهده دارد. استخوان دست‌ها و پاها، مفاصل، جمجمه، دنده‌ها و قفسه سینه، لگن و فک، اجزاء اصلی و فرعی بافت سخت بدن انسان را تشکیل می‌دهند. این اجزاء دارای بافت فشرده، بافت متخلخل، بافت اسفنجی و بافت حاوی پروتئین در مغز استخوان هستند. اولین وظیفه و اصلی‌ترین وظیفه استخوان، محافظت از انسان در برابر بارگذاری‌های کششی، فشاری و برشی است. استحکام استخوان، فعالیت‌های روزانه را برای انسان ممکن می‌سازد. به همین دلیل هم مبنای اصول طراحی، انتخاب مواد و معیارهای کاشتنی‌های ارتوپدی و ایمپلنت‌های استخوانی بر پایه مقدار تحمل بارهای دینامیکی توسط ماده، استوار شده است [۹].

#### ۲-۲- زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی و خون‌سازگاری

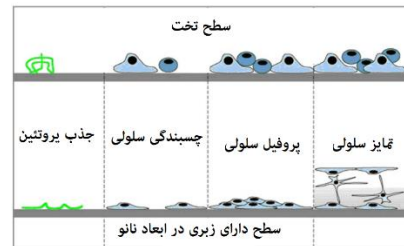
نانومواد که با هدف درمان بیماری‌ها در محیط بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند، لازم است سه فاکتور زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی و خون‌سازگاری را داشته باشند. به عنوان یک تعریف مورد قبول مجامع علمی، مواد زیست‌سازگار، موادی هستند که در تماس با بافت زنده هیچ واکنشی شیمیایی ندانسته و مواد سمی در محیط بدن تولید نمی‌کنند [۱۰]. با توجه به شکل (۱)، در واقع این مواد، از لحاظ واکنش‌پذیری خنثی هستند و باعث آلرژی و التهاب ناشی از سایش، خوردگی و محصولات ناشی از آن در محیط الکترولیت بدن نمی‌شوند [۲].

<sup>2</sup> Mendonca

<sup>1</sup> Cetarvan



شکل ۴- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح متخلخل نانوکامپوزیت کیتوسان-هیدروکسی آپاتیت [۱۵].

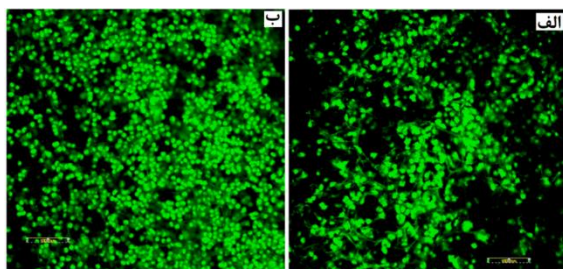


شکل ۲- شماتیکی از مقایسه میزان چسبندگی پروتئین و سلول‌های بدن به سطح صاف و سطح نانومتخلخل یک کاشتنی [۱۴].

#### ۴-۲- زیست‌تخریبی کاشتنی‌های درمانی در محیط بدن

بسیاری از موادی که با هدف درمان بافت نرم یا سخت در محیط بدن قرار می‌گیرند با توجه به ماندگاری طولانی‌مدت انتخاب می‌شوند. با این حال، در بسیاری از مواقع به دلیل سن کم بیمار و توانایی بالای بدن وی برای بازسازی بافت جایگزین، یا کاهش تعداد اعمال جراحی، می‌توان از کاشتنی‌هایی با قابلیت تخریب در محیط بدن استفاده کرد. همچنین استفاده از مواد زیست تخریب‌پذیر مانند نخ بخیه قابل جذب، می‌تواند بسیاری از عوارض ناشی از خارج‌سازی نخ بخیه و جای بخیه را از بین ببرد. استفاده از واژه زیست‌تخریب‌پذیر به این دلیل است که محصولات ناشی از تخریب این مواد نه تنها برای بدن مضر نیستند، بلکه می‌توانند برای رشد بافت جدید هم مفید باشند. در واقع در محیط بدن، با حل شدن کاشتنی و آزاد شدن یون‌ها و مواد مورد نیاز بدن برای رشد بافت جدید، مانند هورمون‌های رشد مثل هیدروکورتیزول و یا آزادسازی سلول‌های بنیادی، بافت میزبان شروع به بازسازی خود کرده و بافت طبیعی جایگزین کاشتنی می‌شود.

در بین پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌گلیکولیک اسید و کوپلیمرهای آن‌ها، بیش از سایرین به کار می‌روند. همچنین در میان سرامیک‌ها، هیدروکسی آپاتیت و تری‌کلسیوم فسفات معروف‌ترین مواد با قابلیت انحلال در محیط بدن هستند. روی و منیزیم نیز از جمله فلزات مهمی هستند که در محیط بدن قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری دارند [۱۷]. از جمله مهم‌ترین چالش‌های تولید نانومواد زیست-تخریب‌پذیر، کنترل سرعت تخریب این مواد در محیط بدن به نحوی است که بافت میزبان فرصت کافی برای جایگزینی داشته باشد.

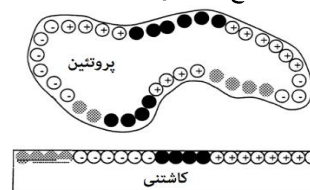


شکل ۵- نتایج آزمون کشت سلولی برای نمونه‌های الف) کیتوسان، ب) نانوکامپوزیت کیتوسان-هیدروکسی آپاتیت [۱۵].

