

# استفاده از نانولوله‌های کربنی برای رهایش مواد دارویی درون سلول

نویسنده(گان): Lara Lacerdaa, Simona Raffab, Maurizio Pratoc, Alberto

Biancod, Kostas Kostarelosa

مترجم: علی عباسی

## چکیده

استفاده از نانوساختارهای مبتنی بر کربن (همانند نانولوله‌های کربنی)، در زیست‌پزشکی هر روز علاقه بیشتری را به خود جلب می‌کند. یکی از مزایای کلیدی نانولوله‌های کربنی توانایی آنها در عبور از غشاهای پلاسماست؛ این توانایی امکان استفاده از آنها را در رهایش مولکول‌های فعال دارویی به روشی شبیه پپتیدهای نفوذکننده در سلول فراهم می‌آورد، همچنین امید می‌رود استفاده از ویژگی‌های منحصر به فرد الکتریکی، نوری، حرارتی، و طیف‌سنجی نانولوله‌های کربنی در یک بستر زیستی، منجر به ایجاد پیشرفت‌هایی در تشخیص، بازرسی و درمان بیماری‌ها گردد. در این مقاله مروری کلی بر اصول بنیادین حاکم بر سازوکار نفوذ نانولوله‌های کربنی در غشای پلاسمایی داشته و تصویری کلی از روش‌های مختلف درمانی مبتنی بر این نانوساختارهای جالب - که در حال تحقیق است - ارائه می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** نانولوله کربنی، دارورسانی، واکسن، ژن، سرطان، ایدز

## ۱. مقدمه

در چند سال اخیر گروه‌های تحقیقاتی مختلفی نشان داده‌اند که نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره و چنددیواره (شکل ۱) می‌توانند وارد انواع مختلفی از سلول‌ها شده، مولکول‌های کوچک و ماکرومولکول‌های درمانی و تشخیصی را درون آن‌ها سازند. با این حال سازوکار دقیق اتصال به سلول، وارد شدن درون آن، و نحوه حرکت درون سلول کاملاً شناخته شده نیست. این تحقیقات اولیه

برهمکنشی میان این ساختارها و سلول ایجاد کرد؛ این کار از طریق عامل دار کردن سطحی کووالانسی یا غیر کووالانسی این ساختارها در جهت تولید نانولوله‌های کربنی محلول در آب صورت می‌پذیرد. راهکارهای عامل دار کردن مختلفی به وسیله گروه‌های تحقیقاتی متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است، اما به دلیل ناتوانی در ارتباط دادن شرایط تجربی مختلف، امکان مقایسه مستقیم این راهکارها امکان‌پذیر نیست.

عموماً عامل دار کردن کووالانسی نانولوله‌های کربنی را می‌توان با دو راهکار انجام داد:

- ۱) استری کردن یا آمیدی کردن نانولوله‌های اکسیدشده؛
  - ۲) اتصال کووالانسی گروه‌های عاملی به دیواره نانولوله.
- در راهکار اول، فرایند اکسیداسیون در محیط اسیدی قوی صورت می‌گیرد؛ این امر باعث باز شدن انتهای نانولوله‌ها و ایجاد گروه‌های کربوکسیلی می‌شود که به نوبه خود امکان اتصال گروه‌های دیگر را فراهم می‌آورد. به علاوه، گروه‌های کربوکسیلی در محل‌هایی از دیواره نانولوله ایجاد می‌شوند که در آن نواحی نقص وجود دارد. از سوی دیگر، امکان عامل دار کردن مستقیم دیواره نانولوله‌ها با گروه‌های آلی با استفاده از اجزای فعالی همچون نیتروژن‌ها، کربن‌ها، و

زیستی روی نانولوله‌های کربنی موجب ایجاد علاقه به توسعه زمینه زیست‌فناوری نانولوله‌های کربنی شده است و شناسایی فاکتورهای اساسی تعیین کننده در ورود نانولوله‌های کربنی به درون سلول، به تشخیص مزایای این نانو ساختارها نسبت به نانوذرات کروی، یا شناسایی آسیب‌های احتمالی بر سلول‌ها کمک می‌کند (جدول ۱).

