

بخش ۶: امنیت زیستی نانوذرات

نویسندگان: علی انصاری، سیده معصومه قاسمی نژاد

مقدمه

امروزه به دلیل استفاده روز افزون از سیستم‌های مبتنی بر نانوذرات، ایمنی استفاده از آنها بسیار مورد توجه است. این امر که نانوذرات بنا به تعریف، ذراتی با اندازه‌هایی تقریباً برابر با مولکول‌های زیستی (مانند پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و ...) هستند، سبب افزایش اهمیت موضوع ایمنی زیستی نانوذرات شده است. این که آیا نانوذرات برای سلول‌ها و مولکول‌های زیستی اثرات مخرب و سمی دارند یا بی‌خطر هستند از سؤالاتی است که باید به آن پاسخ داده شود. امنیت نانوذرات به خصوص در مباحث نانوپزشکی از جمله دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوحامل‌ها بسیار مهم و حیاتی است. همچنین بررسی سمیت نانوذرات برای محیط‌زیست نیز قابل توجه است و تحت عنوان سمیت زیست‌محیطی (Ecotoxicity) به آن پرداخته می‌شود. در ادامه این مباحث پیش‌تر توضیح داده خواهد شد.

در سال‌های اخیر با انجام پژوهش‌های درون‌تنی روی حیوانات و برون‌تنی (که خارج بدن موجود زنده و در محیط آزمایشگاه انجام می‌شود) اطلاعات زیادی در مورد سمیت نانوذرات به دست آمده است. اما آنچه که هنوز کاملاً قطعی و روشن نیست آن است که آیا این اطلاعات در مورد بدن انسان نیز صدق می‌کند یا نه. از طرف دیگر به دلیل وجود خطاهای آزمایشگاهی و متفاوت بودن شرایط آزمایشگاهی پژوهش‌های مختلف، مقایسه‌ی نتایج این پژوهش‌ها تا حدودی غیرقابل اطمینان خواهد بود.

۱- پارامترهای موثر بر سمیت نانوذرات

تحقیقات انجام‌شده تا کنون بیش‌تر بر دو موضوع تمرکز کرده‌اند: ۱- نانوساختارهای کربنی (نانولوله‌ی کربنی و فولرین) ۲- نانوذرات فلزی یا اکسید فلزی (مانند TiO_2)

برای مثال مشخص شده است که نانولوله‌های کربنی سبب سمیت تنفسی (مانند عفونت ریه‌ها و...) می‌شوند که البته به عواملی مانند روش سنتز، طول و خواص سطحی آنها بستگی دارد. همچنین در مورد TiO_2 گزارش شده که در صورت ورود **دوز** بالای آن به مجاری تنفسی سبب عفونت ریوی می‌شود.

دوز:

مقداری از یک ماده‌ی مشخص که به سیستم زیستی مانند بدن انسان می‌رسد. برای مثال مقداری از دارو که به صورت کپسول وارد بدن می‌شود.

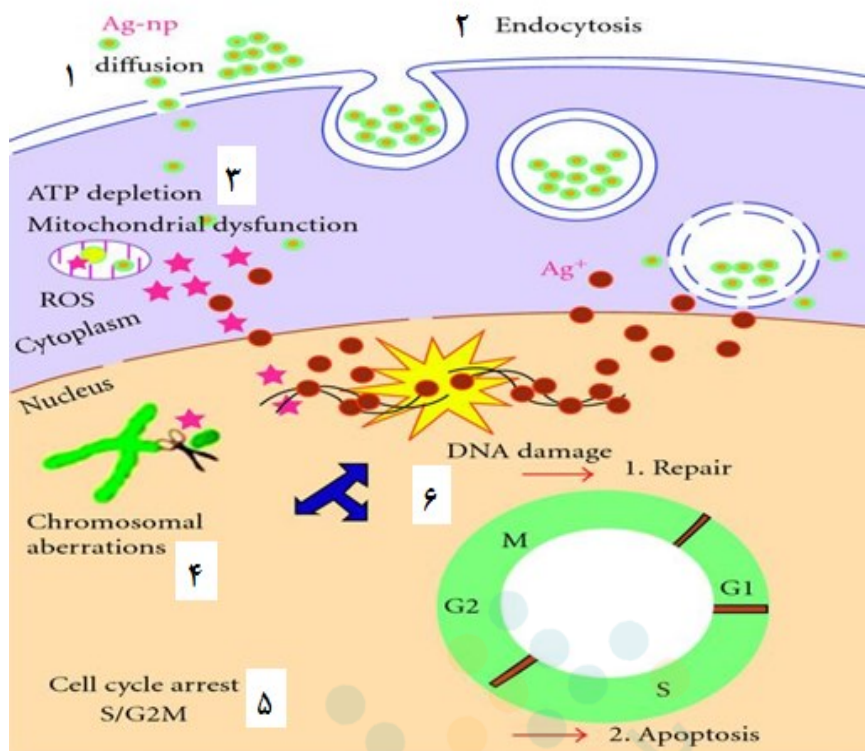
در بررسی خطر و سمیت نانوذرات باید به نکات زیر توجه کرد:

