پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های میکرو و نانومقیاس وابسته به پزشکی؛

از کشف‌های ابتدایی تا رونویسی

مترجم: آیدین هادی فکور
کارشناس ارشد مهندسی نانومواد، پژوهشگاه مواد و انرژی
aidin.hadifakoor@gmail.com

این مقاله به بررسی فناوری‌های جدید و پیشرفته در مقیاس میکرو و نانو که فرصت‌های جدیدی در پزشکی و به‌ویژه کاربردهای تشخیصی و درمانی ایجاد کرده‌اند، می‌پردازد. طراحی ابزارهایی که جنبه مراقبتی دارند، به دام انداختن سلول‌های سرگردان تومور سرطانی و بسیاری از فناوری‌های جدید که تصویربرداری از ساختارهای سلولی و مولکولی را میسر می‌سازند، همه و همه نمونه‌هایی از ورود فناوری نانو و میکرو به دنیای «چالش‌های تشخیصی» است که در این مقاله بحث شده است. در بخش درمان نیز استفاده از فناوری‌های نانو و میکرو در حوزه دارورسانی، مهندسی بافت و تحقیق و توسعه داروها تشریح شده است. در این مقاله همچنین چالش‌های موجود بر سر راه فناوری نانو و میکرو برای دستیابی به محصولات بالینی و استفاده گسترده و مقرون‌به‌صرفه از آن و همچنین ابزارهای پیش‌بینی شده فناوری نانو و میکرو در پزشکی مطرح شده است.

کلمات کلیدی: فناوری نانو و میکرو، نانوداروها، فناوری‌های تشخیصی، سرطان، تصویربرداری نانو و میکرو

۱ مقدمه

جان باختن میلیون‌ها انسان به دلیل بیمارهای مختلف، خود گواهی بر وجود مشکلات پزشکی حل نشده است. بیماری‌های مزمنی مانند دیابت، سرطان‌های مختلف و بیماری‌های قلبی و عروقی، امروزه در

کشورهای پیشرفته رو به افزایش است. براساس پژوهش‌های فراوان در سراسر دنیا، روند افزایشی چاقی مفرط، شرایط سلامتی انسان‌ها را به مخاطره انداخته و بیماری‌های عفونی مانند مالاریا، سل و HIV هنوز یک معضل اساسی برای سلامتی محسوب می‌شوند.

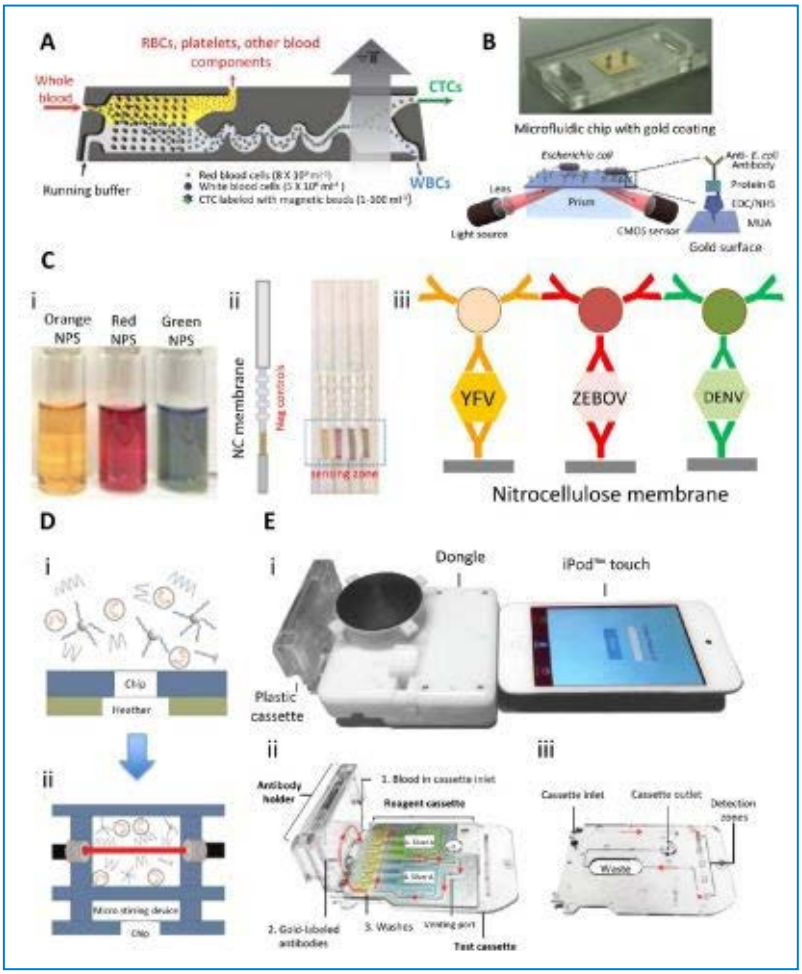
برای حل این مشکلات پیچیده که پیش روی سلامت عمومی است، به استفاده هم‌زمان از چندین فناوری نیاز است. با استفاده از ترکیب فناوری نانو و میکرو می‌توان امیدوار بود تا فرصت‌های جدیدی در بخش تشخیص، پیشگیری و درمان به‌وجود بیاید. مطالعه پیش رو که بر روی فناوری نانو تمرکز دارد، استفاده از فناوری نانو و میکرو را در کاربردهای تشخیص و درمانی کاوش کرده است. این مقاله سعی دارد تا دورنمای بحث را ترسیم کند و همچنین نیازها، فرصت‌ها و چالش‌ها را نشان دهد.

این مطالعه به سه بخش تقسیم شده است: بخش نخست به ترکیب فناوری نانو و میکرو برای گسترش پلتفرم‌های تشخیصی می‌پردازد. بخش دوم چگونگی پیوند فناوری نانو و میکرو برای درمان برخی بیماری‌های مهم جامعه مدرن را شرح می‌دهد. در بخش پایانی بعضی از چالش‌ها و ملاحظات مرتبط با کاربردهای درمانی فناوری نانو و میکرو توضیح داده شده و به‌طور خلاصه به موضوع الهام از خلقت به‌عنوان یکی از محورهای موردتوجه کنونی پرداخته می‌شود.

۲ کاربردهای تشخیصی و نظارتی فناوری نانو و میکرو

تشخیص درست و زودهنگام، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های پزشکی مدرن است. رشد سریع هزینه‌های درمان در دنیا، نگاه‌ها را به سمت فرآیندهای تشخیص و پیشگیری کم‌هزینه‌تر متوجه کرده است. تشخیص، معمولاً شامل راهبردهای گسترده نظارت است که به‌واسطه آن، امکان استفاده از فناوری‌های نانو و میکرو مانند پلتفرم‌های میکروفلوییدی، تکنیک‌های میکروساخت، میکروونانوذرات (NPs) و پلتفرم‌های میکرو و نانوحسگر فراهم می‌شود.

در این بخش بر دو ناحیه کاربردی برای نشان دادن چگونگی استفاده از فناوری‌های میکرو و نانو در بخش‌های تشخیصی در مورد بیماری‌های عمومی تأکید خواهد شد؛ شناسایی و جداسازی سلول‌های سرطانی در گردش (CTC[1]) و تشخیص‌های هزینه‌بردار بیماری‌های عفونی. به‌علاوه، پیشرفت‌های اخیر در چندین فناوری که تشخیص بهتر به کمک فناوری‌های نانو و میکرو را امکان‌پذیر کرده است به اختصار بررسی می‌شود به‌عنوان مثال، میکروسکوپی انبساطی[2] که یک روش میکروسکوپی جدید و مبتنی بر بسط فیزیکی نمونه است. همچنین استفاده از نانوحسگرهای جدید برای نظارت در سطح مولکولی توضیح داده شده است.



شکل ۱. فناوری نانو و میکرو برای منزوی کردن سلول سرطان و کاربردهای POC. (A) سیستم CTC-iChip: سه جزء میکروفلوییدیک CTC-iChip به صورت شماتیک نشان داده شده است. ورودی‌ها تمام خون مخلوط شده با دانه‌های مغناطیسی ایمنی و بافر. دانه‌ها می‌توانند با پادتن‌ها برای گرفتن سلول‌های CTC عامل‌دار شوند. (B) تراشه میکروفلوییدیک با پوشش طلا برای تشخیص ویژه اشریشیا کلی به‌وسیله تشدید پلاسمون. سطح طلایی میکروتراشه برای مقابله با E.coli با پادتن‌های خاصی عامل‌دار شده است. (C) تشخیص سه نوع مختلف پروتئین شایع (ویروس تب زرد NS1، ویروس ابولای زئیر و دانگ NS1) با استفاده از سیستم میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ و NPهای پرشده با پادتن‌های ویژه: (i) آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه دنگ، ابولا و ویروس‌های تب زرد بر روی نوارهای نیتروسلولوزی. (ii) NPهای طلا از سه رنگ مختلف با آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه هریک از ویروس‌ها کاربرد داشتند. (iii) NPهای عامل‌دار شده تنها زمانی گرفته می‌شوند که با ویروس هدف جفت شده باشند. (D) سیستم میکروفلوییدیک برای تشخیص ویروس RNA به‌وسیله RT-LAMP: (i) نمونه با یک بافر لیزیزه درمان می‌شود، RNA هدف ویروسی با استفاده از ذرات مغناطیسی فعال شده با پرایمرهای اختصاصی ویروس هیبریدیزه می‌شود و سپس توالی RNA ویروسی هدف قرار گرفته، آمپلیفاسیون RT-LAMP را انتخاب می‌کند. (ii) فیبرهای اپتیکی برای تشخیص رسوب پیروفسفات مگنزیوم مورداستفاده قرار می‌گیرند. (E) گوشی هوشمند برای تشخیص HIV و سفیلیس به‌طور هم‌زمان.

۳ فناوری‌های نانو و میکرو برای تشخیص سرطان

تشخیص زودهنگام سرطان می‌تواند زندگی افراد بی‌شماری را نجات دهد. براین اساس، شناسایی (ایزوله کردن) CTCها یک پیشرفت بزرگ است که می‌تواند راهبردهای درمانی موثرتری در مقابل سرطان فراهم آورد.