## ۲. آیا نانولوله‌های کربنی می‌توانند به عنوان یک نانسوزن برای عبور از غشای پلاسمایی عمل کنند؟

تعیین سازوکار دقیق ورود نانولوله‌های کربنی به درون سلول در توسعه ممتد آنها به عنوان اجزای ابزارهای زیست‌پزشکی و درمانی که باید وارد بدن بیمار شوند، از اهمیت بسزایی برخوردار است. مهم‌ترین عاملی که در چنین مطالعاتی وجود دارد، نوع نانولوله کربنی مورد استفاده است که با عوامل زیر تعیین می‌شود:

- فرایند مورد استفاده برای تهیه و تولید نانولوله‌های کربنی؛
  - ویژگی‌های ساختاری نانولوله‌های کربنی؛
  - ویژگی‌های سطحی نانولوله‌های کربنی و خصوصیات گروه‌های عاملی موجود در سطح این نانولوله‌ها.
- باید با استفاده از نانولوله‌های کربنی زیست‌سازگار،

## جدول ۱. نظرات موافق و مخالف در مورد استفاده از نانولوله‌های کربنی در کاربردهای زیست‌پزشکی

مخالف	موافق
زیست تخریب‌ناپذیری	ویژگی‌های منحصربه‌فرد مکانیکی
مساحت سطحی بالا برای از بین بردن پروتئین‌ها	نسبت وجهی بسیار بزرگ که امکان استفاده از آنها به عنوان بستری برای ابزارهای چند کاربردی را فراهم می‌آورد.
غیر محلول در بسیاری از حلال‌ها؛ برای ایجاد انحلال‌پذیری در آب، نیاز به عامل دار کردن سطحی کووالانسی با گروه‌های شیمیایی مختلف دارد.	قابلیت عبور آسان از موانع زیستی؛ سیستم‌های رهایش جدید
خوشه‌ای شدن؛ ساختارهای بزرگ با رفتارهای زیستی در حد پایین‌تر از میزان بهینه	ویژگی‌های منحصربه‌فرد الکتریکی و نیمه‌رسانایی؛ تشکیل قطعات پیشرفته برای ابزارهای درون بدن
تجمع در بافت‌های سالم؛ عوامل ناشناخته‌ای که نیاز به مطالعات سم‌شناسی دارد.	ساختارهای توخالی، الیافی سبک با ویژگی‌های دینامیک جریان مختلف؛ مفید در سینتیک انتقال درون بدن
تنوع بالای نانولوله‌های کربنی؛ این امر استانداردسازی و ارزیابی‌های سم‌شناسی را با مشکل مواجه می‌کند.	تولید انبوه با هزینه پایین؛ جذاب برای توسعه داروها



شکل ۱. الف) شمایی از نانولوله کربنی تک دیواره (چپ) و چنددیواره (راست)؛  
ب) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از  $\text{CNT-NH}_3^+$ .

ایجاد گردیده است. ما به صورت تجربی مشاهده نموده ایم که نانولوله های کربنی می توانند با غشاهای پلازما برهمکنش نموده، به درون سیتوپلاسم نفوذ کنند؛ در این مطالعات اولیه نانولوله های کربنی، توانستند DNA پلاسمید را درون سلول ها جابه جا کنند.

جالب است که ساختارهای نانولوله ای مدل برای ایجاد برهمکنش با دولایه های چربی از طریق یک فرایند انتشار و عبور مستقیم از غشاهای زیستی پیشنهاد شده اند (شکل ۳) نشان دهنده آن است. نفوذ خودبه خودی در غشا با کنار زدن مولکول های چربی یک فرایند مستقل از انرژی بوده و به گیرنده، روکش، یا برهمکنش های شاخه های لیپیدی وابسته نیست؛ بنابراین می تواند در تمام انواع سلول ها اتفاق بیفتد (برعکس اندوسیتوز). لوپز و همکارانش انتشار خودبه خودی نانولوله های عامل دار شده با شاخه های آب دوست در غشاهای دولایه ای چربی را با استفاده از



شکل ۲. چند نوع مختلف از نانولوله های کربنی عامل دار که می توانند به صورت منفرد و مناسب در محیط های زیستی پخش شوند.

رادیکال ها وجود دارد. تاکنون آلکیل آزیدها، نمک های دی پیریدیل ایمیدازولیوم، و رادیکال های پرفلوئورو آلکیل به عنوان واکنشگرهای مؤثر مورد استفاده قرار گرفته اند. انحلال پذیری بالای نانولوله های کربنی حاصل در آب را می توان با جدا شدن آنها از یکدیگر (که در اثر نیروهای دافعه الکتروستاتیکی سطوح نانولوله ها اتفاق می افتد) و توانایی آنها در جای دهی مولکول های آب توضیح داد.

