

A Review on the Use of Nanoparticles in the Release of Growth Factors

Javad Akhtari¹,
Pedram Ebrahimnejad²,
Alireza Rafiei³

¹ Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Immunogenetics Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Immunology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 18, 2014 ; Accepted March 7, 2015)

Abstract

Controlling the release of drugs and other therapeutic molecules has great importance in novel drug delivery. Nanoparticulate systems have the ability to control drug release and increase the presence of these compounds in blood flow and could convey them to a specific position. Growth factors are endogenous peptide which begins cellular signals to regulate cellular activities. The main problem is the instability of these factors in bloodstream and lack of proper distribution in systemic administration. Nanoparticles mainly nanocarriers have the ability to overcome this problem and play a great role in intelligentization of tissue engineering because of their unique features, including the creation of physical protection and collaboration with the scaffolds and cells. Due to the increasing use of growth factors in healing damaged tissues, and their application in tissue engineering, in this article a number of nanoparticles useful for the release of growth factors with a few examples are reviewed.

Keywords: Nanoparticle, Growth factor, Controlled release

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(122): 424-439 (Persian).

مروری بر کاربرد نانوذرات در رهش فاکتورهای رشد

جواد اختری^۱

پدرام ابراهیم نژاد^۲

علیرضا رفیعی^۳

چکیده

در دارورسانی نوین رهش کنترل شده دارو و سایر مولکول‌های درمانی بسیار اهمیت دارد. سیستم‌های نانوذره‌ای با توانایی کنترل رهش دارو، حضور این ترکیبات را در گردش خون افزایش داده و قادرند آن‌ها را به یک جایگاه اختصاصی و مشخص برسانند. فاکتورهای رشد پپتیدهای اندوژنی هستند که سیگنال‌های داخل سلولی را به منظور تنظیم فعالیت‌های سلولی آغاز می‌کنند. مشکل عمده ناپایداری این فاکتورها در جریان خون و عدم توزیع مناسب در تجویز سیستمی می‌باشد. نانوذرات و عمدتاً نانوحامل‌ها با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد خود از جمله ایجاد حفاظ فیزیکی، توانایی غلبه بر این مشکل را دارند و حاصل همکاری آن‌ها با داربست‌ها و سلول‌ها پتانسیل بالایی در هوشمندسازی مهندسی بافت ایفا می‌کند. با توجه به استفاده روز افزون فاکتورهای رشد در التیام بافت‌های آسیب دیده و همچنین کاربرد آن‌ها در مهندسی بافت در این مقاله شماری از نانوذرات پر کاربرد جهت رهش فاکتورهای رشد به همراه چند مثال مرور می‌گردد.

واژه های کلیدی: نانوذره، فاکتور رشد، رهش کنترل شده

مقدمه

ویژه که بر سطح سلول‌های هدف وجود دارد باعث القاء اعمال سلولی شده و می‌توانند آبخاری از فرآیندهای زیستی را آغاز کنند که تحریک کننده فرآیندهای ترمیمی است. در استراتژی‌های مهندسی بافت، حضور موضعی فاکتورهای رشد در جایگاه آسیب برای آغاز بهبود و فرآیندهای ترمیمی یک عامل کلیدی و مهم بوده که منجر به نتایج موفقیت آمیز می‌گردد (۲،۱). از آن‌جا که فاکتورهای رشد عموماً نیمه عمر زیستی کوتاهی در گردش خون دارند (اغلب فقط چند دقیقه) و در محیط درون‌تنی به سرعت تجزیه می‌شوند (۴،۳)، تزریق سیستمیک یا موضعی منجر به فراهمی کم تر

در حوزه مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی، هر روزه به تکنولوژی‌های جدیدتری نیاز است تا درمان‌های کارا تر و با حالت تهاجمی کم تر برای بیماری و ضایعات شناخته شوند. با به کار بردن ترکیبی از زیست مواد، سلول‌ها و مولکول‌های زیست عال، ترمیم بافت‌های بیمار یا آسیب دیده تسهیل می‌شود و منجر به جایگزینی عملکردی این بافت‌ها می‌گردد. فاکتورهای رشد، پلی پپتیدهایی هستند که توسط شمار وسیعی از انواع سلول‌ها ترشح شده و سیگنال‌ها را برای تنظیم فعالیت‌های سلولی هم‌چون مهاجرت، تمایز و تکثیر انتقال می‌دهند. فاکتورهای رشد با اتصال به گیرنده‌های

E mail: rafiei1710@gmail.com

مؤلف مسئول: علیرضا رفیعی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه فیزیوفارماکولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونوتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۲/۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۲/۱۶

فاکتورهای رشد نسبت به نیاز فیزیولوژیک برای ترمیم بافت خواهد شد. در نتیجه تجویز مکرر ضروری بوده و ممکن است منجر به اثرات ناخواسته و سمیت به خاطر توزیع غیر اختصاصی و تجمع فاکتورهای رشد در بدن شود. به علاوه فاکتورهای رشد از میان سدهای زیستی به میزان کمی عبور می کنند. این موانع اکثراً غشاهای لیپیدی بوده و انتشار ضعیف و ضریب توزیع کم در فاز لیپیدی علت این رفتارها است (۵). بنابراین به منظور رسیدن به یک نتیجه بالینی مؤثر وجود یک سیستم رهش برای فاکتورهای رشد ضروری بوده و این فاکتورها را به جایگاه عمل آن ها رسانده و از پراکندگی سریع آن ها از جایگاهشان ممانعت می کند. ضمن آن که کنترل رهش می تواند موجب ایجاد سطح خونی یکنواخت از ماده، افزایش پایداری و جلوگیری از تخریب ساختار مولکول ها در محل اثر گردد و در نتیجه اثر بخشی نیز به میزان قابل توجهی افزایش می یابد (۶).

از مقوله های بسیار مهم در مبحث دارورسانی، رهش کنترل شده در بدن است، که در سامانه های دارورسانی سنتی عملاً هیچ کنترلی روی زمان، مکان و سرعت رهش دارو وجود ندارد، علاوه بر این غلظت دارو به طور مرتب در خون دارای نوساناتی به صورت دره و پیک می باشد و ممکن است از محدوده درمانی خارج و کارایی کم تر و عوارض جانبی بیش تر را موجب گردد. با استفاده از سامانه های دارورسانی نوین که به آن ها سامانه های دارورسانی بارهش کنترل شده نیز گفته می شود، می توان سه حوزه سرعت، زمان و مکان رهش دارو را تحت کنترل در آورده و تعیین نمود. سامانه های دارورسانی محدوده وسیعی دارند و از دستگاه های الکترونیکی که در داخل بدن کاشته می شوند تا زنجیره های پلیمری را شامل می گردد که باید با فرآیندهای داخل بدن سازگاری (سازگاری با موجود زنده) داشته باشند. سامانه های دارورسانی نوین، توزیع بافتی و فارماکوکینتیک داروها را تغییر می دهند، که این به دلیل وابسته بودن میزان دوز دارو به زمان مصرف

و نیز تجمع دارو در اعضای مختلف بدن می باشد. هم چنین به دلیل کاهش محلولیت دارویی، عوامل مخرب (آنزیمی یا محیطی)، کلیرانس سریع، اختصاصی نبودن سمیت، عدم توانایی در عبور از سدهای بیولوژیکی، تنها دلایل کمی هستند که می توان به ضرورت این تغییر اشاره نمود. به طور کلی برای افزایش اثر داروها و کاهش عوارض جانبی آن ها، راه مناسب طراحی و مهندسی سامانه های دارورسانی می باشد (۷، ۸).

استفاده از ساختارهای مهندسی بافت بر اساس ذرات حمل کننده فاکتورهای رشد که در داربست های مختلف قرار گرفته اند در سال های اخیر به شدت رشد کرده و منجر به پیشرفت های زیادی در این زمینه شده است (۹). به منظور توسعه یک بافت، مثلاً غضروف، استخوان، یا بافت های پیچیده تری همچون کبد و کلیه یا ترمیم زخم ها و جراحات ها، رهش فاکتورهای رشد و میزان و سرعت رهش بسیار حائز اهمیت است و باید برگرفته از شرایط فیزیولوژیک بدن باشد. اولین مطالعات روشن کرد که سطح فاکتورهای رشد در محدوده باریکی به طور دقیق تنظیم می شود. این تنظیم هم در خود داربست و هم در نواحی متصل شونده به بافت های سالم باید رعایت شود. این تنظیم هم در خود داربست و هم در نواحی متصل شونده به بافت های سالم بایستی رعایت شود. بنابراین ماهیت عرضه فاکتورهای رشد به سلول ها به عنوان یک اصل کلیدی در بسیاری از کاربردهای مهندسی بافت اهمیت دارد. در این سناریو پتانسیل سیستم های ذره ای در رهش فاکتورهای رشد بسیار بالاست. مثلاً به عنوان ابزاری برای حفاظت این فاکتورها طی رشد بافت عمل کرده و کنترل کافی را بر سرعت رهش ایجاد می کند.