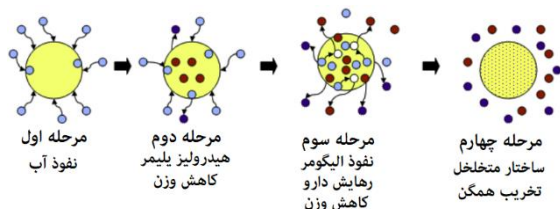
علاوه بر چسبندگی پروتئین، یکی از فاکتورهای مهم دیگر، بحث باز شدن رشته‌های پروتئینی هنگام چسبندگی به سطح کاشتنی است. از آن‌جا که بسیاری از پروتئین‌ها دارای ویژگی‌های آب-گریزی، بار مثبت، بار منفی یا شاخه‌های فرعی قطبی شده هستند، می‌توان با استفاده از پوشش‌های پلیمری دارای خاصیت متضاد با پروتئین‌های بدن، جذابیت بیشتری برای پروتئین‌های بدن ایجاد کرد تا رشته‌ها از حالت آگلومره شده به حالت باز شده درآیند [۱۲] (شکل ۳) را ببینید).

مطالعه کونگ<sup>۳</sup> و همکاران [۱۵] نشان داد که تلفیق استفاده از تخلخل‌های سطحی و انتخاب موادی با خاصیت زیست‌فعالی مناسب می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای زنده ماندن سلول‌ها و تکثیر آن‌ها را افزایش دهد. در این مطالعه، از نانوذرات سرامیکی هیدروکسی آپاتیت به منظور تقویت‌کنندگی زیست-فعالی و همچنین افزایش خواص مکانیکی زمینه پلیمری کیتوسان استفاده شد. در شکل (۴) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح متخلخل این کاشتنی قابل مشاهده است.

هیدروکسی آپاتیت به عنوان یکی از شناخته‌شده‌ترین سرامیک‌های مورد استفاده برای تقویت کاشتنی‌های پلیمری به شمار می‌رود که می‌تواند به طور قابل توجهی زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی پلیمرها را نیز بهبود بخشد [۱۶] (در شکل (۵) نتایج قرارگیری نانوکامپوزیت کیتوسان-هیدروکسی آپاتیت و کیتوسان به مدت ۵ روز در محلول شبیه‌ساز بدن و محیط کشت سلولی با هم مقایسه شده است. کلاسترهای حاوی سلول‌های زنده توسط محلول فسفرسانس به رنگ سبز درآمده‌اند. براساس این آزمایش، حضور نانوذرات هیدروکسی آپاتیت توانسته کلاسترهای سلولی را به تعداد بیشتر و با نظم بیشتری در همه قسمت‌های سطح کاشتنی رشد دهد.



شکل ۳- شماتیکی از خواص مختلف رشته‌های پروتئینی و ویژگی متقابل سطح کاشتنی [۱۴].



شکل ۷- شماتیک فرآیند هیدرولیز: الف) نفوذ آب به پلیمر، ب) کاهش جزئی وزن پلیمر به دلیل هیدرولیز، پ) نفوذ الیگومرها، رهایش دارو و کاهش وزن پلیمر، ت) ایجاد ساختار متخلخل ناشی از تجزیه همگن پلیمر [۲۰].

استرها، آمیدها و کربنات‌ها از جمله ترکیبات مستعد هیدرولیز به شمار می‌روند. از سویی دیگر، آب‌گریزی، وجود گروه‌های هیدروکربنی یا فلوروکربنی، ساختار شبکه‌ای، بلورینگی بیشتر، تنش مکانیکی کم و شکل فشرده، نرخ هیدرولیز را کاهش داده یا متوقف می‌کنند.

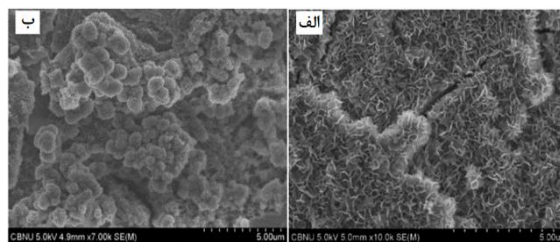
عوامل زیادی در بدن بر فرآیند هیدرولیز تأثیر می‌گذارند. آب به عنوان اصلی‌ترین عامل قادر است تا به سادگی پلیمرهای نظیر پلی‌لاکتیک اسید یا پلی‌گلیکولیک اسید را با مکانیزم هیدرولیز تخریب کند. وجود یون‌هایی نظیر پتاسیم، کلسیم، فسفات، کربنات، کلسیم، سدیم، هیدروکسیل، هیدروژن، منیزیم و سولفات به عنوان کاتالیزور واکنش هیدرولیز عمل می‌کنند. از طرف دیگر اسیدهای آلی، پروتئین‌ها، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها قادرند سرعت واکنش هیدرولیز را افزایش دهند. نقش این عوامل تحت تأثیر میزان نفوذ آب به داخل ساختار پلیمر است. پلیمرهای آب‌گریز غلظت بسیار کمی از یون‌ها را جذب می‌کنند، درحالی‌که هیدروژل‌های آبدوست قادرند مقدار قابل توجهی از یون‌ها را جذب کنند. معمولاً در هنگام بروز عفونت یا التهاب، اسیدیته محل التهاب تغییر می‌کند که این امر باعث افزایش میزان هیدرولیز می‌شود [۱۸ و ۲۰]. به عنوان مثال مکانیزم هیدرولیز یک هیدروژل داروساز در شکل (۷)، نشان داده شده است.

