

# Investigating the Potential Applications of Nanoparticles in Combating Alzheimer's Disease: A Systematic Review

Amir Talebian<sup>1</sup>, Parnian Zare<sup>1</sup>, Mahsa Barfei<sup>1</sup>, Seyedeh Zolal Moosavi Derby<sup>1</sup>, Amir Mohammad Bagheri<sup>1,2\*</sup>, Mehdi Ranjbar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

<sup>2</sup>Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

## Article Info:

Received: 4 Dec 2024

Revised: 12 Jan 2025

Accepted: 19 Jan 2025

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, characterized by progressive memory loss and cognitive decline, ultimately leading to dementia. Currently, there is no definitive cure, and available treatments focus only on alleviating symptoms and slowing disease progression. In recent years, nanomedicine has been proposed as a potential approach for the treatment of various diseases, including AD. Nanotechnology offers novel solutions to key challenges in AD treatment, such as poor drug solubility in biological fluids, low bioavailability, limited ability to cross the blood-brain barrier (BBB), and rapid drug metabolism. This systematic review describes the potential applications and benefits of nanoparticles in the fight against AD. **Materials and Methods:** To achieve the study's objectives, a comprehensive literature search was conducted across reputable databases, covering publications from 1990 to November 2024. The search included keywords related to AD, its diagnosis, and treatment. **Results:** The findings suggest that nanoparticles can enhance the effectiveness of existing AD treatments by improving drug solubility, increasing bioavailability, and facilitating drug transport across the BBB. These properties suggest that nanoparticles could be promising tools for more effective AD management. **Conclusion:** Advances in nanomedicine offer significant opportunities for the development of innovative therapeutic approaches for AD. By improving drug delivery and treatment efficacy, nanoparticles could contribute to early detection and better disease management.

## Keywords:

1. Nanotechnology
2. Central Nervous System Diseases
3. Memory Disorders
4. Cognitive Dysfunction

\*Corresponding Author: Amir Mohammad Bagheri

Email: Amirmobagheri0077@gmail.com

## بررسی کاربرد بالقوه نانوذرات برای مبارزه با بیماری آلزایمر: یک مرور سیستماتیک

امیرطالبیان<sup>۱</sup>، پرنیان زارع<sup>۱</sup>، مهسا برفه‌ای<sup>۱</sup>، سیده زلال موسوی دربی<sup>۲\*</sup>، امیرمحمد باقری<sup>۲</sup>، مهدی رنجبر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

### اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳۰ دی ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۲۳ دی ۱۴۰۳

دریافت: ۱۴ آذر ۱۴۰۳

### چکیده

**مقدمه:** بیماری آلزایمر (AD) یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی است که با فقدان تدریجی حافظه و زوال شناختی مشخص شده و در نهایت منجر به زوال عقل می‌گردد. در حال حاضر، هیچ درمان قطعی وجود نداشته و درمان‌های موجود تنها بر کاهش علائم و کند کردن پیشرفت بیماری تمکن دارد. در سال‌های اخیر، نانوپیزشکی به عنوان یک رویکرد بالقوه برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری آلزایمر پدیدار شده است. نانوفناوری راه حل‌های نوآورانه‌ای را برای چالش‌های کلیدی در درمان بیماری آلزایمر همچون حلالیت ضعیف داروها در مایعات بیولوژیکی، فراهمی زیستی کم، توانایی محدود برای عبور از سد خونی-مغزی و متابولیسم سریع ارائه می‌کنند. این مطالعه سیستماتیک به بررسی کاربردهای بالقوه و مزایای نانوذرات در مبارزه با بیماری آلزایمر می‌پردازد.

**مواد و روش‌ها:** برای دستیابی به اهداف مطالعه، یک جستجوی جامع از مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر از ابتدای سال ۱۹۹۰ تا ماه نوامبر ۲۰۲۴ انجام شد. جستجو شامل کلمات کلیدی مرتبط با بیماری آلزایمر، تشخیص و درمان آن بود.

**یافته‌ها:** یافته‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند اثربخشی درمان‌های موجود برای بیماری آلزایمر را با بهبود حلالیت دارو، افزایش فراهمی زیستی و تسهیل انتقال دارو در عبور از سد خونی-مغزی افزایش دهند. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند ابزارهای امیدوارکننده‌ای برای مدیریت مؤثرتر بیماری آلزایمر باشند.

**نتیجه‌گیری:** پیشرفت‌ها در نانوپیزشکی فرصت‌های قابل توجهی برای ابداع رويکردهای درمانی نوآورانه در برابر بیماری آلزایمر ارائه می‌کنند. با بهبود دارورسانی و اثربخشی درمان، نانوذرات می‌توانند به تشخیص زودهنگام و مدیریت بهتر بیماری کمک کنند.

### واژه‌های کلیدی:

- ۱- نانوفناوری
- ۲- بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی
- ۳- اختلالات حافظه
- ۴- اختلال عملکرد شناختی

\*نویسنده مسئول: امیرمحمد باقری

پست الکترونیک: Amirmobagheri0077@gmail.com

آن‌ها صحبت کند. زوال عقل همچنین ممکن است به اختلال در تکلم و عدم توانایی یافتن کلمات مناسب و در نتیجه کم حرفی و گوشه گیری منجر شود. به علاوه، توانایی‌های حرکتی بیمار نیز به تدریج آسیب می‌بینند؛ او مکرراً تعادل خود را از دست داده و زمین می‌خورد. اختلال در حافظه و روند تفکر سبب آسیب‌های جبران ناپذیری در عملکردهای اجتماعی و شخصی بیمار نیز می‌شود و در نهایت به از دست دادن قدرت تشخیص زمان و مکان، گوشه‌گیری، افسردگی و سرانجام مرگ در اثر ناراحتی‌های تنفسی می‌انجامد<sup>۱-۴</sup>.

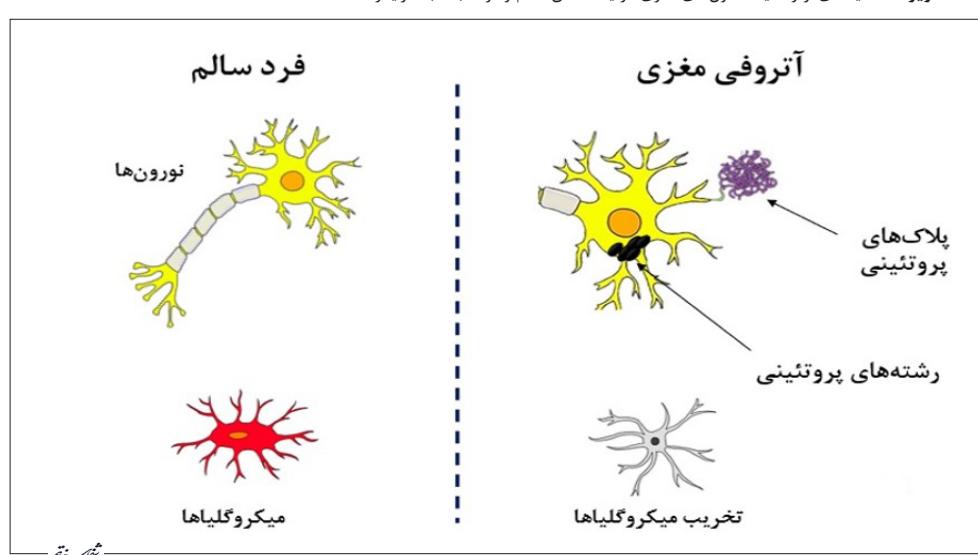
از شروع علائم تا مرگ معمولاً یک بازه زمانی ده تا پانزده ساله طول می‌کشد؛ در حالی که روند ابتلاء به بیماری سال‌ها پیش آغاز گردیده است. اگرچه دلیل اصلی ابتلاء به بیماری آلزایمر همچنان نامشخص است اما پژوهش‌های صورت گرفته در رابطه با این بیماری نشان می‌دهد که آلزایمر با نکروز<sup>۵</sup> (مرگ ناگهانی) سلول‌های عصبی و از دست رفتن سیناپس‌ها در مناطق مختلف مغز، ایجاد رشته‌های پروتئینی<sup>۶</sup> در جسم نورون‌ها و هایپرفسفیریالاسیون<sup>۷</sup> (این پروتئین‌ها پایدار کننده میکروتوپول‌ها هستند)، تشکیل پروتئین‌های کروی شکل بتا آمیلوئید<sup>۸</sup> در خارج از نورون‌ها و ایجاد تجمعات پروتئینی موسوم به پلاک‌های پیری<sup>۹</sup> مرتبط است (تصویر ۱). به علاوه، اختلال در فرایند طبیعی خواب REM (خواب با حرکت سریع چشم که برای بازسازی فعالیت‌های ذهنی لازم است) و NREM (خواب آرام یا همان خواب بدون حرکات سریع چشم که در بازسازی و ترمیم فعالیت‌های فیزیولوژیک اهمیت دارد) و همچنین وارد آمدن ضربه‌های محکم به سر نیز میتواند در ایجاد این بیماری موثر باشند<sup>۱۰-۹</sup>.

## مقدمه

بیماری آلزایمر<sup>۱</sup> (AD) نوعی اختلال در عملکرد بهینه مغز است که سبب تحلیل تدریجی توانایی‌های ذهنی بیمار و زوال عقل<sup>۲</sup> می‌شود. اولین بار آلویز آلزایمر<sup>۳</sup> روانپزشک آلمانی در سال ۱۹۰۶ میلادی این بیماری را توصیف کرد. اگرچه این بیماری غالباً در افراد بالای ۶۵ سال بروز پیدا می‌کند، اما مواردی از ابتلاء زودرس به بیماری آلزایمر نیز مشاهده شده است. طبق آمار های سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۰۶ میلادی ۲۶/۶ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا بودند. این رقم در سال ۲۰۲۰ به حدود ۵۵ میلیون نفر رسید و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۵۰ میلادی به بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان برسد.

اختلال حافظه و فراموشی پیش‌رونده بارزترین مشخصه این بیماری است. در ابتداء، اختلال حافظه تنها به وقایع و آموخته‌های اخیر محدود می‌شود ولی بتدريج خاطرات قدیمی هم آسیب می‌بینند. بیمار وسایل را گجا گذاشته است؛ در گم می‌کند و نمی‌داند آن‌ها را کجا گذاشته است؛ در خرید وسایل و پرداخت بهای آن‌ها دچار مشکل می‌شود و نمی‌تواند حساب دارایی‌هایش را نگه دارد؛ بتدريج در شناخت دوستان و آشنایان و نام بردن اسامی آن‌ها نیز مشکل ایجاد می‌شود. گاهی اوقات این بیماری تا جایی پیشرفت می‌کند که بیمار پاسخ سوالی را که چند لحظه قبل پرسیده است، فراموش می‌کند و مجدداً همان سؤال را می‌پرسد. در موارد پیشرفت‌تر، بیمار آگاهی خود نسبت به بیماری را از دست داده و دچار توهمندی و هذیان می‌شود. برای مثال، ممکن است بیمار افرادی مثل والدین و آشنایان فوت شده را که حضور ندارند، ببیند و درباره

تصویر ۱- مقایسه‌ای از وضعیت سلول‌های مغزی در یک انسان سالم و فرد مبتلا به آلزایمر



<sup>1</sup> Alzheimer's disease

<sup>2</sup> Dementia

<sup>3</sup> Alois Alzheimer

<sup>4</sup> Necrosis

<sup>5</sup> Neurofibrillary Tangles

<sup>6</sup> Hyperphosphorylation of τ protein

<sup>7</sup> Amyloid beta proteins

<sup>8</sup> Senile plaques

<sup>9</sup> Rapid eye movement

<sup>10</sup> Non rapid eye movement

در بهبود فراهمی زیستی و نفوذ پذیری داروهای از خاله غشاها بیولوژیک میتواند موثر واقع گردد. به علاوه، قابلیت اختصاصی کردن اثرات نانوذرات از طریق قراردادن عوامل انتخابگر بر سطح آن‌ها یکی دیگر از عواملی است که سبب اقبال روزافزون پژوهشگران به استفاده از آن‌ها شده است. تاکنون، انواع مختلفی از نانوذرات از جمله نانوذرات لیپیدی، نانومولسیون‌ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات فلزی و ... برای این منظور طراحی شده‌اند. از سویی، کلی بودن علائم اولیه ابتلاء به آزادی‌مر که شبیه به بسیاری دیگر از آسیب‌های مغزی است، تشخیص و درمان به موقع آن را با مشکل مواجه کرده است. تشخیص به موقع بیماری در افراد میتواند شانس زنده ماندن آن‌ها را به میزان موثری افزایش داده و از تحمیل آسیب‌های جبران ناپذیر و هزینه‌های اضافی جلوگیری به عمل آورد (۱۶-۱۸). از این‌رو، قصد داریم تا در این مطالعه به بررسی کاربرد بالقوه نانوذرات برای مبارزه هرچه بهتر و موثرتر با بیماری آزادی‌مر پردازیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری بوده و جستجوی مقالات از ابتدای سال ۱۹۹۰ تا ماه نوامبر ۲۰۲۴ صورت گرفته است. به این منظور، در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر (همچون PubMed، Scopus، ISI و Google scholar) با استفاده از کلید واژه‌های همچون: بیماری آزادی‌مر، درمان بیماری آزادی‌مر<sup>۱۴</sup>، نانوذرات<sup>۱۵</sup>، نانوذرات پلیمری<sup>۱۶</sup>، نانوذرات لیپیدی<sup>۱۷</sup>، کاربردهای بالقوه<sup>۱۸</sup> و دارورسانی<sup>۱۹</sup> جستجو انجام گرفت. سپس، مقالات جمع‌آوری شده با توجه به میزان ارتباط به هدف مطالعه، سال انتشار، مشخصات مجله و اعتبار علمی آن با استفاده از سامانه منبع‌یاب وزرات بهداشت (از طریق جستجوی موضوعی لیست مجلات و مشخصات آن‌ها) مورد بررسی قرار گرفتند. بر این اساس، تعداد ۱۱۵ مقاله مرتبط بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. غیر مرتبط بودن مطالعات با موضوع پژوهش، انتشار مطالعه به زبان‌های مختلف به جز انگلیسی و نیز نداشتن متن کامل سبب خارج شدن از مقالات از ترتیب بررسی گردید تا در نهایت تعداد ۹۳ مقاله جهت نوشتمن متن نهایی انتخاب شوند. همچنین، در مرحله جستجوی اولیه مقالات یافت شده غربالگری شده و مقالات تکراری حذف شدند. سپس، موارد یافت شده با مشاوره همکاران جهت نوشتمن مقاله مورد بررسی مجدد قرار گرفته و فرآیند نوشتمن متن مقاله آغاز گردید. در نهایت، مقاله مروری نوشتنه شده و تصحیحات لازم بر روی آن صورت گرفت.

اگرچه هنوز درمان قطعی برای این بیماری پیشنهاد نشده است اما میتوان به کمک داروهایی همچون همچون مهارکننده‌های آنزیم کولین استراز<sup>۲۰</sup>، داروهای ضد جنون‌ها و آرامبخش‌ها از شدت اختلال حافظه و مشکلات رفتاری بیماران کاسته و سیر پیشرفت بیماری را کندر کرد. تاکنون، دانشمندان اثرات محافظتی طیف گسترده‌ای از ترکیبات را به منظور بهبود توانایی‌های شناختی و حافظه در بیماران مبتلا به آزادی‌مر مورد بررسی قرار داده‌اند. برای مثال، مشخص شده که مصرف ویتامین‌های A، C و E در کنار ویتامین‌های گروه ب، امگا ۳، فیتواستروژن‌های سویا و جینکوبیلوبا<sup>۲۱</sup> میتوانند اثرات سودمندی در مهار این بیماری داشته باشد. اگرچه میزان قطعی کارایی این ترکیبات در درمان بیماری آزادی‌مر هنوز به تایید نهایی نرسیده است، اما می‌توانند به عنوان گزینه‌های پیشنهادی و جایگزین برای بهبود شرایط بیماران مورد استفاده قرار گیرند. رعایت رژیم غذایی سالم شامل مصرف روزانه سبزی و میوه و همچنین کاهش مصرف چربی‌های اشباع نیز می‌تواند در کاهش احتمال ابتلاء به این بیماری مؤثر باشد. به علاوه، انجام تمرینات ذهنی (مثل حل کردن جورچین، آموختن زبان، حفظ کردن اشعار یا نواختن آلات موسیقی) در کنار فعالیت‌های بدنی هم میتواند نقش بسزایی در پیشگیری از این بیماری ایفا کند (۱۰-۱۳).