سامانه های رهش فاکتورهای رشد با اشکال گسترده ای طراحی شده اند و از انواع مواد سنتزی و طبیعی ساخته می شوند. فاکتورهای رشد در این سامانه ها در طی ساخت یا بعد از آن با پیوندهای کوالان یا

غیرکوالان وارد این سامانه‌ها می‌شوند. برهم کنش غیرکوالان شامل جذب، برهم کنش الکتروستاتیک یا کمپلکس شدن است. فاکتورهای رشد می‌توانند به شکل پروتئین تنها، ژن کدکننده پروتئین یا سلول‌های ترشح کننده پروتئین رهش یابند (۱۰). در بین استراتژی‌های رهش فعلی، سامانه‌های رهش ذره‌ای با این ویژگی‌ها شناخته می‌شوند: سایز کاهش یافته آن‌ها، با محدوده ۱ تا ۱۰۰۰ میکرومتر برای میکروذرات و کمتر از ۱ میکرومتر برای ذرات در مقیاس نانو (۱۱). این سامانه‌ها برای ترمیم بافت‌های مختلف به کار می‌روند (۱۲). در مقایسه با میکروذرات، نانوذرات ویژگی‌های انتقال و پروفایل فارماکوکینتیک بهتری را بعد از تجویز سیستمیک در بدن از خود نشان می‌دهند زیرا که آن‌ها قادرند از طریق مویرگ‌های ریز به اعماق بافت‌ها نفوذ کنند و رهش کارا تر عوامل درمانی را به جایگاه‌های هدف امکان‌پذیر سازند (۱۳). به علاوه ابعاد نانو، خصوصیات فیزیکوشیمیایی برجسته‌ای به سیستم‌های نانوذره‌ای می‌دهد که می‌توان بسیاری از آن‌ها را بهینه کرد. محلولیت، قابلیت انتشار، توزیع زیستی، خصوصیات رهش و ایمنی زایای جمله این خصوصیات می‌باشد (۱۴، ۱۵). توانایی برای هدف قرار دادن ویژه بافت‌ها با حداقل تداخل با بافت‌های طبیعی از همه مهمتر است (۱۶، ۱۷). این چنین نانوذرات هدفمند طراحی شده برای جایگاه‌های اختصاصی امکان غلبه بر نقایص درمان‌های سنتی را امکان‌پذیر می‌سازد. سامانه‌های نانوذره‌ای برای رهش فاکتورهای رشد شامل لپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، میسل‌ها، دندریمرها و دیگر ذرات شبه‌میسلی است. تنوع گسترده‌ای از مواد در تهیه نانوذرات به کار می‌روند که مواد پلیمری بیش‌ترین تحقیق را به خود اختصاص داده‌اند (۱۸، ۳). نانوذرات تهیه شده از پلیمرهای طبیعی و سنتزی به دلیل مزیت‌های فوق‌العاده آن‌ها مورد تحقیق گسترده قرار گرفته‌اند. شماری از این مزیت‌ها عبارتند از: زیست تجزیه‌پذیری، زیست‌سازگاری با سیستم‌های فیزیولوژیک، فراوانی طبیعی و امکان

تغییرات شیمیایی بر آن‌ها. به عنوان مثال آلومین فرموله شده به صورت حامل نانوذره‌ای آبراکسان برای داروی ضد سرطان پاکلی تاکسل است. از سایر ترکیبات می‌توان از داکسیل شکل لپوزومی داروی دوکسوروبیسین نام برد که توسط مرکز تحقیقاتی بن و نو و به سفارش شرکت جانسون و جانسون در ایالات متحده آمریکا تولید شد و در درمان کاپوسی سارکوما موثر می‌باشد. این دارو اخیراً در ایران به تولید انبوه رسیده است. سایر داروها با ساختار نانوذرات مانند Ambisome, Diprivan, Renagel, Triglide, Myocet, Estrasorb و ... نیز وارد بازار شده‌اند (۶)

۲- ویژگی‌های عمومی برای سامانه‌های نانو ذره‌ای در رهش فاکتورهای رشد

از آن‌جا که فاکتورهای رشد طی ترمیم نیاز به کنترل موضعی و فضایی دارند نیاز قابل توجهی به بهینه‌سازی روش رهش فاکتورهای رشد احساس می‌شود، بنابراین حضور موضعی یک فاکتور رشد زیست فعال می‌تواند در غلظت‌های درمانی برای دوره زمانی طولانی باقی مانده و در عین حال اثرات جانبی‌اش بر بافت‌های سیستمیک کاهش یابد. چندین ویژگی بنیادی از این نظر می‌بایست مدنظر قرار گیرد، اول این که در مورد مولکول‌های بسیار ناپایدار، ساختار مولکولی و عملکرد فاکتورهای رشد ممکن است توسط فاکتورهای محیطی تحت تأثیر قرار گرفته و منجر به دناتوره و غیر فعال شدن آن گردد. فرآیندهای تهیه نانوذرات بایستی تحت شرایط ملایم انجام شود، حلال‌های آلی ناملایم، دما و فشار بالا و pH یا قدرت یونی نامناسب نبایستی در ساخت آن‌ها به کار رود. از آن‌جا که فاکتورهای رشد اغلب بسیار محلول در آب هستند برهم کنش بین فازها بایستی مدنظر قرار گیرد، مثلاً موقعی که فرآیند الحاق بر اساس تمایل فاکتورهای رشد به فاز چربی دوست یک امولسیون یا یک پلیمر است (۵). هنگامی که همراه کردن فاکتورهای رشد به

نانوذرات به وسیله پیوندهای کووالان مدنظر است، زیست فعالی فاکتورهای رشد تغییر یافته بایستی به دقت بررسی شده تا هر گونه تغییر ناخواسته در فعالیت ذاتی آن‌ها مشخص شود.

دوم این که، خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات، اندازه و توزیع اندازه ذره‌ای، بار سطحی و ماهیت مواد نانوذرات احتمالاً تعیین کننده سرنوشت درون تنی فاکتورهای رشد رهش یافته است. عموماً مشخص شده است که ذرات ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتری برای تجویز سیستمیک عوامل درمانی مناسب‌اند؛ ذرات با اندازه بزرگ‌تر به سرعت توسط سیستم رتیکیلواندوتلیال (RES) جذب شده و از گردش خون پاک می‌شوند، در حالی که ذرات کوچک‌تر تمایل به نفوذ به غشای درونی سینوزوئیدهای کبدی داشته و منجر به تجمع کبدی به جای باقی ماندن طولانی در گردش خون می‌شود (۱۷). سطوح خنثی و هیدروفیل اپسونیزاسیون کم‌تری نسبت به ذرات باردار و هیدروفوب از خود نشان می‌دهند (۱۹). برای رسیدن به گردش طولانی در محیط درون تنی و کاهش حذف توسط سیستم RES، تغییرات سطحی با پلی اتیلن گلیکول (PEG) برای ایجاد این اثرات که به stealth معروف است، یک روش پذیرفته شده است. به عنوان مثال در پژوهشی که در گروه داروهای ضد سرطان گروه کامپوتوسین ها انجام شد، استفاده از PEG روی سطح پلیمر PLGA حاوی دارو موجب افزایش زمان ماندگاری دارو در خون، افزایش پایداری دارو و در نتیجه افزایش نیمه عمر دارو گردید و نشان داده شد که میزان برداشت سلولی بطور قابل ملاحظه ای افزایش یافته است (۲۰، ۲۱). بنابراین ویژگی‌های حامل به کار رفته در تهیه نانوذرات، آب‌گریزی و زیست تخریب‌پذیر بودن از یک سو و خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو (اندازه، وزن ملکولی، بار الکتریکی و...) از سوی دیگر، تاثیر زیادی بر جذب، توزیع زیستی و حذف دارو از بدن دارد. مواد به کار رفته برای ساخت نانوذرات بایستی زیست‌سازگار، غیر ایمونوژن و زیست تجزیه‌پذیر باشند.