### ۳- کاربرد نانومواد در درمان بافت نرم

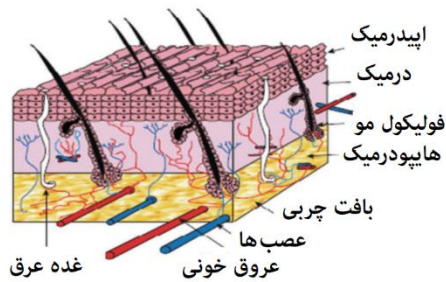
امروزه درمان بسیاری از بیماری‌ها و آسیب‌های بافتی بدن انسان با استفاده از مواد نانو میسر است. تقریباً می‌توان گفت از همه انواع مواد نانو اعم از نانوذرات، نانوصفحات، نانو لوله‌ها، نانو کریستال‌ها و نانوحفره‌ها برای ساخت بافت مصنوعی، کاشتنی‌های درمانی و سیستم‌های رهایش دارو استفاده می‌شود. از انواع نانو مواد اعم از فلزات مقاوم به خوردگی، گرافن، سرامیک‌های اکسیدی و پلیمرها استفاده می‌شود. در شکل (۸) انواع نانو مواد مورد استفاده در علم درمان قابل مشاهده است [۲۱]. در ادامه، بخشی از تازه‌ترین مطالعات انجام شده در زمینه درمان آسیب‌های پوست، چشمی، سرطان و گرفتگی عروق قلب مورد بررسی قرار می‌گیرند.

براساس مطالعه موسی<sup>۴</sup> یکی از روش‌های کنترل نرخ تخریب مواد زیست‌تخریب‌پذیر در محیط بدن، پوشش‌دهی این مواد با استفاده از لایه‌هایی از موادی با نرخ تخریب کندتر از زیرلایه است. در این مطالعه، بر روی یک کاشتنی منیزیومی با استفاده از روش آبکاری یک لایه سطحی نانوکریستالی از هیدروکسی آپاتیت با دو نوع ساختار نانوصفحه‌ای و نانوذرات کروی لایه-نشانی شده است. برای حصول ساختار نانوصفحه‌ای عملیات آبکاری در محلول شبیه‌سازی بدن SBF انجام شده و برای رسیدن به ساختار کروی، ۱۰ گرم بر لیتر پودر هیدروکسی آپاتیت به محلول شبیه‌ساز بدن اضافه شده است. هیدروکسی آپاتیت با ساختار نانوصفحه‌ای دارای نرخ تخریب معادل استخوان بدن بوده و این درحالی است که ساختار حاوی ذرات کروی‌شکل، نرخ تخریبی کندتر از استخوان طبیعی بدن داشته و بنابراین با کنترل غلظت یون‌های کلسیوم و فسفر موجود در محلول آبکاری می‌توان نرخ تخریب کاشتنی را تغییر داد [۱۸] در شکل (۶) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه‌ها قابل مشاهده است.

تخریب هیدروکسی آپاتیت در محیط بدن با آزاد شدن یون‌های کلسیوم و فسفر و مصرف آن‌ها توسط سلول‌های استخوان‌ساز جهت ساخت استخوان‌های طبیعی بدن انجام می‌شود. این درحالی‌است که، تخریب پلیمرها دارای فرآیند متفاوتی است. سطح پلیمر در تماس با مایعات بدن به‌سرعت، اجزاء پروتئین‌دار را به‌صورت سطحی جذب می‌کند و توده ماده شروع به جذب ترکیبات پروتئینی و لیپیدی می‌کند. در حالت تعادل، جذب سیالات مختلف می‌تواند سبب نرم شدن پلیمرها و تغییر خواص مکانیکی و ابعاد هندسی آن‌ها شود. مهم‌ترین عوامل تخریب بعد از کاشت پلیمرها درون بدن، هیدرولیز، اکسیداسیون، تنش‌های محیطی و آهکی‌شدن هستند [۱۹]. یکی از اصلی‌ترین فرآیندهای تخریب پلیمری، هیدرولیز است. هیدرولیز به معنی جدا شدن گروه‌های عاملی پلیمر در هنگام واکنش با آب است که می‌تواند در حضور اسیدها، بازها و نمک‌ها تسریع شود. عوامل مؤثر در هیدرولیز شامل ساختمان شیمیایی، مورفولوژی، ابعاد ماده و محیط اطراف هستند. کاشتنی‌های پایه پلیمری قابل هیدرولیز عموماً گروه‌های عاملی عناصری نظیر N، O و S دارند [۱۹].



شکل ۶- رهایش تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی [۱۸].

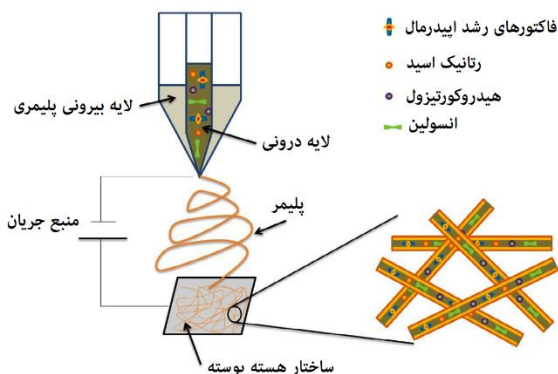


شکل ۱۰- نمایش ساختار پوست انسان [۲۳].

