

REVIEW ARTICLE

A Review on the Use of Nanoparticles in the Treatment of Parasitic Infections

Taher Elmi¹,
Shirzad Gholami²,
Mehdi Fakhar³,
Fariborz Azizi⁴

¹ MSc Student in Parasitology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, Molecular and Cellular Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Student in Medicine, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 13, 2013 ; Accepted June 16, 2013)

Abstract

Nanoparticles are dispersed droplets or solid particles with a size of 10-100nm which are made in different shapes. Nanoparticles have received more attention as antiparasitic drugs in recent years since current antiparasitic drugs have some side effects and their efficacy is not proved yet. Nanoparticles are currently used in cancer treatment and gold and silver nanoparticles have a long history in the treatment of rheumatoid arthritis. However, far too little attention has been paid to the potential use of gold derivatives against parasitic diseases. In this paper recent developments in the use of gold nanoparticles as anti-parasitic drugs, with emphasis on the major tropical diseases such as Malaria, Leishmaniasis, Schistosomiasis and Trypanosomiasis are reviewed. These diseases affect millions of people worldwide and are involved with many limitations in treatment methods. Some researches indicate that silver nanoparticles, gold, chitosan, and oxidized metals have growth inhibitory or cytotoxic effect on various parasites, including Giardia, Leishmania, Malaria, Toxoplasma and insect larva. Some studies also evaluated the health effects of nanoparticles, such as gold and silver on particular protozoa specially Leishmania and Malaria. Nanoparticles could be used against parasites individually or in combination. Therefore, nanoparticles are recommended for destroying parasites (cytotoxic and inhibitory effect), making more effective and less harmful drugs and also beneficial vaccines for the prevention and control of the parasites.

Keywords: Nanoparticles, treatment, parasitic infections

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(102): 126-133 (Persian).

مژده بر استفاده از نانو ذرات در درمان عفونت‌های انگلی

طاهر علمی^۱

شیرزاد غلامی^۲

مهند فخار^۳

فریبرز عزیزی^۴

چکیده

نانو ذرات، ذرات ریز پراکنده یا ذرات جامد با اندازه ۱۰-۱۰۰ نانومتر هستند که به اشکال مختلف تهیه می‌شوند. با توجه به قطعی نبودن اثر درمانی داروهای ضد انگلی و عوارض جانبی آنها، طی سال‌های اخیر به استفاده از نانو ذرات در درمان بیماری‌ها از جمله بیماری‌های انگلی توجه ویژه‌ای شده است. مصارف پزشکی نانو ذرات دارای سابقه طولانی در درمان بیماری‌های مختلف است. در حال حاضر از نانو ذرات مختلف در درمان سرطان‌ها و آرتربیت روماتوئید استفاده می‌شود؛ هم‌چنین در سال‌های اخیر استفاده از مشتقات طلا و نقره در برابر بیماری‌های انگلی مورد توجه قرار گرفته است. هر چند تحقیقات محدودی در این خصوص انجام شده است. در این مطالعه مژده، پیشرفت‌های اخیر در استفاده از نانو ذرات مختلف مانند طلا، نقره و اکسید فلزات به عنوان داروهای ضد انگل با تأکید بر عمدۀ بیماری‌های گرم‌سیری مانند مالاریا، لیشمایوز، ترپیانوزومیازیس و شیستوزومیازیس که میلیون‌ها نفر از مردم سراسر جهان با آن درگیر هستند و روش‌های درمانی در آن‌ها از محدودیت‌های بسیاری برخودار است مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها نشان می‌دهد که نانو ذرات نقره، طلا، کیتوزان و اکسید فلزات، بر روی انگل‌های مختلف از جمله ژیارديا، لیشمایوز، مالاریا، توکسوپلاسمما و لارو حشرات اثر کشنده‌گی یا مهار کننده‌گی رشد دارند. در مطالعات ارزیابی‌های مختلفی از تأثیر درمانی نانو ذرات مانند طلا و نقره بر روی عوامل تک یاخته‌ها، به ویژه لیشمایوز و مالاریا، شده است. از نانو ذرات برای از بین بردن انگل‌ها می‌توان به صورت منفرد یا ترکیبی استفاده کرد، در نتیجه استفاده از نانو ذرات در نابودی انگل‌ها (دارای اثر کشنده‌گی و مهاری) ساخت داروهای مؤثرتر و کم ضررتر و هم‌چنین واکسن‌های مفید جهت پیشگیری و مبارزه با انگل‌ها توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، درمان، عفونت‌های انگلی

