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

**Amir Talebian[1], Parnian Zare[1], Mahsa Barfei[1], Seyedeh Zolal Moosavi Derby[1], Amir Mohammad Bagheri[1,2*], Mehdi Ranjbar[2]**

[1]Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2]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*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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

امیرطالبیان[1]، پرنیان زارع[1]، مهسا برفه‌ای[1]، سیده زلال موسوی دربی[1]، امیرمحمد باقری*[1،2]، مهدی رنجبر[2]

[1]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
[2]مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۴ آذر ۱۴۰۳ | اصلاحیه: ۲۳ دی ۱۴۰۳ | پذیرش: ۳۰ دی ۱۴۰۳

## چـــــکیده

**مقدمـه:** بیمـاری آلزایمـر (AD) یـکی از شـایع‌ترین اخـتلالات عصـبی اسـت کـه بـا فقـدان تدریـجی حافظـه و زوال شـناختی مشـخص شـده و در نهایـت منجـر بـه زوال عقـل می‌گـردد. در حـال حاضـر، هیـچ درمـان قطـعی وجـود نداشـته و درمان‌هـای موجـود تنهـا بـر کاهـش علائـم و کنـد کـردن پیشـرفت بیمـاری تمرکـز دارنـد. در سـال‌های اخیـر، نانوپزشـکی به‌عنـوان یـک رویکـرد بالقـوه بـرای درمـان بیماری‌هـای مختلـف از جملـه بیمـاری آلزایمـر پدیـدار شـده اسـت. نانوفنـاوری راه‌حل‌هـای نوآورانـه‌ای را بـرای چالش‌هـای کلیـدی در درمـان بیمـاری آلزایمـر همچـون حلالیـت ضعیـف داروهـا در مایعـات بیولوژیـکی، فراهـمی زیسـتی کـم، توانـایی محـدود بـرای عبـور از سـد خـونی- مغـزی و متابولیسـم سـریع ارائـه می‌کننـد. ایـن مطالعـه سیسـتماتیک بـه بـررسی کاربردهـای بالقـوه و مزایـای نانـوذرات در مبـارزه بـا بیمـاری آلزایمـر می‌پـردازد. **مـواد و روش‌هـا:** بـرای دسـتیابی بـه اهـداف مطالعـه، یـک جسـتجوی جامـع از مقـالات منتشـر شـده در پایگاه‌هـای اطلاعـاتی معتبـر از ابتـدای سـال ۱۹۹۰ تـا مـاه نوامبـر ۲۰۲۴ انجـام شـد. جسـتجو شـامل کلمـات کلیـدی مرتبـط بـا بیمـاری آلزایمـر، تشـخیص و درمـان آن بـود. **یافته‌هـا:** یافته‌هـا نشـان می‌دهـد کـه نانـوذرات می‌تواننـد اثربخـشی درمان‌هـای موجـود بـرای بیمـاری آلزایمـر را بـا بهبـود حلالیـت دارو، افزایـش فراهـمی زیسـتی و تسـهیل انتقـال دارو در عبـور از سـد خـونی- مغـزی افزایـش دهنـد. ایـن ویژگی‌هـا نشـان می‌دهـد کـه نانـوذرات می‌تواننـد ابزارهـای امیدوارکننـده‌ای بـرای مدیریـت مؤثرتـر بیمـاری آلزایمـر باشـند. **نتیجه‌گیـری:** پیشـرفت‌ها در نانوپزشـکی فرصت‌هـای قابـل توجهـی بـرای ابـداع رویکردهـای درمـانی نوآورانـه در برابـر بیمـاری آلزایمـر ارائـه می‌کننـد. بـا بهبـود دارورسـانی و اثربخـشی درمـان، نانـوذرات می‌تواننـد بـه تشـخیص زودهنـگام و مدیریـت بهتـر بیمـاری کمـک کننـد.

**واژه‌های کلیدی:**

۱- نانوفناوری
۲- بیماری‌هـای سیسـتم عصـبی مرکـزی
۳- اختلالات حافظه
۴- اختلال عملکرد شناختی

***نویسنده مسئول:** امیرمحمد باقری

**پست الکترونیک:** *Amirmobagheri0077@gmail.com*

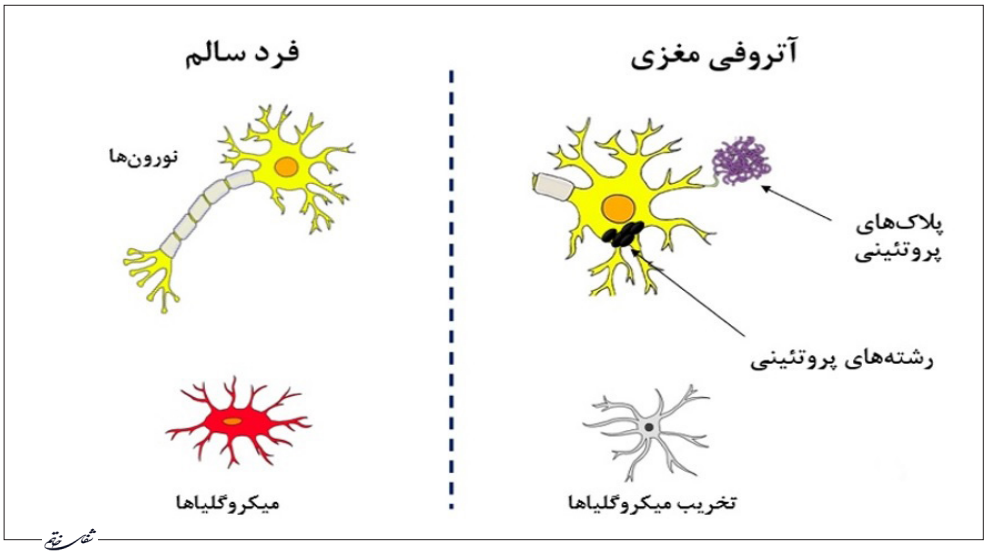
[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