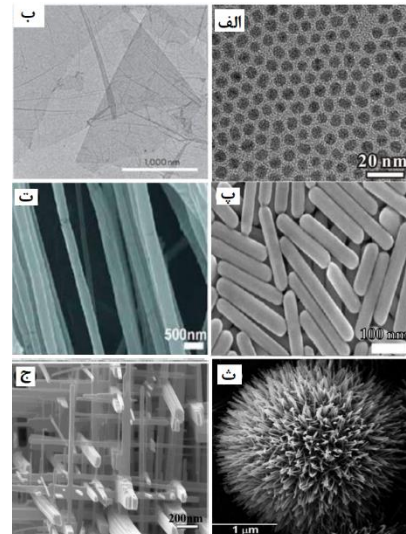
بر اساس مطالعه جین<sup>۶</sup> و همکاران [۲۴]، با استفاده از الکتروریسی پلی لاکتیک اسید کوپلیمر شده با کاپرولاکتون، داربستی‌های ژلاتینی رشته‌ای ساخته شده‌اند که دقیقاً همان عملکرد رشته‌های پروتئینی را از خود نشان داده است. همچنین در این مطالعه، مشاهده شده که به دلیل ماهیت ژلاتینی پلیمر مذکور، چسبندگی سلول‌ها افزایش یافته است. در این پژوهش رشته‌های پلیمری مذکور به صورت هسته-پوسته ساخته شدند. بدین ترتیب که لایه داخلی این ساختار حاوی مواد مغذی سلول به همراه هورمون‌های مشوق تکثیر سلولی مانند هیدروکورتیزول بوده و لایه بیرونی آن از پلیمر تخریب‌پذیر پایه پلی لاکتیک اسید ساخته شده است. در شکل (۱۱)، شماتیکی از روش ساخت این رشته‌های پلیمری نشان داده شده است.

### ۳-۲- کاربرد نانومواد مغناطیسی در بهبود ژن‌تراپی

یکی از مهم‌ترین روش‌های درمانی برای بهبود نقص عضو بافت نرم یا درمان ژن‌های معیوب، اصلاح ژنتیکی سلول‌های آن بافت است. از سایر کاربردهای ژن‌تراپی، جلوگیری از انتقال ژن حاوی ویروس، باکتری یا عامل بیماری از مادر به فرزند است. در ژن-تراپی، ژن‌های سالم و اصلاح شده به درون محیط کشت سلول وارد شده و با ژن سلول ادغام می‌شوند.



شکل ۱۱- نمایش نحوه ساخت ساختار هسته-پوسته رشته‌های ترمیم‌کننده لایه درمیک پوست [۲۴].



شکل ۸- نمایش نانومواد با مورفولوژی متفاوت: الف) نانوذرات متخلخل پالادیوم، ب) نانوصفحات گرافن، پ) نانوراد نقره، ت) نانورشته‌های اکسید پلی اتیلن، ث) نانوسیم اکسید روی، ج) شبکه‌ای از نانوسیم اکسید تنگستن [۲۱].

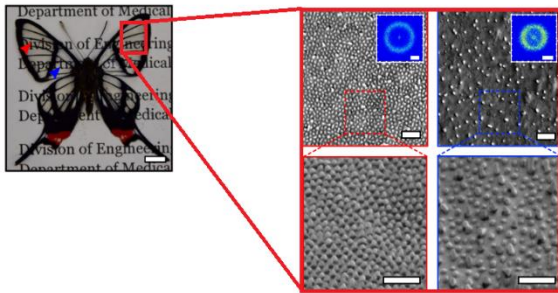
### ۳-۱- کاربرد نانو ساختار هسته-پوسته در ساخت داربست‌های پوستی

از نانومواد برای بهبود بسیاری از آسیب‌های پوستی استفاده می‌شود. به طور کلی براساس شکل (۹)، از جمله مهم‌ترین موارد استفاده از نانومواد می‌توان به داربست‌های نانوساختار<sup>۵</sup> پلیمری، نانوذرات نقره و هیدروژل‌ها برای رسانش سلولی‌های بنیادی به بافت آسیب‌دیده جهت تسریع بهبودی اشاره کرد [۲۲].

مطابق با شکل (۱۰)، ساختار پوست انسان به سه لایه اپیدرمیک، درمیک و هایپودرمیک تقسیم‌بندی می‌شود. در لایه درمیک، رشته‌های پروتئینی متشکل از کلاژن، کراتین و فیبروسین با قطر ۳۰ الی ۱۳۰ نانومتر قرار گرفته‌اند. این رشته‌ها بستر انتقال و تکثیر سلول‌های پوستی را فراهم می‌کنند. در صورتی که بر اثر آسیب به پوست، لایه درمیک پوست حذف شود، ترمیم پوست با مشکل مواجه می‌شود [۲۳].



شکل ۹- نمایش کاربرد علم نانو در ساخت مواد درمانی آسیب‌های پوستی [۲۰].

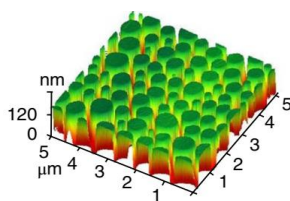


شکل ۱۳- نمایش شفافیت بال پروانه پس از حذف رنگدانه‌های آن، همچنین نمایش ساختار دیپیل‌دار آن با استفاده از میکروسکوپ الکترونی SEM [۲۶].