به طور میانگین، حدود ۲۰ درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال از انواع خفیف تا متوسط و شدید بیماری آزادی‌مر رنج می‌برند. اضافه کردن آشنایان و اطرافیان بیمار و سایر افراد در گیر همچون: پزشکان، پرستاران، خانه‌های سالمندان و... به جمعیت انسانی مبتلا به این بیماری، حاکی از اثرات گسترده و زیان بار مادی و معنوی این بیماری است. اندک بودن فراهمی زیستی داروهای مورد استفاده، اثرات غیر انتخابی و احتمال وقوع عوارض جانبی در کنار مسائل مرتبط با عبور داروها از سد خونی- مغزی<sup>۲۲</sup> از جمله مهم‌ترین چالش‌ها در درمان افراد مبتلا به آزادی‌مر به شمار می‌آیند. هرچند مطالعات انجام گرفته روش‌های متعددی برای مبارزه با بیماری آزادی‌مر (همچون فوتوداینامیک تراپی و تحریب گرمایی آمیلوفیدهای بتا و...) را پیشنهاد داده‌اند اما به‌حال رساندن هدفمند داروها به پلاک‌های پیری (برای تمرکز اثرات درمانی بر یک موضع خاص و به حداقل رساندن اثرات جانبی) همچنان از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۴، ۱۵). در این بین، استفاده از نانوذرات و نانوساختارها با توجه به اثرات گسترده و مفید آن‌ها

<sup>۱۱</sup> Cholinesterase enzyme inhibitors (ChEIs)

<sup>۱۲</sup> Ginkgo biloba

<sup>۱۳</sup> Blood-brain barrier

<sup>۱۴</sup> Alzheimer's disease treatment

<sup>۱۵</sup> Nanoparticles

<sup>۱۶</sup> Polymeric nanoparticles

<sup>۱۷</sup> Lipid-based nanoparticles

<sup>۱۸</sup> Potential applications

<sup>۱۹</sup> Drug delivery

## یافته‌ها

نانوذرات در بسیاری از موارد منجر به افزایش محلولیت و بهبود فراهمی زیستی داروها خواهد شد. این ساختارها دارای ویژگی‌های منحصر به فرد دیگری نیز می‌باشند؛ برای مثال، میتوان این ساختارها را به گونه‌ای طراحی نمود که ماده دارویی بارگذاری شده پس از رسیدن به محل مورد نظر<sup>۲۰</sup> با توجه به تغییرات فیزیولوژیک همچون تغییر PH، دما، اسمولاریته و یا انجام یک واکنش آنزیمی از حامل دارویی آزاد شده و اثرات دارویی خود را اعمال کند. به این طریق، می‌توان سامانه‌هایی طراحی نمود که علاوه بر آزاد سازی داروها در زمان مناسب، آن‌ها را در شرایط فیزیولوژیکی خاص به مقدار کافی و بهینه آزاد کنند. در نتیجه، اثرات سودمند داروها در محل مورد نظر متراکز شده و تنها تحت شرایط فیزیولوژیکی خاص اعمال می‌شود و به این ترتیب از اثرات ناخواسته آن‌ها بر روی سایر اندام‌ها جلوگیری به عمل خواهد آمد. ضمن این که دوز دارویی مصرفی نیز کاهش چشمگیری خواهد داشت (۱۹، ۲۱).

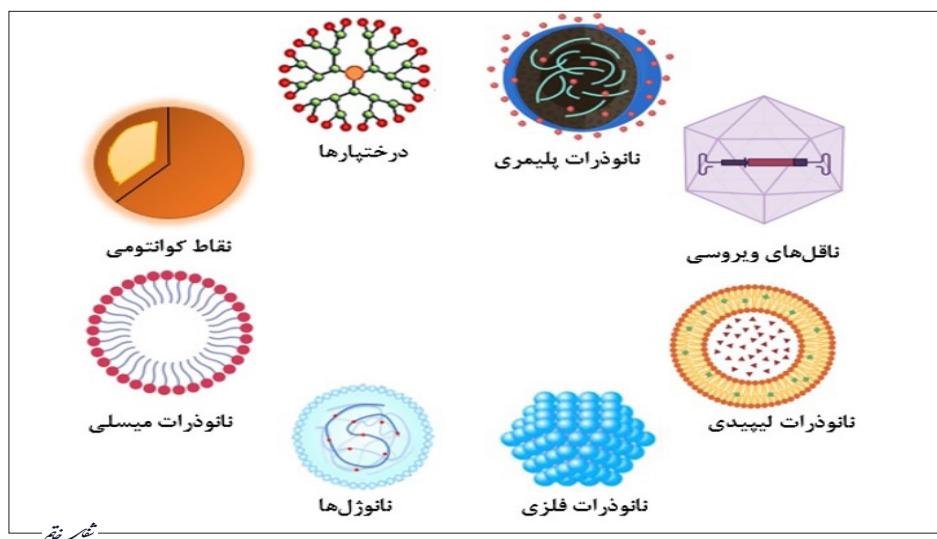
با توجه به پیشرفت علم و فناوری، امروزه طراحی و ساخت نانوساختارها از منابع گوناگون و با کمک روش‌های متفاوت امکان پذیر شده است. از سویی، باید توجه داشت که تنها ساختارهایی در علوم پزشکی قابل استفاده هستند که در رابطه با خصوصیاتی همچون مساحت سطحی، اندازه ذره‌ای، میزان نفوذ پذیری و سمیت از ویژگی‌های مناسبی برخوردار باشند. به علاوه، توانایی برقراری نیروهایی جاذبه‌ای با مولکول‌های دارویی و حمل آن‌ها یکی دیگر از موارد مطلوب در طراحی نانوساختارهاست. به هر روى، پژوهشگران تا به امروز موفق به طراحی و ساخت انواع متفاوتی از نانوذرات اعم از منابع فلزی (غیر آلی) و آلی شده‌اند (تصویر ۲۱، ۲۲).

در ادامه به بررسی کاربرد بالقوه این نانوذرات در مبارزه هرچه موثرتر با بیماری آلزایمر خواهیم پرداخت.

همانطور که گفته شد، آلزایمر درمان قطعی ندارد و استفاده از داروهای موجود تنها می‌تواند سیر بیماری را کنده‌تر کرده و از تظاهرات آزاردهنده بیماری تا حدی بکاهد. از سویی، اثرات داروها اغلب به تعدیل سطح استیل کولین محدود بوده و هیچ مدرکی مبتنى بر معکوس شدن روند تخریب نورون‌ها وجود ندارد. همچنین، استفاده از درمان‌های موجود، مخصوصاً در افراد مسن، اغلب سبب بوجود آمدن عوارض جانبی (همچون ناراحتی‌های گوارشی، حرکات غیر ارادی، تغییرات خلق و خو و توهمن) می‌شود. بنابراین، احتمال بالای مشاهده عوارض جانبی قابل توجه در کنار ساختار شیمیایی حساس و در اغلب موارد عبور اندک از سد خونی-مغزی و نیز نیمه عمر پایین سبب تشویق پژوهشگران به معرفی و توسعه حامل‌های ارزان، انتخابی و غیررسمی برای کنده‌تر کردن روند پیشرفت بیماری و بهره‌مندی هرچه بهتر از اثرات سودمند داروهای موجود شده است (۱۹، ۲۰).

در دهه‌های اخیر، استفاده از فناوری نانو و نانوذرات در علوم پزشکی بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس، از نانوپزشکی به عنوان یک زیرساخت‌های از فناوری نانو یاد می‌شود که سعی می‌کند تا با استفاده از نانوذرات به درمان، تشخیص، پیشگیری، کاهش عوارض جانبی درمان‌های فعلی و به طور کلی ارتقاء سطح سلامت بشری بپردازد. این ذرات، با اندازه‌ی معمولاً کم تر از ۱۰۰ نانومتر، به گونه‌ای طراحی می‌شوند که بتوانند تعداد بیشماری از مولکول‌های دارویی را درون خود محبوس کرده و آن‌ها را در محل مناسب آزاد کنند. از سویی، اندازه‌ی کم این ذرات سبب می‌شود تا برای عبور از غشاء‌های زیستی نفوذپذیری بالایی داشته باشند. علاوه بر آن، استفاده از

تصویر ۲- انواعی از نانوذرات با قابلیت استفاده در علوم پزشکی



<sup>۲۰</sup> Targeted site

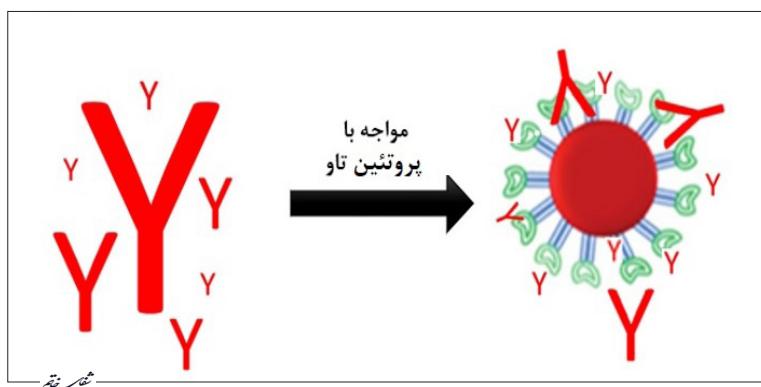
## شناسایی بیماری آلزایمر به کمک نانوذرات فلزی

## نانوذرات فلزی (غیرآلی)

تهیه نانوذرات هسته-پوسته<sup>۲۷</sup> کبالت به عنوان هسته و پلاتین به عنوان پوسته که به نانوذرات طلا متصل شده‌اند، نمونه‌ای کارامد از بکارگیری این ساختارها برای شناسایی به موقع مبتلایان و مبارزه هرچه بهتر با بیماری آلزایمر است. بعد از تهیه نانوذرات هسته-پوسته، ابتدا هسته‌های بسیار کوچکی از نانوذرات طلا روی این ساختارها شکل گرفتند. در مرحله‌ی بعد، این هسته‌های طلا رشد یافتند و ساختار کلی ۱۵ نانومتر را وجود آورند (۶ نانومتر نانوذرات طلا و ۶ نانومتر نانوذرات هسته-پوسته). پگیله کردن<sup>۲۸</sup> سطح این نانوذرات از طریق کردن قراردادن مولکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول<sup>۲۹</sup> (به اختصار: PEG) که به مولکول‌های لیپوئیک اسید<sup>۳۰</sup> پیوند داده شده بودند، علاوه بر افزایش انحلال پذیری آن‌ها، امکان قرارگیری مولکول‌های انتخابگر مثل neutravdin<sup>۳۱</sup> (فرم دیگلیکوزیله‌ای اویدین است که توانایی اتصال انتخابی به بیوتین را دارد) و تشخیص انتخابی پلاک‌های بتا‌آمیلوئید را فراهم می‌سازد (اتصال مولکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول به نانوذره از طریق نیروهای الکترواستاتیکی و اتصال neutravidin به مولکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول کووالانسی است). همچنین وجود عنصر کبالت (فلزی فرومغناطیس) در هسته این ذرات، به آن‌ها خاصیت مغناطیسی مورد نیاز جهت شناسایی توسط روش‌های مختلف شناسایی مثل عکسبرداری رزونانس مغناطیسی<sup>۳۲</sup> (MRI) را نیز می‌دهد (۲۵). تهیه نانوذرات طلای پوشیده شده با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال<sup>۳۳</sup> (پادن‌های تک‌گونه و همانند یکدیگر) ضد پروتئین تاو نیز نمونه‌ی ساده‌ای از کاربرد این نانوذرات در شناسایی افراد دارای سطح بالایی از این پروتئین می‌باشد. این نانوذرات پس از مواجهه با پروتئین تاو<sup>۳۴</sup> به آن متصل شده و دور آن تجمع می‌ابند (تصویر ۳). (۲۶).

نانوذرات غیرآلی به ساختارهایی گفته می‌شود که مستقیماً از منابع غیرآلی همچون فلزات به دست می‌آیند. استفاده از این ذرات با توجه به ویژگی‌های همچون توانایی نشاندار شدن<sup>۳۵</sup>، اتصال به مولکول‌های انتخابگر<sup>۳۶</sup> (همچون آنتی‌بادی<sup>۳۳</sup>ها) و البته پایداری بالا در کنار خواص نوری، الکتریکی و مغناطیسی منحصر به فرد جهت تشخیص قطعی ابتلاء به آلزایمر و نیز تحریب پلاک‌های آمیلوئیدی به روش فوتودینامیک تراپی<sup>۳۷</sup> و یا تحریب نوری-گرمایی<sup>۳۸</sup>، بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. فوتودینامیک تراپی یک روش درمانی است که در آن ابتدا یک داروی حساس به نور<sup>۳۹</sup> که به طول موج خاصی از نور حساس است، به بیمار تزریق می‌شود. در مرحله بعد و با تابانیدن آن طول موج خاص و مشخص، دارو به فرم فعال خود تبدیل می‌شود و اثرات درمانی خود را اعمال می‌کند. تحریب نوری-گرمایی نیز یکی دیگر از جدیدترین روش‌های درمانی است که نور (اشعه مادون قرمز) را به انرژی گرمایی تبدیل کرده و میتوان از آن برای مورد هدف قرار دادن یک محل خاص استفاده کرد. این ویژگی‌ها، استفاده از نانوذرات فلزی را به یکی از جاذب‌ترین و امیدبخش‌ترین قسمت‌ها در مبارزه با ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تبدیل کرده است. به هر روش، باید توجه داشت که فعالیت و واکنش پذیری بالای این ذرات در محیط‌های بیولوژیک در کنار وجود ارتباط مستقیم میان افزایش بیش از حد سطح یون‌های فلزی در مغز با ابتلاء به بیماری‌هایی همچون آلزایمر از جمله مهم ترین چالش‌های استفاده از این ذرات در درمان و تشخیص بیماری‌های مغز و اعصاب می‌باشد. از این رو، اساسی ترین نکته در استفاده از نانوذرات فلزی، طراحی ساختارهایی با پایداری کلوئیدی بالا برای به حداقل رساندن اثرات جانبی است (۲۳، ۲۴).

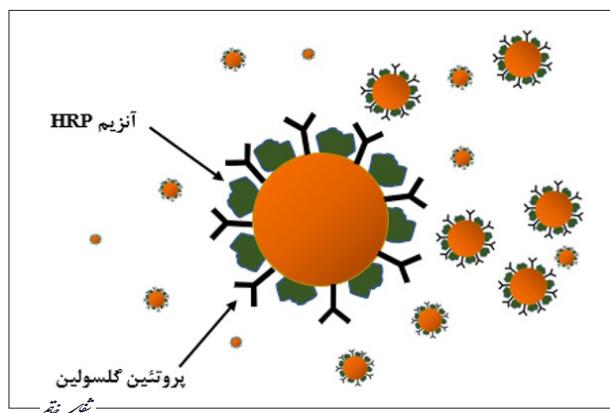
تصویر ۳- استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد پروتئین تاو به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص قطعی بیماری آلزایمر با حساسیت بسیار بالا

<sup>21</sup> Labeling<sup>22</sup> Targeting Ligand<sup>23</sup> Antibody<sup>24</sup> Photodynamic therapy<sup>25</sup> Photothermal<sup>26</sup> Photosensitizer<sup>27</sup> Core-Shell<sup>28</sup> PEGylation<sup>29</sup> Polyethylene Glycol<sup>30</sup> Lipoic Acid<sup>31</sup> MRI: Magnetic Resonance Imaging<sup>32</sup> Monoclonal<sup>33</sup>  $\tau$  protein

تشکیل تجمعات آمیلوئیدی همچون لیپوپروتئین‌ها<sup>۳۹</sup> مشاهده کرد. لیپوپروتئین‌ها مجموعه‌ای مولکولی از دو بخش لیپیدی و پروتئینی (به نام آپوپروتئین شامل انواع مختلفی همچون A, B, C, D,...) هستند که در بسیار از فرآیندهای زیستی به عنوان آنزیم، گیرنده سلولی، منتقل کننده، اجزاء ساختمانی سلول‌ها و غشای میتوکندری نقش دارند. از میان انواع گوناگون لیپوپروتئین‌ها، برخی از آن‌ها از جمله لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پایین<sup>۴۰</sup> (VLDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین<sup>۴۱</sup> (LDL) و شیلومیکرون وظيفة نقل و انتقال ویتامین‌های محلول در چربی و لیپیدها را در خون، لنف و مایع مغزی-نخاعی بر عهده دارند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، ایزوفرم شماره ۴ آپوپروتئین E که در حمل و نقل کلسترول به واسطه‌ی LDL و نیز برداشت و ورود آن به سلول‌ها نقش دارد، از غلظت بالایی در CSF برخوردار است و می‌تواند تجمع آمیلوئیدهای بتا در مغز را تسهیل کرده و فرد را به سوی ابتلاء به آلزایمر سوق دهد<sup>۴۲</sup>. بنابراین ابداع روشی مناسب برای شناسایی میزان پروتئین مذکور (ایزوفرم شماره ۴ آپوپروتئین E) در مغز، یکی دیگر از راه‌های تشخیصی نسبتاً موثر برای شناسایی این بیماری مخرب پیش از بروز علائم است. تمایل بالای ایزوفرم شماره ۴ آپوپروتئین E برای اتصال به آمیلوئیدهای بتا، این ایده را مطرح کرده است که شاید بتوان با استفاده از پروتئین‌های بتا آمیلوئیدی، مقدار این آپوپروتئین را در مغز سنجید. در این باره، محققان توانسته‌اند با قراردادن آمیلوئیدهای بتا بر روی ذرات ۵۰ نانومتری طلا و تزریق آن به بدن افراد مشکوک، درصد قابل توجهی از بیماران بدون علامت را شناسایی کنند (تصویر ۵)<sup>۴۳</sup>. در صورت وجود مواد

