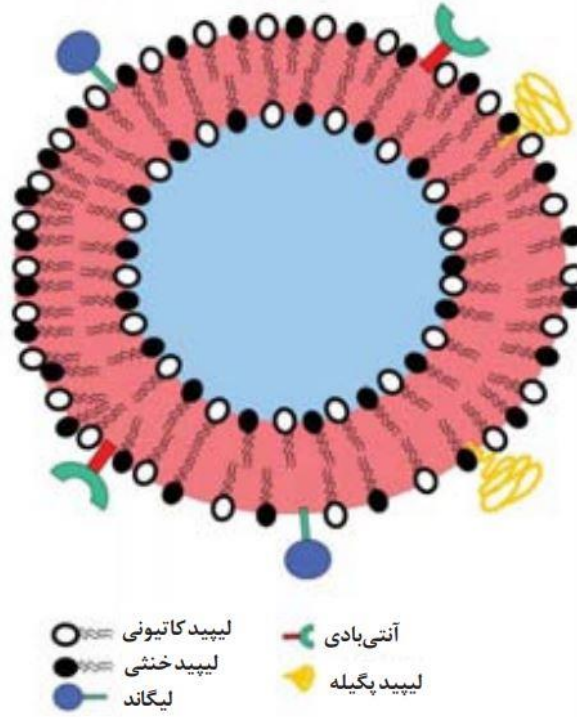


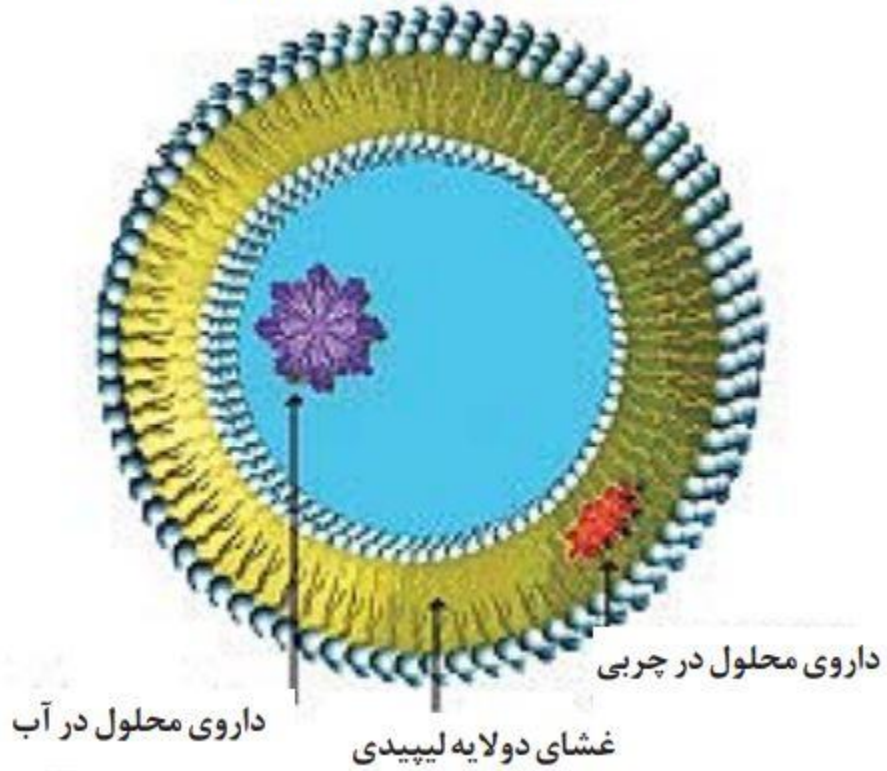
ریچارد فاینمن طی یک سخنرانی در همایش جامعه فیزیک آمریکا در سال ۱۹۵۹ در مؤسسه تکنولوژی (فن آوری) کالیفرنیا، اولین ایده ها در مورد، فن آوری نانو را مطرح کرد: «آنچه من می خواهم به شما بگویم» مسأله دستکاری و کنترل اشیاء در مقیاس کوچک است. تردیدی وجود ندارد که در نوك يك سوزن آن قدر جا هست که بتوان تمام دایره المعارف بریتانیکا را در آن جا داد «با توجه به امکانات علمی آن زمان، سخنرانی فاینمن کاملاً غیر عملی به نظر می رسید. چرا که ساخت اتم ها نظری و ظاهراً یا ملکول های منفرد غیرممکن به نظر می رسید. با اختراع میکروسکوپ نگاره روبشی (STM) و میکروسکوپ نشانگر روبشی (SP) پیشرفت های زیادی در زمینه شیمی ملکولی رخ داد و کم کم کار کردن با ملکول ها عملی شد و فن آوری نانو پا به عرصه وجود گذاشت. فن آوری نانو عرصه پیچیده و غیرقابل باور، اما عملی و ممکن ابتدای قرن بیست و یکم می باشد که جهان امروز را در خواهد نوردید و بنیان تازه و جدیدی در عرصه محصولات شکل گرفته به دست بشر را معرفی خواهد کرد. این فن آوری در بیشتر حوزه های فن آوری تأثیر چشمگیری داشته و به نظر می رسد در سال های نه چندان دور، تغییرات بنیادی در علم و صنعت ایجاد کند. البته فن آوری نانو هنوز دوران بلوغ خود را طی نکرده است، اما با توجه به کاربردهای گسترده این فن آوری در علوم مختلف از هوا و فضا، الکترونیک، تولید مواد گرفته تا پزشکی و داروسازی، آینده درخشانی را می توان برای آن متصور بود. در این مقاله، کاربردهای مختلف این فن آوری در پزشکی مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

تعریف واژه فن آوری نانو اولین بار توسط نوریوتاینگوچی - استاد دانشگاه علوم توکیو در سال ۱۹۷۴ معرفی شد. او این واژه را برای ساخت مواد دقیقی که تلورانس ابعادی آنها در حد نانومتر باشد به کار برد. فن آوری نانو واژه ای است کلی که به تمام فن آوری های پیشرفته در عرصه کار با مقیاس نانو اطلاق می شود. معمولاً منظور از مقیاس نانو در اینجا ابعادی در حدود ۱ تا ۱۰۰ نانومتر می باشد (۱ نانومتر یک میلیاردیم متر است). در حالی که تعاریف