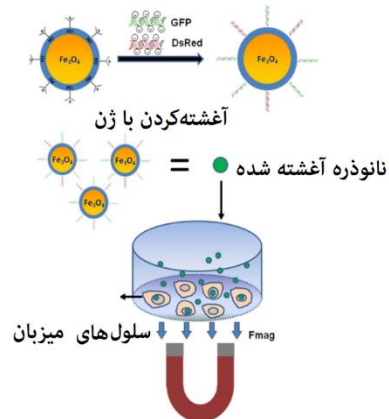
### ۳-۳- کاربرد نانو ساختار دیپیل‌دار نیتريد سيليسوم در ساخت سنسورهای چشمی

سنسورهای تماسی، ابزاری برای تخلیه التهاب یا اصلاح دید بوده و در تماس با قرنیه قرار می‌گیرند. در تازه‌ترین مطالعه صورت گرفته بر روی مواد نانو در این زمینه، می‌توان به پژوهش ناراسیمهان<sup>۸</sup> و همکاران [۲۶] اشاره کرد. در این مطالعه، با الهام از بال پروانه، یک سنسور تماسی فوق‌العاده شفاف و زیست‌سازگار ساخته شده است. در این پژوهش ابتدا ویژگی‌های ساختاری بال پروانه مورد آنالیز و ارزیابی قرار گرفته و سپس تلاش شده تا در آزمایشگاه به ساختاری مشابه با بال پروانه دست پیدا کنند. در شکل (۱۳)، نمایی از بال شفاف پروانه پس از جداسازی رنگدانه‌ها و ساختار دیپیل‌دار آن قابل مشاهده است.

برای ساخت یک ترکیب شفاف و زیست‌سازگار مشابه با بال پروانه، یک ویفر از  $Si_3N_4$  با مشخصات ابعادی مطابق شکل (۱۴) را در نظر گرفته‌اند. برای رسیدن به سطح دیپیل‌دار، ابتدا با استفاده از روش پوشش دورانی و با استفاده از حلال، پلی متیل متاکریلات و پلی‌استایرن در سطح ویفر توزیع شدند و سپس با افزایش دما و خشک‌سازی محلول، ساختار دو فازی این دو پلیمر حاصل شده است. در مرحله بعد، پلی‌استایرن که به صورت جزیره‌های کروی در زمینه پلی متیل متاکریلات قرار داشت، حذف شده است. در گام بعد، یک ماسک از آلومینا در جای خالی جزایر به وجود آمده، پوشش داده می‌شود. در نهایت، پلی متیل متاکریلات حذف شده و با استفاده از روش پلاسما اسپینگ سطحی که با ماسک پوشش داده نشده، حذف می‌گردد. مراحل مذکور در شکل (۱۵) قابل مشاهده است.



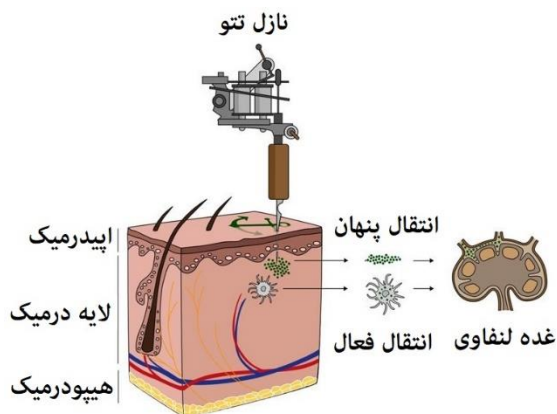
شکل ۱۴- مشخصات ابعادی ویفر  $Si_3N_4$  [۲۶].



شکل ۱۲- نمایش کاربرد نانوذرات اکسید آهن با خاصیت مغناطیسی و آهن‌ربا برای هدایت بهتر ژن به سمت سلول میزبان [۲۵].

یکی از مشکلات این روش، قرار نگرفتن ژن‌های اصلاح کننده در مسیر منتهی به ژن‌های سلول است. به عبارت دیگر، در محیط کشت سلول، ژن‌ها باید دقیقاً به سلول‌ها برخورد کرده و از لایه محافظ آن عبور کنند و به مرکز سلول که محل قرارگیری DNA است، برسند. در صورتی که DNA به تنهایی برای ژن درمانی در معرض سلول‌ها قرار داده شود، احتمال عبور آن از لایه سیتوپلاسم و رسیدن آن به مرکز سلول بسیار کم است. بنابراین برای افزایش شانس رسیدن ژن اصلاح‌کننده به مرکز سلول، از حامل‌ها استفاده می‌کنند [۲۵].