یافته‌ها حاکی از آن است که ترکیب فناوری‌های نانو و میکرو در شناسایی و ایزوله کردن سلول‌های CTC خون بیماران مفید است. سلول‌های سرگردان سرطانی، سلول‌های پایدار مشتق شده از تومورها بوده و فرض براین است که سرمنشأ بیماری متاستاز هستند. تعداد این سلول‌ها

در خون بسیار کم و به‌دست آوردن آن‌ها بسیار سخت است. از این رو برای ایزوله کردن موفق CTCها، راهبردهای میکروفلوییدیک زیادی به‌کار گرفته شده است. امکان گرفتن CTCها با استفاده از تراشه CTC میکروپست[3] بررسی شده است؛ که در آن خون در آرایه‌ای از میکروپست‌های پوشش داده شده با چند پادتن، در مقابل مولکول چسبیده به سطح سلول‌های اپی‌تلیالی (EpCAM) حرکت می‌کند. تراشه‌های CTC-هرینگبون (HbCTC-Chip) از شیارهای هرینگبون (برگ نخل مانند) برای تولید گرداب‌های کوچک استفاده می‌کنند تا سلول‌ها به خوبی به سطح ضد-EpCAM منتقل شوند. تراشه - HbCTC قادر به جذب CTCهای منفرد و میکروخوشه‌ای است. استفاده از تراشه‌های میکروفلوییدیک مستقل از آنتی‌ژن‌های تومور موردبررسی قرار گرفت. این راهکار، سلول‌ها را قادر می‌سازد تا تقریباً در یک ستون تکی ردیف شوند که به خاطر این خط سیر، آن‌ها با استفاده از میدان مغناطیسی ضعیف به‌درستی منحرف می‌شوند (شکل ۱A). برای جذب کارآمد CTCها از نانوتسمه‌ها (nano-velcro) استفاده شده است. این سیستم‌های میکروفلوییدیک برای جداسازی CTCها از گردش خون بیماران سرطان لوزالمعده، پروستات، روده بزرگ، ملانوما و ریه مورداستفاده قرار گرفته‌اند. همچنین CTCهای بیمارانی با تومورهای متاستاز برای بررسی بیشتر این سلول‌ها به‌خوبی ایزوله شده‌اند. به‌عنوان مثال، سیگنال‌هایی که نمایانگر دریافت‌کننده‌های آندروژن هستند در CTCهای به دام افتاده قبل و بعد از اندرکنش قابل‌بررسی هستند. استفاده از میکروفلوییدیک به این صورت قابل توسعه است. براساس شواهد، CTCها با عوامل زیستی سرطان مرتبط هستند. این نشانگرها با استفاده از ابزار میکروفلوییدیک، می‌توانند جمع، متمرکز و آنالیز شوند تا اطلاعات موردنیاز درباره بیمار را فراهم کنند. تأثیر این اندرکنش درمانی، با استفاده از متمرکز کردن CTCها، آشکارسازی ژن‌های مرتبط به آن و نمودار جهش قبل و بعد از درمان قابل‌اندازه‌گیری است. در هر صورت نظارت پیوسته بر تعداد و ویژگی‌های CTCها در بیمار می‌تواند راهبرد موثری برای ارزیابی پیشرفت بیماری باشد. به دام انداختن و متمرکز کردن CTCها به مطالعات بنیادی بیولوژی سرطان و همچنین شناخت طبیعت مکانیکی متاستاز کمک می‌کند.

۴ تشخیص در محل با فناوری‌های نانو و میکرو

شناسایی عوامل بیماری‌زا در محل درمان (POC[4])، از بزرگ‌ترین چالش‌های پزشکی مدرن به‌ویژه در مناطق محروم بوده است. همه‌گیری جهانی آنفلوانزا در سال ۲۰۰۹ که مرکزش در مکزیک بود و همه‌گیری ابولا، نیاز حیاتی برای داشتن پلتفرم‌های مقرون‌به‌صرفه تشخیص POC را آشکار کرده است.

طراحی و شناسایی ابزارهای میکروفلوییدیک POC امروزه به یک گرایش مهم در بیوداروها تبدیل شده است. ترکیب اجزای نانو و میکرو به طراحی ساده‌تر و مقرون به‌صرفه‌تر سیستم‌های POC کمک کرده است. مثال‌های اخیر شامل موارد زیر هستند:

- استفاده ترکیبی از NPهای مغناطیسی، آنتی‌بادی‌ها و نقاط کوانتومی برای گرفتن و شناسایی هم‌زمان ویروس‌های گلو؛
- استفاده از پلتفرم میکروفلوییدیک تشدید پلاسمون سطحی که باکتری‌ها را با استفاده از ترکیبی از پروتئین‌های متصل شده به سطح طلا (به‌عنوان سطح فعال برای به دام انداختن) اندازه می‌گیرد (شکل ۱B)؛
- یکپارچه کردن گوشی‌های هوشمند و سیستم‌های گوگل گلَس[5] با امکان عیب‌یابی؛
- استفاده پیوسته میکروفلوییدیک بر پایه کاغذ، آنتی‌بادی‌های ویژه و NPهای طلا با رنگ‌های مختلف برای شناسایی هم‌زمان حضور ۳ عامل ویروسی مختلف (شکل ۱C).

علاوه‌بر آزمایشات ایمنی در تراشه‌ها، تشخیص اسیدهای نوکلئیک از پاتوژن‌ها هم‌اکنون بر روی پلتفرم‌های میکروفلوییدیک امکان‌پذیر است. واکنش زنجیره‌ای پلیمراسیون (PCR) و آزمایش جدیدتری به نام آزمون تکثیر هم‌دمای وابسته به حلقه (RT-LAMP) در حال پیشرفت است. های پاتوژن توسط راهبردهای مختلفی قابل‌شناسایی هستند مانند تکنیک‌های فلوئورسنس و رنگ‌سنجی، ایمونوکروماتوگرافی روی کاغذ و حسگرهای فیبر نوری ناشی از کدری حاصل از واکنش‌های LAMP.

یکپارچه‌سازی میکروابزارهای تشخیصی با گوشی‌های هوشمند یکی دیگر از فناوری‌های در حال توسعه POC است. میکروسکوپ‌ها و طیف‌سنج‌ها می‌توانند با دوربین‌های گوشی‌های هوشمند یا گوگل گلس یکپارچه شوند. تجزیه‌وتحلیل و توانایی‌های ارتباطی گوشی‌های هوشمند برای آنالیز و گزارش داده‌ها می‌توانند مورداستفاده قرار گیرد. مثال جدید دیگر، یکپارچه‌سازی تست الیزا (ELISA) با گوشی‌های هوشمند برای عملکرد دقیق آزمایش ایمنی سه‌گانه HIV، سیفلیس و عفونت سیفلیس فعال است (شکل ۱E). فعالان نظام سلامتی در روآندا نتایج مشابهی با استفاده از این روش در قیاس با روش سنتی الیزا به‌دست آوردند.

۵ پلتفرم‌های تصویربرداری میکرو و نانو برای فرآیندهای تشخیصی

تصویربرداری از نمونه‌های بیولوژیکی با دقت نانومقیاس برای تعیین مکان و هویت ژن‌ها، RNAها، پروتئین‌ها و بسیاری از اجزای سلول مهم است. نقشه مولکولی حاصل، نه تنها ما را از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده حیات موجودات آگاه می‌کند و نشان می‌دهد که چگونه آن‌ها سازمان‌دهی شده‌اند تا محاسبات بیولوژیکی را انجام دهند، بلکه نقشه‌های بالینی مرتبط با تغییرات شناساگرهای زیستی یا بیماری‌زا را ارائه می‌دهد که ممکن است نشان‌دهنده هدف‌های درمانی جدید باشند. حد پراکنش باعث می‌شود تا نتوان از میکروسکوپ‌های نوری برای رزولوشن‌های کمتر از ۲۰۰ نانومتر استفاده کرد؛ یعنی شناسایی و تعیین موقعیت بیومولکول‌ها یا خوشه‌های بیومولکولی بالینی و بیولوژیکی غیرقابل‌بررسی خواهد بود. پیشرفت‌های اخیر با استفاده از پلتفرم‌های میکروسکوپی فرارزولوشن امکان تصویربرداری پایین‌تر از حد پراکنش را ممکن ساخته است؛ در هر صورت، این فناوری‌ها درعین کندی در عملکرد، نیاز به ابزارهای گران دارند و احتمالاً در گرفتن تصاویر سه‌بعدی از نمونه‌های بزرگ با مشکل مواجه‌اند.

در یک مطالعه جدید، گزارشی از بسط فیزیکی نمونه‌های بیولوژیکی پلیمرهای چگال و حجیم شونده با منفذهایی در محدوده نانومتری منتشر شده است (شکل ۲Ai,B). اضافه کردن آب برای حجیم شدن پلیمر منجر به افزایش اندازه کامپوزیت پلیمر- نمونه می‌شود (شکل ۲Aii,C). مولکول‌های کلیدی موجود در نمونه به پلیمر منتقل شدند و نمونه با نابودی ساختاری مولکول‌ها به‌صورت مکانیکی یک‌دست و در نتیجه منجر به انبساط ایزوتروپیک می‌شود (شکل ۲D–F). در این فناوری که به میکروسکوپی انبساطی (ExM) معروف است، برخلاف میکروسکوپ نوری که تصویر بزرگ می‌شود، خود نمونه بزرگ می‌شود. اگرچه قانون محاط کردن نمونه در هیدروژل دهه‌ها پیش گسترش پیدا کرده است، استفاده از هیدروژل‌های حجیم شونده برای افزایش اندازه نمونه‌ها و در نتیجه افزایش رزولوشن، یک پیشرفت تازه به‌حساب می‌آید.