زیادی برای فن آوری نانو وجود دارد، اما NNI تعریفی را برای فن آوری نانو ارائه می دهد که در برگیرنده هر سه تعریف ذیل باشد: - توسعه فن آوری و تحقیقات در سطوح ملکولی در مقیاس ۱ تا ۱۰۰ نانومتر - خلق و استفاده از ساختارها، ابزارها و سیستم هایی که به خاطر اندازه کوچک آنها خواص و عملکرد نوینی دارند. - توانایی کنترل یا دستکاری در سطوح اتمی بنابراین، فن آوری نانو فن آوری جدیدی است که برپایه دستکاری نك اتم و ملکول ها استوار است، بدین منظور که بتوان ساختاری پیچیده را با خصوصیات اتمی تولید کرد. نانو پزشکی نانو پزشکی عبارت است از به کارگیری فن آوری نانو برای منافع سلامت انسان و بهزیستی او. استفاده از نانو تکنولوژی در بخش های مختلف درمانی و پزشکی انقلاب ایجاد کرده است. ذرات نانو با ابعاد ۱ تا ۱۰۰ نانومتر طراحی و در تشخیص، درمان و تولید ابزار و وسایل پزشکی استفاده شده اند. در حال حاضر این امکان وجود دارد که درمان در سطح ملکولی با کمک این ابزار تحقق یابد. بنابراین، درمان بیماری و مطالعه روند بیماریزایی (پاتوژنز) بیماری ها نیز امکان پذیر شده است. داروهایی که در حال حاضر استفاده می شوند از محدودیت عمده ای به نام «عوارض جانبی» رنج می برند که معمولاً به علت عدم اختصاصی عمل کردن دارو اتفاق می افتد. همچنین اثربخشی بسیاری از داروها نیز، مثل داروهایی که در شیمی درمانی سرطان یا درمان دیابت استفاده می شوند، بسیار کم است. بنابراین، تولید داروهایی با درجه اختصاصیت بالاتر اثربخشی را بهبود می دهد و عوارض جانبی را به حداقل می رساند. در زمینه روش های تشخیص بیماری ها نیز، افزایش درجه حساسیت ابزارها و وسایل می تواند کمک شایانی به تشخیص بیماری در ابتدای بیماری می کند و بنابراین پیش آگهی بیمار و شانس درمان یا زنده ماندن بیمار افزایش می یابد. وضعیت درمان در حال حاضر مهمترین عواملی که در نتیجه درمان يك بیمار اثر می گذارند عبارتند از

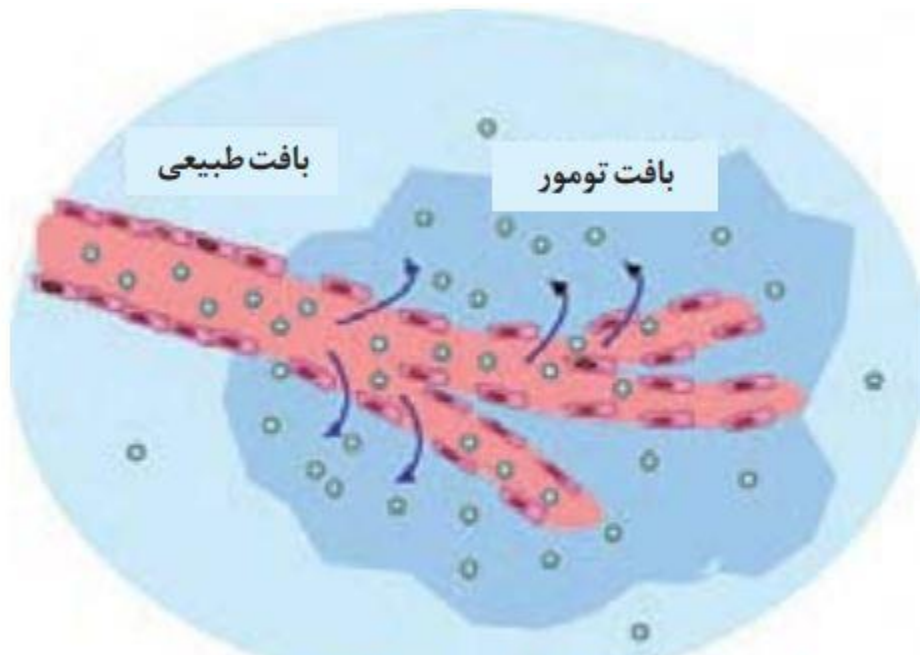
شکل ۱: ساختمان لیپوزوم‌ها



شکل ۲: نحوه توزیع دارو در لیپوزوم‌ها



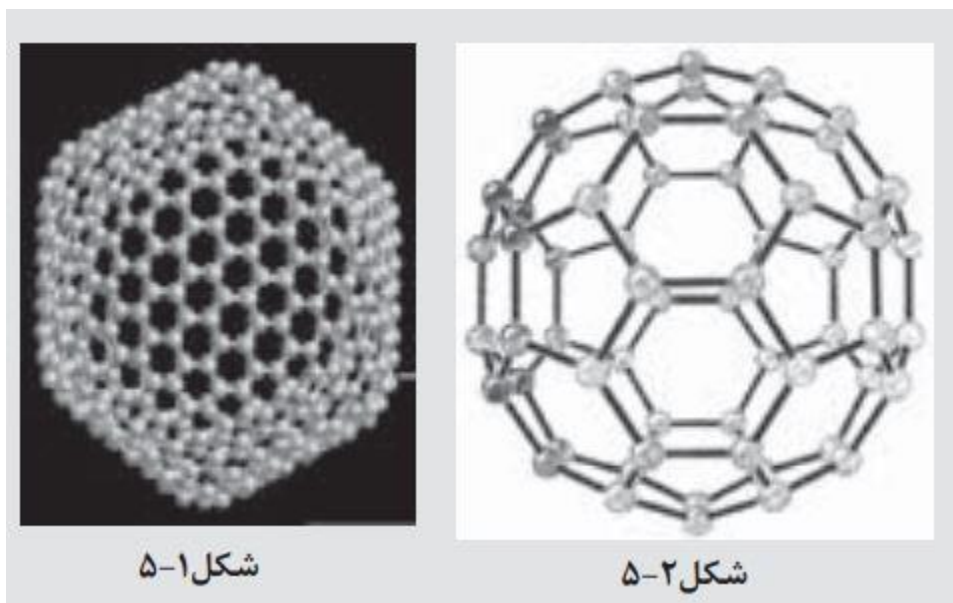
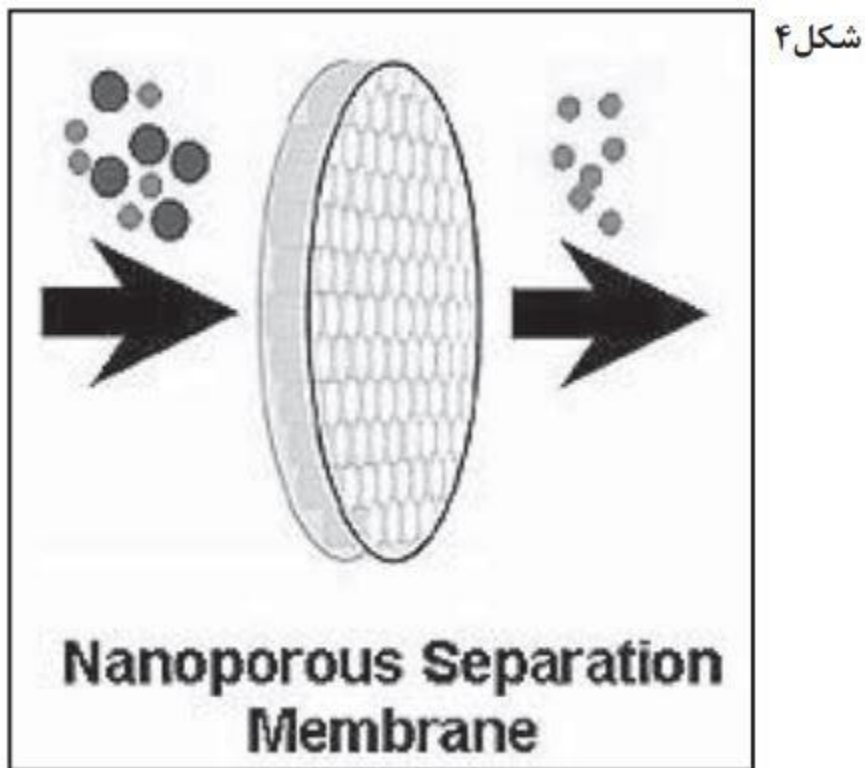