مقدمه

نانوکپسول‌ها دارو در یک فضای احاطه شده توسط یک غشاء پلیمر محدود می‌شود، در حالی که نانوکره‌ها سیستم‌های ماتریکسی هستند که دارو در آن‌ها به صورت فیزیکی و یکنواخت پخش می‌شود. در سال‌های

نانو ذرات، ذرات ریز پراکنده یا ذرات جامد با اندازه ۱۰-۱۰۰ نانو متر هستند که به اشکال مختلف تهیه می‌شوند. بسته به روش آماده‌سازی، نانو ذرات، نانو کره یا نانوکپسول‌ها (Encapsulate) به دست می‌آیند. در

- مؤلف مسئول: شیرزاد غلامی**- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پامبر اعظم، داشکده پزشکی، کد پستی: ۴۸۱۶۸-۱۹۵۵۵
E-mail: shirzad1384@yahoo.com
- دانشجویی کارشناس ارشد انگل شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، داشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 - استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، مرکز تحقیقات توکسوپلاسموزیس، داشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 - استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلوی و مولکولی، داشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 - دانشجو پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، داشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۲۴ تاریخ انجام اصلاحات: ۱۳۹۲/۲/۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۳/۲۶

در پی داشت. اولین میکروسکوپ² AFM ۶ سال بعد توسط همکاران Binnig اختراع شد که ابزاری برای اسکن سطوح در سطح اتمی در خلا، هوا و یا محیط‌های مایع بود^(۷-۹). نانوپزشکی مبحث مهمی است که در درمان، تشخیص، پیگیری و کنترل سیستم‌های بیولوژیک کاربرد دارد^(۱۰). نانوپزشکی ذراتی را شامل می‌شود که به عنوان مقلدهای بیولوژیکی (برای مثال Functionalized carbon nanotubes و نانوماشین‌ها DNA [برای مثال آن‌هایی که از بخش‌های قابل تغییر DNA و چهارچوب‌های آن (DNA scaffolds) از قبیل Octahedron and stick cube عمل می‌کنند]^(۱۱)). علاوه بر این، بخش مهمی از تکنولوژی‌های وسوسه انگیز ذرات در حد نانو، قابلیت هدف گیری سلول‌های مختلف و عناصر خارج سلولی در بدن را برای رساندن دارو، مواد ژنتیک و عوامل تشخیصی دارا می‌باشد. بنابراین قابل انتظار است که تحقیق در مورد تحويل و هدف گیری دارویی در درمان و تشخیص از طریق داخل وریدی با ذرات در حد نانو در تحقیقات نانوپزشکی در اولویت قرار داشته باشد. به دلیل اهمیت بیماری‌های انگلی به ویژه درمان آن‌ها در کشور ما و بسیاری از کشورها، ناکافی بودن اثر درمانی داروهای ضد انگلی و عوارض جانبی آن‌ها، طی سال‌های اخیر به استفاده از ذرات نانو در مطالعات و جهت درمان بیماری‌های عفونی از جمله بیماری‌های انگلی توجه ویژه‌ای شده است.

استفاده از نانوذرات جهت درمان عفونت‌های انگلی: تحقیق در مورد تهیه و استفاده از نانوذرات در درمان و تشخیص بیماری‌ها در پژوهه‌های نانوپزشکی در درجه اول اهمیت قرار دارد و شامل شناسایی دقیق سلول‌ها و گیرنده‌ها، وابسته به شرایط بالینی اختصاصی و انتخاب حامل‌های نانوی مناسب برای دست یابی به پاسخ مورد نیاز به همراه کمترین عوارض جانبی است. فاگوستیت‌های تک هسته‌ای، دندریتیک سل‌ها، سلول‌های