مثال دیگری از کاربرد نانوذرات غیرآلی در مبارزه با آلزایمر، استفاده از آن‌ها در روش‌های الکتروشیمیایی تشخیص این بیماری می‌باشد. در این روش میزان ماده مورد نظر در نمونه با تغییر جریان ثابت میان الکترودها، اندازگیری می‌شود. مهم‌ترین مسئله در طراحی این روش، معرفی ترکیبی است که بتواند با اتصال به ماده مورد نظر، جریان ثابت مدار را تغییر دهد. تهیه نانوذراتی از طلا با قطر ۲۰ نانومتر که از بک سو به پروتئین گلسولین<sup>۴۴</sup> و از سوی دیگر به آنزیم پراکسیداز ترب کوهی<sup>۴۵</sup> (به اختصار: HRP) متصل شده بودند، نمونه‌ای از بکارگیری نانوذرات برای شناسایی مبتلایان به آلزایمر به روش الکتروشیمیایی می‌باشد (تصویر ۴). تمایل بالای پروتئین گلسولین برای اتصال به بتا-آمیلوئیدها سبب تغییر پتانسیل اکسیداسیون-احیای ساختار می‌گردد. این سیگنال که توسط نانوذرات طلا تقویت می‌شود، در نهایت تغییر غلظت آب اکسیژن تولیدی توسط آنزیم HRP را به دنبال دارد که به نوبه خود با روش‌های گوناگونی قابل اندازگیری است<sup>۴۶</sup> (۲۷). فرایند مشابه این روش را می‌توان با قراردادن آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا روی نانوذرات طلا، نیز مشاهده کرد. از مثال‌های متعددی که در این باره وجود دارد میتوان به طراحی مداری مشکل از الکترود آندی<sup>۴۷</sup> آلومنیوم اکساید<sup>۴۸</sup> و الکترود کاتدی<sup>۴۹</sup> طلا، اشاره کرد. در صورت اتصال آمیلوئید به آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید که روی کاتد مستقر آند، پتانسیل این الکترود تغییر کرده و میزان پروتئین مورد نظر تعیین مقدار می‌شود (۲۸). نمونه دیگر استفاده از نانوذرات برای تشخیص بیماری آلزایمر را می‌توان در شناسایی عوامل دخیل در تسريع روند

تصویر ۴- تهیه ساختار به منظور شناسایی مبتلایان به آلزایمر به روش الکتروشیمیایی

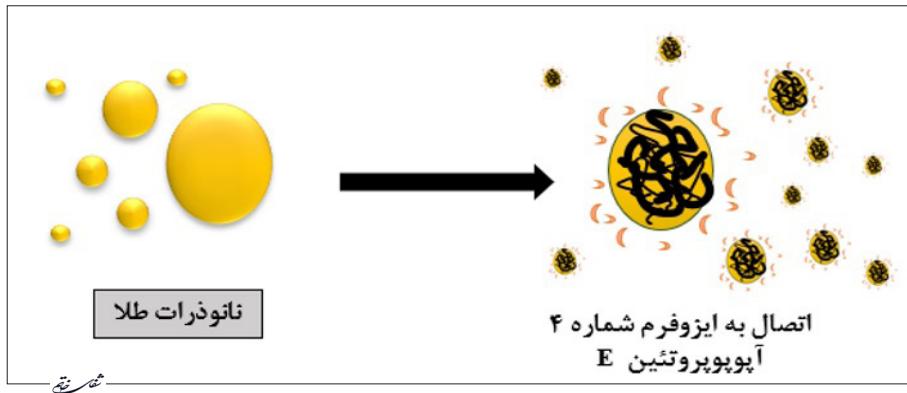


<sup>34</sup> Gelsolin  
<sup>35</sup> Horseradish peroxidase  
<sup>36</sup> Anode  
<sup>37</sup> Aluminum oxide  
<sup>38</sup> Cathode

<sup>39</sup> Lipoproteins  
<sup>40</sup> Very-low-density lipoprotein  
<sup>41</sup> Low-density lipoprotein

# شناخت

تصویر ۵- استفاده از نانوذرات طلا پیوند داده شده به آمیلوئیدهای بتا برای تشخیص وجود ایزوفرم شماره ۴ آپوپرتنین E در افراد مشکوک به آلزایمر



حول محل تعادل خود می‌کند که رزونانس پلاسمون سطحی<sup>۴۲</sup> (به اختصار: SPR) نامیده می‌شود. این نوسان که به شکل، اندازه و ترکیب شیمیایی سطح ذره فلزی وابسته است، جداسازی شار الکتریکی بین الکترون‌های آزاد (بار منفی) و هسته فلزی یونی (بار مثبت) را القاء کرده و در نهایت با اعمال نیروی کولنی (کولومبی) بازگردانده<sup>۴۳</sup>، نوسان رو به جلو و عقب الکترون‌ها در سطح ذره اتفاق می‌افتد. در این حالت، حداکثر جذب نوری نانوذره در یک طول موج خاص اتفاق می‌افتد و چنانچه طول موج تابیده شده (لیزر) منطبق بر طول موج جذبی نانوذره باشد، حداکثر میزان اشعه جذب شده و در نتیجه گرمای بیشتری تولید خواهد شد (۳۲). اگرچه در روش تحریب نوری- گرمایی آزاپر از پرتو لیزری استفاده می‌شود که به خودی خود توانایی افزایش دما تا حد تحریب پروتئین‌ها را ندارد، اما تابیده شدن این پرتو به نانوذراتی که از قبل به تجمعات آمیلوئیدی وارد شده‌اند و به دنبال آن، تشدید پدیده‌ی رزونانس پلاسمون سطحی، دمای پلاک‌ها را به صورت کنترل شده تا حد تحریب بالا ببرد. بنابراین، تحریب موثر پلاک‌های پیری به کمک روش تحریب نوری- گرمایی به سه عامل وابسته است؛ الف) مشخصات لیزر (انرژی، طول موج و میدان مغناطیسی)، ب) مشخصات نانوذره (شکل، ابعاد، ماهیت و مولکول‌های سطحی) و ج) حضور اختصاصی نانوذره در محل تجمعات آمیلوئیدی (۳۳، ۳۴).

یکی از ساده‌ترین مثال‌های استفاده از نانوذرات برای تحریب نوری- گرمایی پلاک‌های پیری را می‌توان در تهیه نانوذرات فلزی، برای مثال نانوذرات طلا، پیوند داده شده به آنتی‌بادی‌های ضد آمیلوئیدهای بتا که سبب هدایت انتخابی نانوذره برای رسیدن به پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شوند، مشاهد کرد. دلیل استفاده از نانوذرات طلا در این مورد آن است که این ذرات با داشتن تنها یک محور نوسانی، به راحتی می‌توانند پرتوهای کم انرژی با طول موج کوتاه را نیز جذب کنند (۳۳). توالی پیتیدی C-LPFFD نوعی پیتید تحریب‌گر آمیلوئیدهای بتاست. متصل کردن این توالی پیتیدی به

مذکور، نانوذرات طلا در مغز تجمع می‌یابند که می‌توان آن را به کمک روش‌های عکسبرداری تشخیص داد.

## تحریب پلاک‌های پیری به کمک نانوذرات فلزی

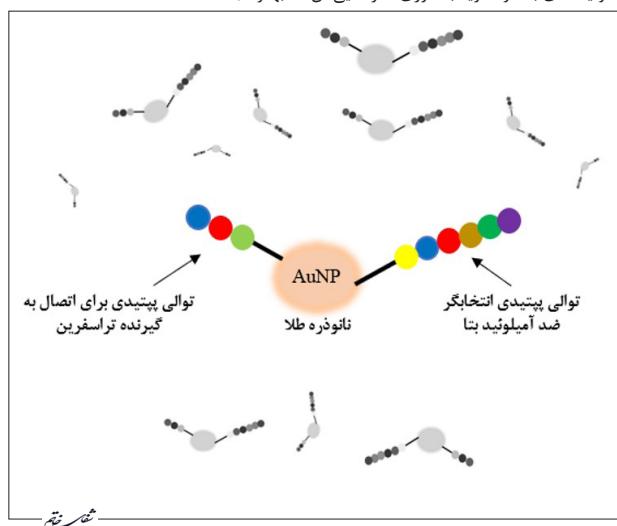
همانطور که گفته شد، یکی از بهترین و موثرترین روش‌های مبارزه با تجمعات پروتئینی بدخیم، تحریب آن‌ها به کمک روش‌های مختلفی از جمله تحریب نوری- گرمایی است. در این روش، اشعه تابیده شده (لیزر) با افزایش دمای موضع سبب تحریب ساختمان پروتئین‌ها و پلاک‌های پیری می‌شود. هرچند تابش مستقیم اشعه لیزر به خوبی پلاک‌های پیری را تحریب می‌کند، اما غیرقابل کنترل بودن گرما و حرارت ناشی از آن، ممکن است سلول‌های عصبی سالم را نیز تحت تاثیر قرار داده و در بسیاری از موارد، اثرات جانبی زیان‌باری به عمل می‌آورد؛ به ویژه آنکه سلول‌های عصبی اساساً فاقد قدرت تقسیم‌اند. به همین دلیل، چنانچه بتوان به گونه‌ای اثرات انتخابی این روش را افزایش داد که فقط محل تجمعات آمیلوئیدی را تحت تاثیر قرار دهنده، میتوان از آن به عنوان راهی مطمئن و کارآمد در مبارزه با بیماری آزاپر بهره برد. استفاده از نانوذرات فلزی به علت داشتن ویژگی‌هایی همچون تطبیق پذیری بالا با سیستم ایمنی، پایداری نوری- حرارتی، قابلیت انتخابی کردن محل اثرات (به واسطه اتصال به انواع مولکول‌ها از جمله پادتن‌ها)، اندازه مناسب و از همه مهم‌تر الکترون‌های ظرفیتی آزاد، بیش از بقیه در نانوپیزشکی و درمان آزاپر به روش تحریب نوری- گرمایی مورد استفاده قرار گرفته اند (۳۳، ۳۱). محلول کلوئیدی نانوذرات فلزی رنگی است. دلیل این امر جذب طول موج‌هایی از نور مرئی توسط نانوذره می‌باشد. در حضور یک میدان الکترومغناطیسی، الکترون‌های ظرفیتی نانوذرات فلزی در پاسخ به بسامد نور فرودی (نور جذبی) به صورت جمعی شروع به انجام نوعی نوسان

کردن اثرات تخریبی تنها به محل تجمعات آمیلوئیدی روبرو است (۳۶، ۳۷). یکی از مهار کننده‌های تجمعات آمیلوئیدی، مولکول Tanshinone I نام دارد که به علت ماهیت به شدت هیدروفوب، نمی‌تواند اثرات درمانی خود در مبارزه با آزاییمر را به میزان کافی نمایان سازد. به همین دلیل قراردادن این مولکول درون ساختاری که بتواند آن را به طور اختصاصی محل پلاک‌های پیری برده و در آنجا آزاد کند، اثر بخشی این ماده را به شدت افزایش خواهد داد (تصویر ۷). بر همین اساس، نانو میسل‌هایی از کوپلیمر<sup>۴۴</sup> PEG-b-PDPA به عنوان PDPA<sup>۴۵</sup> به عنوان هسته ساختار میسلی و PEG به عنوان پوسته آن) برای بارگیری این ترکیب به همراه Chlorin e6<sup>۴۶</sup> که نوعی ماده حساس به نور است، تهیه شدند. بعد از استقرار این ساختار در محل تجمعات آمیلوئیدی، با تاباندن پرتو NIR این ساختار میسلی تخریب شده (به دلیل وجود Chlorin e6) و محتويات آن از جمله I آزاد می‌شوند. به علاوه، تابش پرتو NIR به Chlorin e6 این ماده را از طریق واکنش‌های فوتoshیمیایی فعال کرده و با تولید گروههای آزاد اکسیژن به تخریب تجمعات کمک می‌کند. از طرفی، هسته‌ی PDPA هم که تعداد

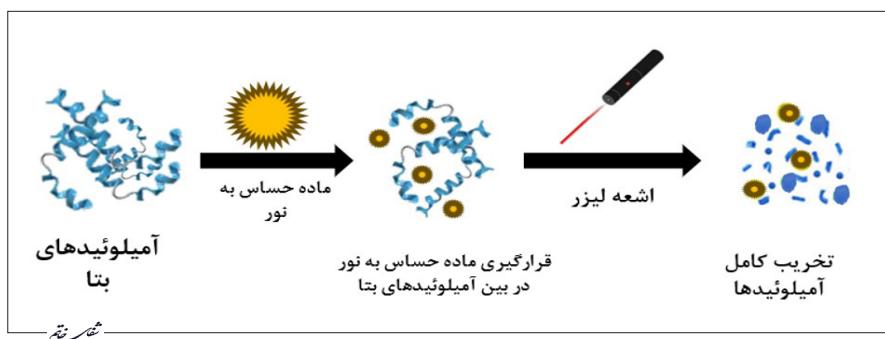
نانوذرات طلا، اگرچه سبب ورود انتخابی و تجمع آن‌ها در محل پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود اما نمی‌تواند مشکل عبور ناچیز از سد خونی-مغزی و رسیدن به پلاک‌ها را برطرف نماید. به همین دلیل پژوهشگران THRPPM تصمیم به اضافه کردن تووالی پپتیدی WSPVWP به نانوساختار مذکور گرفتند (تصویر ۶). این تووالی پپتیدی با اتصال به گیرنده‌ی ترانسفرین<sup>۴۷</sup> موجود در دیواره اندوتیال عروق، مشکل برداشت مغزی اندک ذرات را حل می‌کند. نتایج حاصل از این پژوهش از تووانایی فوق العاده زیاد این نانوذرات در تخریب نوری-گرمایی هدفمند پلاک‌های پیری حکایت داشت (۳۵).

علاوه بر تخریب نوری-گرمایی، فوتوداینامیک تراپی نیز یکی دیگر از روش‌های پیشنهادی برای تخریب پلاک‌های پیری است که به کمک یک ماده دارویی حساس به نور انجام می‌گیرد. علی‌رغم ظرفیت‌های قابل توجه، این روش درمانی با چالش‌های مهمی همچون لزوم ورود انتخابی ماده دارویی به پلاک‌های پیری، عوارض جانبی مرتبط با تاباندن پرتو نور، نفوذ اندک نور به پلاک‌های مستقر در بطن‌های مغزی و البته محدود

تصویر ۶- استفاده از نانوذرات طلا برای تخریب نوری-گرمایی پلاک‌های پیری. پس از عبور ساختار از سد خونی-مغزی، می‌توان از اثرات سودمند آن در شناسایی دقیق آمیلوئیدهای بتا و تخریب نوری-گرمایی آن‌ها بهره جست



تصویر ۷- استفاده از نانوذرات برای افزایش اثر بخشی روش فوتوداینامیک تراپی به منظور تخریب آمیلوئیدهای بتا و سرکوب فیبریلاسیون پروتئین تاو



<sup>44</sup> Transferrin

<sup>45</sup> Poly (ethylene glycol)-block-poly (2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate co-hydroxyl methacrylate)

<sup>46</sup> Quantum dot

<sup>47</sup> Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

<sup>48</sup> Superparamagnetic

<sup>49</sup> Ferromagnetism

# شناخت

انجام این هدف دارند، اما قرار دادن گروههای دارای بار الکتریکی مثبت در سطح این ذرات (برای مثال کنژوگه کردن این نانوذرات با آمینو دکستران)، به آن‌ها توانایی اتصال به پروتئین‌های آمیلوبیدی را میدهد. در مقابل، قراردادن گروههای دارای بار منفی (برای مثال قرار دادن مولکول‌های دکستران کربوکسیله شده بر روی این نانوذرات) سبب توانایی آن‌ها برای اتصال به کاتیون‌های چند ظرفیتی‌ای که برای تجمع آمیلوبیدها لازم‌اند، می‌شوند و به این ترتیب اثرات مخرب این کاتیون‌ها را خنثی می‌سازند (تصویر ۸) (۳۹، ۴۰).