اثربخشی و ایمنی (سلامت) دارو این عوامل در دارودرمانی بیمارهایی چون سرطان بسیار مهمتر و چشمگیرتر هستند. داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی سرطان اختصاصیت بسیار پایینی دارند و سمیت بالا مثل سرکوب مغز استخوان، عوارض گوارش، ریزش مو، سمیت کلیوی، عوارض قلبی و ... ایجاد می کنند. به طور مشابه دارو درمانی دیابت نیز با کنترل ناکافی قند خون مواجه است. در دسترس بودن اشکال غیرتزریقی انسولین می تواند موجب رشد دارورسانی مناسب این بیماری شود. در زمینه تشخیص و ردیابی سرطان نیز روش های موجود کافی و کاملاً دقیق به حساب نمی آیند، در حالی که تشخیص به موقع بیماری نقش مهمی در درمان بیماری خواهد داشت. فن آوری نانو و کاربردهای پزشکی توسعه سیستم های دارورسانی جدیدتر بر پایه فن آوری نانو برای درمان سرطان، دیابت، عفونت های قارچی و ویروسی و ژن درمانی مورد بررسی قرار گرفته است. عمده ترین مزایای این روش های درمانی عبارتند از: هدف گیری اختصاصی دارو و بنابراین عملکرد اختصاصی دارو و همچنین ایمنی و سلامت بیشتر. فن آوری نانو همچنین در روش های تشخیصی، به عنوان مواد حاجب، رنگ های فلورسنت و نانو ذرات مغناطیسی استفاده شده اند.



شکل ۳: هدف گیری غیرفعال نانوذرات: به علت نفوذ پذیری بالای عروق در تومورها خروج نانوذرات از عروق و ورود به بافت بیشتر از بافت طبیعی رخ می دهد

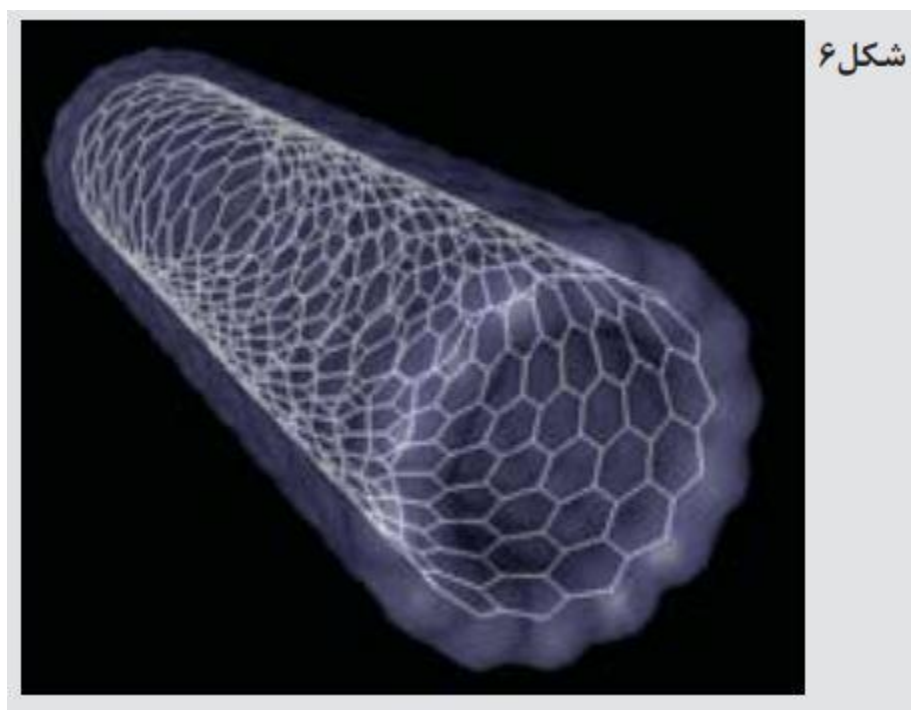
انواع نانو ذرات مورد استفاده در پزشکی لیپوزوم ها لیپوزوم ها در اواسط دهه ۱۹۶۰ کشف شده اند و امروزه از مهمترین ابزارهای دارورسانی در مقیاس نانو به حساب می آیند. لیپوزوم ها نانو ذرات کروی با یک غشاء لیپیدی دو لایه هستند. نشان داده شده است هنگامی که داروهای شیمی درمانی سرطان و دیگر داروهای سمی مثل آمفوترسین B و هامیسین، به صورت لیپوزوم استفاده می شوند اثربخشی و ایمنی بسیار بیشتری در مقایسه با فرآوردهای معمولی این داروها دارند. لیپوزوم ها دارای دو بخش هستند. بخش مرکزی که پوشیده از آب است و داروهای محلول در چربی در بخش غشاء غشاء دو لایه که لیپیدی است. معمولاً لیپیدی و داروهای محلول در آب در بخش آبی مرکزی قرار می گیرند. مهمترین مشکل در استفاده از لیپوزوم ها، تخریب سریع و حذف