راهکارهای دیگر برای ایجاد گروه های عامل در دیواره نانولوله ها، شامل استفاده از فرایندهای شیمیایی مختلفی همچون حلقه زایی و ۳۱ دو قطبی ایلیدهای آزومتین است. راحت ترین راه برای به دست آوردن چنین مشتقی، دکربوکسیله کردن نمک های آمونیوم حاصل از واکنش یک آلفا آمینو اسید با یک آلدئید است. عملاً گلیسین تغییر یافته در ناحیه نیتروژن با یک دی آمینو تری اتیلن گلیکول محافظت شده با مونو بوتیروکسی کربونیل برای این منظور پیشنهاد شده است؛ زیرا پس از حذف، گروه بوتیروکسی قابلیت انحلال بسیار بالایی دارد. گروه آمینو آزاد تا حد بسیار زیادی سازگاری حلالیت نانولوله های کربنی تک دیواره و چند دیواره را که به خوبی در یک حلال آبی پخش شده اند، افزایش داده و آنها را آماده عامل دار کردن بیشتر می کند. در شکل (۲) چند مشتق عامل دار نانولوله های کربنی که به خوبی در آب پخش می شوند، نشان داده شده اند.

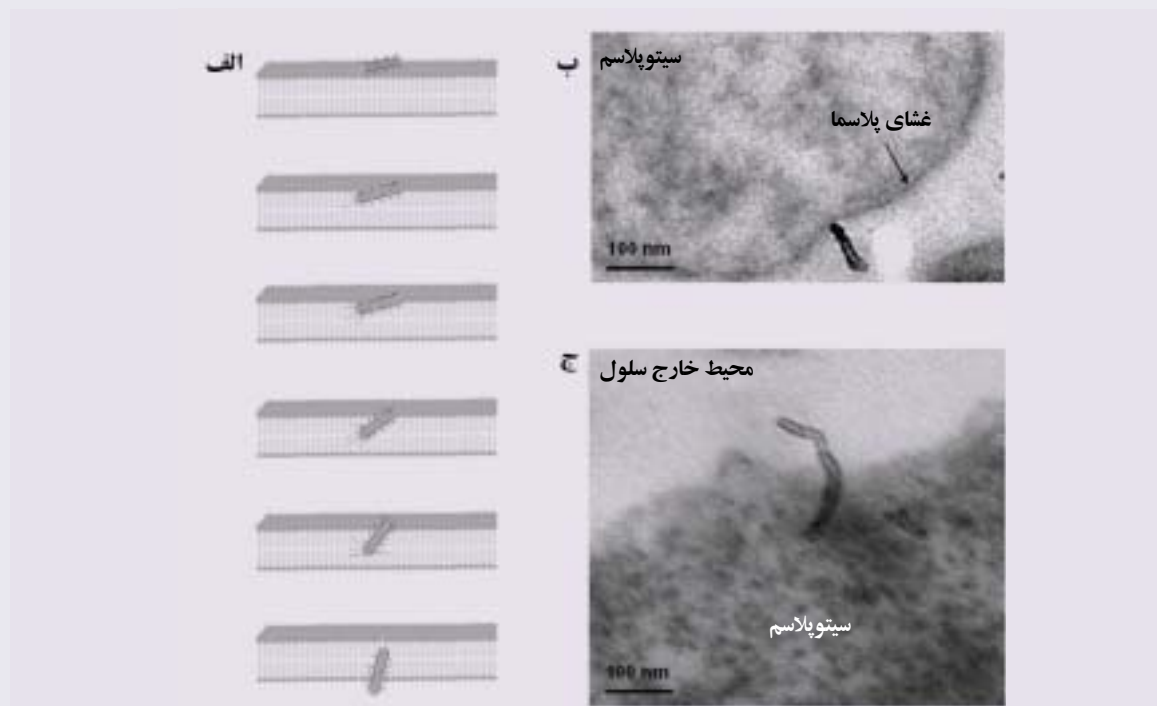
از زمانی که سازگاری نانولوله کربنی با محیط های زیستی حاصل شده، امکان برهمکنش آنها با سلول های زنده

درون سلول‌های مختلف (فیبروبلاست‌ها، سلول‌های مخاطی، سلول‌های سرطانی، بیگانه‌خوارها، باکتری‌ها و قارچ‌ها) در شرایط آزمایشی گوناگون منتشر شده‌اند، همچنین اثر نوع گروه عاملی موجود بر روی سطح نانولوله کربنی عامل‌دار، با استفاده از روش‌های مختلفی همچون میکروسکوپی هم‌کانون، جداسازی سلولی فعال‌شده با فلونورسانس (FACS)، و پروتوکل‌هایی که از سازوکارهای ورود وابسته به انرژی جلوگیری می‌کنند (کاشت در چهار درجه سانتی‌گراد و اضافه کردن آزید سدیم یا ۴۰۲-دی‌نیتروفنول به محیط کاشت سلول)، مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