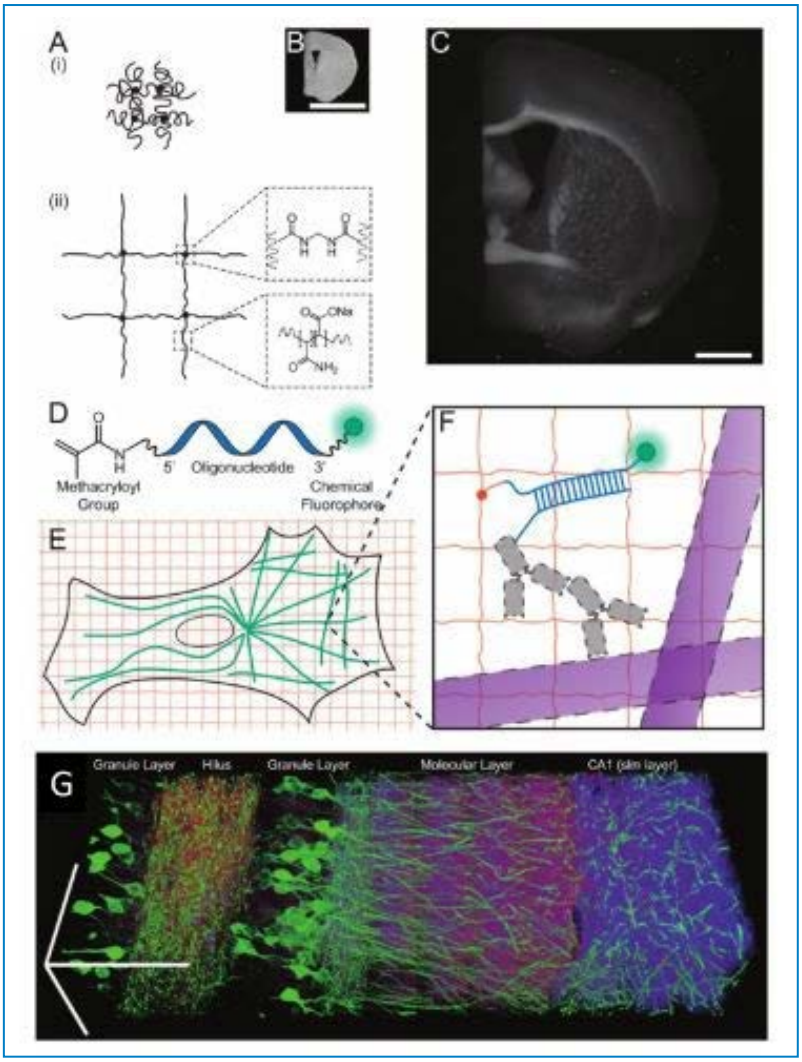
نمونه‌های تولید شده با پادتن‌های اولیه استاندارد و فلوروفرهای سنتی فرآوری‌شده با ExM، می‌توانند به‌وسیله میکروسکوپ پراش محدود قدیمی با دقت نانومتر تصویربرداری شود. این پیشرفت بسیار مهم است زیرا میکروسکوپ‌های محدود به پراش قدیمی سرعت اسکن بالایی دارند؛ بنابراین ExM قادر به تصویربرداری هم با وضوح بالا و هم با سرعت بالا خواهد بود.

اولین مقاله درباره ExM دارای سه تصویر رنگی از هیپوکامپ موش با رزولوشن حدود ۷۰ نانومتر بود که برای گرفتن این تصویر از میکروسکوپ تجاری به مدت تقریباً یک روز کامل استفاده شده بود (شکل ۲G). خیلی از پژوهشگران درحال حاضر از ExM برای تصویربرداری میکروب‌ها، سلول‌های سرطانی، مدارهای مغز،

رشد جنین و بسیاری از نمونه‌های دیگر استفاده می‌کنند. به‌علاوه، این فناوری همیشه در حال بهتر شدن است. برای مثال روش میکروسکوپی انبساطی به‌صورتی که پروتئین‌ها مستقیماً به پلیمرهای حجیم شونده قلاب شوند و سپس پلیمر منبسط شود، گسترش زیادی یافته است. علاوه‌بر این، به‌تازگی یک روش جدید و ساده شیمیایی در حال گسترش است که میکروسکوپی انبساطی را برای RNAها ممکن می‌سازد.

میکروسکوپی انبساطی مزایای زیادی دارد. فاکتور انبساط برای جهت‌های محوری و پهلویی یکسان است و این امر بزرگنمایی در تمام جهت‌ها را ممکن می‌سازد. نمونه‌های منبسط شده، چون که حدود ۹۹ درصد آب هستند، به صورت کامل در محدوده نور مرئی شفاف هستند که این موضوع باعث می‌شود تصویربرداری سریع با میکروسکوپی صفحه نوری و روش‌های تصویربرداری سه‌بعدی سریع دیگر ممکن شود. بدین ترتیب فضای اضافی در اطراف بیومولکول‌های قلاب شده به‌وجود می‌آید و امکان واکنش‌های پیچیده بیوشیمیایی در نمونه‌های منبسط شده را ممکن می‌کند.

استفاده از حسگرهای زیستی یک جزء کلیدی دیگر در فناوری تشخیصی مدرن محسوب می‌شود. استفاده از جدیدترین پلتفرم‌های فناوری نانو و میکرو، پژوهشگران را قادر ساخته تا وقایع شیمیایی و الکتروشیمیایی که در مقیاس‌های بیولوژیکی مثل بافت‌ها، سلول‌ها و حتی مولکول‌ها صورت می‌گیرد را با دقت بالایی بررسی کنند. نانومواد برای کاربردهای فراوانی در زمینه حسگرها مفید هستند. گسترش ترکیبات تازه که امکان شناسایی آنالیت‌ها در مقیاس نانو در محیط‌های پیچیده را دارد، به‌وسیله ابزارهای جدید فناوری نانو امکان‌پذیر شده است. سیستم‌های شناسایی سنتی مولکولی مثل پادتن‌ها و آپتامرها از پایداری گرمایی و شیمیایی نسبتاً پایین رنج می‌برند، درحالی‌که رویکردهای سنتزی مثل تکنیک‌های ایمپرینتیگ مولکولی محدود به هدف‌هایی با وزن مولکولی پایین هستند. تقاضا برای جایگزین‌های پادتن غیربیولوژیک، سنتزی، نانومقیاس و جدید افزایش یافته است. برای مثال، تشخیص فاز کرونای مولکولی (CoPhMoRe) به‌وسیله پژوهشگران معرفی شده است: هتروپلیمر زمانی که روی سطح فلوئورسنس NP جذب می‌شود، نوعی پیکربندی ساختاری به خود می‌گیرد که باعث تشکیل فاز کرونا در اطراف آن می‌شود بنابراین کمپلکس می‌تواند گزینشی و به‌طور ویژه، آنالیت هدف را شناسایی کند. استفاده از سنسور NP با پاسخ اپتیکی برای پیوندهای هدف، در مواردی که رزولوشن فضایی به همراه اطلاعات مقطعی



شکل ۲. میکروسکوپی انبساطی (ExM). (A) شبکه پلی‌الکترولیت (i) در این مرحله زنجیره پلیمری (خط) و متصل کننده متقاطع (نقطه)؛ و (ii) شبکه گسترش یافته بعد از اضافه شدن H_2O. (B) پیش-ExM و (C) تصویر پسا-ExM از بخش‌های مغز موش.

لازم باشد، سودمند است. از آنجا که ویژگی فلوئورسنس نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) می‌تواند به‌عنوان گزارشگر اپتیکی عمل کند، این مواد به‌عنوان زیربنای NPها به‌کار گرفته می‌شوند (شکل ۳A). علاوه‌بر این، SWCNTها در بخش مادون‌قرمز نزدیک ناحیه مرئی، ویژگی فلوئورسنس دارند که به علت هم ترازی با منطقه شفاف بافت، آشکارسازی درون‌تنی عمق بافت‌ها را ممکن می‌سازد (شکل ۳A).

تشخیص و عیب‌شناسی درون‌تنی با استفاده از هیدروژل‌های زیست‌سازگار که نانوحسگرهای فلوئورسنس را احاطه می‌کنند، ممکن شده و سپس از مواد احاطه شده برای شناسایی غلظت آنالیت در محدوده خود استفاده می‌شود. در این طرح، نانوحسگر فلوئورسنت با استفاده از یک آشکارساز خارجی که در بالای محل ایمپلنت قرار داده شده، برانگیخته و شناسایی می‌شود و این اطلاعات می‌تواند از آنجا به یک ابزار الکترونیکی منتقل شود. شناسایی درون‌تنی اکسید نیتریک (NO) با استفاده از یک دی‌ان‌ای تک شاخه انجام می‌گیرد که SWCNTها را احاطه کرده و درون یک هیدروژل قرار دارد و به صورت زیرپوستی بر پشت موش قرار می‌گیرد. سطح بالا رفته NO که به علت تورم محلی در مکان تزریق حاصل می‌شود، باعث کم شدن انتشار سیگنال فلوئرسنت می‌شود. این سیگنال، زمانی که شکاف درمان می‌شود، به سطح قبلی خود بازمی‌گردد (شکل ۳D). با استفاده از حسگرهای SWCNT که به صورت فیلترنشده وارد بافت‌های برگ شده‌اند، شناسایی درون تنی هدف‌های مولکولی گیاهان

زنده انجام شد.

پیشرفت‌های اخیرپتانسیل فراوان نانوحسگرهای فلوئورسنس را برای کاربردهای بالینی که نیاز به نظارت پیوسته درون‌تنی دارند نشان می‌دهد. طبیعت نوری روش شناسایی می‌تواند رزولوشن فضایی بالا را در مدت زمان قابل قبولی به‌وجود آورد. این پلتفرم‌ها برای جایگزینی روش‌های سنتی بسیار امیدوارکننده هستند.

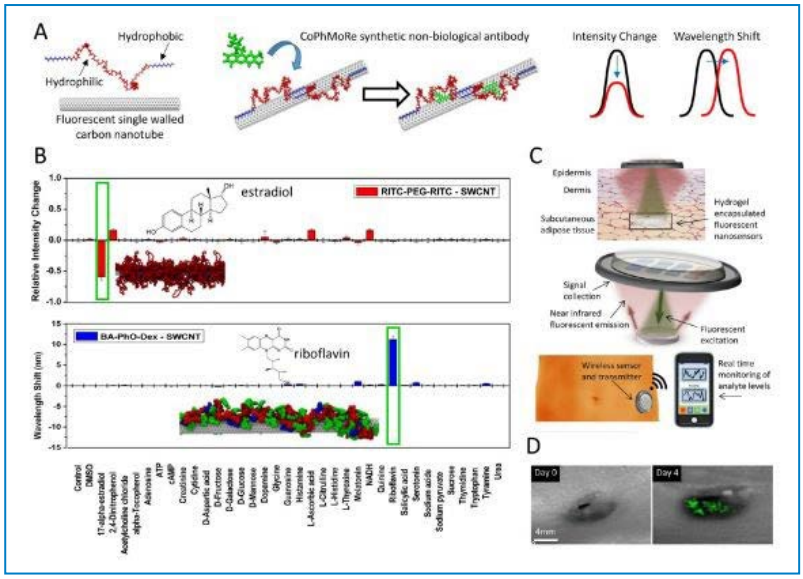
۶ کاربردهای درمانی فناوری نانو و میکرو

در ادامه به‌طور خلاصه کمک‌های فناوری نانو و میکرو به حل مشکلات بزرگ در زمینه‌های درمانی توضیح داده خواهد شد. همچنین طراحی واکسن‌های سرطان بر پایه موادی با ویژگی‌های میکرو و نانومقیاس که پاسخ‌های ایمنی قوی را در پی دارند، استفاده از حامل‌های NP برای رسانش داروی هدفمند، ترکیب فناوری نانو و میکرو در کاربردهای مهندسی بافت و طراحی سطوح مقاوم به آلودگی‌های بیولوژیکی برای ادوات جراحی و ایمپلنت‌ها تشریح خواهد شد. استفاده از سیستم‌های آزمایشگاه روی تراشه (lab-on-chip) برای تحقیق و توسعه دارو با توجه به پیشرفت‌های اخیر موردبررسی قرار خواهد گرفت.