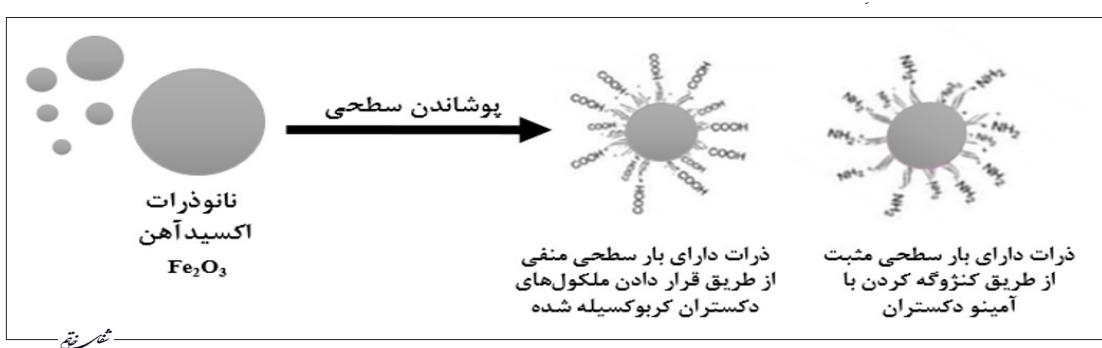
هر گاه هر سه بعد ماده در مقیاس کمتر از ۱۰ نانومتر قرار گیرد، ساختار حاصل که خاصیت نیمه هادی پیدا کرده را نقطه کوانتمومی می‌نامند. سنتز پلاسمایی، سنتز کلووییدی، تهیه بالکی، سرهمبندی ویروسی<sup>۵۰</sup> و شکل‌گیری الکتروشیمیابی روش‌های اصلی تهیه این ذرات نیمه رساناً می‌باشند که همگی از دو استراتژی کلی «بالا به پایین»<sup>۵۱</sup> یا «پایین به بالا»<sup>۵۲</sup> استفاده می‌کنند. در استراتژی نخست، ابعاد ذره را آن قدر کاهش می‌دهیم تا به ابعاد کوانتمومی برسیم و در مورد دوم درست بر خلاف این روند، اندازه ذره را از ابعاد زیرکوانتمومی به کوانتمومی، افزایش می‌دهیم. اگر چه روش «پایین به بالا» دقت بیشتری دارد اما در نهایت، هر دو روش به سنتز ساختارهای نیمه هادی با اندازه‌ی تقریبی ۲ تا ۱۰ نانومتر که از کنار هم قرار گرفتن حدود ۱۰ تا ۵۰ اتم بوجود آمده‌اند، می‌انجامد. قابلیت حمل شار الکتریکی محبوس در هر سه بعد در کنار خواص نوری منحصر به فرد، نقاط کوانتمومی را به یکی از پرکاربردترین ترکیبات در زندگی بشر تبدیل کرده است. این ذرات نور با طول موج پایین را جذب کرده و آن را با طول موج بالاتری نشر می‌دهند. از آنجا که در

بیشماری الکترون دارد مقداری از انرژی پرتوی نوری را به خود جذب کرده و از طریق تخریب نوری-گرمایی، بیش از پیش به از بین بردن پلاک‌ها کمک می‌کند (۳۸).

## نانوذرات فلزی با خاصیت سوپرپارامغناطیسی و نقاط کوانتمومی<sup>۴۶</sup>

نانوذرات اکسید آهن<sup>۴۷</sup> بر اساس اندازه ذرهای به دو دسته سوپرپارامغناطیسی<sup>۴۸</sup> (با اندازه کمتر مساوی ۲۰ نانومتر باشد) و فرومغناطیسی<sup>۴۹</sup> (با با اندازه بزرگ تراز ۲۰ نانومتر تا حدود ۴۵۰ نانومتر) طبقه‌بندی می‌شوند. نانوذرات فرومغناطیسی می‌توانند در نبود میدان مغناطیسی خارجی خاصیت مغناطیسی خود به خودی داشته باشند. این در حالی است که ذرات سوپرپارامغناطیسی در حالت عادی از خود خاصیت مغناطیسی نشان نمی‌دهند اما اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی می‌تواند این خاصیت را در آن‌ها القا کرده و آنها را به روزنامنی و ادار سازد. این ویژگی در کنار سایر ویژگی‌های کلی این دسته از نانوذرات سبب استفاده گسترده از آن‌ها در زمینه‌های مختلفی همچون: عکسبرداری MRI، دارورسانی هدفمند، ایمیونوتراپی سرطان و تخریب گرمایی بافت‌های پاتولوژیک... شده است. همانطور که گفته شد، نانوذرات اکسید آهن اگرچه خاصیت فرومغناطیسی دارند اما چنانچه اندازه ذرهای آن‌ها به اندازه کافی (کم تراز ۲۰ نانومتر) کاهش یابد، خاصیت سوپرپارامغناطیسی پیدا می‌کنند. یعنی فقط در صورت وجود میدان مغناطیسی خارجی، روزنامنی می‌کنند. از این رو، کمک به مهار تجمع آمیلوبیدها و توقف تشکیل پلاک‌ها پس از قرارگیری در یک میدان مغناطیسی از جمله توانایی‌های ادعایی این دسته از نانوساختارها هستند. اگرچه نانوذرات بدون بار توانایی اندکی برای

تصویر ۸- استفاده از نانوذرات فلزی اکسید آهن با خاصیت سوپرپارامغناطیسی برای کمک به مهار تشکیل پلاک‌های پیری



<sup>۵۰</sup> Viral assembly

<sup>۵۱</sup> Top-Down

<sup>۵۲</sup> Bottom-up

دست می‌آید، به منظور فراهم آوردن سطحی مناسب برای اتصال نانو ذرات هسته - پوسته تهیه شده از اکسید آهن و طلا طراحی کردند. وجود اکسید آهن در هسته این نانوذرات سبب القای خاصیت مغناطیسی و طلا در پوسته آن‌ها، منجر به القای خاصیت رزونانس پلاسمون سطحی می‌گردد. همان طور که گفته شد، رزونانس پلاسمون سطحی یک پدیده نوری بوده و به نوسان منسجم الکترون‌های آزاد در سطح فلز در هنگام تعامل با میدان‌های الکترومغناطیسی اشاره دارد که می‌توان از آن به عنوان ابزاری برای مشاهده برهمن کنش‌های بین یک آنالیت و بیومولکول ثبت شده بر روی سطح استفاده کرد. قراردادن آنتی بادی‌های ضد پروتئین تاو یا آمیلوئید بتا روی این پوسته پلاسمونی، موجب اتصال انتخابی این ساختار به پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شود. بر اساس نتایج به دست امده، این ساختار علاوه بر توانایی تخریب نوری- گرمایی پلاک‌ها از طریق پدیده رزونانس پلاسمون سطحی، قابلیت تشخیص زود هنگام ابتلاء به آزالیمر در بیش از ۹۸ درصد موارد را با استفاده از عکسبرداری MRI (به علت وجود هسته محتوی اکسید آهن و خاصیت مغناطیسی ناشی از آن) را نیز دارد. باید توجه داشت که به منظور اتصال آنتی بادی‌ها بر سطح پوسته این نانوذرات می‌باشد در درجه اول سطح پوسته را مملو از گروه‌های آمین دار کرد تا به این ترتیب آنتی بادی‌ها به صورت کووالانسی به سطح نانوذره متصل شوند (۴۲).

به منظور تخریب نوری- گرمایی پلاک‌های پیری نیز از نانوذرات کربنی می‌توان استفاده نمود. اگرچه تبانیدن پرتو لیزر به این ذرات برخلاف نانوذرات فلزی سبب وقوع پدیده رزونانس پلاسمون سطحی نمی‌شود اما وجود تعداد بیشماری الکترون آزاد روی سطح خارجی ورقه‌های گرافن اکساید که به دنبال دریافت انرژی نورانی به ترازهای بالا انتقال یافته و در هنگام بازگشت به ترازهای پایین تر انرژی اضافی را در قالب گرمایش می‌دهند، آن‌ها را مستعد جذب انرژی پرتو الکترومغناطیسی و تخریب پلاک‌ها می‌کند. استفاده از نانوذرات گرفن اکساید که توانایی بالای در جذب پرتو<sup>۵۳</sup> NIR دارند، نمونه ساده‌ای از بهره‌گیری از این ساختارها در تخریب نوری- گرمایی پلاک‌هاست (۴۳). به علاوه، از طریق قرار دادن مولکول‌های تیوفلاوین بر روی این ذرات که از تمایل زیادی برای اتصال به اجسام آمیلوئیدی برخوردارند، می‌توان اثرات آن‌ها را برای تجمعات مورد نظر انتخابی کرد (۴۳).

فولرن، یکی از دگرشکل‌های مصنوعی عنصر کربن با

نقاط کوانتومی کوچک‌تر، گاف انرژی بیشتر است و در مقابل در نقاط کوانتومی بزرگ‌تر گاف انرژی کوچک‌تر، هرچه اندازه ذره بزرگ‌تر باشد طول موج نور نشر شده نیز بزرگ‌تر است و بلعکس. به عبارت دیگر، در یک ذره کوانتومی بزرگ، پس از تابیده شدن نور فرابنفش و انتقال الکترون‌های والانسی به ترازهای بالاتر، از آنجا که این الکترون‌ها برای رسیدن به حالت پایدار مسافت کمتری را در مقایسه با یک ذره کوچک طی می‌کند، احتمال نشر نور قرمز (که طول موج بیشتری دارد) از نور آبی بیشتر خواهد بود. هرچند این ذرات اساسا برای استفاده در بخش‌هایی مثل سلول‌های خورشیدی، نمایشگرهای لیزر و ترانزیستورها معرفی شده‌اند اما ویژگی‌های مذکور سبب گسترش این حیطه و استفاده از آن‌ها حتی در علوم پزشکی نیز شده است. در این باره، اندازه ذره‌ای بسیار کم و توانایی عبور از انواع سدهای بیولوژیک، قابلیت اتصال به انواع مولکول‌ها و ماهیت نسبتا سازگار شده با محیط فیزیولوژیک، آن‌ها را به ساختارهایی مناسب برای تشخیص انواع بیماری‌ها از جمله تشخیص زود هنگام شکل‌گیری بتا- آمیلوئیدها تبدیل کرده است. از آنجا که آمیلوئیدها در حالت عادی بسیار کوچک‌اند، بویژه در مراحل اولیه تشکیل، تشخیص آن‌ها کار آسانی نخواهد بود. به همین دلیل، به کاربردن روش‌هایی با قدرت تشخیصی بسیار بالا همچون استفاده از نقاط کوانتومی می‌تواند راهگشا باشد. در این باره، پژوهشگران به طراحی نقاط کوانتومی متصل به آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا اقدام کرده اند. همانطور که گفته شد، طراحی نانوذرات متصل به آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا یا پروتئین تاو، یکی از ساده‌ترین و در عین حال کارآمد ترین استراتژی‌ها برای تشخیص موارد مشکوک به آزالیمر محسوب می‌شود. به هر روی، تخریب پوسته محافظ نقطه کوانتومی که با آزاد شدن مواد موجود در آن و اثرات سمی بر سلول‌های مغزی همراه است، مهم‌ترین مشکل در طراحی این روش تشخیصی غیر تهاجمی است (۴۱).

### نانوذرات کربنی

از نانوذرات کربنی می‌توان در قالب‌های متفاوتی به منظور تشخیص و مبارزه با بیماری آزالیمر بهره جست. برای مثال، می‌توان برای تشخیص زود هنگام ابتلاء به بیماری آزالیمر از نانوساختارهای هیبریدی تهیه شده از گرافن اکساید<sup>۵۴</sup> استفاده کرد. محققان نمونه‌ای از این نانوساختارهای هیبریدی را که از به هم پیوستن تعداد زیادی صفحه مسطوح گرافن اکساید به

<sup>53</sup> Graphen Oxide

<sup>54</sup> Near Infrared

## نانوذرات آلی

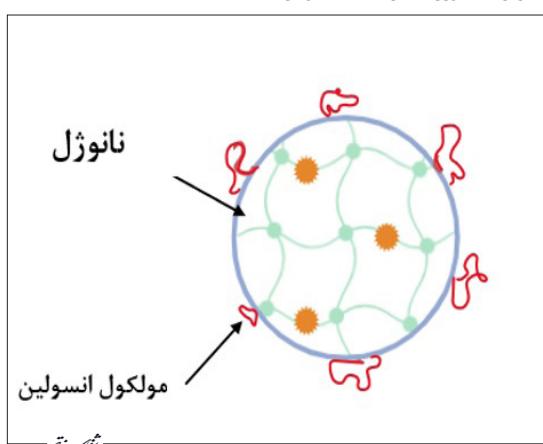
نانوذرات آلی به ساختارهایی گفته می‌شود که از منابع آلی همچون پروتئین‌ها، پلیمرها لیپیدها، برای تهیه آن‌ها استفاده می‌شود. در ادامه به بررسی قابلیت استفاده از نانوذرات آلی در مبارزه با بیماری آلزایمر می‌پردازیم.

### انسولین

پژوهش‌هایی که به تازگی در رابطه با نقش انسولین در عملکرد طبیعی بدن انجام گرفته است، از تاثرات غیرقابل انتکار این هورمون در پیشگیری از بسیاری بیماری‌ها حکایت می‌کند. بر این اساس، نقش انسولین و گیرندهای آن که در هیپوکمپ و قشر مغز جای دارند در یادگیری و حافظه تصریح شده است. به این ترتیب که از ایجاد مقاومت نسبت به این هورمون به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوامل ابتلای افراد به انواع بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی مرکزی مثل آلزایمر یاد می‌شود. نیمه عمر پایین و عبور اندک از سد خونی-مغزی در کنار کاهش تولید انسولین با افزایش سن، ممکن است سبب شود تا انسولین نتواند اثرات محافظتی قابل قبولی را آنگونه که از آن انتظار می‌رود، از خود نشان دهد. همچنین، مشخص شده است که بسیاری از بیماران مبتلا به آلزایمر و مراحل پیش آلزایمر از بیماری دیابت رنج می‌برند و این عامل خود مزید بر علت می‌شود (۴۵، ۴۶). تهیه نانوژلی از (poly<sup>۵۷</sup> N-vinyl pyrrolidone) که توانایی بارگیری سطحی پیتید‌های انسولین را دارند، نمونه‌ای بکارگیری نانوفناوری جهت حل این مشکل است (تصویر ۹). در عین حال که به دلیل اندازه ذره‌ای بسیار اندک، مانعی برای نفوذ به سد خونی-مغزی ایجاد نخواهد شد. نشان دار کردن این ساختار با گروه‌های فلورسانس سبب قابلیت مشاهده مسیر حرکت آن‌ها در بدن موش‌ها توسط میکروسکوپ‌های فلورسانس خواهد شد. هرچند این پژوهش هنوز در نمونه‌های انسانی

هیبرید SP<sup>2</sup> است که به سه شکل ساختمانی اصلی: کروی، بیضوی و استوانه‌ای وجود دارد. این ترکیب که اساساً به وسیله گرما دادن به گرافیت ساخته می‌شود، برای اولین بار در سال ۱۹۸۵ توسط معرفی شد. مطالعات گسترده صورت گرفته در باره‌ی نانوذرات کربنی، خبر از اثرات درمانی قابل توجه این نانوذرات در بیماری آلزایمر می‌دهد. وجود یک الکترون آزاد غیر پیوندی در سطح خارجی، این ترکیبات را مستعد اتصال به بسیاری از ترکیبات فعال از جمله رادیکال‌های آزاد می‌کند. شکل کروی و توانایی بالای فولرن در به دام انداختن رادیکال‌ها، سبب شده تا از آن با عنوان اسفنج‌های رادیکالی<sup>۵۵</sup> نیز یاد شود. تنها مشکل استفاده از فولرن‌ها در کنار سه بعدی بودن و خواص الکترونی، حلالیت ناچیز آن‌ها در محیط‌های آبی است. طراحی نانوساختاری از کره‌های فولرنی کربوکسیله که هر کدام به ۳ مولکول مالونیک اسید متصل شده‌اند، نمونه‌ای از راهکارهای پیشنهاد شده برای حل این مشکل و استفاده از اثرات سودمند این ساختارها است. همان‌طور که پیشتر گفته شد، وجود کاتیون‌های چند ظرفیتی برای تجمع آمیلوئیدهای بتا ضروری است. اگرچه توانایی کلسیم برای این کار اندک است اما مقادیر بالای آن در فضای خارج سلولی می‌تواند این اثرات را تا حدی تقویت کند. بنابراین مسدود کردن کانال‌های کلسیمی غشاء و در نتیجه کاهش غلظت خارج سلولی کلسیم، می‌تواند به عنوان راهی کمکی در مهار تجمع آمیلوئید ها قلمداد شود. ۱-فولرنول<sup>۵۶</sup> ترکیبی است که از توانایی نسبتاً بالایی در مهار کانال‌های کلسیمی برخوردار است. این ویژگی در کنار ویژگی ذاتی فولرن‌ها یعنی به دام اندازی رادیکال‌های آزاد، سبب شده تا که از این ترکیب به عنوان ماده‌ای بسیار کارآمد در کاهش تجمع آمیلوئیدی و پیشرفت آلزایمر یاد شود. به علاوه، به علت دارا بودن ساختار کربنی، این ترکیب نفوذ سلولی و برداشت مغزی مناسبی نیز دارد (۴۴).