از جمله کاربردی‌ترین حامل‌ها، استفاده از حامل‌های مغناطیسی است. در این روش، نانوذرات اکسید آهن مگنتیت و مگنیم با ابعاد زیر ۱۰۰ نانومتر به عنوان هسته مغناطیسی در نظر گرفته می‌شوند. سپس یک لایه محافظ اطراف این نانوذرات اعمال می‌شود. لایه محافظ از جنس پلی ساکاریدی به نام دکستران<sup>۷</sup> است. لایه محافظ، از خوردگی نانوذره آهنی و آزاد شدن مواد سمی در بدن جلوگیری می‌کند. همچنین از اتصال‌دهنده‌های آلی برای کاتیون‌سازی سطح پوشش استفاده شود تا چسبندگی DNAهای دارای بار منفی به سطح زیرلایه بیشتر شود. اتصال‌دهنده‌ها می‌توانند آلدهیدها، آمین‌ها یا تیول‌ها باشند. پس از آماده‌سازی نانوذرات پارامغناطیس پوشش داده و عامل‌دار شده، باید این نانو ذرات در معرض DNAهای اصلاح‌کننده قرار گیرند. پس از چسبیدن DNA به آنها، یک آهتر با مطابق شکل (۱۲) در زیر محیط کشت سلول قرار داده می‌شود و سپس نانوذرات در محیط کشت سلول رهاسازی می‌گردند. بدین ترتیب، در حضور میدان مغناطیسی، نانوذرات به سمت سلول‌ها هدایت می‌شوند [۲۵].

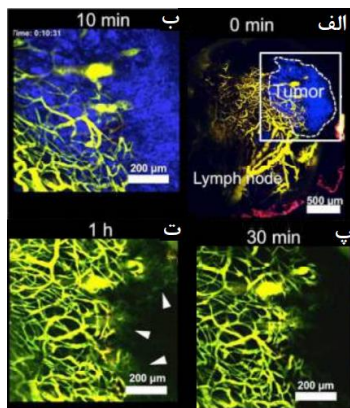


شکل ۱۷- نمایش موقعیت قرارگیری مواد تتو و حرکت آشکار و پنهان آن به سمت غده لنفاوی [۲۷].

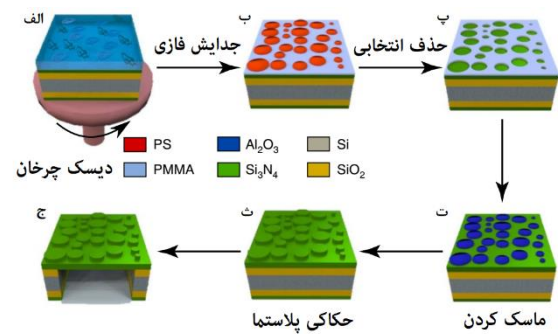
روش درمانی بسیار موفقی که برای کوچک‌سازی و نابودی تومور ایجاد شده در غده لنفاوی مورد استفاده است، تزریق نانوذرات اگزاپلاتین است. این نانوذرات ۳۰ نانومتری با تخریب دیواره سلول‌های سرطانی به صورت انتخابی در عرض چند ساعت، تومور را از بین می‌برند. در شکل (۱۸)، نحوه تخریب سلول‌های سرطانی توسط نانوذرات اگزاپلاتین قابل مشاهده است [۲۸].

### ۳-۵- کاربرد استندهای نانومتخلخل در درمان گرفتگی عروق

یکی از کاربردهای مهم نانو مواد خون‌سازگار، آن است که در مسیر جریان خون قرار گرفته و عیوب مربوط به رگ‌های خون رسان قلب را درمان می‌کنند. از جمله مهم‌ترین فاکتورهای خون سازگاری نانومواد آن است که باید بر پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، گلیبول‌های قرمز و سفید اثر مخربی نداشته باشند. نایلون، پلی‌استر، تفلون، پلی‌پروپیلن، پلی‌اکریلات و سیلیکون رابر مهم‌ترین موادی هستند که به عنوان پوشش رگ‌های مصنوعی نیاز به داروهای ضد لخته را کاهش داده‌اند [۲۹].



شکل ۱۷- تخریب تومور سرطانی غده لنفاوی توسط نانوذرات اگزاپلاتین. (الف) در لحظه تزریق، (ب) ۱۰ دقیقه پس از تزریق، (پ) نیم ساعت پس از تزریق و تخلیه تومور، (ت) یک ساعت پس از تزریق و نابودی تومور سرطانی [۲۸].

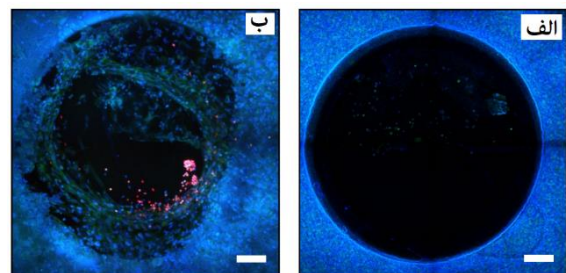


شکل ۱۵- نمایش مراحل ساخت نانوسنور چشمی دیپل‌دار [۲۶].

برای بررسی درون‌تن سنسور تولید شده، سنسور نانو ساختار دیپل‌دار و یک سنسور با سطح صاف را در چشم یک خرگوش گذاشته و سپس بعد از مدت یک ماه میزان برهم‌کنش بافت و سطح سنسور را مورد مقایسه قرار دادند. براساس شکل (۱۶)، در صورتی که سطح سنسور کاملا صاف باشد، بافت تشکیل شده در سطح آن به صورت نامنظم است، درحالی که وجود دیپل‌های سطحی موجب می‌شود تا سلول‌های تشکیل شده در فصل مشترک بین آن‌ها، یک بافت یک‌پارچه و فاقد التهاب ایجاد کند [۲۶].