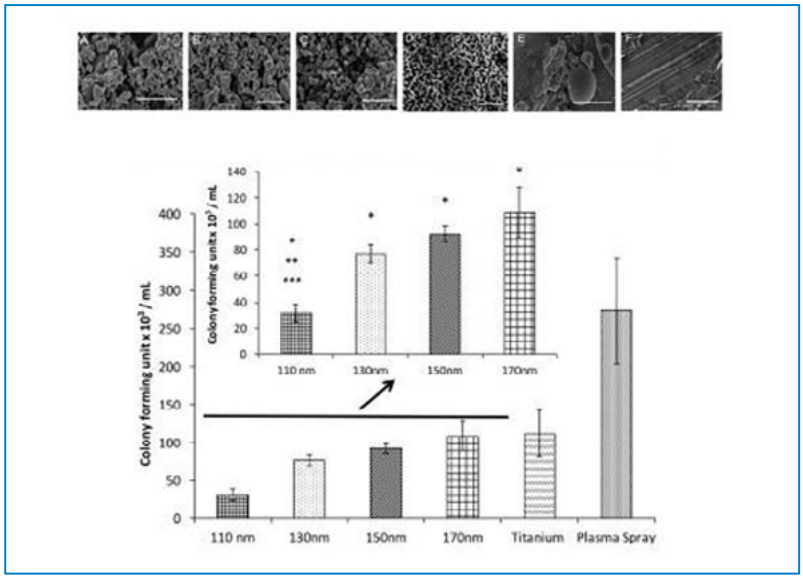
۱.۶ واکسن‌های درمان سرطان

یک چالش اساسی در ایمنی‌درمانی سرطان، القاء لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک به خصوص در مقابل سیگنال‌های بازدارنده ایمنی حاصل از تومورها است. در هر صورت مواد زیستی طراحی شده، ممکن است یک محیط فیزیکی میکروزیستی در بیماران سرطانی ایجاد و این فرآیند را آغاز کنند. بزرگی و نوع پاسخ‌های ایمنی به‌وسیله سلول‌های آنتی‌ژن تنظیم می‌شود؛ در این میان، سلول‌های دندریتیک (DCs) شاید مهم‌ترین باشند. تلاش‌های فراوانی برای به‌کارگیری و دست‌کاری DCها برای کنترل نوع و اندازه پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های سرطان صورت گرفته است. مواد بسیار متخلخل زمانی‌که پر از آنتی‌ژن هستند، برای جادادن تعداد زیادی از DCها مناسب بوده و می‌توانند DCها را به بیرون و داخل هدایت کنند. گستره ویژه‌ای از تخلخل و اندازه حفره، انتقال DCها در مقابل کموتاکسی را بیشینه می‌کند.

در مطالعات کنونی سعی شده تا با تمرکز بر ساخت موادی که می‌توانند با کمترین تخریب به محل رسانده شوند و با استفاده از واکسن‌های بر پایه بیومواد، درمان ساده‌تر شود. برای مثال، کریوژل‌ها از آلگینیت و ژلاتین ساخته شده‌اند بنابراین آن‌ها با کمترین تخریب با استفاده از سوزن و تزریق به محل موردنظر رسانده می‌شوند. این ژل‌ها ساختار میکرومتخلخل دارند و حفره‌های مرتبط، ساخت و گسترش تعداد زیادی DC را ممکن



شکل ۳. راهبرد تشخیص فاز مولکولی کرونا. (A) هتروپلیمر با بخش‌های هیدروفوب و هیدروفیلی جذب شده بر روی سطح نانولوله‌های کربنی تک سیال فلورسنت. فاز کرونا امکان شناسایی یک آنالیت هدف را فراهم می‌کند و در نتیجه باعث تغییر شدت یا تغییر طول‌موج سیگنال انتشار می‌شود. (B) بالا: رودامین ایزوتیوسیانات-فیتوکانالیزه شده کرونا پلی (اتیلین گلیکول) شناسایی گزینشی استرادیول را ممکن می‌سازد. پایین: اسید برونیک جایگزین دکستران-فونیکسی می‌شود و امکان شناسایی ریبوفاوین را ممکن می‌سازد. (D) تصویر فلوئرسنس درون‌تنی از نانوسنسورهای احاطه شده به‌وسیله هیدروژل بلافاصله بعد از کاشت (روز ۰)، جایی که سطح NO بالا حاصله از تورم منطقه‌ای سیگنال‌های فلوئرسنس را سیراب می‌کند. سیگنال ۴ روز بعد از عمل که محل تزریق عادی می‌شود و سطح NO کاهش می‌یابد.



شکل ۴. لایه‌نشانی نانوذرات سطوح آنتی‌باکتریال ایجاد می‌کند. لایه‌نشانی الکتروفورتیکالی نانو-HA با استفاده از نانوکریستال‌های HA ۱۷۰، ۱۵۰، ۱۳۰ و ۱۱۰ نانومتر در قیاس با اسپری پلاسما (E) و تیتانیوم (F). نمونه‌های A-D به‌طور معنی‌داری در مقایسه با نمونه‌های پاشش پلاسما از واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی چسبیده به سطح کمتری تشکیل شده‌اند (*p <۰٫۰۱).

می‌سازند. این داربست‌ها، بسیار کشسان و منعطف هستند، به نحوی که سبب ایجاد ویژگی‌های حافظه‌ای می‌شوند که آن‌ها را قادر می‌سازد تا تغییرشکل‌های لازم برای تزریق را انجام دهند و پس از ورود به بافت، به اندازه طبیعی خود بازگردند.

یک سیستم دیگر از روشی کاملاً متفاوت استفاده می‌کند: به‌جای ساخت بیومواد

سه‌بعدی متخلخل و سپس حل مشکل نحوه ورود آن‌ها به بدن، میکرو و NPهایی تولید شده است که به‌راحتی می‌توانند از یک سوزن عبور کند. پس از تحویل، آن‌ها یک ساختار متخلخل 3D در محل ایجاد می‌کنند. بیشتر فعالیت‌های اجراشده توسط سیستم‌های بیومواد تاکنون بر تولید سلول‌های ایمنی تمرکز داشته است، اما بعضی داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که این استراتژی، توانایی تولید پاسخ‌های پادتنی قوی را نیز دارد؛ بنابراین، زمانی‌که واکسن‌های برپایه بیومواد برای درمان سرطان گسترش یافتند، این موضوع به‌طورکلی برای دیگر بیماری‌ها مانند نقص سیستم ایمنی بدن می‌تواند راهگشا باشد. در آینده این فناوری‌ها برای تولید پاسخ‌های ایمنی در درمان بیماری‌های عفونی مزمن و همچنین اصلاح کردن پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا در بستر بیماری‌های خود ایمنی و پیوند اعضا، می‌توانند به‌کار برده شوند.

۲.۶ حامل‌های نانوذره‌ای برای رسانش داروی هدفمند

طراحی نانوحامل‌های (NCs) عامل‌دار شده برای کاربردهای دارورسانی توجه زیادی در دهه‌های گذشته به خود جلب کرده است. نانوذرات می‌توانند به صورت سیستماتیک به‌وسیله تزریق درون رگی به محل موردنظر رسانده شوند. بسیاری از راهبردهای عامل‌دار کردن، برای رساندن این ذرات به بافت‌های خاص بوده است. استفاده از NCهای عامل‌دار شده برای مقاصد درمانی متفاوت مثل درمان سرطان و اختلالات سیستم نورونی مرکزی پیشنهاد شده است. درمان‌های برپایه نانوذرات در راه گذراندن آزمایشات بالینی هستند. نانوحامل‌ها ممکن است با افزایش کارایی دارو و کاهش سمیت، نقش پررنگی در درمان بیمار داشته باشند. البته NCهای کنونی خیلی از وضعیت ایده‌ال دور هستند و فاصله بزرگی بین تعداد NCهایی که درحال حاضر در مراحل پیش‌بالینی و بالینی هستند و تعداد NCهایی که به‌وسیله FDA به‌عنوان داروهای ضدسرطان دسته‌بندی شده است وجود دارد. دوکسیل و DaunoXome اولین داروهای نانومقیاس انتراسیکلین لیپوسیوم بودند که به ترتیب در سال ۱۹۹۵ و ۱۹۹۶ به‌وسیله FDA تأیید شدند.

تنها تعداد کمی فرمولاسیون ضدسرطان برپایه لیپوزوم به‌وسیله آژانس‌های نظارت‌کننده بر ایمنی تأیید شده‌اند. برای این تعداد کم تأییدیه می‌توان توضیحات متفاوتی داد. مدیریت سیستماتیک راه ساده‌ای برای تحویل دارو نیست و مصرف درون سلولی NCها همچنان یک چالش است. علاوه‌براین، مدل‌های حیوانی که برای آزمایش نانوپزشکی مورداستفاده قرار می‌گیرند نیاز به تحلیل‌های همه جانبه دارند و برای ارزیابی مناسب از پایداری NCهای درون تنی، روش‌ها و رویکردهای جدید موردنیاز است. نهایتاً، به علت توانایی آن‌ها برای وارد شدن به بافت‌ها و سلول‌هایی که با حامل‌های میکرونی امکان‌پذیر نبوده است FDA نیاز به مطالعات سم‌شناسی برای NCها دارد و این کار زمان بیشتری را می‌گیرد. مدیریت سیستمیک NCها می‌تواند بر داروها و کارایی آن‌ها تأثیر بگذارد. به‌علاوه، زمانی که NCها به صورت سیستماتیک به‌کار گرفته می‌شوند ملزومات دیگری باید درنظر گرفته شود. به‌طور ویژه، NCها در هنگام تزریق به‌طور سیستماتیک رقیق شده و در خون جریان می‌یابند و فارماکوکینتیک و توزیع بیولوژیک آن‌ها با عوامل متعددی از قبیل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع، موادی که آن‌ها از آن ساخته شده‌اند، بار سطحی آن‌ها و خمیدگی آن‌ها تعیین می‌شود. در کل، NCها می‌توانند برای هشدار دادن به سیستم ایمنی به‌راحتی به پروتئین‌ها بچسبند. به‌علاوه، اینکه حامل‌ها چگونه به تومور نفوذ می‌کنند و با چه حالت عملی (MoA[۶]) بار مفید خود را رها می‌سازند، فاکتورهای دیگری هستند که کارایی NCها را نشان می‌دهند و همچنین این عوامل به ویژگی‌های تومور ارتباط دارند (مانند اندازه، ساختار و حالت فیزیولوژیکی). برای استفاده بهینه از NC، باید ساختار تومور به خوبی شناخته شده باشد. ناهمگونی تومور با محیط‌های سلولی مختلف باعث پیچیدگی بیشتر طراحی NCها می‌شود.