آنها از گردش خون توسط ماکروفاژهای کبدی است. این مورد موجب کاهش طول اثر داروهایی که با خود حمل می کنند می شود. این مشکل را می توان با پنهان کردن لیپوزوم ها از طریق پوشاندن آنها با موادی مثل پلی اکسی اتیلن، که موجب مهار بلغ لیپوزوم ها توسط ماکروفاژها می شود، بر طرف کرد. یک راه دیگر، افزایش زمان حضور لیپوزوم ها در گردش خون، اضافه کردن موادی مثل کلسترول، لیپیدی های پلی آکرلامید و نیل پیرو لیدون و ... به آنها است. یکی از مهمترین قابلیت های لیپوزوم ها آن است که می توان طوری آنها را طراحی کرد که یک بافت یا اندام اختصاصی را هدف گیری کنند. با این کار دارو به صورت کاملاً اختصاصی عمل کرده و به علت کاهش یا عدم تأثیر دارو بر سایر بافت ها ایمنی بهتری حاصل می شود. هدف گیری لیپوزوم ها به دو صورت فعال و غیرفعال انجام می شود. روش غیرفعال در واقع انتخاب طبیعی لیپوزوم برای حضور در یک بافت است. برای مثال عروق خونی در تومورها ساختار بسیار ضعیف دارند و عبور و مرور مواد از خون به این بافت ها با سهولت بیشتری رخ می دهد. لذا داروهای محصور در لیپوزوم ها به طور خود بخودی تجمع بیشتری در تومور می یابند و اثر دارو بر این بافت ها بیشتر از سایر بافت ها می شود. در هدف گیری فعال

از ایمونولیپوزوم ها و لیپوزوم های هدایت شونده با لیگاند استفاده می شود. ایمونولیپوزوم ها لیپوزوم هایی هستند که یک آنتی بادی اختصاصی (مثلا آنتی بادی ضد یک آنتی ژن توموری) به آنها متصل شده است.



آنتی بادی های مختلفی را می توان به لیپوزوم ها وصل کرد و با توجه به نوع آنتی بادی آن را برای بافت یا سلول مشخصی اختصاصی کرد. همچنین لیپوزوم های غیرپنهان و یا پنهان شده با پلی اکسی اتیلن را می توان به آنتی بادی متصل نمود و محدودیتی در این مورد وجود ندارد. این ایمونولیپوزوم ها هنگامی که وارد بدن بیمار می شوند به بافت هدف رسیده و در آنجا تجمع می یابند. لذا اختصاصیت دارو و اثر بخشی در این روش به حداکثر و عوارض سمی و جانبی به حداقل می رسد. بنابراین ایمنی استفاده از این داروها بسیار بالاست. روش دیگر به اختصار ADEPT نامیده می شود به این صورت است که لیپوزوم ابتدا به یک آنزیم متصل می شود که این آنزیم