### ۳-۴- اثر نانوذرات بر ایجاد التهاب غده لنفاوی و درمان آن با نانوذرات اگزاپلاتین

رنگ‌دانه‌هایی که در تاتو مورد استفاده هستند، غالباً حاوی فلزات نیکل، کروم، منگنز، کبالت و آهن هستند. همچنین از تیتانیوم دی‌اکسید نیز برای ایجاد رنگ سفید استفاده می‌شود. غالباً این رنگ‌دانه‌ها دارای ابعادی زیر ۱۰۰ نانومتر هستند. مطالعات نشان می‌دهد که این ذرات نانو، هنگامی که در زیر پوست تزریق می‌شوند، پس از مدتی از محل خود جابه‌جا شده و توسط غده لنفاوی جذب می‌شوند. هنگامی که ذرات فلزی در غده لنفاوی نشست می‌کنند، موجب التهاب و ورم آن می‌شوند. همچنین شواهدی مبنی بر ابتلاء سرطان غده لنفاوی در غددی که در اطراف آن عمل تاتو انجام شده، وجود دارد. در شکل (۱۷) شماتیکی از موقعیت غده لنفاوی، تاتو و رنگ‌دانه‌های تزریقی قابل مشاهده است [۲۷].

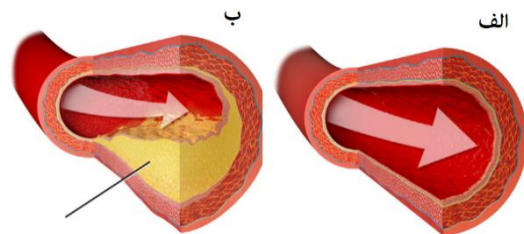


شکل ۱۶- نمایش نتایج آزمون درون‌تنی کاشت سنسور در چشم خرگوش نیوزیلندی. (الف) سطح کاملاً تمیز و عدم تشکیل بافت التهابی در سنسور دیپل‌دار، (ب) تشکیل لایه‌های التهابی بر روی سطح سنسور تخت [۲۶].

به معنی جلوگیری از لخته شدن خون در محیط بدن را دارا باشند. همچنین مرور مطالعات نشان داد که وجود ویژگی‌های نانو اعم از زبری سطحی و تخلخل در ابعاد نانو می‌تواند میزان چسبندگی سطحی پروتئین، باز شدن رشته‌های آن و تمایز سلولی را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد. این پدیده موجب اتصال بهتر کاشتنی در محیط بدن شده و روند بهبودی درمان با کاشتنی‌های نانو ساختار را کوتاه می‌کند. در بحث کاربردهای درمانی نانومواد نیز مشاهده شد که نانومواد دارای ساختار هسته-پوسته متشکل از پوشش‌های پلیمری حاوی دارو می‌توانند جایگزین رشته‌های پروتئینی طبیعی پوستی بوده و پوست آسیب دیده را ترمیم کنند. همچنین استفاده از خاصیت مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن برای رسانش بهتر ژن اصلاح‌گر به هسته سلول به عنوان یکی از کاربردهای موثر نانوذرات مغناطیسی معرفی گردید. همچنین براساس تازه‌ترین مطالعات، سنسورهای چشمی دارای ساختار دیمپل‌دار در ابعاد نانو به دلیل ایجاد التهاب بسیار ناچیز به عنوان جایگزین سنسورهای تخت متداول در محیط چشم مورد بحث قرار گرفت. از طرف دیگر براساس مطالعات صورت گرفته بر مکانیزم آسیب به غدد لنفاوی پس از انجام تتو، مشخص گردید که حرکت آشکار و نهان نانوذرات تتو می‌تواند موجب سرطان غدد لنفاوی شود، بدین منظور، درمان غدد لنفاوی با استفاده از نانوذرات اگزاپلاتین بع عنوان یکی از روش‌های درمانی شناخته شده و بسیار موثر معرفی شد. همچنین یکی از کاربردهای متداول نانو ساختارها در زمینه رفع گرفتگی عروق قلب است که از آن برای ساخت استندهای نانومتخلخل حامل دارو استفاده می‌شود که با رهایش آرام دارو، احتمال مجدد رسوب چربی‌ها روی استند و همچنین رگ‌زایی را بسیار کاهش می‌دهد.

## ۵. منابع

- [1] A. N. Moghadasi, Iranian Journal of Public Health, 43(11), 1595-1596, (2014).
- [2] S. Ramakrishna, Imperial college press, (2004).
- [3] M. Cral, Mosby, (2015).
- [4] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, Academic Press, (2004).
- [5] M. Jimenez, O. Llana Blasco, Journal of Clin Dent, 6, 485-490, (2014).
- [6] F. Rodriguez, C. Cohen, Ch. K. Ober, L. A. Archer, Taylor & Francis Group, (2015).
- [7] S. J. Kalita, Springer, (2008).
- [8] K. Haraguch, Journal of Stem Cell & Regenerative Medicine, 14, 2-11, (2012).
- [9] A. Addona, M. Ghassemian, L. Raffaelli, International Journal of Biomaterials, 2012, (531202), (2012).
- [10] G. Wei, P. X. Ma, Journal of Advanced Functional Materials, 18, 3568-3582, (2008).
- [11] N. Baltzer, Woodhead, (2014).
- [12] D. kay, Bizios, (2002).



تشکیل رسوبات بر پایه کلسترول

شکل ۱۸- تشکیل رسوبات بر پایه کلسترول در جداره رگ: الف) رگ سالم، ب) رگ تنگ شده به دلیل تجمع رسوب [۲۹].