نانوحامل‌ها با قابلیت‌های هدفمندسازی فعال، برهم‌کنش‌های زیادی با دریافت‌کننده‌های سطح تومور ایجاد می‌کنند، بنابراین تخلیه سلولی و پیوندی در تومور افزایش می‌یابد و اثرات هدف‌گیری بر سلول‌ها کم می‌شود. گام دیگر استفاده از مواد چندگانه یا NPهای چندلایه برای حمل چندین عنصر سازنده در زمان‌های مختلف است. راهبردهای مختلفی برای حمل مرحله‌ای گزارش شده است. از جمله، داروهای ضدسرطان و RNA مداخله‌کننده کوچک (siRNA، برای از بین بردن نقش یک انتقال‌دهنده خروجی که در مقاومت دارویی دخیل است) با استفاده از ذرات سیلیس مزوپور مورداستفاده قرار گرفته‌اند. NPهای لایه‌به‌لایه (LbL) با روش لایه‌نشانی ترتیبی پلیمرهایی با بار الکتریکی مخالف گسترش داده شده است؛ این راهبرد حبس شدگی ترتیبی را امکان‌پذیر می‌کند و رهایی عامل‌های گوناگون را ممکن می‌سازد (به‌عنوان مثال، هسته داخلی حاوی داروی ضدسرطانی، لایه میانی حاوی siRNA و پوسته بیرونی برای تومور ویژه‌ای طراحی شده است). گونه‌های مختلفی از راهبرد LbL برای هدف‌گیری سلول‌های سرطان و حمل اسیدهای نوکلئیک و داروهای ضدسرطان با استفاده از سطوح پرشده از NPها و NCهای کروی مهندسی شده، استفاده شده است. در درمان‌های تجربی، رادیولوژیست می‌تواند داروهای سرطان NC را با استفاده از کاتتر به مکان تومور منتقل کند. استفاده از این شیوه می‌تواند زندگی بیمار مبتلا به سرطان کشنده را چند ماه افزایش دهد. در هر صورت مشخص شده است که بهبود عملکرد بالینی کاربردهای سیستماتیک داروهای پر از NCها بسیار چالش‌برانگیز است. حرکت از «اثر کوچک شدن تومور» به یک تخریب طولانی‌مدت، نیاز به تغییرات زیاد، اصلاحات و تغییر رویه دارد تا بتوان با یک بیماری پیچیده با موفقیت روبرو شد. به‌علاوه برای درمان سلول‌های تومورهای سرطانی تهاجمی‌تر که دارای سلول‌های مقاوم به دارو هستند روش‌های هوشمندانه‌تر و پیچیده‌تری نیاز است.

۳.۶ فناوری‌های نانو و میکرو برای مهندسی بافت

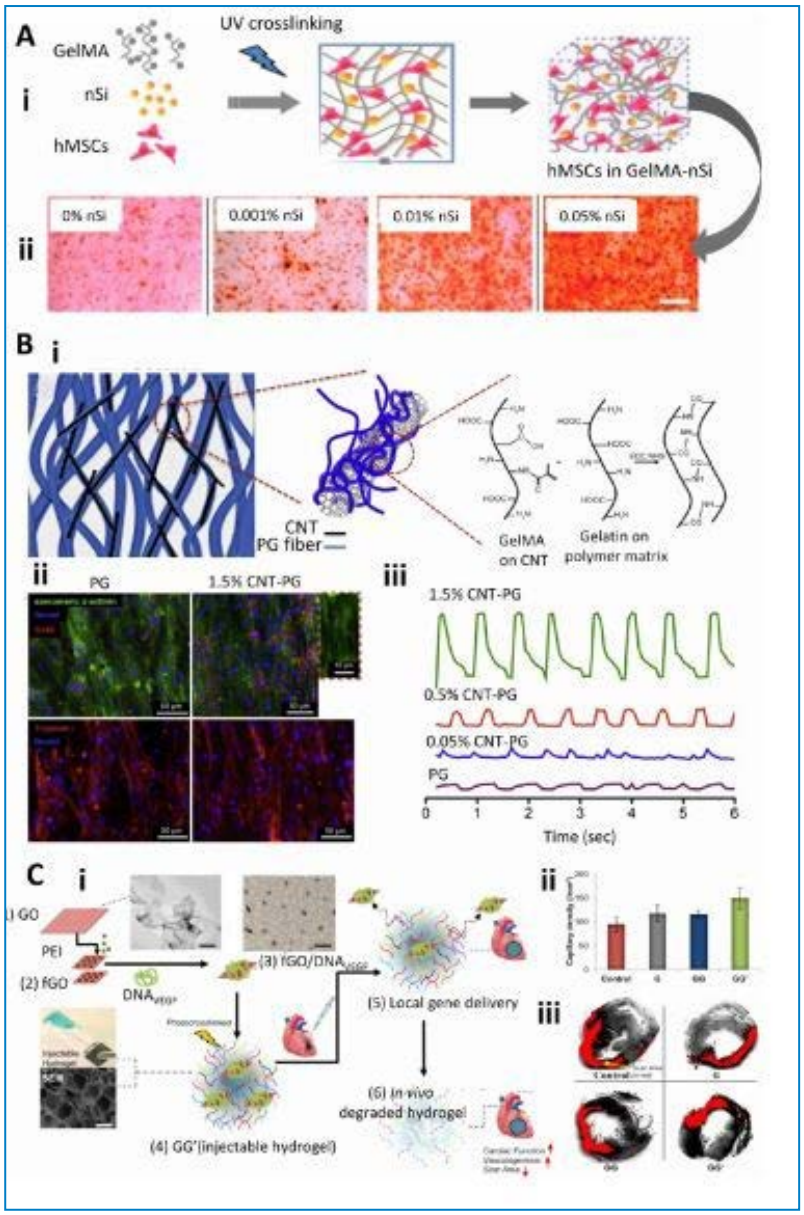
گونه‌های مختلف NP برای مهندسی بافت در سناریوهای مختلفی استفاده شده‌اند. از هدف‌های مهم این اقدامات بهبود استئوژنی، فعالیت‌های ضدمیکروبی، رسانندگی و/یا بهبود ویژگی‌های مکانیکی ساختمان یا داربست‌ها و حمل ژن‌ها و داروها برای بازسازی بافت است. استفاده از ماتریس‌های بدون سلول شده، باعث پیشرفت‌های زیادی در زمینه بیومواد فعال برای کاربردهای مهندسی بافت، داربست‌های چاپ شده سه‌بعدی و شیمی جدید شده است. در هر صورت بسیاری از این ماتریس‌ها فاقد خصوصیات نانومقیاسی هستند که در بافت‌های عادی به‌ویژه در استخوان وجود دارد. ساختارهای استخوان برای استحکام، دوام و انعطاف‌پذیری بالا دارای ویژگی‌های مختلف زیادی هستند. هیدروکسی آپاتیت (HA) به علت شباهت شیمیایی با کریستال‌های طبیعی استخوان، یک گزینه پرطرفدار برای استفاده به‌عنوان بیومواد استخوان است، اما HAهای میکرو و ماکرومقیاس فاقد ویژگی‌های مکانیکی لازم برای استفاده‌های فیزیولوژیکی و در نتیجه فاقد ویژگی‌های لازم برای مشتق شدن سلول‌های استخوانی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) هستند. تیتانیوم برای ایمپلنت‌های بزرگ استخوانی یک گزینه عالی است زیرا قدرت مکانیکی عالی و زیست‌سازگاری متوسطی دارد. در هر صورت، ایمپلنت‌های استخوانی دارای HA یا تیتانیوم نیاز به یک جراحی مجدد دارند زیرا امکان عفونت، شل شدن ایمپلنت و یکپارچگی ضعیف استخوانی وجود دارد. بسیاری از ایمپلنت‌ها با پوشش‌دهی متخلخل برای یکپارچه‌سازی سلول‌های استخوان محکم شده‌اند، اما این کارها برای مقیاس‌های میکرو و ماکرو است و این سطح‌ها هنوز متمایل به عفونی شدن هستند. چندین روش پوشش‌دهی برای زیست‌سازگار کردن و

استئوژن‌سازی تیتانیوم تحقیق شده و هم‌زمان رهاسازی آنتی‌بیوتیک‌ها برای مقابله با عفونت‌ها صورت گرفته است؛ اما این رویکردها با مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها ناکام می‌ماند. در واقع سازمان بهداشت جهانی تعداد قربانی‌های مقاومت باکتریایی را در دهه‌های آینده بیشتر از سرطان پیش‌بینی کرده است. رهیافت‌های جدیدی برای کاهش عفونت در حین رشد استخوان موردنیاز است. فناوری نانو شاید بتواند این مشکل را حل کند.

بافت‌سازی نانومقیاس نشان داده شده که باعث بهبود استخوان‌سازی و همچنین کاهش چسبندگی باکتریایی در تعدادی از مواد مختلف می‌شود. به‌علاوه، با پوشش‌دهی HA روی تیتانیوم ممکن است زیست‌سازگاری و استخوان‌سازی HA افزایش یابد درحالی‌که قدرت مکانیکی تیتانیوم بیشتر می‌شود. کارکردهای بهبودیافته سلول‌های استخوان با استفاده از نانو HAها که بسیار زیست‌فعال‌تر از میکروHAها هستند نشان داده شده است. استفاده از نانو HA در مواد ایمپلنت استخوانی مرسوم مانند تیتانیوم برای ساخت نانوکامپوزیت‌ها باعث بهبود در استخوان‌سازی و کاهش عفونت شده است. مهم‌تر آنکه این موفقیت‌ها بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها یا مواد شیمیایی‌ای که هنوز به‌وسیله FDA تأیید نشده به‌دست‌آمده است. این مواد تنها به‌تازگی به‌وسیله FDA برای استفاده‌های انسانی تأیید شده است. پوشش‌دهی تیتانیوم با نانو HA با استفاده از لایه‌نشانی الکتروفورتیک (EPD)، از سری ویژگی‌های نانومقیاسی که باعث کاهش عملکرد باکتریایی می‌شود، به‌حساب می‌آید. پوشش نانو HA همچنین استخوان‌ساز است و چگالی یاخته استخوان‌ساز را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، نانومواد می‌توانند برای کاهش عفونت باکتریایی به‌کار برده شود؛ زمانی که کارکرد سلولی استخوان‌ها بهبود می‌یابد این ویژگی‌ها برای جلوگیری از عفونت در عفونت‌های مرتبط با ابزار پزشکی حیاتی است.