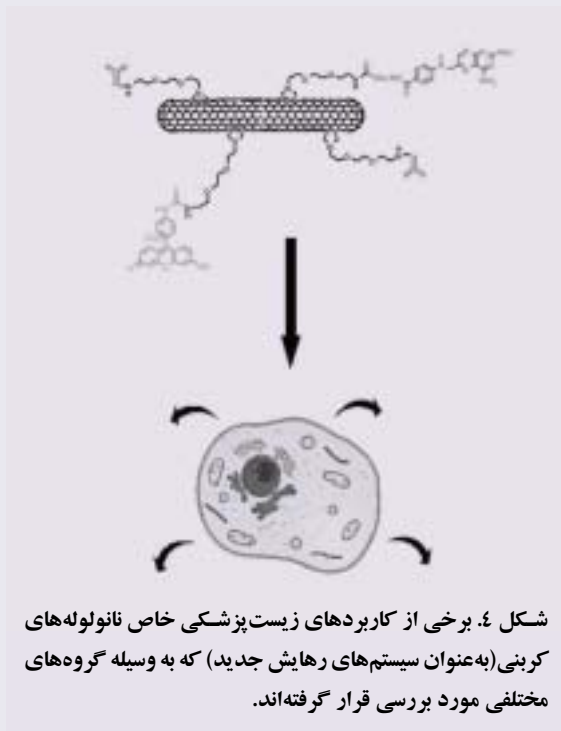
جالب این که مشاهدات اولیه از توانایی نفوذ نانولوله‌های کربنی در غشای پلازما - که تا حد زیادی با استفاده از یک فرایند مستقل از انرژی صورت می‌گیرد - نشان داده‌اند که این نانو ساختارها بدون توجه به نوع سلول و یا نوع گروه عاملی که در سطح آن وجود دارد، می‌تواند در این غشا نفوذ کند. به علاوه، اخیراً فرضیه استفاده از دو نوع مختلف از نانولوله‌های

شبه‌سازی‌های دینامیک مولکولی توصیف کرده‌اند. این اندازه‌گیری‌های تئوری اهمیت برهمکنش‌های میان بارهای الکتریکی را در فرایند ورود نانولوله‌ها به درون سلول نشان می‌دهند، که با اطلاعات حاصل از تصاویر میکروسکوپ الکترونی گرفته‌شده از نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با آمونیوم، مطابقت دارد.

در شکل (۳) دو تصویر با تفکیک‌پذیری بالا از نانولوله‌های کربنی چنددیواره که با یون آمونیوم عامل‌دار شده‌اند، نشان داده شده‌است؛ در این تصاویر برخورد اولیه و نفوذ نانولوله‌ها در یک سلول جانور پستاندار دیده می‌شود. محققان دریافته‌اند که نانولوله‌ها، با ورود به درون سلول به صورت عمودی نسبت به غشای پلازما قرار می‌گیرند. با این حال همان گونه که گائو و همکارانش نشان داده‌اند، انتخاب نوع سلول برای این تحقیقات اهمیت دارد؛ زیرا بیگانه‌خواری غیرحرفه‌ای می‌تواند بر فرایند نفوذ نانولوله‌ها به درون سلول تأثیر بگذارد. گزارش‌های زیادی مبنی بر ورود نانولوله‌ها به



شکل ۳. نانولوله‌های کربنی که به‌عنوان نانوسوزن عمل می‌کنند. (الف) شمایی از یک نانولوله کربنی در حال عبور از غشای پلازما؛ (ب) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از MWNT-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> که در حال برهمکنش با غشای پلاسمای سلول‌های A549 است؛ و (ج) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از MWNT-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> که در حال عبور از غشای پلاسمای سلول‌های HeLa است.