نکته ۱: بررسی اندازه‌ی نانوذرات به عنوان پارامتر موثر بر سمیت آنها. به طور کلی اثرات سمی نانوذرات با کوچک شدن اندازه‌ی آنها افزایش می‌یابد. این امر به دلیل افزایش نسبت سطح به حجم و افزایش اثر سطحی نانوذرات است. همچنین با توجه به وجود منافذ مختلف در غشای سلول‌ها که اندازه‌ی آنها بیش‌تر میکرومتری و نانومتری هستند، امکان ورود نانوذرات کوچک به درون سلول و متعاقباً تخریب سلولی وجود دارد. برای مثال ورود نانوذرات به درون سلول زنده سبب تغییرات زیر می‌شود: ۱- خروج یون‌های پتاسیم موجود در سلول که این امر سبب **تغییر تعادل الکتریکی غشای سلول** و تخریب عملکرد آن می‌شود. ۲- غیرفعال کردن واحدهای سازنده‌ی پروتئین‌های موجود در سلول و تخریب پروتئین‌ها (اکثر آنزیم‌ها پروتئینی هستند و نانوذرات می‌توانند سبب تخریب آنها شوند). ۳- آسیب رساندن به ماده‌ی ژنتیکی سلول (اسید نوکلئیک) که سبب تخریب عملکرد سلول و رشد سلولی می‌شود.

تغییر تعادل الکتریکی غشای سلول:

در اطراف غشای تمام سلول‌های زنده (هم در داخل و هم خارج سلول) یون‌های مثبت و منفی مانند یون سدیم، پتاسیم و کلرید به گونه‌ای توزیع می‌شوند که پایداری الکتریکی غشا حفظ شود و برهم‌خوردن آن سبب تخریب عملکرد غشا می‌شود.

اگرچه برخی نانوذرات مانند نانوذرات نقره با این مکانیسم به عنوان عامل ضد میکروبی مورد استفاده قرار می‌گیرند ولی استفاده‌ی نادرست از همین نانوذرات می‌تواند به‌جای مرگ میکروب‌ها سبب آسیب به سلول‌های خودی شود (شکل ۱). برای مثال برای ضدعفونی کردن زخم‌ها و جلوگیری از رشد باکتری‌ها در آن محل می‌توان از نانوذرات نقره استفاده کرد که می‌تواند با مکانیسم‌های بالا از رشد و تکثیر باکتری‌ها جلوگیری کرده و سبب بهبود زخم شوند. اما باید توجه داشت که همین نانوذرات می‌توانند بر سلول‌های بدن انسان در اطراف آن محل نیز تاثیر گذاشته و سبب مرگ سلول‌های خودی نیز شوند.



شکل ۱: مکانیسم سمیت برخی نانوذرات بر سلول‌های زنده - نانوذرات نقره از دو راه انتشار (۱) و اندوسیتوز (۲) وارد سلول هدف می‌شوند و از طریق اختلال عملکرد میتوکندری در تولید انرژی (۳)، اختلالات کروموزومی (۴)، جلوگیری از تکثیر DNA و در نتیجه اختلال تکثیر سلول (۵) و تخریب ساختار DNA (۶) سبب تخریب سلول هدف و مانع رشد، تقسیم و تکثیر آن می‌گردند.