NPهای طلا و نقره، نانولوله‌های کربنی، نانومواد برپایه گرافن و NPهای پلی‌پایرول برای هدف‌های مختلف به‌طور گسترده در ماتریس‌های هیدروژل سلولی استفاده شده‌اند. این هدف‌ها شامل افزایش رسانندگی، بهبود ویژگی‌های مکانیکی یا بهبود استخوان‌سازی بوده است (شکل ۵).

یکی دیگر از کاربردهای فناوری نانو در مهندسی بافت، استفاده از NPها به‌عنوان ابزاری برای حمل ژن‌ها برای بازبرنامه‌نویسی یا تعمیر بافت‌ها است. از NPهای سیلیکای مزوپور که با شاخه‌های پلی‌اتیلن ایمین (PEI) عامل‌دار شده‌اند برای انتقال سلول‌های بنیادی مغز استخوان مزانشیمی (BMMSCs) با ژن فاکتور رشد هپاتوسیت، استفاده شده است. سپس BMMSCهای منتقل‌شده در موش‌های دارای



شکل ۵. فناوری نانو در کاربردهای مهندسی بافت. (A) سیلیکات NPs که در یک هیدروژل GelMA (nSi-GelMA) تعبیه شده است، جذب استخوان را افزایش می‌دهد. (i) شماتیک سیستم؛ (ii) یک سیستم تشکیل شده از ذرات nSi؛ (iii) رنگ‌آمیزی قرمز رنگ آلزارین نشان‌دهنده درجه بالاتر تمایز در ژل‌هایی است که دارای درصد بالایی از ذرات nSi هستند. (B) cNTها ضربان هم‌زمان کشت ماهیچه قلبی در داربست‌های فیبر PG را بهبود می‌بخشند. (i) طرح شماتیک از سیستم داربست cNT؛ (ii) مقایسه هم‌ترازی ماهیچه قلب و تکثیر در فیبرهای PG اولیه و فیبرهای cNT-PG؛ تصاویر کراتومیوسیت رنگ‌آمیزی شده برای α-actinin سارکومریک (سبز)، Cx43 (قرمز) و DAPI (آبی)؛ (iii) الگوهای انقباض خودبه‌خودی کراتومیوسیت‌های کشت شده در داربست‌های PG-CNT در غلظت‌های مختلف CNT که در روز هفتم ثبت شده است. (C) ژل تزریقی با NP برای انتقال ترشح قلب. (i) فرمالیسیون و تزریق بعدی هیدروژل بیوفعال بر پایه نانو برای درمان انفارکتوس شدید در مدل موش. (۱) نانوصفحات اکسید گرافن که با PEIهای شاخه‌ای تزئین شده‌اند تا fGOهای کاتیونی تشکیل دهند؛ (۲) سطح fGO با پلاسمیدهای آنیونیک عامل‌دار می‌شود (DNAVEGF). (۳) هیبریدهای بیوفعال fGO/DNAVEGF در پیش پلیمر GelMA و UVهای عرضی غوطه‌ور می‌شوند تا بتوانند (۴) یک fGO/DNAVEGF قابل تزریق تولید کنند. (۵) هیدروژل در داخل میوکاردی به داخل قلب موش دچار انفارکتوس حاد تزریق می‌شود تا ژن‌های نانوکامپلکس fGO/DNAVEGF را تحویل دهد. (۶) تحویل این هیدروژل‌های نانوبیوفعال به رگ‌سازی ماهیچه‌های قلب کمک می‌کنند.

انفراکتوس کاشته شدند. موش‌های درمان‌شده اندازه زخم کاهش‌یافته، رگ‌زایی بیشتر، رهایش فیبروسیز بینابینی در ناحیه انفارکتوس و بهبود عمومی در کارکرد قلب از خود نشان دادند. از نانوصفحات اکسید گرافن که با PEI عامل‌دار شده است برای رساندن ژن‌های کدگذاری‌شده فاکتورهای رشد اندوتلیال به سلول‌های ماهیچه قلب استفاده شده است (شکل ۵C). هیدروژل GeLMA قابل تزریق که با NPها پرشده است توسعه داده شده و به قلب موش‌های آنفارکتوس تزریق شده است. حیواناتی که این درمان‌ها را طی کردند چگالی کاپیلار بیشتر و اندازه زخم بسیار کوچک‌تری در مقایسه با حیوانات درمان شده با ژل‌های پرشده با VEGF-DNA (بدون نانوصفحات اکسید گرافن) یا گروه درمان نشده از خود نشان دادند.

نانوذرات بارها به‌عنوان حامل‌های دارو در کاربردهای مهندسی بافت مختلف به‌کار رفته‌اند. داربست‌هایی بر پایه هیدروژل‌های مشتق شده از ژلاتین حاوی NP که پر از کارتوژنین است گسترش داده شده است. زمانی‌که در نمونه‌های موش کاشته می‌شوند، MSCهای درون‌زاد از داربست‌ها به‌کار گرفته می‌شوند و بافت باززائی شده شباهت‌هایی با غضروف هیالین از نظر بافت‌شناسی، حضور بیومارکرهای غضروفی و عملکرد مکانیکی از خود نشان می‌دهند.

۴.۶ سطوح مقاوم به رسوب‌زیستی برای ایمپلنت‌ها و ابزار جراحی

یکپارچه‌سازی فناوری میکرو و نانو، رویکردهای ساخت مواد و سطوح جدید در پزشکی را تغییر می‌دهد. معماری‌های میکرو و نانومواد می‌تواند تا حد زیادی بر رفتار سلول، از جمله چسبندگی و همبستگی سلولی، تکثیر و حتی فعالیت متابولیک تأثیر بگذارد.

توسعه و استفاده از سطوح ضدرسوب‌زیستی با ویژگی‌های ضدچسبندگی، مثالی از همکاری فناوری میکرو و نانو برای حل مشکلات پزشکی است. علاوه‌بر اجرای فعالیت‌های درمانی و تشخیصی پیچیده، بیوحسگرها، ابزار جراحی، ایمپلنت‌ها، سیستم‌های دارورسانی و امکانات مهندسی بافت باید دارای سطوحی فاقد باکتری، خون و دیگر مواد چسبنده باشند. رسوب با این مواد لوله‌ها را می‌بندد، خواندن را مشکل می‌کند، صفحه‌نمایش دوربین را تار می‌کند و به‌طور عمده عامل عفونت است، اما تلاش‌های صورت گرفته با استفاده از پوشش‌های شیمیایی و ساختاری برای فراهم کردن راه‌حل پایدار بی‌ثمر بوده است. در هر صورت، سیستم‌های زنده به نظر می‌رسد که مشکلات رسوبی را با داشتن سطوحی متفاوت مثل مژگان و مخاط حل کرده‌اند. به نظر می‌رسد تنها مخرج مشترک این است که سطوح به‌طور مداوم در حال تغییر، حرکت و تجدید حیات هستند. آرایه‌های نانو و میکروساختار با ویژگی‌های منعطف پلیمری که با هماهنگی با هیدروژل‌های پاسخ‌ده یا تحریک مستقیم ترکیب شده‌اند برای تغییر الگوها، موج‌ها و نوساناتی که توانایی جلوگیری از ذرات دلخواه را دارند توسعه داده شده‌اند. اخیراً سطوح مایع پیوسته و بدون نقص به‌عنوان یک راه امیدوارکننده برای جلوگیری از بیورسوبی شدن در مقیاس‌های مختلف از پروتئین‌ها تا سلول‌ها و بیوفیلم‌ها معرفی شده است.

این راهبردها برای استفاده از سطوح مایع و دینامیک‌های میکرومقیاس خودران، باعث بهبود کارایی و عمر بیومواد و مقاومت به رسوب بالا شده است. شبکه‌های میکروعروقی در ترکیب با موادی که از طریق مایعات تزریق می‌شوند، موجب ایجاد یک جریان خودجوش مایع بر روی سطوح می‌شوند و به‌طور فعال هر باکتری ساکن شده بر روی سطح را برمی‌دارد. مواد نانوساختار کشسان که با مایع ترکیب شده‌اند، نوع جدیدی از سطح انطباقی را می‌سازند که می‌توانند بین سطح مایع صاف و توپوگرافی‌های نانومقیاس که با مایع پوشش داده شده‌اند قرار گیرند و به سیستم اجازه دهند تا به صورت سطوح ساختاری در حالت‌های کشیده شده رفتار کنند و به‌راحتی رسوب را آزاد کنند. فهم مکانیزم‌ها و قوانین دخیل در مقیاس نانو در این سطوح و فهم عمیق‌تر از برهم‌کنش‌های آن‌ها با ارگانیزم‌های بیولوژیکی و مواد دیگر در حال شکل‌گیری است. این شناخت جدید باعث به‌وجود آمدن امید بی‌سابقه‌ای برای حذف اختلال‌های رسوبی و عفونت‌ها می‌شود.

۵.۶ فناوری نانو و میکرو برای گسترش داروها

توسعه ترکیبات دارویی جدید یک روند پیچیده و پرهزینه است. پس هر فناوری که هزینه و زمان را کاهش دهد برای سرمایه‌گذاران بسیار جذاب است. در این قسمت سیستم‌های «اعضا روی تراشه» (organ-on-chip) پلتفرم‌های غربالگری/تست امیدوارکننده‌ای برای توسعه داروهایی که نهایتاً نیاز به مطالعات پیش‌بالینی روی حیوانات را کم می‌کنند، محسوب می‌شوند. داده‌های قابل ترجمه داروشناختی با استفاده از سلول‌های انسان روی پلتفرم‌های اعضای روی تراشه باید مرتبط‌تر از داده‌های به‌دست‌آمده از مدل‌های حیوانی باشد و ممکن است منجر به مطالعات پیش‌بالینی بهتری شود. پلتفرم‌های اعضا روی تراشه می‌توانند برای مطالعه رفتارهای بنیادی فیزیولوژی، پاتولوژی خاص، تأثیرات آلودگی‌ها و بیماری‌زاها یا تأثیرات نانوداروها مورداستفاده قرار بگیرند. سیستم‌های میکروفلوییدیک یک ابزار قدرتمند برای شتاب بخشیدن به گسترش انتقال بالینی نانوداروها به‌حساب می‌آیند. کارکرد پلتفرم‌های میکروفلوییدیک در پژوهش‌های بیودارویی نیاز به درجه بالایی از اتوماسیون و نظارت آنلاین دارد که این مسئله نیاز به بیوحسگرهای دقیق آنلاین را ایجاب می‌کند. در این بخش فناوری نانو با فعال کردن نظارت زنده بر فرآیندهای بیولوژیکی در حال وقوع در بدن، نقش مهمی بازی می‌کند. یک مثال اخیر گسترش سیستم بیوحسگری بر پایه حسگرهای نانوپتال پلاتینیوم است که قادر به تخمین یون‌های پتاسیم به صورت زنده هستند و می‌توانند میزان مرگ سلول در میکروراکتورها را مشخص کنند. کاربرد دیگر جفت کردن سیستم شناسایی برپایه NP و فلوئورسنس القا شده لیزری درون ابزار میکروفلوییدیک ایمنی‌سنجی برای تعیین بیومارکرهای سرطان است.