زیستی گردد؛ به عنوان نمونه اتصال یک توالی پپتیدی از پروتئین VP1 از ویروس بیماری foot-and-mouth، (یک بیماری ویروسی در حیوانات شاخدار) به یک نانولوله کربنی تک دیواره دارای آمونیوم ( $\text{SWNT-NH}_3^+$ )، از طریق یک پیوند کووالانسی قوی صورت گرفته است. در این مطالعات اولیه، پپتید متصل به نانولوله کربنی، کنفرماسیون ثانویه درست و مورد نیاز را به خود گرفته و به پادتن‌های مونوکلونال و پلی کلونال خاصی فعالیت ایمنی زایی نشان می‌دهد. برای ارزیابی ویژگی‌های پادزایی و ایمنی زایی، همچنین اثر تعداد پپتیدهایی - که به صورت کووالانسی به نانولوله کربنی متصل شده‌اند - مشتقات نانولوله‌ای حامل یک و دو پپتید تهیه شدند. پادتن ضد پپتید خاص به وسیله آزمایش جذب ایمنی متصل به آنزیم (ELISA) و رزونانس پلاسمون سطحی برای هر دو نوع ترکیب تشخیص داده شد.

به علاوه، ایمن سازی موش با این پپتیدهای متصل به نانولوله‌های کربنی نشان داد که پاسخ پادتن قوی تری نسبت به حالتی که تنها از پپتید استفاده می‌شود، ایجاد می‌گردد، همچنین هیچ پادتن ضد نانولوله کربنی‌ای

کربنی به عنوان نانوسوزن‌هایی برای نفوذ در غشای پلاسما به صورت تجربی مطرح شده است. این دو نوع عبارتند از:

۱- مطالعات پیوندی روی نانولوله‌های کربنی چند دیواره عامل دار شده به صورت غیر کووالانسی با کوپلیمرهای دسته‌ای با استفاده از سلول‌های میکروگلیا؛  
 ۲- نانولوله‌های کربنی اکسید شده محلول در آب که با استفاده از امواج میکروویو با باکتری E. Coli برهمکنش می‌کنند.

مجموع مطالعات انجام شده مؤید آن است که سازوکارهای جدید و جالبی (غیر از اندوسیتوز معمول) در نفوذ نانولوله‌های کربنی به درون سلول‌ها، تا حد زیادی دخیلند.

از این ویژگی‌های جالب نانولوله‌های منفرد قابل پخش در آب می‌توان در کاربردهای زیست پزشکی؛ همچون سیستم‌های حمل کننده جدید برای عوامل درمانی و تشخیصی استفاده کرد زیرا:

- نانولوله‌های کربنی می‌توانند وارد بسیاری از انواع سلول‌ها شوند؛
  - سطح ویژه بالای آنها می‌تواند به عنوان بستر حمل کننده‌ای برای مولکول‌های مختلفی، همچون پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، و داروها عمل کند؛
  - نانولوله‌های کربنی به عنوان سیستم‌های حمل کننده، در بسیاری از مطالعات بنیادی صورت گرفته در زمینه کاربردهای مختلف زیست پزشکی مطرح شده‌اند که برخی از آنها در شکل (۴) آورده شده‌اند.
- در اینجا مروری کلی بر هر یک از این کاربردهای زیست پزشکی که در آنها نانولوله‌های کربنی برای ره‌ایش عوامل درمانی مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند، آورده شده است.

## ۲. استفاده از نانولوله‌های کربنی برای ره‌ایش واکسن

جذب پپتیدها و الیگوداکسی نوکلئوتیدهای آزاد، با سلول بسیار پایین است؛ بنابراین اتصال این مولکول‌ها روی سطح نانولوله‌ها می‌تواند موجب بهبود ره‌ایش این مولکول‌های

### ۳. استفاده از نانولوله‌های کربنی برای رهایش ژن

یکی از مفاهیم نویدبخش برای اصلاح نواقص ژنتیکی یا تغییر خارجی ساختار ژنتیکی سلول، ژن‌درمانی است. هدف از این کار رساندن مولکول‌های اسید نوکلئیک به صورت موثر، ویژه و امن به درون سلول است. با این حال، مانع اصلی در این کار تجزیه سریع اسیدهای نوکلئیکی است که از خارج از سلول وارد آن می‌شود. یکی از روش‌های غلبه بر این مشکل استفاده از یک سیستم حامل است که بتواند به DNA، RNA، یا اسیدنوکلئیک دیگر درون سلول به روش خودآرایی متصل شده و بدین طریق درون سلول جابه‌جا شود.

لیپوزوم‌ها، لیپیدهای کاتیونی، پلیمرها و نانوذرات از اجزایی هستند که همینک سیستم‌های انتقال غیر ویروسی ژن را تشکیل می‌دهند. این سیستم‌ها چندین مزیت دارند که از آن جمله، می‌توان به افزایش آسان مقیاس، انعطاف‌پذیری در اندازه اسیدهای نوکلئیک رهاشده، و پاسخ ایمنی کمتر نسبت به ویروس‌ها اشاره کرد.