اخیر نانوذرات قابل تجزیه پلیمری، به ویژه آن‌هایی که با پلیمر هیدروفیل مانند پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) پوشیده شده‌اند به دلیل توانایی گردش برای یک دوره طولانی مدت در یک بافت خاص، به عنوان حامل DNA در ژن درمانی و توزیع در پروتئین‌ها، پیتیدها، ژن‌ها و به عنوان ابزاری بالقوه برای رساندن دارو استفاده می‌شوند^(۱-۴). هدف اصلی در طراحی نانوذرات به عنوان سیستم توزیع سطحی، آزادسازی عامل دارویی فعال به منظور اثرگذاری در محل اختصاصی (Site-specific) در محدوده اپتیمال درمانی می‌باشد. در چند دهه اخیر مطالعات قابل توجهی در زمینه توزیع دارو با استفاده از سیستم‌های توزیع ذره‌ای به عنوان حاملین ذرات بزرگ و کوچک انجام شده است. سیستم‌های ذره‌ای مانند نانوذرات به عنوان ابزار فیزیکی برای تغییر و بهبود ویژگی‌های فارماکوکیتیک انواع مختلف مولکول‌های دارویی استفاده شده‌اند. آن‌ها به صورت in vivo در حفظ ماهیت دارو در گردش سیستمیک، محدود ساختن دسترسی دارو به محل اختصاصی برای اعمال اثر و رساندن مقدار قابل تحمل و مورد نیاز در آن محل استفاده شده‌اند. برای افزایش سودمندی درمان و کاهش اثرات جانبی، پلیمرهای مختلف در فرمولاسیون نانوذرات استفاده شده است^(۵). نانو تکنولوژی مطالعه کنترل مواد در اندازه مولکولی و اتمی است^(۶). نانو تکنولوژی از اوایل سال ۱۹۸۰ با پیدایش دو عامل توسعه پیدا کرد: تولید علوم خوشه‌ای و ابداع میکروسکوپ STM¹. این پیشرفت منجر به کشف مولکول‌هایی که به طور کامل از کربن تشکیل شده‌اند (Fullerense) و نانوتیوب‌های کربن در سال ۱۹۸۵ شد. از طرفی سنتز و ویژگی نانوکربن‌های نیمه رسانا نیز مورد مطالعه قرار گرفت که منجر به کشف نانوذرات فلزی و اکسید فلز و ذرات کواتنوم گردید. توسعه STM توسط Gerd Binnig Heinrich Rohrer دریافت جایزه نوبل را برای آن‌ها

2. Atomic force microscope

1. Scanning Tunneling Microscope

غیرفعال ناقلين نانوذرات با عوامل دارويي ضد ميكروبى روکش شده در درون ماکروفازهای آلوده راه کاري منطقی برای از بين بردن عوامل ميكروبی است(۱۶). مسیر اندوسينتيك حاملين نانوذرات را به ليزوZoom ها جايي که عوامل بيماري زا ساكن هستند انتقال می دهد. تجزيه حاملين توسط آنزيم های ليزوZoom، داروها را درون وزيکول فاگليزوم يا ليزوZoom آزاد می کند و يا اين که اين فرآيند درون سيتوپلاسم به وسیله پديده انتشار و يا انتقال اختصاصي وابسته به ماهيت فيزيکي شيميايی مولکول ها رخ می دهد. فرمولاسيون پذيرفته شده برای اهداف انساني به نانوسيستم هایي بر پایه ليپيد، با اندازه ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر حاوي آمفوتريسين B (Amp-B) محدود است و برای درمان ليشمانيازيس احشائي يا عفونت های تايد شده با سويه های اختصاصي قارچي توصيه شده است. اين شکل از هدف گيري به طور قابل توجهی ميزان باليني موثر Amp-B را به دليل نرسيدن به غاظت درمانی دارو در ماکروفازهای آلوده برای درمان کاهش داده است(۱۷). محققین مزايانويي ديگر مانند کاهش قابل توجه نفروتوکسيستي (يک عارضه جانبي شایع به دنبال استفاده از Amp-B) و آزادسازی سيتوکين های پيش التهابي را ذكر کرده‌اند. برای کاهش بيشتر نفروتوکسيستي راه کارهای تركيبي می تواند کمک کننده باشد.

در پژشكى نانو ذرات مانند طلا و نقره دارای سابقه طولاني در درمان بيماري ها مانند آرتريتis روماتوييد و سرطان می باشنند. با اين حال در سال های اخير استفاده از مشتقان طلا در برابر بيماري های انگلی يا بيماري های فراموش شده (Neglected diseases) مورد توجه قرار گرفته است؛ هر چند تحقیقات محدودی در این خصوص انجام شده است (جدول شماره ۱). بنابراین در این مطالعه مروری پيشرفت های اخير در استفاده از نانوذرات به عنوان داروهای ضد انگلی در بيماري های انگلی گرمسيري مانند: مalaria، ليشمانيوز، تريپانوزوميازيس و شيستوزوميازيس که ميليون ها نفر از مردم سراسر جهان با آن در گير هستند و روش های درمانی در آن ها از