یکپارچه‌سازی سیستم عصبی در سیستم «اعضای روی تراشه» چالش دیگری در این زمینه است. اهمیت حیاتی رگ‌زایی در عملکرد بیشتر بافت‌ها مدت‌ها است که شناخته شده است، اما هنوز توسعه شبکه پرفشار میکرورگی درون بافت‌های روی تراشه، بسیار چالش‌برانگیز است. بیشتر اعضای روی سیستم‌های چندعضو روی تراشه با کانال‌های میکروفلوییدیک به یکدیگر متصل هستند. گسترش رگ‌زایی برای متصل کردن این اعضا، تفکری است که به‌نظر می‌رسد در آستانه عملی شدن قرار دارد. برای این کار راهبردهای مختلفی بررسی شده است. ساخت شبکه‌های محاط شده در هیدروژل که بعدها می‌توانند با سلول‌های عروقی هم ردیف شوند و توسعه میکرورگ‌هایی که به‌وسیله سلول‌های کاشته شده در کناره‌های میکروژل ساخته شده‌اند یا به‌صورت یکنواخت درون هیدروژل رشد کرده‌اند از جمله اقدامات انجام شده است. رهیافت رگ‌زایی برای گسترش شبکه‌های پرفشار عروق-مانند درون هیدروژل‌ها در سیستم‌های میکروفلوییدیک کارآمد بوده است. میکرو رگ‌زایی می‌تواند از سلول‌های لایه درون رگی (Endothelium) با استفاده از کشت اکسنیک یا کشت هم‌زمان، توسعه پیدا کند. استفاده از ماتریکس خارج سلولی مبتنی بر فیبرین و کشت هم‌زمان سلول‌های اندوتلیال با فیبروبلاست‌های عادی ریه که در اتاق‌های جدا شده کاشته شده است، بهترین نتایج را نشان داده‌اند (شکل ۶A). کارهای جدید این ایده را با استفاده از کاشت هم‌زمان فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال به مقیاس‌های میلی‌متری تعمیم داده است و حاصل آن ساخت میکرورگ‌های پرفشار شده است که برای کاربردهای اعضای روی تراشه مفیدند (شکل ۶B). نتایج جدید فرصت را برای تولید نسل جدیدی از مدل‌های بافتی برای غربال دارو فراهم می‌کند. به‌علاوه ارتباط بین سلول‌های عروقی و سلول‌های ویژه بافت‌های دیگر، کمک می‌کند تا میکرومحیط واقعی‌تری برای مدل بافت فراهم شود.

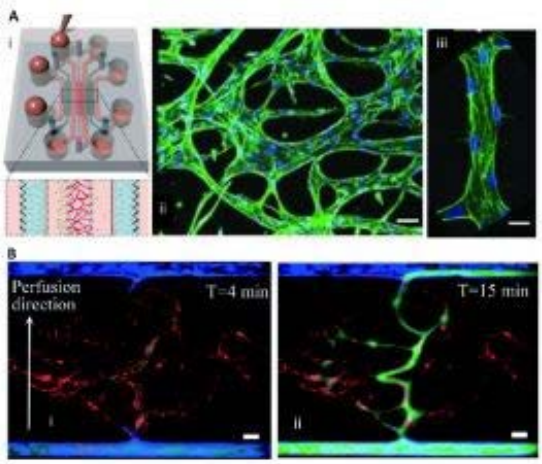
موضوع مهم دیگر انتقال داروها در اندتلیال است. در خیلی از بافت‌ها، به‌ویژه مغز، اندوتلیال یک مانع اساسی برای دارورسانی محسوب می‌شود و تاکنون روش‌های مختلف دارورسانی برای بهبود انتقال خون در مغز پیشنهاد شده است. پیشرفت‌های مهمی در توسعه شبکه‌های عروقی در محفظه‌های میکروفلوییدیک انجام گرفته است (شکل B۶). مدلی با دو محفظه میکروفلوییدیک با یک شبکه رگی که به صورت درون‌تنی توسعه پیدا کرده توصیف شده است که می‌تواند به‌صورت پیوسته از یک محفظه به محفظه دیگر ارتباط پرفشار برقرار کند. انتقال سلول‌های ایمنی یا سلول‌های تومور می‌تواند به‌وسیله این سیستم مدل‌سازی شود.

۷ ملاحظات و چالش‌های فناوری نانو و میکرو

پژوهش‌های انتقالی (زمانی که ترکیباتی با اهداف دارویی یا فرمالیسیون جدید برای امتحان روی انسان‌ها ساخته می‌شود) با گستره وسیعی از پیچیدگی‌های علمی، مالی، تنظیمی و ملاحظات اخلاقی روبرو هستند. شاید مهم‌ترین مسئله حضور انسان و امنیت او است.

انتقال به آزمایش‌های بالینی اولیه (فاز ۱) و در ادامه مرحله‌های بعدی (فاز ۲ و ۳) باعث هزینه و ریسک بالایی برای سرمایه‌گذاران می‌شود. مطالعات جدید نشان می‌دهد شانس داروهایی که فاز ۱ را طی می‌کنند برای طی مراحل بعدی و وارد شدن به بازار در آمریکا کمتر از ۱۲ درصد است. این ریسک بالا و هزینه‌های سرسام‌آور برای توسعه داروها (تقریباً ۲/۶ میلیارد دلار) فرصتی منحصربه‌فرد برای داروهای بر پایه فناوری نانو به‌وجود آورده است تا بتوانند تأثیری اساسی بر بهبود درمان‌های کنونی گذاشته و همچنین کلاس جدیدی از داروهای هدف‌دار را تولید کنند. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود چنین رشدی به‌وضوح قابل‌مشاهده است.

مراحل اولیه رشد درون‌تنی پژوهش‌های بر پایه نانو بسیار خوب بوده است، اما اطمینان از امنیت و کارایی این محصولات نیاز به انتقال به آزمایش‌های بالینی به‌عنوان گام بعدی دارد. موانع مهمی که در پژوهش‌های انتقالی رخ می‌دهد عموماً در نانوپزشکی هم صادق است. در ادامه، نظراتی مختصر درباره چندین مسئله تکنیکی و چند مسئله غیرتکنیکی در ارتباط با فناوری نانو خواهد آمد: بودجه، جنبه‌های تولید و مسائل تنظیمی.



شکل ۶. سیستم‌های میکروفلوییدیک برای توسعه میکروارگانیسم‌ها. (A) گسترش میکروارگانیسم‌ها روی تراشه. (i) سیستم میکروفلوییدیک دارای سه منطقه ژلی است، دوتا برای فیبروبلاست‌ها (سبز) و یکی برای سلول‌های اندوترلیال (قرمز). ناحیه ژل مرکزی یک میلی‌متر ضخامت دارد. (ii) تصویر از شبکه میکرورگ (سبز) که از یک کانال به ناحیه قرمز ژل قابل‌عبور است. (B) تست عبور و فشار رگ‌ها که بین دو محفظه ساخته شده‌اند.

۱.۷ بودجه

منابع زیادی برای بودجه‌دهی و حمایت از پژوهش‌ها و کشفیات نوپای مرتبط با فناوری نانو وجود دارد. در هر صورت انتقال از پژوهش‌های پیش‌بالینی به بالینی نیاز به سرمایه‌گذاری‌های بزرگ دارد که معمولاً به‌وسیله دولتمردان سنتی و سازمان‌های غیرانتفاعی حمایت نمی‌شوند.

جدول ۱. بازار جهانی درمان نانو (میلیارد دلار آمریکا)

حوزه درمان	۲۰۱۲	۲۰۱۳	۲۰۱۴	۲۰۱۹	درصد رشد مرکب سالانه از ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹
درمان سرطان	۵۹٫۱	۶۵٫۸	۷۵٫۴	۱۴۰٫۱	۱۳٫۲
سیستم اعصاب مرکزی	۳۶٫۷	۴۳٫۹	۵۰٫۳	۱۰۳٫۰	۱۵٫۴
ضدعفونت‌ها	۲۵٫۶	۲۹٫۳	۳۳٫۵	۳۸٫۰	۱۵٫۲
ضدالتهاب‌ها	۲۰٫۸	۲۴٫۷	۲۸٫۳	۵۷٫۷	۱۵٫۳
عروق	۱۲٫۰	۱۳٫۷	۱۵٫۷	۲۸٫۸	۱۲٫۹
سایر	۵٫۵	۵٫۵	۶٫۲	۱۴٫۵	۱۸٫۵
مجموع نانوداروها	۱۵۹٫۷	۱۸۲٫۹	۲۰۹٫۴	۴۱۲٫۱	۱۴٫۵
مجموع تشخیص‌های نانویی	۲۵٫۳	۳۱٫۳	۳۸٫۹	۱۱۵٫۹	۲۴٫۴
مجموع بازار نانو	۱۸۵٫۰	۲۱۴٫۲	۲۴۸٫۳	۵۲۸٫۰	۱۶٫۳

این شرایط یک فاصله بزرگ بین مرحله اولیه کشف و مراحل بعدی آزمایش‌های بالینی به‌وجود می‌آورد (معمولاً به این مرحله دره مرگ می‌گویند). خیلی از منابع بودجه فدرال متوجه این مشکل شده‌اند و بخشی از بودجه غیرسازمانی خود را معطوف به این بخش کرده‌اند.

۲.۷ چالش‌های تولید

شماری از پلتفرم‌های امیدوارکننده بر پایه نانو می‌توانند نقش مهمی در گسترش مولکول‌های کوچک و بیولوژی بازی کنند. این پلتفرم‌ها معمولاً به‌صورت آکادمیک گسترش داده می‌شوند و تولیدکنندگان توانایی تولید به مقدار لازم برای مطالعات درون‌تنی حیوانات را دارند. در هر صورت، حرکت به سمت آزمایش‌های بالینی نیاز مبرم به سرمایه‌گذاری‌های اولیه زیادی دارد. به‌علاوه حرکت به سمت تولید انبوه و شرکت در بازار رقابتی، یک چالش بزرگ است که باید حل شود.