براساس مطالعات صورت گرفته [۳۰-۲۹] در زمینه درمان گرفتگی‌های عروق، هنگامی که در جداره رگ، لیپیدها و چربی رسوب می‌کند، با بهره‌گیری از استندهای نانومتخلخل حاوی دارو می‌توان جداره تنگ شده رگ را باز نگه داشت. از طرف دیگر، در حضور موادی که رگ‌زایی را کند می‌کنند، از بسته شدن استند جلوگیری کرد (شکل ۱۸) را ببینید). ماده پایه بسیاری از استندهای متداول امروزی فولاد ضد زنگ و آلایژ کبالت-کروم است. این مطالعات نشان می‌دهد که قرارگیری پوشش‌های پلیمری یا سرامیکی دارای حفره‌های با ابعاد نانو، تأثیر بسیار زیادی در جلوگیری از چسبندگی و تماس کلسترول و تشکیل کلونی سلول‌های تکثیر رگ بر روی استند دارند، همچنین این امر، می‌تواند از خوردگی فلز جلوگیری کند. در جدول (۱)، سایز نانوحفره‌های ایجاد شده در پوشش‌های استندها قابل مقایسه است [۲۹].

جدول ۱- مقایسه پوشش‌ها و ابعاد حفره‌های ایجاد شده در آن‌ها [۲۹].

| نوع پوشش          | نوع زیرلایه       | روش ایجاد پوشش    | ابعاد نانو حفره (mm) |
|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| آلومینا           | فولاد ضد زنگ ۳۱۶L | الکتروشیمی        | ۵-۱۵                 |
| هیدروکسی آپاتیت   | فولاد ضد زنگ ۳۱۶L | سل-ژل             | ۴۰-۷۰                |
| تیتانیوم دی-اکسید | فولاد ضد زنگ ۳۱۶L | سل-ژل             | ۵۵                   |
| نانولوله کربنی    | کبالت-کروم        | مگنترون اسپاترینگ | ۵-۲۰                 |

## ۳. نتیجه‌گیری

در این مطالعه، تعدادی از فاکتورهای مهم و ضروری که باید در انتخاب نانومواد به منظور درمان بافت نرم مد نظر باشند، بررسی شد. همچنین برخی از کاربردهای نانومواد برای درمان آسیب‌ها و بیماری‌های بافت نرم مرور شد. از جمله نتایج این مطالعه می‌توان اشاره داشت که نانومواد درمانی می‌بایست دارای سه خاصیت زیست‌سازگاری به معنی خنثی بودن در محیط بدن و حفظ پایداری شیمیایی، زیست‌فعال، به معنی دارا بودن سطح فعال برای تسریع روند بهبودی و خون‌سازگاری،



- [13] L. C. Toit, P. K. Choonaram, V. Pillay, Elsevier, (2018).
- [14] G. Mendonca, D. B. S. Mendonca, F. J. L. Aragao, L. F. Cooper, *Journal of Biomaterials*, 29, 3822-3835, (2008).
- [15] L. Kong, G. Yuan, L. Guangyuan, G. Yandao, *Journal of European Polymer*, 42, 3171-3179, (2006).
- [16] V. S. Kattimani, S. Kondaka, K. P. Lingamaneni, *Bone and Tissue Regeneration Insights*, 7, 9-19, (2016).
- [17] C. Schaschke, J. Audic, *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 21468-21475, (2014).
- [18] H. M. Mousa, Ch. H. Park, CH. S. Kim, InTech, (2017).
- [19] W. Schnabel, Hanser, (1981).
- [20] C. Engineer, J. Parikh, A. Raval, *Trends in Biomaterials & Artificial Organs*, 25, 79- 85, (2011).
- [21] J. Jeevanandan, A. Barhoum, Y. S. Chan, A. Dufresne, M. K. Danquah, *Journal of Nanotechnology*, 9, 1050-1074, (2014).
- [22] K. Chaudhury, V. Kumar, J. Kandasamy, S. R. Choudhury, *International Journal of Nanomedicine*, 20, 4153-4167, (2014).
- [23] A. Mohamed, M. Xing, *International Journal of Burns and Trauma*, 2, 29-41, (2012).
- [24] G. Jin, M. P. Prabhakaran, D. Kai, S. Ramakrishna, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85, 29-41, (2013).
- [25] Y. Wang, H. Cui, K. Li, Ch. Sun, W. Du, J. Cui, Xi. Zhao, W. Chen, *Journal of PLOS One*, 9, 1-9, (2014).
- [26] V. Narasimhan, R. H. Siddique, J. O. Lee, Sh. Kumar, B. Ndjamen, J. Du, N. Hong, D. Sretavan, H. Choo, *Nature Nanotechnology*, 13, 512-519, (2018).
- [27] I. Schreiver, B. Hesse, Ch. Seim, H. Castillo, *Journal of Scientific Reports*, 7, 1-12, (2017).
- [28] H. Cabral, J. Makino, Yu. Masumoto, P. Mi, H. Wu, T. Nomoto, *Nanomedicine*, 5, 4957-4967, (2015).
- [29] P. Ambesh, U. Campia, Ch. Obiagwu, R. Bansal, V. Shetty, G. Hollander, J. Shani, *Journal of The Royal Society of Chemistry*, 36, 24057-24070, (2016).
- [30] M. Karimi, H. Zare, A. B. Nik, N. Yazdani, M. Hamrang, E. Mohamed, P. S. Zangabad, *Journal of Nanomedicine*, 5, 513-530, (2016).