اندوتيلial و سرطان ها (سلول های توموري و تومورهای ثيوواسکولار) اهداف کلیدی در مطالعات می باشند(۱۲). بيماري های انگلی از قبيل مalaria، ليشماني و تريپانوزوميازيس از مسائل مهم جهانی هستند و به دليل طبیعت داخل سلولی، چالشی بزرگ برای محققان و دانشمندان برای کشف و عرضه دارو می باشند. علاوه بر اين، ميزان اندک که کشف در بخش داروهای ضد انگلی در دهه های گذشته مدیریت مؤثر برای عرضه بهتر آن ها را ضرورت بخشیده است(۱۳). اکثر تحقیقات اخير در زمينه توسعه دارو برای بيماري های انگلی بر مباحث بیولوژيکي و زیست دارويي متمرکز شده است. نقش لپوزوم های حامل های كلويدال، نانوذرات پلimeri و نانو ذرات ليپيدی شامل داروهای کثرو گه ليپیدی، نانو ذرات مورد استفاده در بهينه سازی عرضه عوامل ضد malaria، ضد ليشماني و ضد تريپانوزوما، مورد مطالعه قرار گرفته است. ماکروفازها سلول های دفعی هستند که نقش آن ها در بيماري ها به خوبی شناخته شده است(۱۴). تمایل ماکروفازها به سистем رتیکولاندوتيلial برای شناسایي و پاک سازی سريع ذرات، يک ابزار مطلوب برای هدف گيري اختصاصي آن ها به وسیله حاملين نانو است. تغييرات در پاک سازی ماکروفاز و عملکرد عوامل مؤثر ايمني، به اختلالاتي مانند آتراسکلروز، خودايمني و عفونت های جدی نسبت داده می شود. بنابراین ماکروفازها يک هدف دارويي موثر می باشند و فرصلت های فراوانی را برای تمرکز و مطالعه بر روی عواملی که آن ها را هدف قرار می دهند، وجود دارد(۱۵). برای مثال اگرچه اکثر ميكرووار گانيس ها توسط ماکروفازها کشته می شوند، اما پس از فاگوسيتوز، بسياري از عوامل بيماري زا راه هایي برای بقا در ماکروفازها پیدا می کنند. در موارد مشخصی ليزوZoom های داخل سلولی ماکروفاز و يا سيتوپلاسم آن، محل زندگی اجباری ميكرووار گانيس ها است. مثال ها در اين زمينه شامل توکسوپلاسما گوندي، گونه های متفاوت ليشماني، مايكوباكتريوم توبر كلوزيس و ليستريا مونوسيتوژن می باشد. بنابراین هدف قرار دادن

جدول شماره ۱: نانو ذرات شناخته شده در درمان عفونت‌های انگلی

نام ذره نانو	انگل مورد بررسی	نتیجه تحقیق	سال	نویسنده‌گان
ژیارديا	اثر کشندگی روی کیست	جلوگیری از تکثیر انگل، کاهش اندازه زخم	۲۰۱۲	Said D. E, ElSamad L. M, Gohar Y
لیشمایا	لارو حشرات	کشن لارو	۲۰۱۱ و ۲۰۰۹	Allahverdiyev A.M, Mohebali M, Rezayat M
لارو حشرات	کاهش آماتستگوت، کاهش مرگ و میر موش آلوده	کاهش آماتستگوت، کاهش مرگ و میر موش آلوده	۲۰۱۱	Marimuthu S, Santhoshkumar T
طلاء	توکسیلامسا	اثر کشندگی همراه با لیزر	۲۰۱۱	TORABI N, MOHEBALI M
کیتوزان	افزایش واکنش سیستم دفاعی در برابر لیشمایا به عنوان ادجوان	افزایش واکنش سیستم دفاعی در برابر لیشمایا به عنوان ادجوان	۲۰۱۱	Sherwen, S
اکسید فلزات	پلاسمودیوم	اثر کشندگی	۲۰۱۱	Danesh-Bahreini M.A. Shokri J
سلبیوم	اثر مهاری و ضد لیشمایایی	اثر مهاری و ضد لیشمایایی	۲۰۱۲	Inbaneson S. Ravikumar S
سلبیوم				Soflaei S, Dalimi A, Abdoli A

درمان شده با نانو ذرات نقره اندازه گیری شد. تعداد انگل در روده رات‌های درمان شده، نسبت به رات‌های درمان نشده کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت و در هیچ‌کدام از درمان‌ها سمیت مشاهده نشد(۱۸).

محدودیت‌های بسیاری برخودار است مورد بررسی قرار گرفته است.