ما نشان داده‌ایم رهایش و بیان ژن با استفاده از نانولوله‌های کربنی منجر به تولید پروتئین‌های نشانه‌ای می‌شود که در pdDNA دورشته‌ای رمزگذاری شده‌اند. در این مطالعات مشاهده نمودیم که pdDNA می‌تواند از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی، در سطح نانولوله کربنی عامل‌دار شده به صورت کووالانسی با گروه‌های  $\text{NH}_3^+$ ، در یک کنفرماسیون کروی متراکم شرکت کند، همچنین استفاده از نانولوله‌های کربنی کاتیونی برای متراکم کردن DNA، مزایایی دارد؛ مثل افزایش برهمکنش‌های غشایی سلول (ناشی از نیروهای الکترواستاتیکی) و افزایش جذب سلول. رهایش pdDNA و بیان بتا گالاکتوسیداز (ژن نشانه) در تخمدان موش بزرگ چینی (CHO) پنج تا ده برابر بیشتر از حالتی است که از pdDNA تنها استفاده می‌شود، همچنین نسبت بار مثبت به منفی ( $\text{CNT-NH}_3^+$ ) pdDNA عامل مهمی در تعیین سطح بیان ژن به شمار می‌رود.

شناسایی نشد که نشان‌دهنده تحریک سیستم ایمنی بدن از سوی نانولوله‌های کربنی سیستم ایمنی بدن باشد. با این حال تنها نانولوله‌های حامل یک پپتید، موجب ایجاد پادتن‌های بسیار قوی‌ای می‌شوند که فعالیت ویروس را خنثی می‌کنند.

افزایش تعداد پپتیدها در سطوح اطراف نانولوله کربنی، موجب افزایش ایمنی‌زایی می‌شود، اما ظرفیت خنثی‌سازی را بهبود نمی‌بخشد؛ این یافته را می‌توان به کاهش اختصاصی بودن پادتن‌های تولیدشده با استفاده از ترکیبات حاوی دو پپتید نسبت داد که احتمالاً نتیجه کنفرماسیونی است که از طریق پپتید روی نانولوله کربنی (به شکلی متفاوت از حالت طبیعی) اتخاذ می‌شود. این نتایج، نقش کلیدی سیستم حمل‌کننده در ارائه پپتید متصل به خود، به سیستم ایمنی بدن را نشان می‌دهد.

در مطالعه دیگری الیگوداکسی نوکلئوتیدهای دارای بار منفی حاوی بستر CPG (ODN CPGs) به صورت غیر کووالانسی با  $\text{SWNT-NH}_3^+$  کاتیونی، کمپلکس تشکیل دادند. ODN CPGs موجب ایجاد یک محافظت غیر اختصاصی در برابر عوامل بیماری‌زای مختلف درون سلول گردیده و پاسخ‌های ایمنی مخصوص پادزاهای خاص را تقویت می‌کند. پس از کشت این کمپلکس با اسپلنوسیت‌های موش، افزایشی در فعالیت تحریک ایمنی ODN CPG مشاهده شد که با افزایش ترشح سیتوکین IL-6 (مربوط به زمان پیش از التهاب) همراه نبود. به علاوه نانولوله‌های کربنی کاتیونی هیچ اثر میتوزنی (ماده‌ای که باعث تحریک تقسیم میتوزی می‌شود) یا سمی روی لنفوسیت‌ها نداشتند.

بنابراین چنین مطالعاتی نشان می‌دهد که نانولوله‌های کربنی عامل‌دار قابل‌بخش در آب، می‌توانند به عنوان چارچوب‌هایی برای رهایش سلولی و رساندن مولکول‌های فعال‌کننده ایمنی به گیرنده مورد نظر عمل نموده، در نهایت ابزار تازه‌ای را برای واکنش‌های مؤثر در اختیار دانشمندان قرار دهند.

فزل و همکارانش راهکارانش مشابهی را گزارش داده‌اند که در آن از نانولوله‌های کربنی پیوند یافته، به صورت کووالانسی به Pt (IV) برای رهایش دز بالای از یک داروی ضد سرطان استفاده شده است؛ در این سیستم نانولوله کربنی برای ردیابی سیستم به صورت غیر کووالانسی (از طریق یک روکش لیپیدی روی نانولوله کربنی) به یک عامل فلورسانس متصل شده است، همچنین اثر سمیت داروی ضد سرطان وابسته به رهایش و احیای آن درون سلول است. این کار همان گونه که با استفاده از سلول‌های سرطانی بیضه Ntera-2 نشان داده شده است، تنها در محیط‌های با pH پایین همانند کیسه‌های اندوسیتی امکان پذیر است.