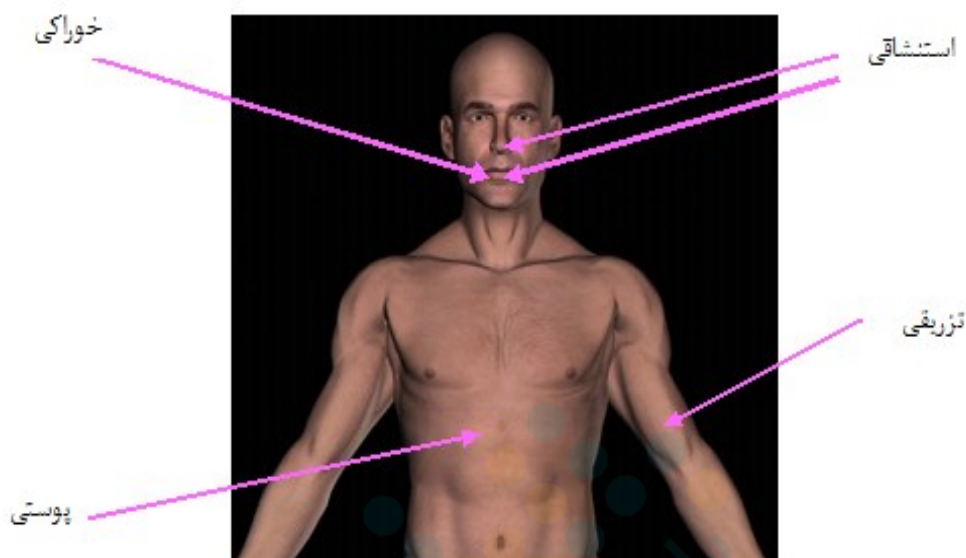
نکته ۲: شکل و ابعاد نانوذرات بر امکان ورود آنها به درون سلول و امکان دفع آنها از بدن و به طور کلی میزان سمیت آنها موثر است.

نکته ۳: چون حجم زیادی از بدن انسان از آب تشکیل شده است، حلالیت نانوذرات و داروها در آب بر میزان سمیت آنها موثر است.

نکته ۴: روش سنتز نانوذرات نیز بر میزان سمیت آنها موثر است.

نکته ۵: خلوص نانوذرات و عدم وجود آلودگی در آنها برای بررسی سمیت نانوذرات بسیار مهم است. برای مثال نانولوله‌های کربنی تولیدشده با روش‌هایی که از آهن به عنوان کاتالیزور استفاده می‌کنند غالباً آلوده به آهن هستند. تحقیقات نشان داده اند که حذف آهن از نانولوله‌های کربنی سبب کاهش سمیت آنها می‌شود. بنابراین باید توجه داشت که گاهی سمیت نانوذرات به دلیل ناخالصی آنها ایجاد شده یا تشدید می‌شود.

نکته ۶: دوز مصرفی نانوذرات و مسیر ورود آنها (شکل ۲) به بدن نیز در میزان سمیت آنها تاثیرگذار است. به طور کلی هرچه دوز مصرفی یک دارو بیش تر باشد احتمال سمیت بیش تر است.



شکل ۲: مسیرهای اصلی ورود نانوذرات به داخل بدن (خوراکی، استنشاقی، تزریقی و پوستی)

۲- مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر ذرات خارجی

۲-۱- سیستم تنفسی

ذرات کوچکی که از طریق دم وارد لوله‌های تنفسی می‌شوند ممکن است طی بازدم خارج شده و یا در سطح سلول‌های پوشاننده‌ی لوله‌ی تنفسی رسوب کنند و از طریق حرکات منظم مژک‌های این سلول‌ها به صورت خلط یا از طریق سرفه و عطسه از دهان و بینی خارج شوند. همچنین ممکن است این ذرات (مخصوصاً ذرات بسیار ریز) در لوله‌های تنفسی به دام نیفتند و به درون ساختار ریه و **خانه‌های ششی** نفوذ کنند. در خانه‌های ششی برخی سلول‌های ایمنی به نام ماکروفاژهای آلوئولار حضور دارند که ذرات را بلعیده و از بین می‌برند.

خانه‌ی ششی:

خانه‌ی ششی یا آلوئول بخش انتهایی سیستم تنفسی است که مانند یک بادکنک با دیواره‌ی بسیار نازک است که گاز اکسیژن از این دیواره عبور کرده و وارد خون می‌شود و گاز دی‌اکسید کربن از خون به داخل آلوئول منتقل می‌شود.

از طرف دیگر، در صورتیکه ذرات بسیار ریز مانند نانوذرات به مقدار زیاد (دوز بالا) وارد دهان و مجاری تنفسی شوند، از این سدهای دفاعی عبور کرده و سبب عفونت‌های تنفسی و تخریب سلول‌های ریه می‌شوند. همچنین با عبور از ماکروفاژهای آلوئولار به سلول ایمنی بدن آسیب می‌زنند. بنابراین در دارورسانی هدفمند که گاهی دارو را از مسیر تنفسی و با استفاده از نانوحامل‌ها وارد بدن می‌کنند، دوز مصرفی دارو بسیار مهم و حیاتی است و در صورتی که دارو به صورت کنترل نشده و به مقدار زیاد آزاد شود سبب عفونت و بیماری می‌شود.