نانو ذرات شناخته شده در درمان بیماری‌های انگلی

۱- نقره

الف: ژیارديا زیس

ب: لیشمایا زیس از آنجایی که لیشمایا زیس یکی از بیماری‌های مهم تک یاخته‌ای در مناطق مختلف دنیا و کشور ما است و داروهایی که بر درمان این بیماری استفاده می‌شود از یک طرف مشکل سمیت و از طرف دیگر مشکل مقاومت انگل در مقابل دارو را دارد. جهت تعیین میزان تأثیر نانو ذرات نقره بر روی انگل تحقیقاتی بر روی اشکال مختلف این انگل انجام شد تا بتوان دارویی مناسب جهت مبارزه با آن به دست آورد. مشخص شده است که نانو ذرات نقره گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن تولید می‌کنند که انگل لیشمایا به آن بسیار حساس است(۱۹,۲۰) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ انجام شد اثرات نانو ذرات نقره بر پارامترهای بیولوژیک لیشمایا تروپیکا از قبیل مورفولوژی، فعالیت متابولیک، تکثیر، عفونت زایی، بقا در سلول میزبان و محیط کشت مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که نانو ذرات نقره از تکثیر و فعالیت متابولیکی پروماستیگوت‌ها ممانعت می‌کند. به طور مشخص نانو ذرات نقره بقای آماستیگوت در سلول میزبان را مهار می‌کند. اثرات ضد لیشمایایی نانو نقره در تاریکی ۱/۵ تا ۳ برابر و زیر نور ۲ تا ۶/۵ برابر بود(۲۱). هم‌چنین در محیط آزمایشگاه (RPMI-1640) ذرات نقره رشد

ژیارديا زیس بیماری تک یاخته‌ای روده‌ای شایع به خصوص در کودکان است. مهم‌ترین راه انتقال آن از طریق آب و مواد غذایی است. در حال حاضر روش درمان این انگل با استفاده از مترونیدازول و فورازولیدن است. چون این داروها اثر ۱۰۰ درصد درمانی ندارند و در مدل‌های آزمایشگاهی عوارض جانبی از آن‌ها گزارش شده است؛ محققان به دنبال یافتن دارویی با کارایی بیشتر و عوارض کم‌تر هستند. بدین منظور در سال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای بر روی کیست ژیارديا لامبیا، جهت بررسی اثرات ضد انگلی نانو ذرات نقره، کیتوزان و کرکیونین انجام شد. در این مطالعه رات‌های آلوده به کیست ژیارديا (با دوزهای معین) تحت درمان قرار گرفتند، نتیجه حاصل شده به این صورت بود که رات‌هایی که با نانو ذرات درمان شده بودند به درمان پاسخ دادند و بهترین اثر را در بین نانو ذرات، نانو ذره نقره داشت. هم‌چنین در این مطالعه اثر درمانی نانو ذرات به صورت ترکیبی نیز مورد بررسی قرار گرفت. رات‌هایی که با ترکیب هر سه نانوذره (نقره+کیتوزان+کرکیونین) تحت درمان قرار گرفتند، به درمان بهتر پاسخ دادند. در آخر تعداد کیست و تروفوزوئیت‌های ژیارديا در بخش‌های مختلف روده و هم‌چنین میزان نقره در کبد، روده کوچک، کلیه، شش و مغز رات‌های

غلهای مختلف نانو ذرات طلا، بر ضد لیشمانیوز پوستی که عامل ایجاد آن لیشمانیا مژور است بر روی موش انجام شد. پرو ماستیگوت های این لیشمانیا به طور تجربی به موش بالب سی تلقیح شد. توسط این پرو ماستیگوت ها موش ها مبتلا به زخم های پوستی شدند. جهت تعیین میزان اثر نانو ذرات طلا بر روی این انگل، موش های آلوده با نانو ذرات مورد درمان قرار گرفتند. مطالعات نشان داد که تعداد آماتیگوت در زخم به طور قابل ملاحظه ای کاهش پیدا کرد. همچنین میزان مرگ و میر نیز در موش های آلوده کم شد (۲۴).