ویژگی اخیر برای رهش فاکتورهای رشد حیاتی است زیرا که انتشار پایین فاکتورهای رشد را در سیستم‌های فیزیولوژیک موجب می‌شود (۲۲). هنگامی که فاکتورهای رشد در سامانه‌های نانو به صورت سیستمیک تجویز می‌شوند، هدفمند کردن آن‌ها به جایگاه‌های ویژه بسیار حائز اهمیت است. رهش هدفمند، فاکتورهای رشد را در جایگاه عمل آن‌ها متمرکز کرده و به‌طور بالقوه باعث کاهش اثرات ناخواسته در بافت‌های طبیعی می‌شود. با علم به این که معمولاً مقدار بسیار کمی از فاکتورهای رشد برای ایجاد یک پاسخ سلولی مورد نیاز است، نیمه عمر کوتاه و تجزیه سریع در محیط درون تنی ممکن است که فاکتورهای رشد غیرهدفمند را از رسیدن به جایگاه عمل و حصول نتایج مؤثر باز دارد. رهش هدفمند به چندین طریق ممکن است انجام شود (۱) هدفمندسازی القا پذیر بر اساس خصوصیات فیزیکی هم‌چون القای مغناطیسی بین نانوذرات مغناطیسی و وجود یک مگنت در جایگاه عمل (۲) هدفمندسازی سلولی و یا بافتی بر اساس تمایل قوی یک لیگاند به گیرنده هدف مثلاً پپتیدهای RGD به گیرنده‌های سلولی ویژه یا تمایل مینرال بیس فسفونات‌ها (BPs) به فاز معدنی استخوان (۲۳) و در آخر ضروری است که نانوذرات را با پروفایل رهش بهینه و قابل کنترل برای فاکتورهای رشد ساخت تا به نیازهای زمانی و فضایی مورد انتظار برای این عوامل نائل آمد. به‌طور ویژه بافت مورد نظر بایستی برای یک دوره زمانی پایدار در معرض فاکتورهای رشد با یک غلظت دلخواه قرار گیرد تا نتیجه موفقیت آمیز در ترمیم بافتی حاصل شود. کینتیک رهش فاکتور رشد از نانوذرات ممکن است تحت تأثیر چندین فاکتور قرار گیرد مثلاً سرعت تجزیه نانو ذرات، انتشار فیزیولوژیک فاکتور رشد، روش بارگیری فاکتور رشد و دیگر فاکتورهای ممکن. حفاظت بهتر در مقابل فاکتورهای محیطی و کنترل بهتر زمانی حاصل می‌شود که به جای جذب سطحی بر روی نانوذرات، بارگیری به صورت کپسوله شدن انجام شود (۲۴). ترکیب

۳-۱- سامانه‌های لیپیدی

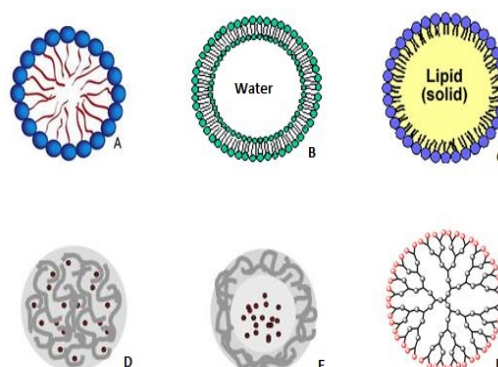
لیپوزوم‌ها، ذرات لیپیدی جامد (SLN) و نانوکپسول‌های لیپیدی (LNC) اشکال مختلف نانوذرات لیپیدی هستند. لیپوزوم‌ها وزیکول‌های بسته‌ای هستند که از دو لایه‌ای از فسفولیپیدهای هیدراته که یک هسته آبی را در بر می‌گیرند، تشکیل می‌شوند. این ساختار آن‌ها را قادر می‌سازد تا ترکیبات هیدروفوب و هیدروفیل را در خود جا دهند. ترکیبات قابل حل در آب در هسته آبی به دام افتاده، در حالی که داروهای محلول در چربی در دولایه لیپیدی قرار می‌گیرند. تکنیک‌های تهیه لیپوزوم‌ها شامل استفاده از امواج فراصوت، تبخیر فاز معکوس، آب‌دهی به دنبال انجماد خشک، حذف دترژنت و هموژنیزاسیون با فشار بالاست (۲۷).

SLN‌ها حاوی هسته‌ای از لیپیدهای جامد هستند در حالی که LNC‌ها حاوی هسته لیپیدی مایع هستند. سورفکتانت‌ها اغلب به منظور پایدار کردن ذرات به عنوان پوسته افزوده می‌شوند. به خاطر ماهیت هسته‌ای آن‌ها این ترکیبات، کارایی بارگیری فاکتورهای رشد آب دوست در آن‌ها پایین است و فاکتورهای رشد تمایل دارند تا در بخش فاز آبی قرار گیرند. قرارگیری در SLN‌های از پیش تشکیل شده به وسیله فرآیند جذب عموماً برای غلبه بر این مشکل به کار می‌روند. بهترین تکنیک برای تولید SLN‌ها، هموژنیزاسیون یا فشار بالا و تکنیک‌های پایه‌ای میکرو امولسیون است. در حالی که روش فرمولاسیون LNC‌ها عموماً بر اساس روش دمای فاز معکوس (Phase inversion temperature method) به علاوه تیمار چرخشی دمایی است (۲۸). از آن‌جا که سامانه‌های لیپیدی را می‌توان با استفاده از فسفولیپیدهایی که به‌طور طبیعی در غشای سلولی پستانداران وجود دارند تهیه کرد، آن‌ها عموماً زیست سازگار و غیر سمی در نظر گرفته می‌شوند. این سامانه‌ها با توجه به ترکیب فیزیکی و شیمیایی‌شان کاندیدای مناسبی برای تولید نانوذرات با زمان گردش طولانی در خون (با افزودن پلی اتیلن گلیکول (PEG) به سطح آن‌ها) و استفاده به

موفقیت آمیز این فاکتورها در طراحی نانوذرات احتمالاً منجر به نتایج بالینی بهتری می‌شود در حالی که اثرات ناخواسته را در بافت‌های طبیعی کاهش می‌دهد (۲۵).

۳-۲- انواع سامانه‌های نانوذره‌ای برای رهش فاکتورهای رشد

به دنبال استفاده از سیستم‌های نانوذره‌ای برای رهش، سرنوشت درون تنی فاکتورهای رشد به وسیله خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات تعیین می‌شود. امکان به کارگیری ساختارهای سطحی و درونی نانوذرات برای رهش وجود دارد. سامانه‌های رهش نانوذرات که تا امروز معرفی شده‌اند شامل سامانه‌های با مبنای لیپیدی، پلیمری و سامانه‌های میسلی هستند (تصویر شماره ۱). فاکتورهای رشدی همچون فاکتور رشد پایه فیبروبلاست (bFGF یا FGF2)، پروتئین‌های ریخت‌زای استخوان (BMPs)، فاکتور رشد انتقالی بتا ($TGF-\beta$ شامل $TGF-\beta-1$ و $TGF-\beta-2$ و $TGF-\beta-3$)، فاکتور رشد سلول‌های اندوتیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت‌ها (PDGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد سلول‌های کبدی (HGF)، فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور رشد انسولین مانند (IGF) هم اکنون در مهندسی بافت به کار می‌روند (۲۶) و رهش آن‌ها توسط سامانه‌های نانوذره‌ای در قسمت‌های بعدی با اندازه ذره‌ای مورد بررسی قرار می‌گیرد.