تصویر ۹- نانوژل متصل شده به انسولین



<sup>۵۵</sup> Radical Sponges

<sup>۵۶</sup> 1- Fullerol

<sup>۵۷</sup> Attach

<sup>۵۸</sup> Intranasal

PLGA با توجه به ویژگی‌های منحصر به فردی همچون سازگاری زیستی بسیار بالا، توانایی قرار گیری انواع گروههای عاملی روی سطح آن، زیست تخریب پذیری و خواص سطحی قابل تغییر یکی از پر کاربردترین مواد در ساخت نانوذرات جهت مبارزه با آلزایمر به شمار می‌آید. ریواستیگمین نیز یکی دیگر از داروهای مورد استفاده در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر است که اثرات خود را از طریق مهار استیل کولین استراز اعمال می‌کند. این مهارکننده‌ی غیر رقابتی و برگشت پذیر، اگرچه توانایی فوق العاده‌ای در بهبود عملکردهای شناختی و رفتاری مبتلایان دارد اما وجود گروههای قطبی، مانع از عبور کافی این ترکیب از سد خونی- مغزی و اثرگذاری حداکثری می‌شود. همچنین قدرت بالای این ترکیب در برانگیختن اثرات کولینرژیک سیستمیک (در کل بدن)، استفاده از آن را در بسیاری از افراد با محدودیت‌هایی مواجه ساخته است. با توجه به آنچه درباره اثرات منحصر به فرد نانوذرات گفته شد، محبوس سازی ریواستیگمین درون نانوذرات پلیمری تهیه شده از پلیمر PnBCA<sup>۶۳</sup> که با پلی سوربات<sup>۶۴</sup> پوشیده شده<sup>۶۵</sup> بودن، می‌تواند یکی از راههای موثر در رساندن این دارو به پایانه‌های عصبی مغزی با حداقل عوارض جانبی باشد. هرچند که در نگاه اول، این نانوذرات از توانایی ورود انتخابی به سلول‌های مغزی برخوردار نیستند ولی قرارگیری پلی سوربات<sup>۶۰</sup> بر سطح آن‌ها، این مشکل را حل کرده است. تمایل بالای پلی سوربات<sup>۶۰</sup> به آپوپوتئین‌های E و A که در ساختمان گیرنده LDL قراردارند، عبور آسان این نانوذرات را از سد خونی- مغزی سبب خواهد شد (۵۲).

ساخت لیپوزوم‌های ریواستیگمین با قابلیت استفاده از طریق بینی نمونه دیگری از بکارگیری همزمان این دارو و نانوذرات است. اتصال این لیپوزوم‌ها به مشتقی از پلی آرژینین (نوعی پپتید<sup>۶۶</sup> CPP) که سبب افزایش نفوذ سلولی می‌شود) که به PEG نیز پیوند داده شده بود، پایداری و برداشت مغزی داروی ریواستیگمین را به میزان قابل توجه‌ای بهبود بخشید. همچنین طراحی این فرمولاسیون به صورتی که از طریق بینی (اینترنزاال) قابل استفاده است علاوه بر افزایش مقبولیت از سوی بیماران، افزایش فراهمی زیستی را نیز نسبت به فرم‌های خوراکی سبب خواهد شد (۵۳).

### تیوفلاوین تی

تیوفلاوین تی<sup>۷</sup>، یک نمک زرد رنگ از خانواده بنزوتبیازول‌ها است که قابلیت رنگ آمیزی بعضی ترکیبات پروتئینی مثل آمیلوئید بتا را دارد. با توجه به این نکته، استفاده از این رنگ در ساختار نانوذراتی که بتواند آن‌ها را به مغز ببرد، یکی دیگر از روش‌های کارامد تشخیص وجود آمیلوئیدهای بتا در افراد مشکوک به شمار می‌اید (۵۳، ۵۴). تهیه نانوذرات پلیمری هسته- پوسته (پلی استایرن به عنوان هسته و پلی

آزمایش نشده است اما نیمه عمر بیش از ۲۴ ساعته این فرمولاسیون و توانایی استفاده از طریق بینی<sup>۵۸</sup>، آن را به گزینه‌ی پیشنهادی مناسبی برای استفاده در بیماران مبتلا به دیابت نیز تبدیل کرده است (۴۷).

### مهار کننده‌های استیل کولین استراز

همانطور که پیشتر نیز اشاره شد، استفاده از مهارکننده‌های استیل کولین استراز یکی از راههای پیشنهادی برای درمان بیماری آلزایمر است. بر اساس مطالعات انجام گرفته، استفاده از این داروها علاوه بر افزایش سطح استیل کولین در پایانه‌های عصبی که به نوبه خود سبب بهبود حافظه و شرایط عمومی بیماران می‌شود، از طریق کاهش عملکرد آنزیم استیل کولین استراز (که با اتصال به پلاکهای پیری نقش مهمی در تشکیل آن‌ها دارد) از پیشرفت این بیماری به مراحل خطناک نیز جلوگیری به عمل می‌آورد (۴۸، ۴۹). یکی از انواع این داروهای است که علاوه بر قدرت مهارکنندگی بالا، خاصیت فلورسانسی نیز دارد. به همین دلیل، استفاده از این دارو علاوه بر درمان مبتلایان، امکان تشخیص افراد مشکوک به آلزایمر را نیز خیلی زود تر از مرحله بروز علائم فراهم می‌کند. توانایی فوق العاده بالای نانوذرات در رساندن بدون آسیب ترکیبات مختلف به نقاط مشخص، ایده بکارگیری آن‌ها در راستای تحقق این هدف را مطرح کرد. تهیه نانوذرات هسته- پوسته پلیمری (پلی استایرن به عنوان هسته و پلی بوتیل سیانو آکریلات (به اختصار: PBCA)<sup>۶۰</sup> به عنوان پوسته)، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته برای رساندن این داروی لیپوفیل به پایانه‌های مغزی می‌باشد. تخریب آنزیمی پوسته‌ی PBCA، شرایط را برای آزادسازی ناگهانی دارو فراهم می‌کند؛ در حالی که انتشار<sup>۶۱</sup> آهسته از هسته‌ی پلی استایرن، آزادسازی آهسته‌رهش را تضمین می‌کند. از طرفی، کم بودن ضخامت هسته ساختار در مقایسه با پوسته آن، سرانجام نوعی تعادل را میان این دو شیوه آزادسازی برقراری خواهد کرد. توانایی عبور از سد خونی مغزی، سازگاری زیستی بالا با محیط فیزیولوژیک بدن، زیست تخریب پذیر بودن و آزادسازی بهینه محتویات، مهم‌ترین دلایل انتخاب پلیمرهای مذکور در ساخت این نانوساختار هستند (۵۰). دونزپیل نیز یکی دیگر از داروهای ضد آلزایمر از این خانواده است. این مهارکننده غیر رقابتی آنزیم استیل کولین استراز، اگرچه توانایی زیادی در بهبود شرایط بیماران دارد. اما محلولیت کم در مایعات بیولوژیک و درنتیجه برداشت مغزی اندک اثرات درمانی آن را محدود کرده است. به همین دلیل، در صورت قرار دادن آن در نانوذرات پلی لاکتید-کو-گلیکولید<sup>۶۱</sup> (به اختصار: PLGA) و سپس پگیله کردن آن‌ها، می‌توان اثرات قابل ملاحظه‌ای در کاهش مدیاتورهای التهابی (مثل اینترلوکین های ۲ و ۶) را در مقایسه با فرم آزاد دونزپیل مشاهده کرد (۵۱).

<sup>۵۹</sup> Polystyrene

<sup>۶۰</sup> PBCA: Poly (Butyl-2-Cyanoacrylate)

<sup>۶۱</sup> Diffusion

<sup>۶۲</sup> Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid

<sup>۶۳</sup> Poly n-butyl cyanoacrylate

<sup>۶۴</sup> Polysorbate 80

<sup>۶۵</sup> Coated

<sup>۶۶</sup> Cell Penetrating Peptide

<sup>۶۷</sup> Thioflavin T

در مصرف خوراکی سبب کاهش فراهمی زیستی آن و ورود اندک به سیستم عصبی مرکزی می‌شود<sup>۶۷</sup>. پژوهشگران نشان داده‌اند که نانوذرات PBCA حاوی کورکومین که با ایزوفرم شماره ۳ آپوپروتئین E<sup>۷۸</sup> تزیین شده‌اند، می‌توانند به راحتی از طریق اتصال به گیرنده LDL از سد خونی-مغزی عبور کرده و اثرات درمانی کورکومین در مغز را افزایش دهند؛ به علاوه آنکه، با محبوس سازی کورکومین درون این نانوذرات به طور قابل توجهی نیمه عمر و تمکز اثرات کورکومین در سیستم عصبی نیز در مقایسه با کورکومین آزاد بهبود پیدا کرد<sup>۶۸</sup>. در مطالعه‌ای دیگر، پژوهشگران نشان دادند که نانوذرات حاوی کورکومین که از PLGA تهیه شده بودند، می‌توانند بیان ژن‌های همچون Reelin و Nestin<sup>۶۹</sup> که در تکثیر سلولی و Neurogulin<sup>۷۰</sup> و Neuregulin<sup>۷۱</sup> که در تمایز نورونی نقش دارند را افزایش دهند<sup>۶۶</sup>.

#### هرمون‌های جنسی

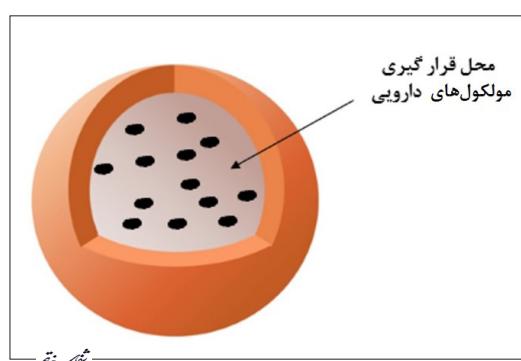
بر اساس مطالعاتی که در طول سالیان متمادی انجام گرفته است، وجود رابطه‌ی معنی‌داری میان رشد و عملکرد مناسب مغز با غلظت هرمون‌های جنسی بویژه آندرودژن<sup>۷۲</sup> و استروژن<sup>۷۳</sup> مشخص شده است. به طوری که هرچه غلظت هرمون‌های مذکور بیشتر باشد، ریسک ابتلاء به آلزایمر کمتر خواهد بود. چرایی این عملکرد نیز به اثر محافظتی این هرمون‌ها بر نورون‌های کولینرژیک که نقش مهمی در ایجاد و حفظ هر دو نوع حافظه کوتاه‌مدت و بلند مدت دارند، باز می‌گردد. اگرچه این هرمون‌ها به علت ساختار چربی دوستی که دارند از توانایی بالایی برای عبور از سد خونی-مغزی برخوردارند ولی کاهش غلظت آن‌ها به دلیل کاهش قدرت تولید کنندگی غدد جنسی در سنین بالا، اثرات محافظتی آن‌ها بر سیستم عصبی مرکزی را با مشکل مواجه خواهد کرد. بر همین اساس، تهیه سیستم‌های نوین دارورسانی برای حفظ غلظت مناسبی از این هرمون‌ها در بدن کمک شایانی به اثرات محافظتی آن‌ها خواهد کرد. تهیه نانوذرات پلیمری از PLGA برای بارگیری 17 $\beta$ -estradiol (فرم فعال استریدیول) و آزادسازی پیوسته رهش آن، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته برای افزایش اثرات سودمند هرمون‌های جنسی در مبارزه با بیماری آلزایمر است (تصویر ۱۰)<sup>۶۷</sup>.

بوتیل سیانو آکریلات به عنوان پوسته) به قطر متوسط ۹۰ نانومتر و محبوس سازی رنگ تیوفلاوین تی در آن، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته براین مبنا می‌باشد. هرچند این روش به علت اثرات جانبی و کارایی نچندان بالا امروزه دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، اما ایده استفاده از آن، سنگ بنای روش‌های متاخر برای شناسایی افراد مشکوک به آلزایمر شد<sup>۵۵</sup>.

#### کورکومین

کورکومین<sup>۶۸</sup> یک ماده طبیعی با اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی قوی و عوارض سمی کم است که می‌تواند با خنثی سازی رادیکال‌ها از مغز محافظت کند (۵۶-۶۰). یکی از مکانیسم‌های احتمالی دیگر برای اثرات سودمند کورکومین در رابطه با بیماری‌های عصبی، فعال کردن پروتئین رونویسی Nrf2 در سلول‌ها است. این پروتئین که به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی پاسخ آنتی اکسیدانی شناخته می‌شود، محافظت عصبی را اعمال می‌کند و از سلول‌های مغزی در برابر سموم و تخریب ناگهانی محافظت می‌کند. برای مثال، در یک مدل حیوانی که در آن موش‌های مبتلا به آلزایمر مورد آزمایش قرار گرفتند، مشخص شد که مصرف کورکومین‌هایدها (مشتقات کورکومین) می‌تواند حافظه فضایی موش‌های بیمار را تقویت کند<sup>۶۱</sup>. از سویی، کورکومین می‌تواند از طریق فعل سازی کیناز‌های برون‌سلولی تنظیم‌شونده با پیام سلولی<sup>۶۲</sup>، رشد و تکثیر سلول‌های بینیادی عصبی<sup>۶۳</sup> را در شرایط آزمایشگاهی افزایش دهد<sup>۴۷</sup>. نشان داده شده است که تعداد نورون‌ها در موش‌های پیر هر دو به دنبال استفاده از کورکومین تقویت می‌شوند<sup>۶۲، ۶۳</sup>. همچنین، مطالعات درون‌تنی<sup>۷۴</sup> و برون‌تنی<sup>۷۵</sup> نشان داده‌اند که کورکومین با اتصال به آمیلوئیدهای بتا می‌تواند به مهار تشکیل تجمعات پروتئینی کمک کند<sup>۶۴</sup>. علاوه بر این، مشخص شده است که کورکومین توانایی جلوگیری از هیپرفسفوریل‌اسیون پروتئین تاوا را دارد<sup>۵۸</sup>. علیرغم اثرات درمانی چشمگیر، این مولکول از پایداری پایینی در محیط‌های فیزیولوژیک برخوردار است و به سرعت تحت تاثیر هیدرولیز و اکسیداسیون قرار می‌گیرد. به علاوه، تخریب گستردۀ آنزیمی و غیرآنزیمی کورکومین

تصویر ۱۰- نمونه‌ای از استفاده از نانوذرات پلیمری تهیه شده از PLGA برای بارگیری و آزادسازی پیوسته رهش هرمون‌های جنسی



<sup>68</sup> Curcumin

<sup>69</sup> Extracellular Signal-Regulated Kinases

<sup>70</sup> Neural stem cells

<sup>71</sup> In vivo

<sup>72</sup> In vitro

<sup>73</sup> Apolipoprotein E3 (ApoE3)

<sup>74</sup> Decorated

<sup>75</sup> Androgen

<sup>76</sup> Estrogens

افزایش سازگاری آن‌ها با محیط بدن شده و قرار دادن آنتی‌بادی‌های ضد بتا آمیلوئید سبب تجمع انتخابی و اثرات اختصاصی بر پلاک‌های آلزایمری خواهد شد (۷۰).

#### آنژیم سوپراکسید دیسموتاز

آنژیم سوپراکسید دیسموتاز<sup>۷۹</sup> یکی از انواع اجزاء مهم سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها است. این آنژیم در حقیقت یک پروتئین فلزدار<sup>۸۰</sup> است که واکنش تبدیل رادیکال آزاد سوپراکسید<sup>۸۱</sup> به مولکول اکسیرن معمولی ( $O_2$ ) یا آب اکسیژنه ( $H_2O_2$ ) را کاتالیز می‌کند. رادیکال آزاد سوپراکسید یک محصول فرعی در متابولیسم اکسیرن است که اگر تحت کنترل نباشد، موجب بروز انواع آسیب‌های سلولی می‌گردد. اگرچه آنژیم سوپراکسید دیسموتاز انواع متفاوتی دارد اما ایزوفرم شماره ۳ آن که برخلاف دو ایزوفرم دیگر در فضای بین سلولی فعالیت می‌کند، نقش مهم‌تری در مهار تشکیل پلاک‌های پیری ایفا می‌کند (۷۱). محبوس سازی آنژیم مذکور در نانوذرات پلیمری PLGA که موجب افزایش نیمه عمر، نفوذ سلولی و برداشت مغزی آن‌ها می‌شود، نمونه‌ای از استفاده از قابلیت‌های آنژیم سوپراکسید دیسموتاز در کاهش تجمع آمیلوئیدی است (۷۲).