ب: توکسیپلاسموزیس

در حال حاضر راه های مختلفی برای درمان توکسیپلاسموزیس مانند استفاده از پریتمامین و سولفادیازین وجود دارد، اما این داروها اثرات جانبی ناخواسته ای بر روی ارگان ها و سلول های مختلف بدن می گذارند (۲۵). در یکی از مطالعات از تکنیک جدیدی برای مبارزه با انگل استفاده شد. در این پژوهش از نانو ذرات طلا جهت نابودی و کاهش تعداد انگل توکسیپلاسما گوندی عامل بیماری استفاده شد. این انگل هنگامی که وارد سلول های بدن میزبان می شود، در اثر تکثیر زیاد باعث پاره شدن سلول می شود، در نتیجه تعداد زیادی انگل در خون آزاد می شوند. این انگل ها مدتی در خون می مانند و سپس سلول های جدید را آلوده می سازند. در این فاصله نانو ذرات طلا به خون اضافه شدند. نتایج به دست آمده مطالعه مانار و ال تونسی در سال ۲۰۱۰ نشان می دهد که نانو ذرات طلا به تنهایی نمی توانند تمام انگل های موجود در خون را نابود کرده و از آلوده شدن سلول های جدید جلوگیری کنند. در این مرحله به نانو ذرات طلا لیزر تابانده شد. نانو ذراتی که با لیزر گرم شده بودند اثر کشنده گی بیشتری بر روی انگل داشتند. در مطالعات بعدی باید در این زمینه بیشتر کار شود چون اکثر اطلاعات و پژوهش ها در مورد نانو ذرات طلا تا به امروز بر روی کشنن سلول های سرطانی متمرک بوده است (۲۶).

پروماستیگوت های انگل را مهار می کند و اثرات ضد لیشمانیایی خوبی از خود نشان می دهد. مطالعه ای دیگر جهت ارزیابی اثرات غلهای مختلف نانو ذرات نقره بر ضد لیشمانیا مژور در *in vitro* و *in vivo* انجام شد. در این تحقیق اثرات نانو ذرات نقره بر روی ماکرو فاژهای آلوده موش بالب سی به وسیله آماتیگوت لیشمانیا مژور مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان می دهد که غلهای مختلف ذرات نانو نقره تکثیر آماتیگوت و همچنین اندازه زخم ها را کاهش می دهد. از آنجایی که در این مطالعه عفونت ثانویه به طور معنی داری کاهش پیدا کرد، به نظر می رسد نانو ذرات نقره جهت کنترل و کاهش عفونت ثانویه در لیشمانیوز پوستی مؤثر است (۲۱، ۲۰).

ج: لارو حشرات

حشرات در انتقال بیماری به انسان به عنوان ناقل، میزبان واسطه و گاهی میزبان اصلی، نقش مهمی را دارند. در انگل شناسی نیز حشرات به عنوان ناقل در بیماری های تک یاخته ای و کرمی مانند مalaria، لیشمانیازیس و فیلریازیس نقش دارند. از جمله این حشرات می توان به پشه آنوفل (ناقل مalaria) و فلبوتوموس (ناقل لیشمانیا) اشاره نمود. در نتیجه، مبارزه با حشرات و مراحل نوزادی آنها (لارو) جهت کنترل و پیشگیری بیماری های منتقله از حشرات، دارای اهمیت است. در یکی از مطالعاتی که در سال ۲۰۱۱ انجام شد، قدرت لارو کشی نانو ذرات نقره مورد بررسی قرار گرفت. لاروها به مدت ۲۴ ساعت در معرض غلهای مختلف نانو ذرات و عصاره های گیاهی مختلف قرار گرفتند. تمام عصاره های گیاهی مورد استفاده، اثرات لارو کشی متوسطی از خود نشان دادند ولی نانو ذرات نقره دارای بیشترین اثر لارو کشی بوده است (۲۳، ۲۲).

۲- طلا

الف: لیشمانیازیس

مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ جهت ارزیابی کارایی

محققان می‌باشد(۳۰،۲۹). در یکی از جدیدترین اقدامات، داروی ضد مalariaیایی نانو ذرات Fe_3O_4 , MgO , ZrO_2 که با Al_2O_3 که با PDDs^1 پوشیده شده‌اند مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این بین نانو ذرات اکسید آهن بیشترین اثر کشنده‌گی را روی پلاسمودیوم‌های malaria را نشان داد. از این یافته می‌توان در اقدامات بعدی برای توسعه داروهای ضد malaria استفاده نمود(۳۱).

۵- سلنیوم لیشمانيا

از آن جایی که لیشمانيوز احشایی از بیماری‌های مهم در برخی از کشورها به حساب می‌آید، محققان هم‌چنان به دنبال یافتن بهترین راه برای درمان این بیماری هستند. محققان در سال ۲۰۱۲ اثر نانو ذرات سلنیوم و اکسید سلنیوم را روی پروماستیگوت و آماتیگوت (موجود در ماکروفاژهای آلوده به انگل) مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که هر دو دارو فعالیت ضد لیشمانيایی وابسته به دوز دارند، اما نانو ذرات سلنیوم اثر مهاری و ضد لیشمانيایی بیشتری نسبت به اکسید سلنیوم با دوز مشابه داشت، زیرا میانگین تعداد آماتیگوت در هر ماکروفاژ در گروه درمان شده با نانو ذرات سلنیوم کمتر از گروه کنترل درمان شده با اکسید سلنیوم بود. میزان سمیت این دو ماده نیز در ماکروفاژهای غیر آلوده مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاکی از آن است که نانو ذرات سلنیوم سمیت کمتری نسبت به اکسید سلنیوم داشتند(۳۲).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به یافته‌های اخیر که نشان دهنده پتانسیل بالا نانو ذرات در نایابدی انگل‌ها (دارای اثر کشنده‌گی و مهاری روی انگل) به دلیل عدم مشاهده عوارض جانبی و یا عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای موجود است، لذا با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان به ساخت داروهای مؤثرتر و کم ضررتر و هم‌چنین واکسن‌های مفید جهت