اخیراً مک‌دویت و همکارانش عامل دار کردن نانولوله‌های کربنی با یک پادتن مونوکلونال را گزارش نموده‌اند که به عنوان یک لیگاند هدف گیر عمل می‌کند. این گروه تحقیقاتی یک کمپلکس نانولوله کربنی-پادتن مخصوص برای هدف گیری اپیتوپ CD20 را روی سلول‌های لنفوی Burkitt انسانی تولید نموده‌اند و به طور خودبه‌خودی یک ماده رادیواکتیو را به وسیله آن درون سلول رها نمودند. این سیستم از کمپلکسی از CNT-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> به عنوان پایه‌ای برای اتصال کووالانسی عامل هدف گیر، و ماده رادیواکتیو بهره می‌برد. آنها در خارج از بدن موجود زنده مشاهده کردند که این سیستم رهایش به سلول‌های هدف متصل و وارد آنها می‌شود؛ سپس اپیتوپ مربوطه را در غشای پلازما بیان می‌کند. آنها توانستند سلول‌های لنفوی را هم به صورت ویژه درون بدن موجود زنده هدف گیری کنند که این هدف گیری بهتر از حالتی نبود که تنها از پادتن استفاده می‌شد.

در مطالعه دیگری که درون بدن موجود زنده صورت گرفته است، جذب یا نگهداری ترجیحی نانولوله کربنی تغییر یافته با قفس کربورانی C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>، دارای استخلاف در تومور سرطانی گزارش شده است؛ این امر نشان می‌دهد که نانولوله کربنی می‌تواند به عنوان حاملی برای رهایش بور به کار رود. با وجودی که سازوکار انباشته شدن نانولوله کربنی تغییر یافته

سیستم‌های رهایش ژن مبتنی بر نانولوله‌های کربنی را لئو و همکارانش نیز گزارش داده‌اند (با استفاده از نانولوله‌های کربنی عامل دار شده با پلی اتیلن ایمین (PEI)). آنها اتصال غیر کووالانسی pDNA با PEI-CNTs را گزارش نموده و کمپلکس‌های CNT-PEI: pDNA را با نسبت‌های بار مختلف و در سلول‌های گوناگون مورد آزمایش قرار داده‌اند. سطح بیان لوسیفراز (ژن نشانه) با استفاده از نانولوله‌های کربنی بسیار بالاتر از حالتی بود که تنها از pDNA استفاده می‌شد؛ همچنین این سطح سه برابر بالاتر از حالتی بود که فقط از PEI استفاده می‌شد. همچنین گائو و همکارانش نشان دادند که گروه عاملی موجود روی سطح نانولوله کربنی نقش بسیار مهمی در ایجاد کمپلکس CNT-pDNA دارد. آنها با مطالعه رهایش ژن pDNA به وسیله نانولوله‌های کربنی عامل دار با گروه‌های شیمیایی مختلف (آمینو، کربوکسیل، هیدروکسیل، و آلکیل)، دریافتند که تنها CNT-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> دارای بار مثبت می‌تواند با pDNA کمپلکس تشکیل داده و آن را درون سلول رها سازد.

#### ۴. استفاده از نانولوله‌های کربنی برای درمان سرطان

توسعه سیستم‌های رهایش هوشمند که بتوانند سلول‌های سرطانی خاص را هدف قرار داده، وارد آنها شوند، بدون آنکه اثرات جانبی داشته و بر بافت‌های سالم اطراف آسیب برسانند، هنوز یک چالش اساسی در درمان سرطان است. نانولوله‌های کربنی می‌توانند به عنوان پایه‌هایی برای عوامل درمانی مختلف (درمان)، روش‌گرهای فلورسانس، مغناطیسی، یا رادیواکتیو (ردیابی)، و بخش‌های فعال تشخیصی (هدف گیری) مورد استفاده قرار بگیرند.

یکی از راهکارهای رسیدن به این هدف، عامل دار کردن نانولوله‌های کربنی با دو مولکول مختلف با استفاده از حلقه‌زایی ۳ و ۱ دو قطبی ایلیدهای آرومتین است. با استفاده از این روش امکان اتصال یک عامل فلورسانس (FITC) و یک داروی ضد سرطان که جذب آن از طریق سلول‌ها بسیار پایین است (متوترکسات) به دیواره خارجی نانولوله کربنی فراهم می‌شود.