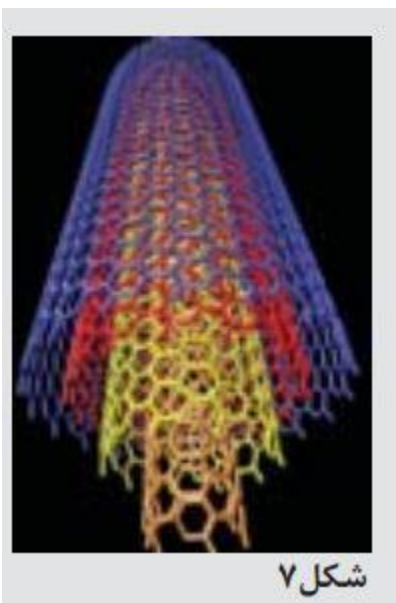
مسئولیت فعال کردن يك پيش دارو به فرم فعال خود را دارد. سپس این مجموعه (لیپوزوم + آنزیم) به يك آنتي بادي اختصاصي (مثل يك آنتي ژن توموري) متصل مي شود. این دارو را باید بعد از تجویز پيش داروي اصلي تجویز کرد. بعد از تجویز آنتي بادي کمپلکس لیپوزومي را به سمت تومور هدایت و در آنجا آتریم پيش دارو را به فرم فعال دارو تبدیل مي کند و سلول توموري را از بین مي برد. بنابراین، تبدیل پيش دارو به فرم فعال در سایر بافت هاي سالم رخ نمي دهد و بنابراین، عوارض سمی به حداقل مي رسد. دو داروي ضد سرطان به نام هاي اپي روبیسین و دو کسوروبیسین با چنین روشي در حال مطالعه هستند. در روش هدف گیری لیپوزوم با استفاده از لیگاند، لیپوزوم به يك ملکول شیمیایی (لیگاند) متصل مي شود که به کمک آن به ساختمان هدف هدایت مي شود. برای مثال در سرطان تخمدان، گیرنده هاي فولات به وسیله بافتتوموري بیان بیش از حد پیدا مي کنند. لذا برای دستیابی به این تومورها مي توان لیپوزوم ها را به فولات متصل کرد تا لیپوزوم و داروي موجود در آن را به سمت تومورهاي تخمداني هدایت کند. همچنین در درمان بیماری لشمانياز (ایجاد شده توسط يك میکرو ارگانیسم به نام لشمانيای) از روشي مشابه استفاده شده است. در این روش لیپوزوم حاوي داروي هامیسین به مانوسیل متصل شده اند تا ماکروفاژهاي انساني حاوي لشمانيای را شناسایی کنند. در ژن درماني نیز از اتصال آسیالوفوتین به لیپوزوم ها برای هدف گیری سلول هاي کبدي استفاده شده است.



نانوسوراخ ها نانو سوراخ ها (nanoperes) در سال ۱۹۹۷ به وسیله دسایي و فراري طراحی شدند و شامل قطعاتي با تراکم بالاي سوراخ هایی با ابعاد حدود ۲۰ نانومتر هستند. این سوراخ ها اجازه مي دهند اکسیژن، گلوکز، انسولین و... از آنها عبور کند ولي اجازه عبور به سلول ها یا درشت ملکولهایی مثل آنتي بادي ها را نمي دهند. لذا نانو سوراخ ها مي توانند به عنوان وسیله هایی برای حفاظت بافت هاي پیوند شده از سیستم ایمنی میزبان استفاده شوند. با این کار درشت ملکولهاي سیستم ایمنی مثل آنتي بادي ها امکان دسترسی به بافت و رد پیوند را ندارند ولي در عین حال بافت به طور کامل قادر است