تصویر شماره ۱: انواع سامانه‌های نانوذره‌ای برای فاکتورهای رشد (شامل A- میسل، B- لیپوزوم، C- نانوذره لیپیدی جامد-نانوکره پلیمری، E- نانو کپسول پلیمری، F- دندریمر)

عنوان نانوذرات هدفمند (با اضافه کردن آنتی‌بادی‌ها و سایر عوامل هدفمندسازی) می‌باشند. سامانه‌های لیپیدی خصوصاً لیپوزوم‌ها به طور گسترده‌ای مطالعه شده و به عنوان سامانه‌های حامل مناسب برای دارورسانی اثبات شده است (۲۹). نانوذرات لیپوزومی بسیاری برای استفاده به عنوان عوامل ضد سرطان یا رهش واکسن تأیید شده است. اخیراً EGF انسانی نو ترکیب کپسوله شده در لیپوزوم‌های با پوشش پلی‌اتیلن گلیکول برای رهش خوراکی گزارش شده است. لیپوزوم‌های پگ‌یله تهیه شده از دی پالمیتویل فسفاتیدیل کولین (DPPC تقریباً ۳۰۰ نانومتر) مقاومت EGF را در برابر تجزیه پروتئازی افزایش داده و نفوذ بالاتر EGF را از میان سلول‌های Caco-2 اثبات می‌کند. به علاوه سبب بهبود فراهمی زیستی (با افزایش AUC پلازما، سطح زیر منحنی غلظت زمان) از EGF در مقایسه با لیپوزوم‌های فسفاتیدیل کولین با پوشش پگ (PC ۲۵۰ نانومتر) یا EGF به تنهایی می‌شود. همچنین EGF در لیپوزوم‌های ۱۰۰ نانومتری که مخلوطی از DPPC و LPC هستند کپسوله شده و برای استئوکلست در طی حرکت دندان در موش‌های صحرایی به کار رفته است (۳۰). EGF کپسوله شده در لیپوزوم در نتیجه افزایش زمان حضور EGF در جایگاه عمل، باعث القا بالاتر فراخوانی استئوکلست در مقایسه با محلول EGF بعد از تزریق موضعی به ساختار در ریشه دندان‌های آسیا شد. لیپوزوم‌های مغناطیسی فسفاتیدیل کولین تخم مرغ (EPC) با افزودن ذرات مغناطیسی تهیه شده و به منظور رهش BMP-2 و TGF- β 1 برای تحریک ساخت استخوان جدید در مدل‌های حیوانی به کار رفته است. هم‌چنین لیپوزوم‌ها به عنوان حاملینی برای HGF و NGF برای رهش کارا به کبد و مغز استفاده شده است. به نظر می‌رسد که نانوذرات لیپیدی در رهش عوامل درمانی به مغز مزیت‌هایی داشته باشند زیرا که سبب تسهیل عبور عوامل از میان سد خونی-مغزی که چربی‌دوست است، می‌شوند (۳۱).

محدودیت استفاده از نانوذرات لیپیدی کارایی بارگیری نسبتاً پایین آن‌ها است (معمولاً کم‌تر از ۳۵ درصد)، که به خاطر ناسازگاری پروتئین‌ها با لیپیدها ایجاد می‌شود. پایداری نانوذرات لیپیدی یک مشکل دیگر است زیرا که لیپیدهای غیر اشباع مستعد تجزیه آنزیمی بوده و متحمل جدایش راحت لیپیدهای خودآرا شده و تشکیل ذرات به هم چسبیده می‌دهد که علت آن تشکیل ساختارهای ناپایدار از نظر ترمودینامیکی در شرایط آبی است. همه این عوامل ممکن است منجر به رهش کنترل نشده و سریع و ناپایداری فاکتورهای رشد شود که مانع اصلی در استفاده گسترده لیپوزوم‌ها در سامانه‌های دارورسانی است. ساختار نانوذره‌ای هسته-پوسته به منظور غلبه بر مشکل پایداری طراحی شده و برای رهش VEGF در شرایط سلولی آزمایش شده است (۳۲). در این ساختار لیستین تشکیل هسته آنیونی نانولیپیدی داده و VEGF توسط برهم کنش‌های الکتروستاتیک در هسته بارگیری شده است. پوسته به وسیله پولورونیک F-127 که یک تری بلاک پلی مر است از طریق روش انجماد خشک با تره‌هالوز شکل می‌گیرد (تره‌هالوز به عنوان یک محافظ در برابر یخ زدن استفاده شده تا ساختار هسته-پوسته را حفظ کرده و VEGF را از نظر زیستی فعال نگه دارد). رهش VEGF در محیط برون‌تنی برای ۳۰ روز بررسی شده است. رهش به شدت وابسته به ترکیب لیستین است احتمالاً به خاطر آن که برهم کنش زیادی بین VEGF و لیستین آنیونی وجود دارد. طی دو هفته مطالعه نانوذره بدون پوشش به شدت تجمع یافته و بهم می‌چسبند در حالی که ساختار هسته-پوسته پایدار باقی می‌ماند. به نظر می‌رسد که این سامانه هسته-پوسته برای رهش مناسب VEGF به نواحی ایسکمیک ایده‌آل باشد (۳۳).

سامانه نانوذره‌ای هسته-پوسته دیگر از کلسترول و DDAB تشکیل شده و بدین ترتیب لیپوزوم کاتیونی شکل می‌گیرد که سپس لایه به لایه با سدیم آلترینات و کیتوزان برای رهش BMP-7 استفاده می‌شود. با مانتیور

کردن تغییر در سایز نانوذره اثرات سودمند پوشش‌دار کردن لایه به لایه به وضوح مشخص می‌شود، مخصوصاً در حضور سرم. هم‌چنین کارایی کپسوله شدن BMP-7 با افزایش تعداد لایه‌های لیپوزوم بهتر می‌شود چندین سامانه SLN برای رهش پتیدها و پروتئین‌ها استفاده شده که می‌تواند به آسانی برای رهش فاکتورهای رشد مورد استفاده قرار گیرد (۳۳).

۳-۲- سیستم‌های پلیمری

نانوذرات پلیمری به طور گسترده‌ای برای رهش فاکتورهای رشد به شکل نانو کره‌ها، نانو کپسول‌ها، میسل‌ها و ذرات دندریتیک مطالعه شده‌اند. نانو کره‌ها یک سامانه ماتریکسی هستند که عوامل فعال زیستی در میان آن پراکنده شده‌اند در حالی که نانو کپسول‌ها سامانه وزیکولی هستند که عوامل فعال زیستی در حفره‌ای که توسط یک غشای پلیمری در بر گرفته شده محدود شده‌اند. میسل‌ها از پلیمرهای خودآرایی مشتق می‌شوند که تحت شرایط مائی ساختارهای نسبتاً پایدار تشکیل می‌دهند و در نهایت ذرات درختی سامانه‌های مولکولی منظم با ابعاد نانو بوده و دانسیته بالایی از واحدهای عملکردی تکرار شونده را شامل می‌شوند. اجزاء ساختاری برای سامانه‌های نانوذره‌ای از منابع طبیعی و سنتزی مشتق شده و می‌تواند از پلیمرهای از پیش تشکیل شده یا پلیمریزه شدن مونومرها فرموله شود. حداقل ویژگی‌های مورد نیاز برای پلیمرهای به کار رفته در رهش ترکیبات دارویی زیست سازگاری، زیست تجزیه پذیری، عدم سمیت و عدم ایمنی‌زایی با قابلیت استریل کردن است (۳۴).

۳-۲-۱- نانوکره‌ها و نانوکپسول‌های پلیمری

پلیمرهای سنتزی استفاده شده برای ساخت نانو ذرات شامل موارد ذیل است. پلی استرها، پلی اندریدها، پلی فسفاژن‌ها، پلی (آلکیل سیانوآکریلات) و همی استرهای کوپلیمر مالئیک انیدرید و آلکیل وینیل اترها و بلاک کوپلیمرها. در بین آن‌ها پلی‌استرهایی هم‌چون