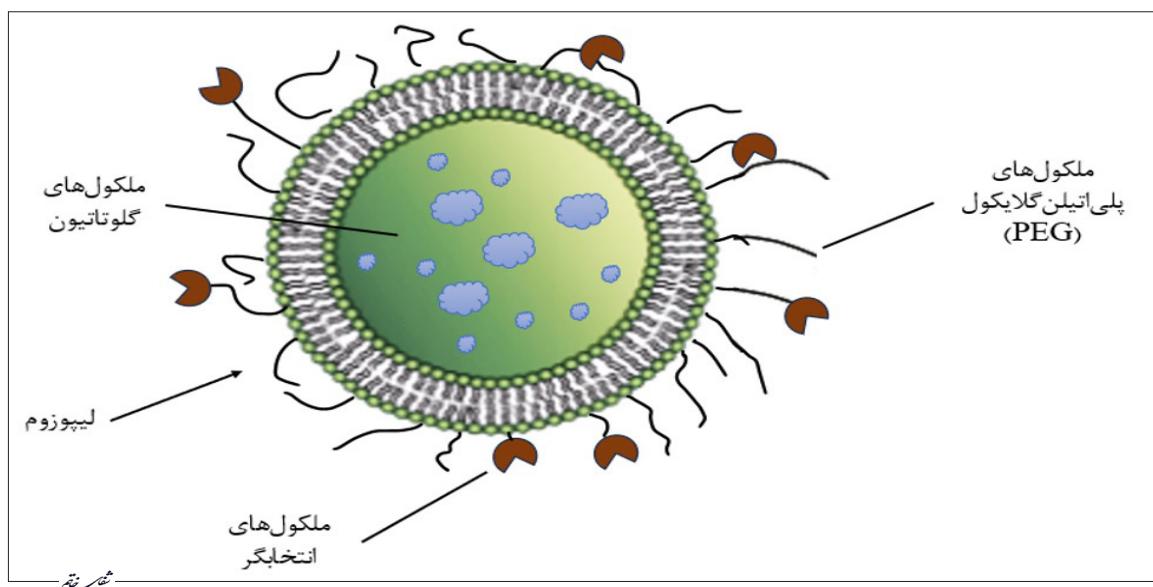
#### مهار کننده‌های آنژیم‌های سکرتاز

آنژیم‌های سکرتاز که به سه نوع آلفا، بتا و گاما وجود دارند، در ترشح پروتئین‌ها به خارج از سیتوپلاسم نقش دارند. آنژیم بتا سکرتاز تقریباً به طور اختصاصی تنها در ترشح آمیلوئیدها نقش دارد، در حالی که انواع آلفا

#### گلوتاتیون

گلوتاتیون<sup>۷۷</sup> یک الیگوپپتید<sup>۷۸</sup> متشکل از سه اسید آمینه گلوتامات، سیستئن و گلیسین است. این ترکیب یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی با گروه تیول کاهیده شده می‌باشد که وظیفه حافظت از اجزای سلولی در برابر اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد اکسیرن (مانند پراکسیدها، گروه‌های هیدروکسیل و سوپراکسید) را بر عهده دارد. با توجه به آنچه گفته شد نقش غیر قابل انکار گونه‌های آزاد اکسیرن در تشکیل و تجمع بتا آمیلوئیدها، طراحی ساختاری برای انتقال هدفمند این ترکیب آب‌دوست به قسمت‌های آسیب دیده مغز افراد درگیر با آلزایمر، سرعت تشکیل پلاک‌های پیری را به طور محسوسی کاهش داده و شرایط عمومی بیماران را بهبود خواهد بخشید (۶۹، ۶۸). چرا که اساساً گلوتاتیون به دلیل ماهیت آب‌دوست خود از توانایی بسیار اندکی برای عبور از سد خونی-مغزی برخوردار است. از سویی، باید توجه داشت که با افزایش سن، توانایی بدن و بویژه سلول‌های مغزی برای تولید آن کاهش محسوسی می‌یابند. تهیه لیپوزوم‌های پگیله شده محتوی گلوتاتیون و ترئین شده با آنتی‌بادی‌های ضد بتا آمیلوئید یک نمونه پیشرفتی از استفاده از اثرات بالقوه نانوذرات برای مبارزه هرچه بهتر و موثرتر با بیماری آلزایمر در مدل موشی می‌باشد (تصویر ۱۱). بر اساس آزمایشات صورت گرفته، این ساختار از توانایی بالایی در کاهش استرس‌های اکسیداتیو وارد به سلول‌ها برخوردار است. شایان ذکر است که پگیله کردن سطح لیپوزوم‌ها سبب

تصویر ۱۱- تهیه لیپوزوم‌های پگیله شده محتوی گلوتاتیون و ترئین شده با مولکول‌های انتخابگر (آنتی‌بادی‌های ضد بتا آمیلوئید)



<sup>77</sup> Glutathione

<sup>78</sup> Oligopeptide

<sup>79</sup> Superoxide dismutase

<sup>80</sup> Metalloprotein

<sup>81</sup>  $O_2^-$

# شناخت

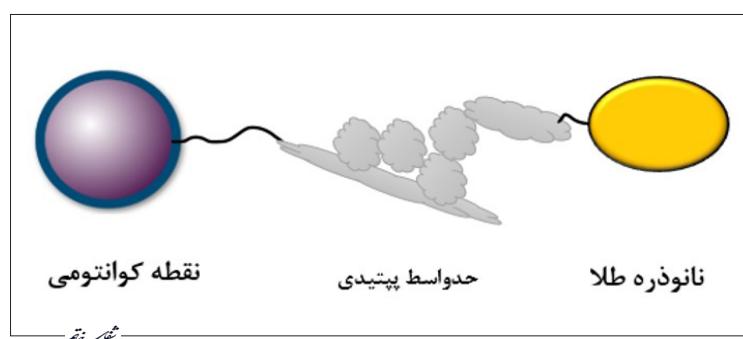
## مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها به کمک نانوذرات آلی

تشکیل پلاک‌های پیری، دو مرحله اساسی دارد؛ یکی هسته‌گذاری آمیلوئیدها<sup>۸۴</sup> و دیگری بزرگ شدن این هسته‌ها<sup>۸۵</sup> با توجه به نقش بسیار مهم این دو مرحله در پیشرفت بیماری، راهکارهای متعددی برای مهار هر یک از آن‌ها پیشنهاد شده است. توقف فیبریلاسیون آمیلوئیدها و استفاده از شلاتورها دو راهکاری هستند که به ترتیب بر مبنای مهار مرحله اول و دوم تشکیل پلاک‌ها طراحی شده‌اند. ساخت نانوذراتی به قدر ۴۰ نانومتر از کوپلیمر NiPAM:BAM<sup>۸۶</sup> که توانایی بالای در اتصال به هسته‌های اولیه آمیلوئیدی و مهار مرحله هسته‌گذاری دارند، یکی دیگر از روش‌های پشنهادی برای مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدهاست (۷۵).

یکی دیگر از راه‌های جلوگیری از تشکیل پلاک‌های پیری بکارگیری درختپارهای<sup>۸۷</sup> ساخته شده از PAMAM<sup>۸۸</sup> به خصوص انواع نسل ۳ یا ۴ آن‌هاست. بسته به نوع گروههای عاملی انتهایی، این ساختارها می‌توانند با شار الکتریکی سطحی مثبت یا منفی وجود داشته باشند. از سویی، با توجه به این نکته که آمیلوئیدهای بتا و پروتئین‌های هایپرفسفیریله تاو هر دو دارای شار الکتریکی منفی نسبتاً بالایی هستند، می‌تواند ادعا کرد که درختپارهای تهیه شده با شار الکتریکی سطحی مثبت این قابلیت را دارند تا با اتصال محکم به این پروتئین‌ها به مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها کمک کنند (۷۶). نمونهٔ پیشرفت‌تر استفاده از درختپارهای در مبارزه با آزاییر از طریق مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها، تهیه ساختارهایی است که به یک توالی پیتیدی ۱۶ تا ۲۰ آمینو اسیدی موسوم به KLVFF متصل شده‌اند. بر اساس مطالعات صورت گرفته، وجود این توالی پیتیدی برای تشکیل هسته‌ی هیدروفوب پلاک‌های پیری ضروری است (۷۷). به همین دلیل، در صورت

و گاما علاوه بر آمیلوئیدها در ترشح بسیاری دیگر از پروتئین‌ها به خارج از سلول‌ها نیز نقش دارند. بنابراین طراحی نانوذراتی برای مهار انتخابی سکرتاز بتا در کنار حل مشکل همیشگی عبور اندک مواد از سد خونی-مغزی، میتواند یکی از راه موثر در کاهش تجمع آمیلوئیدها و تشکیل پلاک‌های پیری باشد. محبوس سازی EGCG<sup>۸۹</sup> مولکولی استری از ترکیب اپی‌گالوکاتچین و گالیک اسید موجود در چای سبز با اثرات ضد التهابی قابل توجه و توانایی مهار آنزیم بتا سکرتاز در نانوساختارهای لیپیدی<sup>۸۳</sup> که علاوه بر مهار انتخابی آنزیم‌های سکرتاز و عوارض جانبی ناچیز، قابلیت مصرف خوراکی با فراهمی زیستی قابل قبولی را نیز دارند، نمونه‌ای از کاربرد این استراتژی است (۷۳). از طرفی نتایج مطالعات انجام گرفته، حاکی از افزایش غلظت این آنزیم‌ها بويژه بتا سکرتاز در مراحل اولی ابتلاء به آزاییر می‌باشد. به همین دلیل طراحی سیستم‌هایی برای شناسایی این آنزیم در سلول‌های مغزی، می‌تواند یکی دیگر از راه‌های تشخیص بیماری آزاییر پیش از بروز علائم باشد. تهیه نقاط کوانتومی متشكل از CdSe (مخلوطی از کادمیوم- سلنیوم و زینک- سولفات) با قابلیت نشر نور تابیده شده به طول موج‌های بالاتر (فلوئورسانسی) که توسط یک پیتیدی به نام ۱ BACE (بلوکرهای نانوذرات طلا متصل شده بودند، یک نمونه کارامد از طراحی نانوذرات بر اساس این راهکار است (تصویر ۱۲). پیتید ۱ BACE نوعی سوسترا برای آنزیم بتا- سکرتاز است که تا زمانی که به صورت دست نخورد به دو زیر واحد نانوساختار (نقاط کوانتومی و نانوذرات طلا) متصل باشد، مانع از بروز خاصیت فلوئورسانسی نقاط کوانتومی می‌شود؛ به همین دلیل، تنها در صورت تخریب آنزیمی این پیتید خاصیت فلوئورسانسی نمایان می‌شود و به این ترتیب نوعی تشخیص افتراکنی بر اساس وجود یا عدم وجود بتا سکرتاز حاصل می‌شود (۷۴).

تصویر ۱۲- ساختار کلی نانوذرات تهیه شده از نقاط کوانتومی CdSe/ZnS که توسط پیتید BACE ۱ به نانوذرات طلا متصل شده بودند برای تشخیص انتخابی آنزیم بتا سکرتاز در این ساختار انتهای هیستیدینی (HIS) در پیتید ۱ BACE به مولکول Ni-nitrilotriacetate که از قبیل روی سطح نانوذرات قرار گرفته بود، متصل می‌شود و ساختار کلی را به وجود می‌آورد. تخریب پیوند مذکور در حضور آنزیم بتا سکرتاز، سبب آزادسازی نقاط کوانتومی و نمایان شدن خاصیت فلوئورسانسی آن‌ها خواهد شد



<sup>82</sup> Epigalliatechin-3-gallate

<sup>83</sup> Nano-lipid particles

<sup>84</sup> Nucleation

<sup>85</sup> Elongation

<sup>86</sup> N-isopropylacrylamide: N-tert-butyl acrylamide

<sup>87</sup> Dendrimer

<sup>88</sup> Polyamidoamine dendrimers

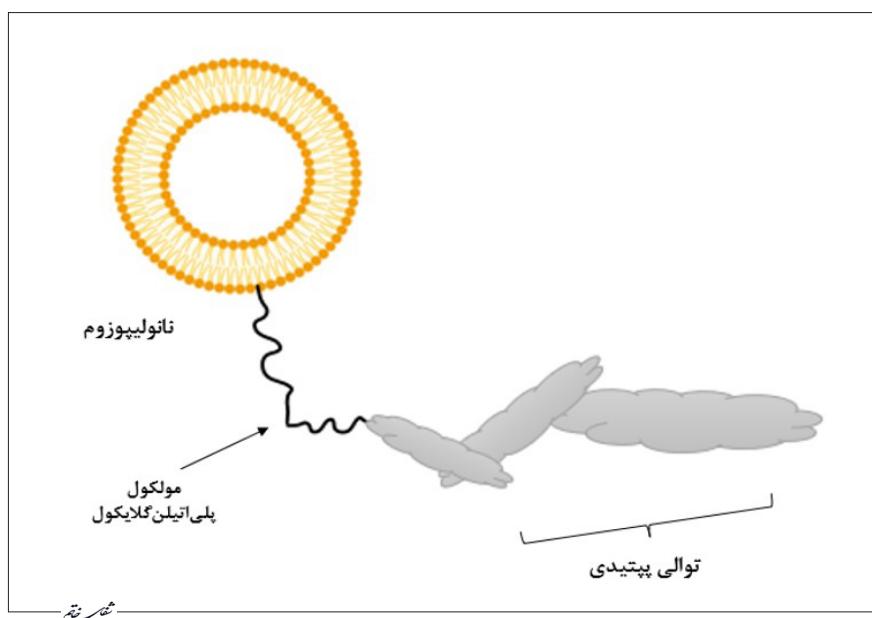
از این پپتید آنزیمی در کاهش تجمع پلاک‌ها مفید به نظر میرسد، اما عبور ناچیز از سد خونی-مغزی و حساسیت فوق العاده زیاد نسبت به پروتئولیز، اثرات درمانی آن را به شدت کاهش می‌دهد. بر این اساس، نانولیپوزوم‌های پگیله شده‌ای که به یکی از مشتق‌های پایدار این پپتید متصل شده بودند، طراحی شدند. نتایج این پژوهش، از توانایی این ساختارها در مهار تجمع آمیلوئید‌ها در مغز موش‌های مبتلا به آزمایش حکایت داشت (تصویر ۱۳). به این ترتیب، به علت اتصال به نانولیپوزوم‌ها عبور پپتید مذکور از خلال سد خونی-مغزی تسهیل می‌یابند. همچنین به دلیل وجود مولکول‌های پلی‌اتیلن‌گلیکول، ساختار تهیه شده از انطباق پذیری زیستی مناسبی برخوردار خواهد بود و سبب افزایش نیمه عمر پپتید موردنظر در بدن می‌شود.

#### استفاده از شلاتورها

همانطور که پیشتر نیز گفته شد، یکی از ریسک فاکتورهای اصلی ابتلاء به آزمایش و تشکیل آمیلوئید‌های بتا، تجمع غیرقابل بازگشت یون‌های فلزی در مغز است که میتواند منجر به افزایش افسار گسیخته اثرات کاتالیستی آن‌ها بر واکنش‌های اکسیداسیون و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد شود. به همین دلیل، یکی دیگر از راهکارهای پیشنهادی برای مهار تجمع آمیلوئید‌ها و پیشرفت بیماری آزمایش، استفاده از شلاتورها<sup>۹۳</sup> است. از آنجا که آمیلوئید‌ها اساساً بار منفی داشته و یکدیگر را دفع می‌کنند، تجمع آن‌ها در کنارهم

مهرار تشکیل این توالی پپتیدی می‌توان به نحو بسیار موثری مرحله هسته‌گذاری آمیلوئید‌ها را متوقف کرد. استفاده از دندانهای متصل به پپتید مذکور میتواند به طور مؤثری از هسته‌گذاری پلاک‌های پیری و تجمع آمیلوئید‌های بتا جلوگیری به عمل آورد (۷۸). بعضی از پروتئین‌ها از جمله آمیلوئید‌ها به خودی خود توانی خورند و برای تاخوردگی نیاز به پروتئین‌هایی به نام چاپرون‌ها<sup>۸۸</sup> دارند. بنابراین شیوه دیگری که می‌توان با کمک آن فیبریلاسیون پلاک‌ها را متوقف کرد، استفاده از ساختارهایی است که علی‌رغم دارابودن ساختمانی مشابه با چاپرون‌ها، عملکرد آن‌ها را نداشته باشند. تهیه ساختارهای ۲۰ تا ۳۰ نانومتری با استفاده از نانوژل<sup>۹۰</sup>‌های زیست سازگار ساخته شده از پولولان<sup>۹۱</sup> (یک پلی‌ساقارید مشتمل از واحدهای تکرارشونده مالتوتريوز است) اتصال داده شده به کلسترول (نانوژل کلسترول-پولولان) مثالی از این دسته می‌باشد که به علت تمایل بالایی که برای اتصال به آمیلوئید‌ها دارد، به اصطلاح چاپرون‌های مصنوعی نامیده می‌شوند (۷۹). هر کدام از این ساختارها می‌توانند حداقل به ۶ تا ۸ مولکول بتا آمیلوئید متصل شود و با ایجاد تغییراتی در آرایش فضایی آن‌ها، از تاخوردگی و تجمع آن‌ها جلوگیری به عمل آورند (۸۰) نمونه دیگری از استفاده از نانوذرات به منظور مهار فیبریلاسیون آمیلوئید‌ها را می‌توان در رابطه با پپتیدی موسوم به OR2-RI<sup>۹۲</sup> که با اتصال به سطح انواع پروتئین‌ها می‌تواند تجمع و فیبریلاسیون آن‌ها را متوقف کند، مشاهده کرد. اگر چه در نگاه اول استفاده

تصویر ۱۳- ساختار نانولیپوزوم‌های پگیله شده برای انتقال پپتید OR2 از خلال سد خونی-مغزی



<sup>89</sup> Chaperones

<sup>90</sup> Nanogel

<sup>91</sup> Pullulan

<sup>92</sup> Retro-inverso peptide OR2

<sup>93</sup> Chelating ligands

هرچه بهتر با بیماری آلزایمر استفاده کنند (۸۵). اگرچه می‌توان آنزیم ساخته شده را هم به کمک نانوساختارها به سلول‌های مغزی هدایت کرد اما استفاده از روش ژن درمانی یک راه قطعی و همیشگی در درمان این عارضه محسوب می‌شود. هرچند که فرمولاسیون‌های تهیه شده برای نانوذرات از قیمت مناسب‌تر، هزینه کمتر و عوارض جانبی محدودتری در مقایسه با روش قبل برخوردارند، اما میزان تداوم اثرات درمانی آن‌ها به مراتب کمتر بوده و نیاز است تا در یک بازه زمانی مشخص برای دفعات متوالی مورد مصرف قرار گیرند.