وظایف فیزیولوژیک خود را انجام دهد. در درمان دیابت وابسته به انسولین از چنین روشي استفاده شده است. در این روش سلول هاي متاي پانکراس (لوزالمعده) داخل نانو سوراخ ها بسته بندی مي شوند و سپس به بدن فرد دیابتی پیوند مي شوند. این بافت مواد مغذي خود را بافت هاي اطراف تأمین مي کند. و در عین حال از دسترس سیستم ایمنی به دور است و بنابراین پس زده نمي شود و انسولین موردنیاز بیمار را بدون مشکل تأمین کند. یکی دیگر از کاربردهاي نانو سوراخ ها استفاده از آنها در تعیین توالي نوکلئوتیدهاي DNA است. گروه برانتون در دانشگاه هاروارد روی نانو سوراخ هاي اصلاح شده اي که توانایی داشتند رشته هاي DNA را برپایه توالي جفت بازها تمایز دهند، کارکردند. نانو سوراخ ها همچنین مي توانند طوري طراحی شوند که نوکلئوتیدهاي حاوي بازهاي پورینی را از نوکلئوتیدهاي حاوي بازهاي پیریمیدینی تشخیص دهند. علاوه بر این ها، برای تفکیک و شناسایی بازها در طول DNA از اتصال الکترودهاي هدایت کننده الکتريسیته در سطح نانو سوراخ ها استفاده شده است. چنین روشي مي تواند يك هزار باز را در هر ثانیه در هر سوراخ شناسایی کند. این روش مي تواند برای تعیین توالي ژنوم با قیمتي بسیار پایین و دقت بالا استفاده کرد. فولرن ها فولرن ها از آلوتروپ هاي کربن هستند که باکي بال نیز نامیده مي شوند. فولرن ها در سال ۱۹۸۵ کشف شدند. فولرن Buckminster معروفترین فولرن با اندازه ۷ آنگستروم (درقطر) و به شکل يك توپ فوتبال است



که ۲۰ شش ضلعي و ۱۲ پنج ضلعي در ساختمان آن قابل مشاهده است. انواع فولرن ها -فولرن هاي قلیايي: فولرن هايي هستند که در بين آنها فلز قلیايي وجود دارد. فولرن ها ماهیت الکترونگاتیو دارند بنابراین يك فلز الکتروپوزیٲیو قادر به کشیدن الکترونهاي آنها به سمت خود است. فولرن هاي اندوهدرال: در این فولرن ها يك اتم مشخص مي تواند در داخل فولرن ها قرار گیرد. اگر این اتم، يك اتم فلزي باشد آن را متالوفولرن مي گوییم. به علت اندازه كوچك فولرن 60c (فولرني با ۶۰ اتم کربن در ساختمان خود) سنتز اندوهدرال آن دشوار است. اما فولرن هاي بزرگ تر مثل C<sub>82</sub> و C<sub>84</sub> براي سنتز فولرن هاي اندوهدرال استفاده شده اند.