پلی لاکتید، پلی (گاما کاپرولاکتون)، پلی (فسفواسترها) و پلی (اورتواسترها) به طور گسترده‌ای در کارهای بالینی به کار رفته‌اند زیرا که پروفایل ایمنی و زیست تجزیه پذیری آن‌ها اثبات شده است. پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی گلیکولیک اسید (PGA) و پلی (لاکتیک کو گلیکولیک اسید) (PLGA) از پرکاربردترین موارد مورد استفاده هستند. الگوی تجزیه شناخته شده، کاربردهای بالینی با سابقه بالا و تکنیک‌های ساخت مدون، PLGA را استاندارد طلایی در پلیمرهای زیست تجزیه‌پذیر ساخته است. امولسیون-تبخیر حلال/ استخراج (امولسیون تک و دو تایی، جدایش فازی، جانشینی حلال (رسوب نانو، رسوب همراه و روش دیالیز) و خودآرایی تکنیک‌های شاخص برای سنتز نانوذرات پلیمری هستند. نانوذرات پلیمری برای فاکتورهای رشد به کار رفته‌اند و سرعت رهش بسته به تحریک محیطی و ترکیب شیمیایی ماده پلیمری است. IGF-I در نانوکره‌های PLGA توسط دو روش کپسوله شده است که شامل فرآیندهای salting-out و تبخیر حلال/تشکیل امولسیون دو گانه می‌باشد. از آن‌جا که روش قبلی عموماً ذرات کوچکتری تولید می‌کند، ذرات تهیه شده با روش تبخیر حلال/تشکیل امولسیون دو گانه، رهش قابل کنترلی را برای ۴۰ روز با ۷۰ درصد رهش IGF-I در شرایط سلولی نشان می‌دهد. در روش salting-out جذب قوی IGF-I به پلیمر رخ می‌دهد و به آسانی در طی ساخت غیر فعال می‌شود (۳۵). هم‌چنین VEGF در نانوکره‌های PLGA عامل دار شده با هیپارین کپسوله شده و برای رهش طولانی مدت بکار رفته است (۳۶). نانوکره‌های هیپارین-PLGA توسط روش انتشار حلال و بدون هیچگونه تغییر شیمیایی تهیه شدند. هیپارین در نانوکره‌ها پراکنده شده و اکثریت در سطح هیدروفوب نانوذره قرار گرفته است. به خاطر برهم کنش ویژه بین VEGF و هیپارین، VEGF در نانوکره‌ها به دام افتاده و رهش آن بسته به مقدار هیپارین در نانوکره‌هاست. مقادیر بالای هیپارین رهش طولانی مدت

را موجب می شود. بالاترین درصد هپارین در نانوکره‌ها (۴/۷ درصد وزنی) منجر به رهش VEGF تا بیشتر از ۴۰ روز می گردد بدون اینکه رهش اولیه انفجاری داشته باشد. نانو کره های PLGA برای رهش BMP-7 و FGF-2 با ذرات بدون هپارین استفاده شده‌اند همچنین رهش BMP-2 بعد از الحاق هپارین به نانوذرات برای برهمکنش ویژه با آن از PLGA استفاده شده است. با وجود این در استفاده از PLGA برای رهش فاکتورهای رشد چندین مشکل وجود دارد:

(۱) اثرات ناخواسته احتمالی به خاطر استفاده از حلال آلی در طی ساخت بر روی فعالیت زیستی فاکتورهای رشد (۳۷)

(۲) افزایش خاصیت اسیدی در ریزمحیط به خاطر تشکیل اسید لاکتیک و اسید گلیکولیک، به دنبال تجزیه پلیمر؛ این امر می تواند منجر به آسیب در جایگاه هدف یا دنا توره شدن فاکتورهای رشد شود.

(۳) پاکسازی ضعیف به خاطر منشا سنتزی آن، مخصوصاً برای پلیمرهایی با وزن مولکولی بالا

(۴) پاسخ های التهابی مزمن. به این منظور از کوپلیمرهای پلی گاما کاپرولاکتون (PCL) استفاده شده است مثلاً در یک مطالعه از کوپلیمر PCL-PEG-PCL برای ساخت نانو ذرات آنیونی استفاده شده و BFGF توسط برهمکنش الکتروستاتیک با آن ادغام شده است.

۳-۲-۲- پلیمرهای طبیعی

از طرف دیگر پلیمرهای طبیعی برای ساخت نانو ذرات بسیار جذاب هستند زیرا که در سامانه‌های فیزیولوژیک سازگاری خوبی داشته و برای تغییرات شیمیایی بر روی خود مناسب هستند. پروتئین‌ها و پلی ساکاریدها پلیمرهای طبیعی عمده برای این منظور هستند. از پلیمرهای پروتئینی آلبومین، کلاژن و ژلاتین را می توان نام برد و کیتوزان، سلولز، آلژینات، هیالورونان، پولوران و دکستران نمونه‌هایی از پلیمرهای پلی ساکاریدی هستند (۳۴). به طور ویژه وجود مشتقات

چند عملکردی فراوان هم‌چون آمین‌ها، گروه های کربوکسیلیک و گروه‌های تیول فرصت‌های هیجان‌آوری را برای برهمکنش های کوالان و غیر کوالان با عوامل درمانی فراهم کرده و استفاده از آن‌ها را به عنوان حامل در هدفمندسازی ویژه بافتی امکان پذیر می‌سازد. آلبومین به طور گسترده‌ای برای ساخت نانوذرات با استفاده از فرآیندهای استخراج امولسیون /حلال و کوآسرواسیون ساده و پیچیده به کار رفته است. روش کوآسرواسیون ساده تحت شرایط ملایم به عنوان روش اصلی برای کپسوله کردن فاکتورهای رشد در نظر گرفته می‌شوند. از نانوذرات آلبومین در کپسوله کردن BMP-2 استفاده شده است، که در آن نانوذرات آلبومین کارایی انکپسولاسیون ۹۰ درصد داشته‌اند (۳۸). نانوذرات کیتوزان حامل‌های خوبی برای رهش فاکتورهای رشد هستند. bFGF در نانوذرات کیتوزان با استفاده از فرآیند ژلی شدن قرار گرفته که اساس آن برهمکنش بین کیتوزان کاتیونی و پلی فسفات آنیونی است (۳۹). نانوذرات قابل تزریق برای رهش VEGF از دکستران سولفات متصل شده به VEGF با کیتوزان ساخته شده است. کارایی کپسوله شدن ۵۰ تا ۸۰ درصد بوده است. از همین استراتژی برای ساخت سامانه نانوذره ای دیگری برای FGF-10 (فاکتور رشد کراتینوسیت-۲ یا KGF-2) استفاده شده است (۴۰). در پژوهشی که برای ساخت نانوذرات داروی دوستاکسل با استفاده از پلیمر کیتوزان انجام شد، اندازه ذرات زیر ۲۰۰ نانومتر به دست آمد و نشان داده شد که این پلیمر حامل مناسبی برای دارو می باشد و افزایش اثرات سمیت آن در مقابل سلول HepG2 دیده شد (۴۱).

مشکل مهم پلیمرهای طبیعی ترکیب شیمیایی مختلف و خصوصیات فیزیکی بسته به تفاوت در منبع تهیه است این موضوع سبب می‌شود تعیین ویژگی و اثرات درون تنی این نانوذرات کم‌تر قابل پیش‌بینی باشد. پلیمرهای سنتزی با ساختار بسیار دقیق که ترکیب شیمیایی شناخته شده‌ای دارند، خصیصه‌های قابل

پیش‌بینی را در اختیار ما قرار می‌دهند. پلیمرهای طبیعی اغلب به میزان کمی ایمونوژن هستند و استفاده از پروتئین‌های غیرنوترکیب، نگرانی انتقال بیماری را افزایش می‌دهد (۲۴).

۳-۲-۳- میسل‌های پلیمری

پلیمرهای دوگانه دوست در شرایط آبی تشکیل نانوذرات کلوئیدی می‌دهند که میسل نامیده می‌شود. این میسل‌های پلیمری ساختار هسته-پوسته ویژه‌ای دارند که هسته داخلی هیدروفوب و پوسته خارجی هیدروفیل است. به خاطر اندازه کوچکشان (۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر) و توزیع اندازه ذره‌ای باریک، میسل‌های پلیمری مزیت‌های زیادی دارند. مثلاً نشت رنگی و قابلیت نفوذ بافتی بالا و سمیت کمتر. فرمولاسیون‌های میسلی عمدتاً برای رهش داروهای ضدسرطان در کلینیک یا آزمایشات پیش‌کلینیکی استفاده شده‌اند. اما استفاده از آن‌ها برای رهش فاکتورهای رشد در ابتدای راه است. در یک مطالعه bFGF در ترونیك-PCL متصل شده به هپارین به عنوان یک حامل قابل تزریق در رهش bFGF استفاده شده است. کارایی بارگیری تقریباً ۷۰ درصد بوده که به خاطر برهمکنش ویژه بین bFGF و هپارین است (۴۲).