#### ایمنی درمانی

به طور ذاتی، سلول‌های ایمنی علاوه بر پاکسازی و تخریب انواع سلول‌های بیگانه و مهاجم، سلول‌های مريض و فرسوده را هم از بین می‌برند. همچنین، این سلول‌ها مسئولیت کلیدی در ایجاد پاسخ علیه تجمعات غیرفیزیولوژیک (مانند تجمعات توموری و آمیلوئیدی) را نیز بر عهده دارند. به همین دلیل است که با افزایش سن و کاهش توان بدن در ایجاد پاسخ ایمنی، احتمال ابتلاء به انواع بیماری‌های مرتبط با نقص سیستم ایمنی همچون انواع سرطان‌ها، بیماری‌ها عفونی و آلزایمر به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. از این‌رو، یکی دیگر از راهکارهای مبارزه با آلزایمر را می‌توان در قالب افزایش توان بدن برای مبارزه با تجمعات آمیلوئیدی به صورت فعال یا غیر فعال تعریف کرد در این راستا، استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین تاو یا آمیلوئید بتا یکی از اصلی‌ترین روش‌های مبارزه با بیماری آلزایمر قلمداد می‌شود که در خلال موارد قبل، برخی از مثال‌های آن توضیح داده شد. آنتی‌بادی‌ها یا پادتن‌ها انسواعی از پروتئین‌ها هستند که توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به حضور آنتی‌ژن<sup>۹۴</sup>‌های خاصی، تولید شده و در خون به گردش در می‌آیند. این پروتئین‌های انتخابگر پس از شناسایی آنتی‌ژن، به آن حمله‌ور شده و به منظور بی‌خطر سازی به آن متصل می‌شوند. برای مثال، آنتی‌بادی M266.2<sup>۹۵</sup> یک آنتی‌بادی مونوکلونال و ضد‌آمیلوئید بتا است که به طور اختصاصی به پلاک‌های پیری متصل شده و از طریق راه اندازی انواع مسیرهای پیش‌التهابی، زمینه را برای تخریب این تجمعات فراهم می‌سازد. اگرچه این آنتی‌بادی توانایی بالایی در تخریب غیرستقیم آمیلوئیدها دارد اما به دلیل عبور ناچیز از سد خونی-مغزی، اثرات درمانی آن کمتر از میزان مطلوب خواهد بود (۸۶). یکی از راههای پیشنهادی برای افزایش کارایی و اثربخشی روش مذکور، استفاده از ویرگی‌های سودمند نانوذرات می‌باشد. به این منظور، پژوهشگران تلاش

به کاتیون‌های چند ظرفیتی نیاز دارد؛ در نتیجه استفاده از شلاتورهایی که بتوانند این کاتیون‌ها را به دام بیندازند، از تجمع آمیلوئیدها جلوگیری خواهد کرد. از طرفی، عبور ناچیز شلاتورها از سد خونی-مغزی و احتمال اثرات جانبی گستردۀ استفاده از آن‌ها را ملزم به ارائه روش‌هایی برای این مسائل کرده است. طراحی نانوذرات لیپیدی برای اتصال به شلاتور D-penicillamine از طریق باندهای دی‌سولفیدی، نمونه‌ای از این روش هاست. این شلاتور که برای اتصال به کاتیون مس اختصاصی عمل می‌کند، تازمانی که به نانوذرات لیپیدی متصل است، اثرات شلات کنندگی ندارد؛ اما به محض شکسته شدن باندهای دی‌سولفیدی فعال شده، کاتیون مس را شلات کرده و از تجمع آمیلوئیدها جلوگیری می‌کند (۸۲).

N2PY یکی دیگر از شلاتورهای قابل استفاده در درمان بیماری آلزایمر است (۸۳). SEH نوعی پیش‌شلاتور<sup>۹۶</sup> است که به طور اختصاصی توسط آنزیم بتا-سکرتاز به یک شلاتور بسیار قوی برای کاتیون مس به نام CP تبدیل می‌شود. همانطور که پیشتر گفته شد، آنزیم بتا-سکرتاز تقریباً به طور اختصاصی در مغز وجود دارد. بنابراین طراحی ساختاری برای رساندن هدفمند این پروژلاتور به سلول‌های مغزی می‌تواند در مهار تشکیل پلاک‌های پیری موثر واقع شود (۸۴).

#### تخریب آنژیمی آمیلوئیدها

یکی دیگر از روش‌های موثر مبارزه با تجمع آمیلوئیدها، استفاده از آنژیمی‌هایی است که به طور طبیعی می‌توانند این پروتئین‌ها را تخریب کنند ولی بنا به دلایل سطح آن‌ها در مغز کاهش یافته است. امروزه بیش از ۲۰ نوع آنژیم از این دسته شناخته شده‌اند. از نپریلیزین<sup>۹۷</sup> و آنژیم تخریب‌گر انسولین<sup>۹۸</sup> به عنوان مشهورترین انواع این دسته از آنژیم‌ها یاد می‌شود. همچنین، مشخص شده است که غلظت هر دو آنژیم به طور قابل ملاحظه‌ای در افراد درگیر با آلزایمر کاهش می‌یابد. از این‌رو چنانچه بتوان این دو آنژیم را به سطوح بیولوژیک خود بازگرداند، می‌توان اثرات قابل ملاحظه‌ای در کاهش تجمع آمیلوئیدها و پلاک‌های پیری مشاهده کرد. یکی از ایده‌ها برای استفاده از این راهکار، بهره‌گیری از روش ژن‌درمانی است. به این ترتیب که ژن کدکننده این آنژیم‌ها را به کمک نانوساختارها به سلول‌های مغزی هدایت کنیم تا اثرات درمانی خود را بیش از پیش نمایان سازند. در این باره، پژوهشگران تلاش کرده اند تا با قرار دادن ژن بیان کننده آنژیم نپریلیزین درون RNAi<sup>۹۹</sup> و پروسه‌پس سیمپلکس و هدایت این ساختار به سلول‌های مغزی، از اثرات درمانی احتمالی این روش برای مبارزه

<sup>۹۴</sup> Pro-Chelator

<sup>۹۵</sup> Neprilysin

<sup>۹۶</sup> Insulin-degrading enzyme

<sup>۹۷</sup> RNA interference

<sup>۹۸</sup> Antigens

<sup>۹۹</sup> M266.2 antibody

از مولکول‌ها متصل می‌شوند و عامل اصلی اثرات انتخابی آن‌ها هستند. چنانچه در ساختار قسمت متغیر آنتی بادی (دومین) فقط یکی از رشته‌ها وجود داشته باشد ( فقط سنگین یا فقط سبک) آن را نانوبادی<sup>۱۰۳</sup> مینامند (تصویر ۱۵). از آنجا که نانوبادی‌ها تنها قسمت کوچکی از ساختار بزرگ آنتی بادی‌ها را دارند، ساخت مصنوعی آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی به مراتب آسان‌تر است. B10AP نمونه‌ای از نانوبادی‌های ضد آمیلوئید- بتا است که علاوه بر آسان‌تر بودن مراحل ساخت، به دلیل اندازه کوچکتر، تحریک کمتر سیستم ایمنی و عبور راحت‌تر از غشاء‌های بیولوژیک و سد خونی- مغزی، کارایی بهتری در مقایسه با آنتی بادی‌های مشابه از خود نشان می‌دهند (۸۷، ۸۸). قراردادن این نانوبادی بر روی نانوذرات طلای پگیله شده نمونه‌ای کارامد جهت عکس برداری و شناسایی دقیق پلاک‌های پیری می‌باشد که به تازگی توسط محققان ارائه شده است (۸۹). همچون مورد قبل، باید توجه داشت که پگیله کردن ساختار سبب کاهش ریسک ایجاد آسیب بافتی و اختلالات مرتبط با عملکرد اندام‌ها خواهد شد.

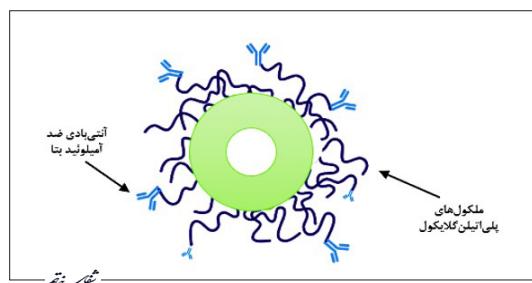
### بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه زوال عقل انواع مختلفی دارد اما از بیماری آزمایر به عنوان یکی از شدیدترین انواع آن یاد می‌شود. علائم این بیماری که با از دست رفتن توانایی حفظ اطلاعات جدید برویزه حافظه موقت شروع می‌شود، در نهایت منجر

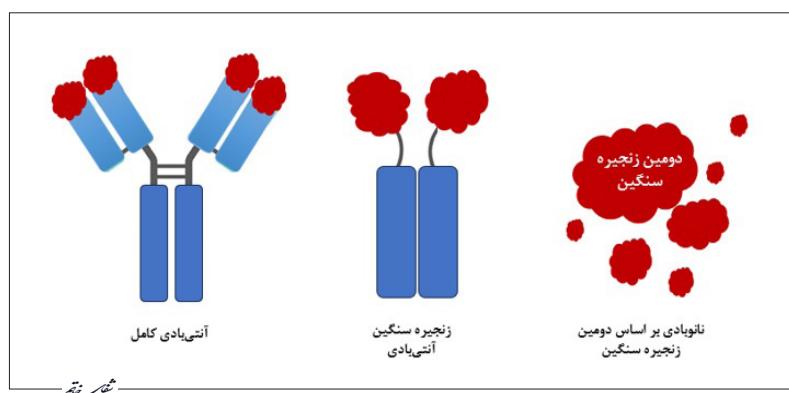
کرده‌اند تا با قرار دادن آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا روی نانوذرات پلیمری که از قبل پگیله شده بودند، یک روش درمانی برای مبارزه هرچه بهتر با بیماری آزمایر ارائه دهنده. به این ترتیب، به دلیل میل انتخابی آنتی بادی‌ها به پلاک‌های پیری، تجمع نانوذرات در این محل‌ها افزایش یافته و اثرات درمانی آن‌ها برای محل مورد نظر اختصاصی می‌شود (تصویر ۱۴). به علاوه، به دلیل اتصال مولکول‌های آنتی بادی به نانوذرات پلیمری میزان عبور آن‌ها از سد خونی- مغزی بهبود می‌یابد. همچنین، با توجه به پگیله کردن سطح نانوذرات میزان تطابق پذیری زیستی آن‌ها به خصوص در هنگام استفاده مداوم به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد. از سویی، استفاده از عوامل انتخابگر در این سامانه سبب امکان استفاده از آن برای شناسایی مقادیر بسیار اندک آمیلوئیدها در خون نیز خواهد شد (۴۱).

هر مولکول آنتی بادی از ۴ رشته‌ی پپتیدی که به شکل ساختاری Y به هم متصل شده اند، ساخته می‌شود. دو رشته کوتاه‌تر زنجیره‌های سبک<sup>۱۰۰</sup> (بازوهاي سبک) نام دارند که با پیوند کووالانسی به انشعابات دو زنجیره سنگین<sup>۱۰۱</sup> (بازوهاي سنگين) متصل شده‌اند. اگرچه تقریباً به طور کلی این ساختار در انواع مختلف آنتی بادی‌ها یکسان است اما باید توجه داشت که در انتهای هر دو بازوی مولکول قسمت‌های بسیار متغیری تحت عنوان دومین<sup>۱۰۲</sup> وجود دارد که تنها به نوع خاصی

تصویر ۱۴- نانوذرات پلیمری پگیله شده که به منظور افزایش اثرات انتخابی به آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا متصل شده بودند. به این ترتیب، علاوه بر افزایش قابل توجه توانایی این سامانه در راه اندازی مسیرهای پیش‌نهادی، عبور ساختار از سد خونی- مغزی نیز بهبود می‌یابد. همچنین، این ساختار ریسک کمتری برای ایجاد آسیب بافتی و سایر عوارض مرتبط با اختلال در عملکرد طبیعی اندام‌های بدن دارد



تصویر ۱۵- نانوبادی تهیه شده بر اساس زنجیره سنگین از آنتی بادی کامل



<sup>100</sup> Light

<sup>101</sup> Heavy

<sup>102</sup> Domaine

<sup>103</sup> Nanobody

خاص انواع غیر آلی و غیر زیست تخریب پذیر آن‌ها، می‌تواند زمینه را برای بدتر شدن این بیماری با سایر بیماری‌های مشابه فراهم کند. به علاوه آنکه، این ذرات اساساً برای تجمع انتخابی در مغز طراحی می‌شوند در حالی که از تجمع ذرات فلزی در بافت مغز به عنوان یکی از دلایل اصلی ابتلاء به آلزایمر یاد می‌شود. از سویی، باید توجه داشت که یکی از دلایل اصلی موفقیت اندک در درمان آلزایمر تشخیص دیرهنگام این بیماری درنتیجهٔ فقدان یک زیست‌نشانگر<sup>۱۰۴</sup> مناسب است. بنابراین، طراحی روشنی مناسب برای شناسایی مستقیم این تجمعات پروتئینی در سلول‌های عصبی می‌تواند به عنوان راهکاری قابل اعتماد برای تشخیص قطعی بیماری در افراد مشکوک و شروع سریع درمان آن‌ها در نظر گرفته شود. به هر روی، باید توجه داشت که استفاده از نانوفناوری در درمان بیماری‌ها بیش از هر چیز مستلزم مطالعات گسترده‌تر جهت پایش دقیق کمیت‌های فارماکوکینتیکی<sup>۱۰۵</sup> اعم از توزیع، متابولیسم و دفع در کنار تعیین الگوی آزاد سازی و محل تجمع نانوذرات در بدن و نیز بررسی سمتیت‌های احتمالی و اثرات جانبی است (۹۱، ۹۲). در پایان، امید آن است که بتوان با استفاده از دانش حاصل از نانوپریشکی و ادغام آن با سایر بخش‌های فناوری نانو به ارائه راهکارهای کارآمد و موثر جهت درمان هرچه بهتر انواع بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های عصبی و آلزایمر دست یافت.

### تشکر و قدردانی

از دکتر محمدامین رئیسی استبرق به دلیل نظرات و پیشنهادات مفید و موثر در این مطالعه قدردانی می‌کنیم. این مقاله حاصل یک طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به شماره رهگیری ۴۰۳۰۰۸۶۸ است که به حمایت مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه انجام شده است.

به اختلال در روند تفکر و وارد آمدن آسیب‌های جبران ناپذیر در عملکردهای شخصی و اجتماعی بیماران می‌شود. به علاوه، ابتلاء به بیماری آلزایمر همچنین ممکن است به اختلال در تکلم، افسردگی، عصبانیت و پرخاشگری نیز بینجامد. از شروع علائم بیماری تا مرگ معمولاً بین پنج تا ده سال زمان می‌برد، در حالی که روند ابتلاء به بیماری از سال‌ها قبل از ظهور علائم آغاز شده است. از این روز، معرفی روش‌هایی برای تشخیص زود هنگام این بیماری در کنار توسعه درمان‌های موجود بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. از سویی، اگرچه دارودمانی روشی متداول برای درمان بیماری آلزایمر محسوب می‌شود، معرفی روش‌های درمانی جدید با اثرات درمانی بهبود یافته می‌تواند کرانه‌های امیدوار کننده‌ای را برای مبارزه بهتر با این بیماری نمایان سازد (۹۰-۹۲).

در این مطالعه به بررسی قابلیت استفاده از انواع نانوذرات فلزی (غیر آلی) و آلی برای شناسایی و مبارزه با بیماری آلزایمر پرداخته شد. به علاوه، امکان استفاده توامان از نانوذرات و روش‌های درمانی متداول تر همچون تخریب نوری-گرمایی و فوتودینامیک تراپی نیز مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج حاصل از پژوهش اخیر، استفاده از نانوذرات اساساً از طریق افزایش محلولیت مواد موثره کم محلول، بهبود فراهمی زیستی و یا افزایش توانایی عبور مولکول‌ها از سدهای محافظتی بدن منجر به افزایش کارایی درمان‌های موجود خواهد شد. از سویی، باید توجه داشت که قابلیت قرار دادن مولکول‌های انتخاب‌گر همچون آنتی‌بادی‌ها بر سطح نانوذرات می‌تواند اثرات درمانی آن‌ها را برای محل مورد نظر اختصاصی کند. به علاوه، این راهکار به طرز چشمگیری به کاهش عوارض جانبی مرتبط با نانوذرات خواهد انجامید (۹۰، ۹۳). اگرچه استفاده از نانوذرات در درمان بیماری آلزایمر می‌تواند به نتایج مفید و موثری منجر شود اما باید توجه داشت که بکارگیری این ذرات و به طور

### منابع

- Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. Archives of medical research. 2012;43(8):677-85.
- Organization WH. The global dementia observatory reference guide. World Health Organization; 2018.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. the Lancet. 2011;377(9770):1019-31.
- Jack CR, Therneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, et al. Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association research framework. JAMA neurology. 2019;76(10):1174-83.
- Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochemical pharmacology. 2014; 15: 88(4): 640-51.
- Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez G, et al. Alpha-and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. Neurobiology of aging. 2007;28(10):1493-506.
- Allen HB. Alzheimer's disease: assessing the role of spirochetes, biofilms, the immune system, and amyloid-β with regard to potential treatment and prevention. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;53(4):1271-6.