ولرن هاي اندوهدرال استفاده شده اند. متالوفولرن هاي اندوهدرال مي توانند براي اهداف تشخيصی به عنوان ماده. حاجب در MRI و ديگر روش هاي تشخيصي استفاده شوند. زماني که فلز راديواكتيو داخل باکي بال محصور مي شود سمیت کمتری ایجاد مي کند و ایمن تر هستند. این روش همچنین مي تواند براي تصوير برداري از اندام ها به عنوان ردياب راديواكتيو به کار گرفته شود. فولرن هاي اگزوهدرال: این فولرن ها به وسيله واکنش هاي شيميائي بين فولرن ها و ديگر گروههاي شيميائي ساخته مي شوند این دسته فولرن ها، فولرن هاي عملکردي نیز نامیده مي شوند. چنین فولرن هايي مي توانند به عنوان مواد حساس کننده به نور فوتوديناميك تراپي براي درمان سرطان ها استفاده شوند. این فولرن ها گونه هاي واکنشگر اکسیژن را هنگام تحريك شدن با نور آزاد مي کنند و سلول هاي هدف را مي کشند. این روش هم اکنون به عنوان ماده اي با خواص ضدمیکروبي نیز در دست تحقيق است. فولرن ها با روش مشابه روش فوق مي توانند موجب از بين رفتن غشاء سلولي به خصوص در باکترئي هاي گرم مثبت و مايکوباکترئي ها شوند. - هتروفولرن ها: فولرن هايي هستند که يك يا تعداد بيشتري اتم کربن، در آنها با اتم هاي ديگري مثل نيتروژن يا بور جایگزین مي شود. فولرن ها براي انتقال داروهاي ضدويروس، آنتي بيوتیک ها و داروهاي ضدسرطان در دست تحقيق هستند. فولرن ها همچنین به عنوان گیرنده رادیکال آزاد، در نتیجه حضور تعداد زياد پیوندهاي دوگانه کننده که در ساختمان هسته آنها، نیز عمل مي کنند. مشخص شده که فولرن ها يك فعاليت حفاظتي در برابر آسیب هاي ميتوکندرئي القاء شده به وسيله رادیکال هاي آزاد اعمال مي کنند. این خواص مي توانند در درمان سرطان استفاده شوند. فولرن ها پتانسیل تحريك پاسخ سيستم ايمني و توليد آنتي بادي هاي اختصاصي ضدفولرن ها را دارند. مطالعات حيواني با فولرن هاي C60 متصل به تيروگلوبين يك پاسخ ايمني اختصاصي C60 را توليد کرد که توسط روش ELISA قابل رديابي بود. این خاصیت مي تواند براي طراحي روش هاي برآورد سطح فولرن ها در بدن، هنگامی که براي اهداف تشخيصي يا درمانی استفاده مي شوند به کار برده شود. در تزریق داخل وریدی، فولرن ها بدون تغيير از کلیه دفع مي شوند. مشتقات محلول در آب فولرن ها، در مقایسه با اشکال نامحلول در آب آنها سازگاري زیستی بيشتري دارند و پتانسیل سمی کمتری توليد مي کنند حتي در دوزهاي بالاتر. علاوه بر اینها، درجه خلوص فولرن ها عامل مهمي در تعيين قيمت آنها است و فولرن هاي بسيار خالص، بسيار گران هستند و کاربرد پزشکی آنها محدود مي شود. نانوتیوب ها نانوتیوب هاي کربني در سال ۱۹۹۱ کشف شدند. این ترکیبات ساختمان هاي لوله اي شکل هستند که سطح خارجي آنها يك ورقه با ساختماني مانند گرافیت است که به صورت استوانه پیچیده است و يك يا دو سر آنها توسط باکي بال بسته شده است. نانوتیوب ها به دو صورت وجود دارند: الف: نانوتیوب هاي داراي يك ديواره کربني که به اختصار SWCNT نامیده مي شوند. ب: نانوتیوب هاي داراي چندلایه کربني متحدالمرکز که به اختصار MWCNT نامیده مي شوند. SWCNT داراي قطر داخلي ۱ تا ۲ نانومتر هستند MWCNT. ها قطري بين ۲ تا ۲۵ نانومتر دارند و فاصله بين ديواره هاي آنها ۰/۳۶ نانومتر