۳-۲-۴- دندریمرهای پلیمری

دندریمرها، ماکرومولکول‌های کروی بسیار پرشاخه هستند که بازوهای بسیاری از هسته مرکزی آن‌ها منشأ می‌گیرد. سنتز مرحله به مرحله دندریمرها کنترل دقیق آن‌ها را از طریق الگوی شاخه دار شدن، وزن مولکولی، دانسیته، قطبیت، حلالیت و گروه‌های عملکردی سطحی فراهم می‌کند. به خاطر استراتژی سنتز بسیار منظم، دندریمرهای ابعاد نانو مقیاس حدوداً ۲۰ نانو متری دارند. به منظور دارورسانی دندریمرها بایستی محلول در آب بوده و سازگار با بافت‌ها باشند. یکی از گسترده‌ترین دندریمرهای مورد استفاده

پلی‌آمیدوآمین است (PAMAM). دندریمرهای نسل پنج PAMAM با EGF کونژوگه شده است و EGF متصل به دندریمر به طور مؤثری باعث تحریک رشد سلولی به میزان بالاتری از EGF آزاد شده است. همچنین این سیستم به عنوان یک سامانه هدفمند برای تومورهای با بیان بالای رسیپتور EGF مطالعه شده است. با وجود این دندریمر اثرات سمیت سلولی مشخصی از خود نشان می‌دهند همچنین به خاطر دانسیته بالای سطوح پلی‌کاتیونی (آمین) نیاز به خنثی‌سازی بار دارند (مثلاً با استیل‌اسیون) یا تغییرات شیمیایی با مشتقات آنیونی مثلاً کربوکسیلاسیون برای بهبود زیست سازگاری (۴۳).

۳-۳- سایر سامانه‌های نانوذره‌ای

با توجه به مطالبی که تا به حال گفته شد به نظر می‌رسد که بهترین و قدرتمندترین نانومواد برای رهش فاکتورهای رشد مطرح شده است اما تعداد کمی دیگر هم وجود دارند. به عنوان مثال مواد سرامیکی که شاخص آن‌ها تری کلسیم فسفات است، هیدروکسی آپاتیت (HA) و کربنات آپاتیت اغلب در بافت سخت استفاده می‌شوند تا استحکام مکانیکی موردنیاز را فراهم کنند. ذرات نانو سولفات کلسیم سنتز شده و برای رهش PDGF برای افزایش ترمیم بافت استخوان بکار رفته‌اند. در یک مطالعه سیستم نانو ذره‌ای از محلول PDGF بهتر عمل کرده و تجزیه و تحلیل بافت شناسی در یک مدل حیوانی، کیفیت بهتر استخوان تازه تشکیل شده را بر اساس نوع بافت و فضای باقی مانده برای کمک به ترمیم استخوان آشکار ساخت (۴۴). از آن‌جا که انتظار می‌رود فاکتورهای رشد به آسانی جذب سطوح نانوذرات معدنی شده و به آسانی هم از آن آزاد شوند، احتمالاً نیاز است تا این نانوذرات با سایر محیط‌های محافظتی ملحق شده تا از رهش انفجاری یا تخریب آنزیمی جلوگیری شود. نانو ذرات فسفات کلسیم برای جذب BMP-2 به کار رفته و سپس در میکروسفرهای

PLGA کپسوله شده تا رهش قابل تنظیم این فاکتور تحت اثر تخریب اسیدی PLGA انجام شود (۴۵). نقاط کوانتومی (QDs) به بتا-NGF توسط روش تثبیت آویدین-بیوتین متصل شده و برای رهش NGF به کار رفته است. فعالیت بتا-NGF در کونژوگاسیون با نقطه کوانتومی (QD) حفظ شده، اما از بتا-NGF و بیوتین بتا-NGF کمتر است، احتمالاً به خاطر ممانعت فضایی در حضور کوانتوم دات درشت (۴۶).

۳-۴- سامانه‌های نانو ذره‌ای هدفمند

یکی از پذیرفته شده‌ترین موارد برای نانوذرات پتانسیل آن‌ها برای هدفمند شدن به بافت خاصی است. در حالی که این خصیصه فرصت‌های زیادی فراهم می‌کند طراحی نانو ذراتی که برای یک بافت ویژه اختصاصی باشند یک مسئله چالش برانگیز بوده و نیاز به غلبه بر موانع فیزیولوژیک و بیوشیمیایی دارد. در تجویز داخل عروقی نانو ذرات، سرنوشت درون‌تنی آن‌ها غالباً توسط اندازه و بار سطحی آن‌ها تعیین می‌شود. برای آن‌که اپسونیزاسیون و به دنبال آن فاگوسیتوز رخ ندهد و نانو ذره برای مدت زمان کافی تا رسیدن به جایگاه هدف در گردش خون باقی بماند، سطح آن‌ها توسط PEG تغییر یافته و اندازه آن‌ها به زیر ۲۰۰ نانومتر محدود می‌شود. بافت‌های مختلف موانع ویژه‌ای برای سیستم‌های رهش دارند به عنوان مثال BBB عبور و مرور مواد را و حتی داروهایی با وزن مولکولی کم را از گردش خون به مغز محدود می‌کند. استخوان، غشایی دارد که از سلول‌های پوششی تشکیل شده که به عنوان یک سد مغز استخوان-خون با منافذی در حدود ۸۰ تا ۱۰۰ نانومتر عمل می‌کند. این سدهای دقیق که ریز محیط سیستم بدن را پیچیده می‌سازند مسئول عملکرد ضعیف و غیر کافی سامانه‌های مهندسی شده برون‌تنی هستند. برای رهش موفقیت‌آمیز فاکتورهای رشد مشخص کردن لیگاند هدفمندسازی و طراحی نانوپارتیکل صحیح کلیدهای اصلی، به جایگاه عمل با

سطوح درمانی قابل قبول و برای یک دوره زمانی دلخواه هستند (۴۷). این سامانه‌های هدفمند ملکول مورد نظر را مستقیماً در ناحیه یا بافت خاصی از بدن که محل اثر آن است آزاد می‌کنند. از جمله راه‌هایی که برای رسیدن به این هدف وجود دارد پوشاندن سطح ذرات با آنتی‌بادی است که هنگام رسیدن به محل اثر مورد نظر که دارای آنتی‌ژن ویژه است و بر اثر تداخل آنتی ژن-آنتی‌بادی مولکول آزاد می‌گردد. راه دیگر وارد کردن ذرات اکسید آهن در شکل دارویی و استفاده از یک نیروی مغناطیسی برای هدایت ذرات به محل مورد نظر است (۴۸). تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که استفاده از ملکول‌هایی مانند اسید فولیک، بیوتین و هیالورونیک اسید که دارای گیرنده‌های اختصاصی روی سطح سلول‌های سرطانی هستند، در صورتی که در سطح حامل‌های دارورسانی قرار گیرند، می‌توانند به‌طور موثری غلظت دارو را در ناحیه تومور افزایش داده و عوارض جانبی دارو را به یزان زیادی کاهش دهند (۴۹،۵۰). مثال دیگر استفاده از گیرنده فاکتور رشد اپاتوسیت بنام Met می‌باشد، که یک گیرنده تیروزین کیناز است و در مهندسی بافت و بهبود زخم نقش دارد. فعالیت غیر طبیعی این پروتئین‌ها به‌طور غیرمستقیم در پیشرفت و متاستاز بسیاری از سرطان‌ها نشان داده شده‌است. درمان‌های رایج جهت مقابله با Met مانند استفاده از لیگاند، آنتی‌بادی‌های بلاک کننده دیمیریزاسیون یا مهارکننده‌های کیناز موجب کاهش رشد تومور شدند، ولی تومور را کامل از بین نبردند. به منظور افزایش اثرات ضد Met، نانوذرات آلبومین که به سطح آن آنتی‌بادی‌های ضد Met (anti-Met-NANAPs) متصل شده است، استفاده گردید. نتایج در سلول‌های توموری نشان داد که anti-Met-NANAPs به‌طور اختصاصی توسط سلول‌های بیان کننده Met برداشت شده و به داخل لیزوزوم رفته و در نهایت تخریب می‌شوند. درمان سلول‌های توموری با anti-Met NANAPs منجر به خاموش شدن ژن

پروتئین Met گردید. این مطالعه نشان داد که anti-Met-NANAPs یک سامانه با پتانسیل ویژه برای ملکول‌هایی است که به لیزوزوم رفته و به سلول‌های توموری Met پاسخ مثبت دارند (۵۰).