تولید در مقیاس انبوه از آزمایشگاه تا آزمایش‌های بالینی یک فرآیند پیچیده است که نیاز به بهینه‌سازی در پارامترهای زیادی در آن احساس می‌شود. در بعضی مواقع تغییرات اساسی در عملکرد واحدها باید صورت گیرد. برای مثال، برای تولید یک دارو در مقیاس بزرگ‌تر، شاید نیاز به تغییرات در راهبردهای مخلوط کردن احساس شود. مثلاً به جای مخلوط کردن در مخزن ممکن است به مخلوط‌های ثابت در یک خط تولید نیاز باشد. این گوناگونی در نانوداروها و فرمالیسیون که در هنگام تولیدات بزرگ مقیاس حاصل می‌شود می‌تواند فرمالیسیون اصلی را تغییر دهد و کارایی دارو را دچار تغییر کند.

در هنگام تولید یک دارو در مقیاس‌های کوچک باید گام‌های مهمی برداشته شود تا در حین تولید بزرگ مقیاس آن دارو با مشکل روبرو نشویم. این گام‌ها شامل نظارت بر روند تولید کلی نانوداروها، جمع و آنالیز داده‌های مرتبط، معرفی پارامترهای کلیدی در حین توسعه فرآیندها، حفظ ثبات در اجزای نانوداروها و استفاده از ابزار قابل استفاده در مقیاس‌های بزرگ می‌شود.

۳.۷ مسائل مربوط به مقررات

امکان اینکه محصولات بر پایه نانو به صورت اساسی با نحوه توسعه داروهای دیگر متفاوت باشند سال‌ها است موردبحث است. مقررات کنونی آن‌چنان است که قوانین کنونی را برای آزمایش امنیت داروهای بر پایه نانو کافی می‌دانند؛ اما به علت وجود نگرانی‌های عمومی بعضی مقررات در آمریکا و اروپا در حال اضافه شدن به قوانین کنونی است.

نبود یک قانون مشخص و روندهای مرتبط باعث شده تا تلاش‌های زیادی در زمینه امنیت و ریسک صورت گیرد که این مسئله باعث می‌شود

تا هزینه‌ها افزایش پیدا کند و ثبات تولید مختل شود. باید توجه داشت که چندین پژوهشگر و استارت‌آپ تاییدیه‌های قانونی سریع (کمتر از ۶ ماه) برای ابزارهای پزشکی نانوساختار خود دریافت کرده‌اند (معمولاً در حیطه ارتوپدی) و این تاییدیه‌ها زمانی داده شد که آن‌ها از سطوح نانومقیاس استفاده کردند و مواد شیمیایی جدید برای بهبود رشد بافت، جلوگیری از عفونت و کاهش تورم مورداستفاده قرار نگرفت. چنین رهیافت‌هایی برای تجاری‌سازی سریع ابزارهای پزشکی مورداستفاده قرار گرفته است.

با وجود چنین مشکلاتی، سرعت توسعه نانوداروها در همه حیطه‌های درمانی بسیار خوب است. این پیشرفت به خصوص در قسمت سرطان به چشم می‌خورد که تعداد آزمایش‌های بالینی در دهه گذشته ۱۰ برابر شده است. به‌علاوه، بسیاری از پلتفرم‌های بر پایه نانو برای بازفرمولاسیون و ارائه هویت مولکولی جدید، در حال بهبود داروهای کنونی هستند.

۸ نتیجه‌گیری و پیش‌بینی

فناوری‌های نانو و میکرو درحال حاضر نحوه پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها را تغییر داده‌اند. در هر صورت قابلیت فناوری نانو و میکرو برای یک گام بزرگ در پزشکی، بیشتر از گزینه‌های دیگراست. فناوری میکروفلوییدیک به نقطه پختگی رسیده و برای کاربردهای پزشکی جدید یک پلتفرم قابل اتکا به‌شمار می‌آید. خیلی از فناوری‌های میکرو وارد بازار شده‌اند، مرحله تشخیص را تسهیل کرده‌اند و امکان نظارت مستمر بر مواردی مثل متابولیسم و نشانه‌های حیاتی را امکان‌پذیر ساخته‌اند. آزمایش‌های حاملگی و تعیین والدین به‌راحتی در دسترس قرار گرفته‌اند. متقابلاً نیاز به گسترش کاربردهای POC برای تشخیص‌های مقرون‌به‌صرفه بیماری‌های عفونی (ابولا، آنفلوانزا و مالاریا) به‌ویژه برای کشورهای توسعه‌نیافته احساس می‌شود. فناوری‌های سنتی برای حل مسائل بهداشت جهانی کافی نیستند بنابراین نیاز به فناوری‌های POC مقرون به‌صرفه و قابل‌حمل، یک فاکتور مهم دیگر برای کاربرد فناوری‌های میکرو و نانو است. یکپارچه‌سازی ایده‌های ساده اما خلاقانه می‌تواند امکان تولید ابزارهای POC را فراهم کند. میکرو و نانوابزارها هم اکنون قابل استفاده هستند؛ نانوسنسورها، پادتن‌ها، NPها، نقاط کوانتومی و غیره. نگرانی عمده قیمت نسبتاً زیاد پادتن‌های کامل است که گران‌ترین ماده در POCها هستند. استفاده از قطعات پادتن به‌عنوان روشی برای کاهش قیمت POCها درنظر گرفته می‌شود. در دسترس‌پذیر بودن سنسورهای سریع و بیوسنسورها به توسعه ابزارهای تشخیصی کارا و ابزارهای نظارتی کمک کرده است.

بسیاری از فناوری‌های میکرو در سال‌های آینده در آزمایشگاه‌ها توسعه پیدا خواهند کرد. میکروالکتروپوراسیون‌ها و کاربردهای اعضای روی تراشه با سرعت زیادی در حال پذیرفته شدن در آزمایشگاه‌ها در سراسر جهان هستند. انتظار می‌رود که شرکت‌های فعال در زمینه زیست‌فناوری و شرکت‌های داروسازی و بیولوژی، مشتری اصلی ابزارهای آزمایشگاه روی تراشه باشند. پلتفرم‌های اعضای روی تراشه در آینده برای فازهای اولیه تولید دارو به وسیله آزمایشگاه‌ها و داروسازی‌های بزرگ به‌کار گرفته خواهند شد. در حال حاضر، جنبه‌های دیگری از این تکنیک درحال بررسی است.

فناوری نانو در زمینه تشخیص و درمان در حال گذار از ایده به عمل است. نیاز به رساندن دارو با دقت بالا به اهداف خاص باعث شده است تا

ابزار رسانش کوچک‌تر و پایدارتری موردنیاز باشد. از آنجا که مقیاس‌ها به‌طور پیوسته کوچک می‌شوند، نسبت سطح به حجم افزایش می‌یابد. کاربردهای درمانی بر پایه نانوذرات گزینش‌پذیری بالاتر و کارایی بیشتری نسبت به درمان‌های رایج دارند. این پیشرفت‌ها برای بیماران به معنای کارایی بیشتر با اثرات جانبی کمتر است. به‌عنوان مثال، NPها برای تحویل بسیاری از داروها و نوکلئد اسیدها بسیار مناسب هستند چرا که نفوذ بیشتر به بافت امکان‌پذیر است.

در هر صورت پیش از اینکه نانومحصولات به‌صورت گسترده استفاده شوند، بسیاری از مسائل مرتبط با آن باید حل شود. قبل از اینکه این داروها به بیماران برسد، نگرانی‌های امنیتی و مقررات سفت و سخت موجود باید موردبررسی قرار بگیرد. همچنین بودجه لازم برای انتقال از بخش پژوهش به آزمایش‌های بالینی باید موردبررسی قرار بگیرد.

بدون شک داروهای سرطان پیش قراولان داروهای فناوری نانو در بخش پزشکی هستند، هرچند مشخص شده که NPها کاربردهای دیگری مثل حمل دارو و ژن به بافت‌های قلب را دارا هستند. طراحی سطوح آنتی‌باکتریال با استفاده از NPها راهی جدید برای مبارزه با عفونت‌ها بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت‌های دارویی وابسته به آن باز کرده است. انتظار می‌رود تا نانو تولید با استفاده از نوکلئیک اسیدها یا برش و چسبانیدن کدهای ژنتیکی کاربردهای بی‌سابقه‌ای در تشخیص و درمان فناوری نانو داشته باشد. راهبردهای نانومقیاس از انحنای غشاءها برای مبارزه با سلول‌های باکتریایی مقاوم استفاده می‌کنند.

توانایی ما در تقلید از خلقت برای مبارزه با بیماری‌ها، راهبردهای بیشتری در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهد. خلقت الهام‌بخش ما برای طراحی و ساخت موادی با ساختار میکرو و نانو بوده است که ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی جدید را به سطوح و ابزارها انتقال دهیم. طبیعت می‌تواند به ما آموزش دهد که چطور به چسبندگی سطحی در زیرآب، چگونگی جابه‌جایی سیالات در کانال‌های پیچیده و افزایش زمان گردش خون دست پیدا کنیم.

تقلید زیستی شامل کپی‌برداری از خلقت در تمام جزئیات می‌شود؛ هرچند همه مشکلات را نمی‌توان فقط با تقلید از طبیعت حل کرد، اما الهام از طبیعت می‌تواند برای حل مشکلات عدیده مفید باشد. یک ایده عمومی در طبیعت می‌تواند بومی شود و حتی برای موردی خاص بهبود پیدا کند. در نظر بگیرید هر جنبنده‌ای در اطراف ما در طول تکامل بر مشکلات زیادی فائق آمده است و همین امر دنیایی از ایده‌های جدید در مقابل ما قرار می‌دهد. با نگاه به طبیعت ما باید به خوبی مسئله را درک کنیم و بتوانیم از آن استفاده کنیم؛ این کار نیاز به یک تیم چندمنظوره دارد.

یکپارچه‌سازی میکرو و فناوری نانو می‌تواند انقلابی در تشخیص و درمان بیماری‌های عفونی و مزمن ایجاد کند و برای ما پلتفرم‌های جدیدی برای مطالعه بافت‌ها، سلول‌ها و مولکول‌ها فراهم می‌کند.

پی‌نوشت‌ها:

۱. سلول‌هایی که از تومور اولیه جدا شده‌اند و وارد عروق یا لنف شده و حمل می‌شوند. circulating tumor cells

2. expansion microscopy
3. micropost CTC-Chip
4. Point-of-Care
5. Google Glass
6. mode of action

منبع:

1. Mario M. Alvarez, Joanna Aizenberg, Mostafa Analoui et all., Emerging Trends in Micro- and Nanoscale Technologies in Medicine: From Basic Discoveries to Translation, ACS Nano 2017, 11, 5195−5214.