است. طول نانوتیوب ها متفاوت است و می تواند از یک میکرومتر تا چند میکرومتر متغیر باشد. نانوتیوب ها پایداری بسیار خوب و دوام بالایی دارند و بنابراین مورد توجه زیادی به عنوان حامل های دارویی هستند. به کمک اتصال آنتی بادی های اختصاصی به نانوتیوب ها و یا با افزودن مواد فلورسنت و مواد رادیواکتیو به آنها می توان به اختصاصیت سلولی دست یافت. ورود نانوتیوب ها به داخل سلول می تواند به واسطه آندوستیوز یا با الحاق با غشاء سلولی صورت پذیرد. برای افزایش پایداری نانوتیوب های کربن، می توان به آنها گروه های کربوکسیلیک یا آمونیوم اضافه کرد. از نانوتیوب ها برای انتقال پپتیدها، نوکلئیک اسیدها و دیگر ملکول های دارویی استفاده شده است. از جمله نانوتیوب های کربنی متصل به رادیونوکلئوتید ایندیوم - ۱۱۱ برای کشتن سلولهای سرطانی به طور انتخابی، در دست مطالعه است. همچنین نانوتیوب های حاوی آمفوترسین B نشان داده اند که در مقایسه با تجویز آمفوتریسین B به تنهایی، دارو را به مقدار بیشتر به داخل سلولها می رسانند. اثر بخشی نانوتیوب های آمفوتریسین B به عنوان یک داروی ضدقارچ در مقایسه با آمفوتریسین B به تنهایی بهتر بوده است و حتی روی نژادهایی که به آمفوتریسین B مقاوم بوده اند نیز مؤثر بوده است. علاوه بر اینها، سمیت نانوتیوب های آمفوتریسین B برای سلولهای پستانداران کمتر از آمفوتریسین B به تنهایی بود. از توانایی نانوتیوب ها برای حمل DNA در عرض غشاء در مطالعات ژن درمانی استفاده شده است DNA. می تواند به سر نانوتیوب ها متصل شده و یا در داخل آنها قرار گیرد. پارتو و همکارانش، نشان دادند هنگامی که ژن بتاگالاتوزید از طریق نانوتیوب ها به داخل سلول منتقل شود بیان آن بیشتر از حالتی است که DNA به صورت برهنه وارد سلول گردد. یک مزیت استفاده از نانوتیوب ها در ژن درمانی آن است که این روش موجب برانگیختن پاسخ سیستم ایمنی نمی شود در حالی که انتقال ژن از طریق ناقل های ویروسی موجب تولید واکنش های ایمنی می شد. مطالعات خاموش کردن ژنها با استفاده از RNA کوچک مداخله کننده جدید هستند که سلولهای توموری را به (SiRNA) یک روش درمانی نسبتاً طور انتخابی از بین می برند. استفاده از SWCNT های متصل به SiRNA می تواند برای خاموش کردن ژن ها استفاده شود. در یک سری مطالعات جدید نیز استفاده از نانوتیوب ها در تولید واکنش ها مورد مطالعه قرار گرفته است. مشاهده شده است که هنگامی که نانوتیوب های کربن، به استثناء انواع استیل آنها، به یک پپتید متصل باشند، پاسخ ایمنولوژیک بیشتری در مقایسه با پپتیدهای آزاد تولید می شود. از این خاصیت می توان در تولید واکنش ها، به منظور افزایش پاسخ سیستم ایمنی علیه یک آنتی ژن و در نتیجه افزایش اثر بخشی واکنش استفاده کرد. علاوه بر این، مشخص شده است که ترکیبات متصل شده به نانوتیوب ها اثر بخشی روش های تشخیصی مثل ELISA را نیز افزایش می دهند. لذا از آنها می توان برای طراحی حسگرهای زیستی استفاده کرد. اشکال نامحلول در آب نانوتیوب ها مثل نانوتیوب کربنی pristine سمیت *invitro* بسیار بالاتری نسبت به انواع قابل حل در آب نانوتیوب ها دارند.