۴- کاربردها در پزشکی

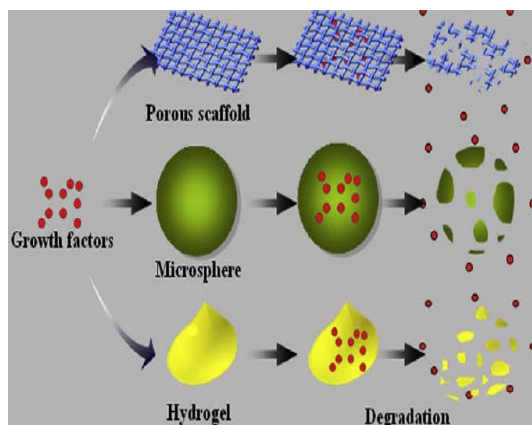
۴-۱- استفاده از پلیمرهای طبیعی در مهندسی بافت

حامل‌های دارورسانی کاربردهای بسیاری در مبحث مهندسی بافت دارند که تحت عنوان پزشکی ترمیمی از آن یاد می‌شود. هدف پزشکی ترمیمی تهیه سلول‌ها به همراه محیط موضعی آن‌ها به صورت یک ماتریکس خارج سلولی مصنوعی است و محیطی که در آن سلول‌ها بتوانند تکثیر کرده و به صورت موثر تمایز پیدا کنند و بنابراین سبب ترمیم بافت‌های آسیب دیده شوند. برای نیل به این هدف، مواد مشتق شده از منابع طبیعی به طور گسترده استفاده می‌شوند زیرا که با ماتریکس خارج سلولی تشابه دارند و به طور ذاتی قدرت برهمکنش بیش‌تری با سلول دارند. هم‌چنین پلیمرهای طبیعی را می‌توان برای رهش فاکتورهای رشد و عوامل مرتبط در پاسخ به سیگنال‌های فیزیولوژیک مهندسی کرد تا با تقلید روندهای طبیعی ترمیم بافت موجب تسریع در بازسازی آن شوند و شانس ایجاد اسکار را کاهش دهند. رهش مبتنی بر پروتئین‌ها در تحقیقات پزشکی ترمیمی بسیار کاربرد دارد. فاکتورهای رشد در اتصال با داربست‌های منفذدار، میکروذرات و نانوذرات و هیدروژل‌ها قرار گرفته و ماهیت طبیعی آن‌ها باعث عدم واکنش ایمنی، زیست سازگاری و در نهایت تجزیه زیستی بهینه آن‌ها می‌شود (تصویر شماره ۲) (۵۱).

۴-۲- کمک به ترمیم مینای دندان

مینای دندان خارجی‌ترین پوشش آن است که سخت‌ترین ماده معدنی موجود در بدن انسان می‌باشد. مینای دندان در طی عمر فرد در مواجهه با شرایط مختلف محیطی و تغذیه‌ای، علی‌رغم دمنرالیزه شدن

بایستی تمامیت خود را حفظ کند. این بافت مستعد آسیب و فرسایش است. مینا نمی‌تواند خود را ترمیم کند زیرا که از یک لایه سلولی شکل می‌گیرد که بعد از رویش دندان از دست می‌روند. روش‌های درمان سنتی بر اساس مواد سنتزی است تا مینای از دست رفته دندان را جایگزین کنند. با پیشرفت در علم مواد و درک اصول پایه‌ای ماتریکس آلی راه‌هایی برای تشکیل مینای سنتزی فراهم شده است. آگاهی از نحوه تشکیل مینای دندان و درک برهمکنش‌های پروتئینی و عملکرد ژن‌های آن‌ها به همراه امکان جداسازی سلول‌های بنیادی بعد از تولد از منابع مختلف در حفره دهانی و هم‌چنین توسعه مواد هوشمند برای رهش فاکتورهای رشد این امکان را فراهم ساخته است تا ترمیم مینای دندان صورت گیرد. نقش فاکتورهای رشد در این بین بسیار حائز اهمیت است (۵۲).



تصویر شماره ۲: استراتژی‌های رهش دارو شامل کپسوله کردن فاکتورهای رشد درون داربست‌های منفذدار، میکروسفرها و هیدروژل‌ها (۵۱)

۴-۳- کاربرد در مهندسی بافت عصبی

بیماری‌های تحلیل برنده سیستم ایمنی هم‌چون آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون به طور گسترده در سال‌های گذشته مورد تحقیق قرار گرفته است. با وجود این که عوامل درمانی جدیدی برای این بیماری‌ها پیدا شده ولی نحوه رساندن موثر دارو به مغز همچنان یک

چالش بزرگ است. پپتیدها و پروتئین‌هایی درمانی با وزن مولکولی بالا و در عین حال آبدوست نمی‌توانند به اندازه کافی از سد خونی مغزی عبور نمایند تا اثر درمانی مناسب ایجاد نمایند. امروزه استفاده از نانوذرات کمک شایانی برای غلبه بر این مشکل نموده است. سطح نانوذرات را می‌توان با انواع انتقال‌دهنده‌هایی که بر سطح سد خونی-مغزی بیان بالایی دارند تغییر داده و سبب آندوسیتوز نانوذرات به سلول‌های اندوتلیال شد. نانوذرات را می‌توان با آنالوگ‌های برادی‌کینین همچون RMP-7 تغییر داد و بدین ترتیب توانایی باز کردن اتصالات محکم را جهت انتقال از میان سلول در آن‌ها ایجاد کرد. فاکتورهای رشد متعددی هم‌چون bFGF، NGF و ... با نانوذرات متصل شده و انواع عوامل هدفمندسازی هم‌چون آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر سطح آن‌ها قرار گرفته است. نتایجی از ورود و تمایز و اثربخشی این سیستم‌ها در بافت عصبی گزارش شده است (۵۳).

بحث

نانوذرات وارد تمام جنبه‌های زندگی بشر شده‌اند. حوزه زیست-پزشکی به شدت وابسته به نانوذرات

مخصوصاً سامانه‌های دارورسانی است. حفاظت از داروها، تغییر کینتیک و حجم توزیع دارو، ممانعت از حذف سریع و کاهش دوز دارو و از همه مهم‌تر کاهش سمیت از مزیت‌های سیستم‌های دارورسانی نانوذره‌ای می‌باشد. در این بین نقش این سیستم‌ها در فرموله کردن فاکتورهای رشد را نمی‌توان نادیده گرفت. پلی‌پپتیدهای آبدوست و با وزن مولکولی بالا و در عین حال حساس به شرایط خشن محیطی، نیازمند حفاظت در گردش خون و تمرکز بر بافت هدف هستند. انواع سامانه‌های طبیعی و سنتزی به این منظور استفاده شده که هر کدام مزیت‌ها و معایب خود را دارند و هر کدام در جای خود مفید خواهند بود. مشابه با هر ترکیب خارجی دیگری که وارد بدن می‌شود، زیست سازگاری، زیست تجزیه‌پذیری و عدم ایمنونوژن بودن این حامل‌ها را باید مدنظر داشت. بیش‌ترین کاربرد فاکتورهای رشد در مهندسی بافت است و حامل‌ها در کنار داربست‌ها و سلول‌ها به کمک این علم آمده تا رهش بهتر و مناسب‌تر و در جایگاه صحیح را امکان‌پذیر سازند (۵۴). امید است که این استراتژی‌های جدید و زیست-تقلید راهگشای درمان بیماری‌های ناتوان‌کننده و لاعلاج دنیای حاضر باشد.

References

1. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I, et al. *Delivering growth factors for therapeutics*. Trends Pharmacol Sci 2008; 29(1): 37-41.
2. Babensee JE, McIntire LV, Mikos AG. Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharmaceutical Research* 2000; 17(5): 497-504.
3. Bowen-Pope DF, Malpass TW, Foster DM, Ross R, et al. Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood* 1984; 64(2): 458-469.
4. Edelman ER, Nugent MA, Karnovsky MJ. Perivascular and intravenous administration of basic fibroblast growth factor: vascular and solid organ deposition. *Proc Natl Acad Sci*, 1993; 90(4): 1513-1517.
5. Couvreur P, Puisieux F. Nano-and microparticles for the delivery of polypeptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1993; 10(2): 141-162.
6. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 4357-4373.
7. Mei L, Zhang Z, Zhao L, Huang L, Yang XL, Tang J, et al. *Pharmaceutical nanotechnology*