<sup>104</sup> Biomarker<sup>105</sup> Pharmacokinetics

8. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology.* 2018;14(7):399-415.
9. Shirian S, Tahmasebian N, Bakhtiari Moghadm B, Kiani FZ, Amini MR. Anatomical, Physiological, and Pathological Changes in Different Parts of the Brain in Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2024;12(3):103-16.
10. Martorana A, Esposito Z, Koch G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease? *CNS neuroscience & therapeutics.* 2010;16(4):235-45.
11. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology.* 2021;20(6):484-96.
12. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's disease. *Current neurology and neuroscience reports.* 2007;7(5):366-72.
13. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert review of neurotherapeutics.* 2011; 11(5): 677-708.
14. Brambilla D, Le Droumaguet B, Nicolas J, Hashemi SH, Wu L-P, Moghimi SM, et al. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2011; 7(5): 521-40.
15. Laske C, Sohrabi HR, Frost SM, López-de-Ipiña K, Garrard P, Buscema M, et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2015;11(5):561-78.
16. Silva S, Almeida AJ, Vale N. Importance of nanoparticles for the delivery of antiparkinsonian drugs. *Pharmaceutics.* 2021;13(4):508.
17. Karthivashan G, Ganesan P, Park S-Y, Kim J-S, Choi D-K. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. *Drug delivery.* 2018; 25(1): 307-320.
18. Bagheri AM, Ranjbar M. Nanoparticles for Drug Delivery in Parkinson's Disease: A Review of Potential Applications. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2024; 12(4): 67-80.
19. Di Stefano A, Iannitelli A, Laserra S, Sozio P. Drug delivery strategies for Alzheimer's disease treatment. *Expert opinion on drug delivery.* 2011;8(5):581-603.
20. Sarvaiya J, Agrawal Y. Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery. *International journal of biological macromolecules.* 2015; 72: 454-65.
21. Banks WA. Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: Consideration of the blood-brain barrier. *Advanced drug delivery reviews.* 2012;64(7):629-39.
22. Pardridge WM. Treatment of Alzheimer's disease and blood-brain barrier drug delivery. *Pharmaceutics.* 2020;13(11):394.
23. Behera A, Sa N, Pradhan SP, Swain S, Sahu PK. Metal Nanoparticles in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports.* 2023(Preprint):1-20.
24. Poudel P, Park S. Recent advances in the treatment of Alzheimer's disease using nanoparticle-based drug delivery systems. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):835.
25. Choi J-s, Choi HJ, Jung DC, Lee J-H, Cheon J. Nanoparticle assisted magnetic resonance imaging of the early reversible stages of amyloid  $\beta$  self-assembly. *Chemical communications.* 2008(19):2197-9.
26. Brazaca LC, Sampaio I, Zucolotto V, Janegitz BC. Applications of biosensors in Alzheimer's disease diagnosis. *Talanta.* 2020; 210: 120644.
27. Yu Y, Sun X, Tang D, Li C, Zhang L, Nie D, et al. Gelsolin bound  $\beta$ -amyloid peptides (1-40/1-42): electrochemical evaluation of levels of soluble peptide associated with Alzheimer's disease. *Biosensors and bioelectronics.* 2015; 68: 115-21.
28. Wu C-C, Ku B-C, Ko C-H, Chiu C-C, Wang G-J, Yang Y-H, et al. Electrochemical impedance spectroscopy analysis of A-beta (1-42) peptide using a nanostructured biochip. *Electrochimica Acta.* 2014; 134: 249-57.
29. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology.* 2013; 9(2): 106-18.
30. Kang MK, Lee J, Nguyen AH, Sim SJ. Label-free detection of ApoE4-mediated  $\beta$ -amyloid aggregation on single nanoparticle uncovering Alzheimer's disease. *Biosensors and bioelectronics.* 2015; 72: 197-204.
31. Naziroğlu M, Muhamad S, Pecze L. Nanoparticles as potential clinical therapeutic agents in Alzheimer's disease: focus on selenium nanoparticles. *Expert review of clinical pharmacology.* 2017; 10(7): 773-82.

32. Jana J, Ganguly M, Pal T. Enlightening surface plasmon resonance effect of metal nanoparticles for practical spectroscopic application. *RSC advances.* 2016; 6(89): 86174-211.
33. Eustis S, El-Sayed MA. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chemical society reviews.* 2006;35(3):209-17.
34. Zeng F, Peng K, Han L, Yang J. Photothermal and photodynamic therapies via NIR-activated nanoagents in combating Alzheimer's disease. *ACS Biomaterials Science & Engineering.* 2021;7(8):3573-85.
35. Prades R, Guerrero S, Araya E, Molina C, Salas E, Zurita E, et al. Delivery of gold nanoparticles to the brain by conjugation with a peptide that recognizes the transferrin receptor. *Biomaterials.* 2012; 33(29): 7194-205.
36. Lee JS, Lee BI, Park CB. Photo-induced inhibition of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid aggregation in vitro by rose bengal. *Biomaterials.* 2015; 38: 43-9.
37. Jiang Y, Zeng Z, Yao J, Guan Y, Jia P, Zhao X, et al. Treatment of Alzheimer's disease with small-molecule photosensitizers. *Chinese Chemical Letters.* 2023; 34(5): 107966.
38. Zhang J, Liu J, Zhu Y, Xu Z, Xu J, Wang T, et al. Photodynamic micelles for amyloid  $\beta$  degradation and aggregation inhibition. *Chemical Communications.* 2016; 52(81): 12044-7.
39. Mahmoudi M, Quinlan-Pluck F, Monopoli MP, Sheibani S, Vali H, Dawson KA, et al. Influence of the physicochemical properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on amyloid  $\beta$  protein fibrillation in solution. *ACS chemical neuroscience.* 2013; 20; 4(3): 475-85.
40. Mirsadeghi S, Shanehsazzadeh S, Atyabi F, Dinarvand R. Effect of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) under magnetic field on amyloid beta fibrillation process. *Materials Science and Engineering: C.* 2016;59:390-7.
41. Carradori D, Balducci C, Re F, Brambilla D, Le Droumaguet B, Flores O, et al. Antibody-functionalized polymer nanoparticle leading to memory recovery in Alzheimer's disease-like transgenic mouse model. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2018; 14(2): 609-18.
42. Demeritte T, Viraka Nellore BP, Kanchanapally R, Sinha SS, Pramanik A, Chavva SR, et al. Hybrid graphene oxide based plasmonic-magnetic multifunctional nanoplatform for selective separation and label-free identification of Alzheimer's disease biomarkers. *ACS applied materials & interfaces.* 2015;7(24):13693-700.
43. Li M, Yang X, Ren J, Qu K, Qu X. Using graphene oxide high near-infrared absorbance for photothermal treatment of Alzheimer's disease. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla).* 2012;24(13):1722-8.
44. Huang H-M, Ou H-C, Hsieh S-J, Chiang L-Y. Blockage of amyloid  $\beta$  peptide-induced cytosolic free calcium by fullerenol-1, carboxylate C60 in PC12 cells. *Life Sciences.* 2000;66(16):1525-33.
45. Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL, et al. Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(1):239-43.
46. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbali I, Iqbal K, Gong CX. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *The Journal of pathology.* 2011;225(1):54-62.
47. Picone P, Sabatino MA, Ditta LA, Amato A, San Biagio PL, Mulè F, et al. Nose-to-brain delivery of insulin enhanced by a nanogel carrier. *Journal of controlled release.* 2018;270:23-36.
48. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase—new roles for an old actor. *Nature Reviews Neuroscience.* 2001;2(4):294-302.
49. Cheung J, Beri V, Shiomi K, Rosenberry TL. Acetylcholinesterase complexes with the natural product inhibitors dihydrotanshinone I and territrem B: Binding site assignment from inhibitor competition and validation through crystal structure determination. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2014;53(3):506-10.
50. Härtig W, Kacza J, Paulke BR, Grosche J, Bauer U, Hoffmann A, et al. In vivo labelling of hippocampal  $\beta$ -amyloid in triple-transgenic mice with a fluorescent acetylcholinesterase inhibitor released from nanoparticles. *European Journal of Neuroscience.* 2010;31(1):99-109.
51. Baysal I, Ucar G, Gultekinoglu M, Ulubayram K, Yabanoglu-Ciftci S. Donepezil loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: their ability to induce destabilization of amyloid fibrils and to cross blood brain barrier in vitro. *Journal of neural transmission.* 2017;124:33-45.
52. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, Kumar KPS,

- Paramakrishnan N, Suresh B. Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain research.* 2008;1200:159-68.
53. Yang Z-Z, Zhang Y-Q, Wang Z-Z, Wu K, Lou J-N, Qi X-R. Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *International journal of pharmaceutics.* 2013;452(1-2):344-54.
54. Khurana R, Coleman C, Ionescu-Zanetti C, Carter SA, Krishna V, Grover RK, et al. Mechanism of thioflavin T binding to amyloid fibrils. *Journal of structural biology.* 2005;151(3):229-38.
55. Siegemund T, Paulke B-R, Schmiedel H, Bordag N, Hoffmann A, Harkany T, et al. Thioflavins released from nanoparticlestarget fibrillar amyloid $\beta$  in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *International journal of developmental neuroscience.* 2006;24(2-3):195-201.
56. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomedicine & pharmacotherapy.* 2018;98:297-307.
57. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews.* 2001.
58. Suzuki T, Nakaya T. Regulation of amyloid $\beta$ -protein precursor by phosphorylation and protein interactions. *Journal of Biological Chemistry.* 2008;283(44):29633-7.
59. Casadesus G, Smith MA, Zhu X, Aliev G, Cash AD, Honda K, et al. Alzheimer disease: evidence for a central pathogenic role of iron-mediated reactive oxygen species. *Journal of Alzheimer's disease.* 2004;6(2):165-9.
60. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia.* 2014;10(1):S76-S83.
61. Cheng KK, Chan PS, Fan S, Kwan SM, Yeung KL, Wang Y-XJ, et al. Curcumin-conjugated magnetic nanoparticles for detecting amyloid plaques in Alzheimer's disease mice using magnetic resonance imaging (MRI). *Biomaterials.* 2015;44:155-72.
62. Barchet TM, Amiji MM. Challenges and opportunities in CNS delivery of therapeutics for neurodegenerative diseases. *Expert opinion on drug delivery.* 2009;6(3):211-25.
63. McCarthy DJ, Malhotra M, O'Mahony AM, Cryan JF, O'Driscoll CM. Nanoparticles and the blood-brain barrier: advancing from in-vitro models towards therapeutic significance. *Pharmaceutical research.* 2015;32:1161-85.
64. Maulik M, Westaway D, Jhamandas J, Kar S. Role of cholesterol in APP metabolism and its significance in Alzheimer's disease pathogenesis. *Molecular neurobiology.* 2013;47:37-63.
65. Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Advanced drug delivery reviews.* 2010;62(11):1064-79.
66. Li Y, Cheng Q, Jiang Q, Huang Y, Liu H, Zhao Y, et al. Enhanced endosomal/lysosomal escape by distearoyl phosphoethanolamine-polycarboxybetaine lipid for systemic delivery of siRNA. *Journal of controlled release.* 2014;176:104-14.
67. Prakapenka AV, Bimonte-Nelson HA, Sirianni RW. Engineering poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA) micro- and nano-carriers for controlled delivery of 17 $\beta$ -estradiol. *Annals of biomedical engineering.* 2017;45:1697-709.
68. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology & experimental neurology.* 2006;65(7):631-41.
69. Liu H, Wang H, Shenvi S, Hagen TM, LIU RM. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004;1019(1):346-9.
70. Rotman M, Welling MM, Bunschoten A, de Backer ME, Rip J, Nabuurs RJA, et al. Enhanced glutathione PEGylated liposomal brain delivery of an anti-amyloid single domain antibody fragment in a mouse model for Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release.* 2015;203:40-50.
71. Hayyan M, Hashim MA, AlNashef IM. Superoxide ion: generation and chemical implications. *Chemical reviews.* 2016;116(5):3029-85.
72. Reddy MK, Wu L, Kou W, Ghorpade A, Labhasetwar V. Superoxidedismutase-loaded PLGA nanoparticles protect cultured human neurons under oxidative stress. *Applied biochemistry and biotechnology.* 2008;151:565-77.
73. Smith A, Giunta B, Bickford PC, Fountain M, Tan J, Shytla RD. Nanolipidic particles improve the bioavailability and  $\alpha$ -secretase inducing ability of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for the treatment of Alzheimer's disease. *International journal of pharmaceutics.* 2010;389(1-2):207-12.

74. Choi Y, Cho Y, Kim M, Grailhe R, Song R. Fluorogenic quantum dot-gold nanoparticle assembly for beta secretase inhibitor screening in live cell. *Analytical chemistry*. 2012;84(20):8595-601.
75. Cabaleiro-Lago C, Quinlan-Pluck F, Lynch I, Lindman S, Minogue AM, Thulin E, et al. Inhibition of amyloid  $\beta$  protein fibrillation by polymeric nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 2008; 130(46): 15437-43.
76. Wasiak T, Ionov M, Nieznanski K, Nieznanska H, Klementieva O, Granell M, et al. Phosphorus dendrimers affect Alzheimer's (A $\beta$ 1–28) peptide and MAP-Tau protein aggregation. *Molecular pharmaceutics*. 2012;9(3):458-69.
77. Lowe TL, Strzelec A, Kiessling LL, Murphy RM. Structure– function relationships for inhibitors of  $\beta$ -amyloid toxicity containing the recognition sequence KLVFF. *Biochemistry*. 2001;40(26):7882-9.
78. Chafekar SM, Malda H, Merkx M, Meijer E, Vierl D, Lashuel HA, et al. Branched KLVFF tetramers strongly potentiate inhibition of  $\beta$ -Amyloid aggregation. *ChemBioChem*. 2007;8(15):1857-64.
79. Boridy S, Takahashi H, Akiyoshi K, Maysinger D. The binding of pullulan modified cholesteryl nanogels to A $\beta$  oligomers and their suppression of cytotoxicity. *Biomaterials*. 2009;30(29):5583-91.
80. Ikeda K, Okada T, Sawada S-i, Akiyoshi K, Matsuzaki K. Inhibition of the formation of amyloid  $\beta$ -protein fibrils using biocompatible nanogels as artificial chaperones. *FEBS letters*. 2006;580(28-29):6587-95.
81. Gregori M, Taylor M, Salvati E, Re F, Mancini S, Balducci C, et al. Retro-inverso peptide inhibitor nanoparticles as potent inhibitors of aggregation of the Alzheimer's A $\beta$  peptide. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13(2):723-32.
82. Cui Z, Lockman PR, Atwood CS, Hsu C-H, Gup A, Allen DD, et al. Novel D-penicillamine carrying nanoparticles for metal chelation therapy in Alzheimer's and other CNS diseases. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2005;59(2):263-72.
83. Liu G, Men P, Kudo W, Perry G, Smith MA. Nanoparticle–chelator conjugates as inhibitors of amyloid- $\beta$  aggregation and neurotoxicity: a novel therapeutic approach for Alzheimer disease. *Neuroscience letters*. 2009;455(3):187-90.
84. Folk DS, Franz KJ. A prochelator activated by  $\beta$ -secretase inhibits A $\beta$  aggregation and suppresses copper-induced reactive oxygen species formation. *Journal of the American Chemical Society*. 2010;132(14):4994-5.
85. Hong C, Goins W, Goss J, Burton E, Glorioso J. Herpes simplex virus RNAi and neprilysin gene transfer vectors reduce accumulation of Alzheimer's disease-related amyloid- $\beta$  peptide in vivo. *Gene therapy*. 2006;13(14):1068-79.
86. Legleiter J, Czilli DL, Gitter B, DeMattos RB, Holtzman DM, Kowalewski T. Effect of different anti-A $\beta$  antibodies on A $\beta$  fibrillogenesis as assessed by atomic force microscopy. *Journal of molecular biology*. 2004;335(4):997-1006.
87. Zameer A, Kasturirangan S, Emadi S, Nimmagadda SV, Sierks MR. Anti-oligomeric A $\beta$  single-chain variable domain antibody blocks A $\beta$ -induced toxicity against human neuroblastoma cells. *Journal of molecular biology*. 2008;384(4):917-28.
88. Muyldermans S. Nanobodies: natural single-domain antibodies. Annual review of biochemistry. 2013;82(1):775-97.
89. Pansieri J, Plissonneau M, Stransky-Heilkron N, Dumoulin M, Heinrich-Balard L, Rivory P, et al. Multimodal imaging Gd-nanoparticles functionalized with Pittsburgh compound B or a nanobody for amyloid plaques targeting. *Nanomedicine*. 2017;12(14):1675-87.
90. Salari S, Bagheri M. Advancements and Challenges in Preclinical Study Models of Neurodegenerative Brain Diseases: Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 0-.
91. Rastegarian R, Moghadasi M, Mosalanezhad Z, Zeinalabadi R. The interaction effect of high intensity interval swimming and gallic acid consumption on pain tolerance mechanisms in an animal model of Parkinson's disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 10-21.
92. Zendehbad SA. Comparative Analysis of Diagnostic Techniques in Alzheimer's Disease: The Role of AI, Biomarkers, and Brain Mapping Methods. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024;12(3):91-102.
93. Moradi HR, Heydarian S, Abdollahinezhad S. Effects of Nanoplastics and Microplastics on the Health of the Peripheral and Central Nervous System. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(4): 97-110.