۳- کیتوزان لیشمانيا

در سال‌های اخیر پژوهشگران به دنبال ساخت واکسن با کارایی بالا برای انگل لیشمانيا هستند. کیتوزان یک پلیمر کاتیونی استخراج شده از پوست خرچنگ و میگو است و این پلیمر برای روکش دادن (انکپسوله کردن) برخی عوامل دارویی، ادجوانات و یا ترکیب (Antifungi) ضد میکروبی (Antimicrobial) و قارچی (Antimicrobial) استفاده می‌شود(۲۷) در یکی از مطالعات، نانو ذرات کیتوزان جهت دست یابی به یک واکسن مؤثر برای مبارزه و پیشگیری از انگل لیشمانيا، مورد آزمایش قرار گرفت(۲۸). در این بررسی موش‌های BALB/c به سه گروه تقسیم شدند. به یک گروه نمک با فسفات PBS)، به یک گروه آنتی‌ژن سوپراکسید دیسموتاز همراه با PBS و به گروه سوم سوپراکسید دیسموتاز همراه با نانو ذرات کیتوزان تزریق شد. سپس آنتی‌ژن‌های محلول لیشمانيا و ادجوانات فروند به صورت زیر پوستی به موش تزریق شد. خون موش‌هایی که ذرات نانو را دریافت کرده بودند و موش‌هایی که ذرات نانو را دریافت نکرده با روش الیزا مورد ارزیابی و آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد موش‌هایی که ذرات نانو را دریافت کرده بودند، سیستم ایمنی آن‌ها به سمت Th1 تولید کننده IgG پیش می‌رفت که در حذف انگل لیشمانيا مؤثر است. این یافته نوید دست یابی به یک نانو واکسن تک دوزی را برای لیشمانيا می‌دهد(۲۸).

۴- اکسید فلزات پلاسمودیوم‌ها

malaria یکی از مهم‌ترین بیماری‌های انگلی است که سالانه منجر به مرگ حدود یک میلیون نفر در نقاط مختلف جهان می‌شود. در نتیجه، دست یابی به دارویی مناسب (کم ضرر، با اثر کشنده‌گی بالا، مقرون به صرفه) برای کنترل و از بین بردن این بیماری، یکی از اهداف

1. Poly 4,4 Diamino Diphenyl Sulphone

دست پیدا کرد. بنابراین استفاده از نانو ذرات در مطالعات توصیه می شود.

پیشگیری و مبارزه با انگل هایی که سلامت انسان ها را تهدید می کنند در آینده امیدوار بود و به این هدف مهم