۲-۲- پوست

سطحی‌ترین لایه‌ی پوست که اپیدرم نام دارد دارای یک لایه سلول‌های پوششی مرده است که مانند سدّی از ورود ذرات خارجی به بدن جلوگیری می‌کند. در سطح این سلول‌های مرده نیز لایه‌ای آب‌گریز از چربی‌های ضد میکروبی وجود دارد. در زیر اپیدرم، لایه‌ای به نام درم وجود دارد که دارای رگ‌های خونی است. سلول‌های ایمنی در هنگام ورود ذرات خارجی از پوست، از این رگ‌های خونی وارد بافت شده و این ذرات را از بین می‌برند.

با وجود اینکه اپیدرم نفوذ ناپذیر است ولی خراشیدگی و بریدگی پوست سبب تخریب اپیدرم شده و امکان ورود ذرات خارجی را فراهم می‌کند. همچنین تزریق نانوذرات به درون پوست سبب عبور نانوذرات از اپیدرم می‌شود.

یکی از کاربردهای مهم نانوذرات در حوزه آرایشی و بهداشتی، استفاده از TiO_2 در کرم‌های ضدآفتاب است. در این موارد بررسی سمیت نانوذرات به دلیل تماس مستقیم آنها با پوست بسیار حائز اهمیت است. در برخی از پژوهش‌ها گزارش شده است که نفوذ نانوذرات TiO_2 به پوست می‌تواند باعث سرطان پوست شود.

۲-۳- سیستم گوارشی

سلول‌های پوششی روده با سایر بخش‌های بدن متفاوت‌اند زیرا عمل اصلی آنها عبور مواد هضم شده از خود و انتقال آنها به درون خون است و بنابراین بسیاری از ذرات به خصوص ذرات کوچک (مانند نانوذرات) را به سادگی از خود عبور داده و وارد جریان خون می‌کنند. پس دارورسانی هدفمند از طریق خوراکی نیز می‌تواند به دلیل جذب نانوذرات در روده و گردش آنها در خون بسیار حساس باشد.

خاصیت اسیدی محیط معده نیز سبب مرگ میکروب‌ها و تخریب برخی ذرات و داروها می‌شود. بنابراین باید توجه داشت که اسید معده سبب تخریب دارو نشود.

در دارورسانی نوین، دارو به روش‌های مختلف مانند استنشاقی، خوراکی، تزریقی و ترانسدرمال وارد بدن می‌شود. پس از عبور موفق دارو از سدهای دفاعی که در بالا بیان شد، در حالت عادی داروها به طور کلی از ۴ مسیر از بدن دفع می‌شوند: ۱- تنفس ۲- ادرار ۳- مدفوع ۴- درون سلول‌های مرده‌ای که از سطح پوست جدا می‌شوند.

با استفاده از روش‌های دارورسانی هدفمند مانند پوشش دادن داروها می‌توان بر این مکانیسم‌های دفع دارو غلبه کرد و باعث شد که دارو در یک بخش خاص از بدن تجمع یابد. برای مثال می‌توان دارو را درون لیپوزوم‌هایی که بر سطح آنها آنتی‌بادی نشانده شده است به ناحیه‌ی خاصی در بدن هدایت کرد. این امر در عین حال که سبب درمان بهتر بیماری می‌شود، اما می‌تواند گاهی سمی و مخرب هم باشد که به دلیل پیچیدگی ساختار بدن انسان، بررسی سمیت داروها و پوشش یا حامل آنها بسیار پیچیده است.

۳- نتیجه‌گیری

بنابر مطالب بالا، بررسی سمیت نانوذرات در کاربردهای مختلف به خصوص کاربردهای زیستی مانند دارورسانی، امنیت زیستی و سمیت نانوذرات بسیار حائز اهمیت است. در این بررسی باید فاکتورهای نظیر سطح موثر، اندازه و ابعاد فیزیکی، درصد خلوص، دوز مصرفی نانوذرات و مسیر ورود به بدن در نظر گرفته شود.

منابع

1- "Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties", The Royal Society & The Royal Academy of Engineering, July 2004, ISBN 0 85403 604 0

2- " NANOTECHNOLOGIES, Principles, Applications, Implications and Hands-on Activities", Directorate-General for Research and Innovation Industrial technologies (NMP), 2013, ISBN 978-92-79-21437-0