به علاوه، اتصال siRNA-S-S-lipid موجود روی سطح نانولوله کربنی میزان غیر فعال سازی در سلول های T را بسیار بیشتر از لیپوفکتامین ۲۰۰۰ و سایر عوامل مبتنی بر لیپوزوم بهبود می دهد. اگرچه این مطالعات هنوز در مراحل اولیه قرار دارند؛ اما بیانگر توانایی بالای نانولوله های کربنی در درمان ایدزند.

### ۶. نتیجه گیری

نشان داده شده است که انواع مختلفی از نانولوله های کربنی قابل پخش در آب با انواع مختلفی از سلول ها برهمکنش نموده، وارد آنها می شوند. این ویژگی در کاربردهای زیست پزشکی مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است.

از آنجایی که نانولوله هایی که امروزه تهیه می شوند، دارای طول و قطر بسیار متنوعی هستند، پس متناسب با تأثیر طول، آب گریزی، چگالی گروه های عاملی، میزان خوشه ای شدن، و شعاع نانولوله هایی که در تماس با سلول قرار می گیرند، سازوکارهای مختلفی برای ورود این نانولوله ها به درون سلول متصور است.

اطلاعاتی که تاکنون گزارش شده اند، نشان دهنده این است که هیچ سازوکاری به تنهایی یا به صورت غالب مسئول جذب نانولوله ها به وسیله سلول نبوده و سازوکارها مختلف و یا ترکیبی از این سازوکارها، می توانند موجب ورود نانولوله ها به درون سلول شوند. این اثر در وهله اول به نوع سلول، طبیعت و ویژگی های شیمیایی (همچون وزن مولکولی) مولکول های به کاررفته برای عامل دار کردن سطح نانولوله ها وابسته است. توجه به تمام سازوکارهای ممکن که منجر به جذب نانولوله های کربنی با سلول می شوند، در تلاش ما برای تبدیل یکی از نویدبخش ترین انواع نانومواد به یک ابزار زیست پزشکی و زیست فناوری مفید، ضروری است.

### منبع:

Nanotoday, December 2007, Vol. 2, No.6 43-38.p.p

با کربوران در تومورها شناخته شده نیست، این مطالعه امکان استفاده از نانولوله های کربنی در روش درمانی جذب نوترون به وسیله بور را برای از بین بردن سرطان نشان می دهد.

همچنین نشان داده شده است که می توان از نانولوله های کربنی برای رهایش اسیدهای نوکلئیک مخصوص درمان سرطان استفاده کرد. در گزارش منتشر شده ای از سوی ژانگ و همکارانش، استفاده از نانولوله های کربنی به عنوان سیستم حمل کننده siRNA توضیح داده شده است. این گروه پژوهشی، از CNT-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> برای رهایش TERT siRNA به سلول های تومور سرطانی (موش و انسان) و غیر فعال کردن ژن TERT - که برای توسعه و رشد تومورها ضروری است - استفاده نمود. آنها مشاهده کردند درمان سلول های سرطانی مختلف با کمپلکس CNT: TERT siRNA منجر به توقف رشد سلول می گردد.

به طور کلی تحقیقاتی که تاکنون صورت گرفته، نشان می دهد که چگونه نانولوله های کربنی می توانند روش های جدیدی را برای درمان سرطان در اختیار محققان قرار دهند. با این حال، کار بسیار بیشتری لازم است تا فرصت ها و محدودیت های استفاده از نانولوله های کربنی، به عنوان حامل عوامل درمانی ضد سرطان شناخته شوند.

### ۵. استفاده از نانولوله های کربنی برای درمان ایدز

اخیراً لیو و همکارانش نشان داده اند که می توان siRNA وصل شده به نانولوله های کربنی را در سلول های T انسانی و اطراف سلول های تک هسته ای خونی رها کرد.

توالی siRNA استفاده شده در این مطالعات می تواند گیرنده CD4 و کمک گیرنده های CXCR4 را - که برای ورود و آلوده سازی سلول های T، fi به وسیله ویروس HIV مورد نیاز است - غیرفعال سازد. این کار نشان می دهد siRNA متصل به روکش لیپیدی نانولوله کربنی با یک پیوند قابل جدا شدن دی سولفیدی می تواند به طرز مؤثری رها شده و تا حدود ۶۰ درصد، CD4 و CXCR4 را غیرفعال سازد.