References

1. Langer R. Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience. *Acc Chem Res* 2000; 33(2): 94-101.
2. Bhadra D, Bhadra S, Jain P, Jain NK. Pegnology: a review of PEG-ylated systems. *Pharmazie* 2002; 57(1): 5-29.
3. Kommareddy S, Tiwari SB, Amiji MM. Long-circulating polymeric nanovectors for tumor-selective gene delivery. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4(6): 615-625.
4. Lee M, Kim SW. Polyethylene glycol-conjugated copolymers for plasmid DNA delivery. *Pharm Res* 2005; 22(1): 1-10.
5. Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles-A Review. *Trop J Pharm Res* 2006; 5(1): 561-573.
6. Sugimoto Y, Pou P, Abe M, Jelinek P, Pérez R, Morita S, et al. Chemical identification of individual surface atoms by atomic force microscopy. *Nature* 2007; 446(7131): 64-67.
7. Binnig G, Quate CF, Gerber C. Atomoc force microscope. *Phys Rev Lett* 1986; 56(9): 930-933.
8. Engel A. Biological applications of scanning proben microscopes. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* 1991; 20: 79-108.
9. Radmacher M, Tillamnn RW, Fritz M, Gaub HE. From molecules to cells: imaging soft samples with the atomic force microscope. *Science* 1992; 257(5078): 1900-1905.
10. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nanotechnology> (public domain). Accessed December 1, 2012.
11. Weisenhorn AL, Khorsandi M, Kasas M, Gotzos V, Butt HJ. Deformation and height anomaly of soft surfaces studied with an AFM. *Nanotechnology* 1993; 4(2): 106-113.
12. Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature* 1998; 392 (6679 Suppl): 5-10.
13. Date AA, Joshi MD, Patravale VB. Parasitic diseases: Liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59(6): 505-521.
14. Chatelain E, Ioset JR. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. Preclinical drug development. [Special issue: *Genesis* 2009. In focus: Public-private partnerships in neglected diseases.]. 2009; 53-60.
15. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: Entering the mainstream. *Science* 2004; 303(5665): 1818-1822.
16. Veerareddy PR, Vobalabonia V. Lipid-based formulations of amphotericin B. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40(2): 133-145.
17. Miller CB, Waller EK, Klingemann HG, Dignani MC, Anaissie EJ, Cagnoni PJ, et al. Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal function in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(5): 543-548.
18. Said DE, ElSamad LM, Gohar YM. Validity of silver, chitosan, and curcumin nanoparticles as anti-Giardia agents. *Parasitol Res* 2012; 111(2): 545-554.
19. Allahverdiyev AM, Abamor ES, Bagirova M, Ustundag CB, Kaya C, Kaya F, et al. Antileishmanial effect of silver nanoparticles and their enhanced antiparasitic activity under ultraviolet light. *Int J Nanomedicine*

- 2011; 6: 2705-2714.
20. Mohebali M, Rezayat MM, Gilani K, Sarkar S, Akhoundi B, Esmaeili J, et al. Nanosilver in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major (MRHO/IR/75/ER): an in vitro and in vivo study. *DARU: J Pharm Sci* 2009; 17(4): 285-289 (Persian).
 21. Khosravi A, Sharifi I, Barati M, Zarean M, Hakimi Parizi M. Anti leishmanial effect of nanosilver solutions on Leishmania tropica promastigotes by in invitro assay. *Zahedan J Res Med Sci* 2011; 13(7): 8-12 (Persian).
 22. Marimuthu S, Rahuman AA, Rajakumar G, Santhoshkumar T, Kirthi AV, Jayaseelan C, et al. Evaluation of green synthesized silver nanoparticles against parasites. *Parasitol Res* 2011; 108(6): 1541-1549.
 23. Santhosh kumar T, Rahuman AA, Rajakumar G, Marimuthu S, Bagavan A, Jayaseelan C, et al. Synthesis of silver nanoparticles using *Nelumbo nucifera* leaf extract and its larvicidal activity against malaria and filariasis vectors. *Parasitol Res* 2011; 108(3): 693-702.
 24. Torabi N, Mohebali M, Shahverdi AR, Rezayat M, Edrissian GH, ESMAEILI J, et al. Nanogold for the Treatment of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania major (MRHO/IR/75/ER): An Animal Trial with Methanol Extract of Eucalyptus Camaldulensis. *J Pharm Health Sci (JPHS)* 2012; 1(1): 13-16 (Persian).
 25. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363(9425): 1965-1976.
 26. El-Tonsy MMS. Nanotechnology and Nanomedicine Applications in Parasitic Diseases. *Parasitol United J (PUJ)* 2010; 3(1&2): 19-26.
 27. Kong M, Chen XG, Xing K, Park HJ. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review. *Int J Food Microbiol* 2010; 144: 51-63.
 28. Danesh-Bahreini MA, Shokri J, Samiei A, Kamali-Sarvestani E, Barzegar-Jalali M, Mohammadi-Samani S. Nanovaccine for leishmaniasis: preparation of chitosan nanoparticles containing Leishmania superoxide dismutase and evaluation of its immunogenicity in BALB/c mice. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 835-842.
 29. World health organization. Global Malaria Control and Elimination: Report of a technical review. Geneva: World health organization; 2008.
 30. Santos-Magalhães NS, Mosqueira VC. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62(4-5): 560-575.
 31. Inbaneson SJ, Ravikumar S. Invitro antiplasmodial activity of PDDS-coated metal oxide nanoparticles against Plasmodium falciparum. *Appl Nanosci* 2011; DOI 10.1007/s13204-012-0130-8.
 32. Soflaei S, Dalimi A, Abdoli A, Kamali M, Nasiri V, Shakibaie M, et al. Anti-leishmanial activities of selenium nanoparticles and selenium dioxide on Leishmania infantum. *Comp Clin Pathol* 2012; DOI 10.1007/s00580-012-1561-z.