- for oral delivery of anticancer drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65(6): 880-890.
8. Ebrahimnejad P, Dinarvand R, Sajadi SA, Atyabi F, Ramezani F, Jaafari MR. Preparation and characterization of poly lactide-co-glycolide nanoparticles of SN-38. *PDA J Pharm Sci Technol* 2009; 63(6): 512-520.
9. Quaglia F. Bioinspired tissue engineering: the great promise of protein delivery technologies. *Int J Pharm* 2008; 364(2): 281-297.
10. Mallapragada SK, Agarwal A. Synthetic sustained gene delivery systems. *Curr Top Med Chem* 2008; 8(4): 311-330.
11. Moshfeghi AA, Peyman GA. Micro-and nanoparticulates. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57(14): 2047-2052.
12. Kim K, Fisher JP. Nanoparticle technology in bone tissue engineering. *J Drug Target* 2007; 15(4): 241-252.
13. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(3): 329-347.
14. Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine* 2014; 32(3): 327-337.
15. Badiee A, Heravi Shargh V, Khamesipour A, Jaafari MR, et al. Micro/nanoparticle adjuvants for antileishmanial vaccines: present and future trends. *Vaccine* 2013; 31(5): 735-749.
16. Wang AZ, Gu F, Zhang L, Chan JM, Radovic-Moreno A, Shaikh MR, et al. Biofunctionalized targeted nanoparticles for therapeutic applications. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(8): 1063-1070.
17. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001; 53(2): 283-318.
18. Silva GA, Ducheyne P, Reis RL. Materials in particulate form for tissue engineering. 1. Basic concepts. *J Tissue Eng Regen Med* 2007; 1(1): 4-24.
19. Roser M, Fischer D, Kissel T. Surface-modified biodegradable albumin nano-and microspheres. II: effect of surface charges on in vitro phagocytosis and biodistribution in rats. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46(3): 255-263.
20. Ebrahimnejad P, Dinarvand R, Sajadi A, Jaafari MR, Nomani AR, Azizi E, et al. Preparation and in vitro evaluation of actively targetable nanoparticles for SN-38 delivery against HT-29 cell lines. *Nanomedicine* 2010; 6(3): 478-485.
21. Ebrahimnejad P, Dinarvand R, Jafari MR, Tabasi SA, Atyabi F, et al. Characterization, blood profile and biodistribution properties of surface modified PLGA nanoparticles of SN-38. *Int J Pharm* 2011; 406(1-2): 122-127.
22. Pitt CG. The controlled parenteral delivery of polypeptides and proteins. *Int J Pharm* 1990; 59(3): 173-196.
23. Thassu D, Deleers M, Pathak YV, Nanoparticulate drug delivery systems. US: CRC Press; 2007.
24. Wang G, Uludag H. Recent developments in nanoparticle-based drug delivery and targeting systems with emphasis on protein-based nanoparticles. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5(5): 499-515.
25. Chen RR, Lu Y, Morales FC, Mills GB, Ram PT, et al. Integrated approach to designing growth factor delivery systems. *FASEB J* 2007; 21(14): 3896-3903.
26. Chen FM, Zhang M, Wu ZF. Toward delivery of multiple growth factors in tissue

- engineering. *Biomaterials* 2010; 31(24): 6279-6308.
27. Copland MJ, Rades T, Davies NM, Baird MA. Lipid based particulate formulations for the delivery of antigen. *Immunol Cell Biol* 2005; 83(2): 97-105.
 28. Anton N, Benoit JP, Saulnier P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—a review. *J Control Release* 2008; 128(3): 185-199.
 29. Hbbard D, Brayden DJ, Ghandehari H. Nanopreparations for Oral Administration. US: University of UTAH Publishing, VII, chap 5, 2014.
 30. Saddi KR, Alves GD, Paulino TP, Ciancaglini P, Alves JB, et al. Epidermal growth factor in liposomes may enhance osteoclast recruitment during tooth movement in rats. *Angle Orthod* 2008; 78(4): 604-609.
 31. Xie Y, Ye L, Zhang X, Cui W, Lou J, Nagai T, et al. Transport of nerve growth factor encapsulated into liposomes across the blood–brain barrier: in vitro and in vivo studies. *J Control Release* 2005; 105(1-2): 106-119.
 32. Oh KS, Han SK, Lee HS, Koo HM, Kim RS, Lee KE, et al. Core/shell nanoparticles with lecithin lipid cores for protein delivery. *Biomacromolecules* 2006; 7(8): 2362-2367.
 33. Hu FQ, Hong Y, Yuan H. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles containing peptide. *Int J Pharm* 2004; 273(1-2): 29-35.
 34. Chiellini F, Piras AM, Errico C, Chiellini E. Micro/nanostructured polymeric systems for biomedical and pharmaceutical applications. *Nanomedicine (Long)* 2008; 3(3): 367-393.
 35. Eley JG, Mathew P. Preparation and release characteristics of insulin and insulin-like growth factor-one from polymer nanoparticles. *J Microencapsul* 2007; 24(3): 225-234.
 36. Chung YI, Tae G, Hong Yuk S. A facile method to prepare heparin-functionalized nanoparticles for controlled release of growth factors. *Biomaterials* 2006; 27(12): 2621-2626.
 37. Lu W, Park TG. Protein release from poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres: protein stability problems. *PDA J Pharm Sci Technol* 1995; 49(1): 13-19.
 38. Lin W, Garnett MC, Davis SS, Schacht E, Ferruti P, Illum L. Preparation and characterisation of rose Bengal-loaded surface-modified albumin nanoparticles. *J Control Release* 2001; 71(1): 117-126.
 39. Gou M, Dai M, Li X, Yang L, Huang M, Wang Y, et al. Preparation of mannan modified anionic PCL–PEG–PCL nanoparticles at one-step for bFGF antigen delivery to improve humoral immunity. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008; 64(1): 135-139.
 40. Huang M, Berkland C. Controlled release of Repifermin® from polyelectrolyte complexes stimulates endothelial cell proliferation. *J Pharmaceutical Sci* 2009; 98(1): 268-280.
 41. Shokrzadeh M, Ebrahimnejad P, Omid M, Shadborestan A, Zalzar Z. Cytotoxicity Evaluation of Docetaxel Nanoparticles by Culturing HepG2 Carcinoma Cell Lines. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 22(90): 2-9.
 42. Lee JS, Bae JW, Joung YK, Lee SJ, Han DK, Park KD. Controlled dual release of basic fibroblast growth factor and indomethacin from heparin-conjugated polymeric micelle. *Int J Pharm* 2008 ; 346(1-2): 57-63.
 43. Thomas TP, Shukla R, Kotlyar A, Liang B, Ye JY, Norris TB, et al. Dendrimer-Epidermal Growth Factor Conjugate Displays Superagonist

- Activity. *Biomacromolecules* 2008; 9(2): 603-609.
44. Park UB, Dziak R, Robert J, Mark Swihart G, Perinpanayagam H. Calcium sulfate based nanoparticles. Google Patents 2010.
 45. Pitukmanorom P, Yong TH, Ying JY. Tunable release of proteins with polymer-inorganic nanocomposite microspheres. *Adv Mater* 2008; 20(18): 3504-3509.
 46. Vu TQ, Maddipati R, Blute TA, Nehilla BJ, Nusblat L, Desai TA. Peptide-conjugated quantum dots activate neuronal receptors and initiate downstream signaling of neurite growth. *Nano Lett* 2005; 5(4): 603-607.
 47. Vasir JK, Reddy MK, Labhasetwar VD. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Current Nanoscience* 2004; 1(1): 47-64.
 48. Ebrahimnejad P, Jafari M, Heidari D. An Efficient Method for Fabrication of Carboxylated Short Multi-walled Carbon Nanotubes Decorated with Magnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Current Nanoscience* 2013; 9(5): 515-618.
 49. Kanapathipillai M, Brock A, Ingber DE. Nanoparticle targeting of anti-cancer drugs that alter intracellular signaling or influence the tumor microenvironment. *Adv drug deliv Rev* 2014; 79: 107-118.
 50. Heukers R, Altintas I, Raghoenath S, De Zan E, Pepermans R, Roovers RC, et al. Targeting hepatocyte growth factor receptor (Met) positive tumor cells using internalizing nanobody-decorated albumin nanoparticles. *Biomaterials* 2014; 35(1): 601-610.
 51. Huang S, Fu X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration. *J Control Release* 2010; 142(2): 149-159.
 52. Jayasudha B, Navin H, Prasanna KB. Enamel Regeneration-Current Progress and Challenges. *Journal of clinical and diagnostic research. J Clin Diagn Res* 2014; 8(9): ZE06-9.
 53. Echarte MM, Bruno L, Arndt-Jovin DJ, Jovin TM, Pietrasanta LI. Quantitative single particle tracking of NGF-receptor complexes: Transport is bidirectional but biased by longer retrograde run lengths. *FEBS Lett* 2007; 581(16): 2905-2913.
 54. Laurencin CT, Nair LS. Nanotechnology and tissue engineering: the scaffold. USA, Florida, Boca Raton: CRC Press; 2008.