## مقدمه

بیماری آلزایمر[1] (AD) نوعی اختلال در عملکرد بهینه مغز است که سبب تحلیل تدریجی توانایی‌های ذهنی بیمار و زوال عقل[2] می‌شود. اولین بار آلویز آلزایمر[3] 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 ابتلای 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 پیش‌روندهٔ بارزترین مشخصه این بیماری است. در ابتداء، اختلال حافظه تنها به وقایع و آموخته‌های اخیر محدود می‌شود ولی بتدریج خاطرات قدیمی هم آسیب می‌بینند. بیمار وسایلش را 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؛ بتدریج در شناخت دوستان و آشنایان و نام بردن اسامی آن‌ها نیز مشکل ایجاد می‌شود و اگر تنها از منزل خارج شود، ممکن است گم شود. گاهی اوقات این بیماری تا جایی پیشرفت میکند که بیمار پاسخ سوالی را که چند لحظه قبل پرسیده‌است، فراموش می‌کند و مجدداً همان سؤال را میپرسد. در موارد پیشرفته‌تر، بیمار آگاهی خود نسبت به بیماری را از دست داده و دچار توهم و هذیان می‌شود. برای مثال، ممکن است بیمار افرادی مثل والدین و آشنایان فوت شده را که حضور ندارند، ببیند و درباره 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 (۴-۱).

از شروع علائم تا مرگ معمولا 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[4] (مرگ ناگهانی) سلول‌های عصبی و از دست رفتن سیناپس‌ها در مناطق مختلف مغز، ایجاد رشته‌های پروتئینی[5] در جسم سلولی نورون‌ها و هایپرفسفریلاسیون پروتئین تاو[6] (این پروتئین‌ها پایدار کننده میکروتوبول‌ها هستند)، تشکیل پروتئین‌های کروی شکل بتا آمیلوئید[7] در خارج از نورون‌ها و ایجاد تجمعات پروتئینی موسوم به پلاک‌های پیری[8] مرتبط است (تصویر ۱). به علاوه، اختلال در فرایند طبیعی خواب REM[9] ( خواب با حرکت سریع چشم که برای بازسازی فعالیت‌های ذهنی لازم است) و NREM[10] (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 (۹-۵).

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




[1] Alzheimer's disease
[2] Dementia
[3] Alois Alzheimer
[4] Necrosis
[5] Neurofibrillary Tangles
[6] Hyperphosphorylation of τ protein
[7] Amyloid beta proteins
[8] Senile plaques
[9] Rapid eye movement
[10] Non rapid eye movement

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

اگرچه هنوز درمان قطعی برای این بیماری پیشنهاد نشده است اما میتوان به کمک داروهایی همچون همچون مهارکننده‌های آنزیم کولین استراز[11]، داروهای ضد جنون‌ها و آرامبخش‌ها از شدت اختلال حافظه و مشکلات رفتاری بیماران کاسته و سیر پیشرفت بیماری را کندتر کرد. تاکنون، دانشمندان اثرات محافظتی طیف گسترده‌ای از ترکیبات را به منظور بهبود توانایی‌های شناختی و حافظه در بیماران مبتلاء به آلزایمر مورد بررسی قرار داده‌اند. برای مثال، مشخص شده که مصرف ویتامین های E، A و C درکنار ویتامین‌های گروه ب، امگا ۳، فیتواستروژن‌های سویا و جینکوبیلوبا[12] میتوانند اثرات سودمندی در مهار این بیماری داشته باشد. اگرچه میزان قطعی کارایی این ترکیبات در درمان بیماری آلزایمر هنوز به تایید نهایی نرسیده است، اما می‌توانند به‌عنوان 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 موثر باشند. 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 پیشگری از این بیماری ایفا کند (۱۳-۱۰).

به طور میانگین، حدود ۲۰ درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال از انواع خفیف تا متوسط و شدید بیماری آلزایمر رنج می‌برند. اضافه کردن آشنایان و اطرافیان بیمار و سایر افراد درگیر همچون: پزشکان، پرستاران، خانه های سالمندان و... به جمعیت انسانی مبتلاء 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[13] از جمله مهم‌ترین چالش‌ها در درمان افراد مبتلاء به آلزایمر به شمار می‌آیند. هرچند مطالعات انجام گرفته روش‌های متنوعی برای مبارزه با بیماری آلزایمر (همچون فوتودینامیک تراپی و تخریب گرمایی آمیلوئیدهای بتا و...) را پیشنهاد داده‌اند اما به‌هرحال 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 (۱۵، ۱۴). در این بین، استفاده از نانوذرات و نانوساختارها با توجه به اثرات گسترده و مفید آن‌ها در بهبود فراهمی زیستی و نفوذ پذیری داروها از خلال غشاهای 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، نانوامولسیون‌ها، نانوذرات پلیمری، نانوذرات فلزی و ... برای این منظور طراحی شده‌اند. از سویی، کلی بودن علائم اولیهٔ ابتلاء به آلزایمر 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 هزینه های اضافی جلوگیری به عمل آورد (۱۸-۱۶). از این رو، قصد داریم تا در این مطالعه به بررسی کاربرد بالقوه نانوذرات برای مبارزه هرچه بهتر و موثرتر با بیماری آلزایمر بپردازیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری بوده و جست‌وجوی مقالات از ابتدای سال ۱۹۹۰ تا ماه نوامبر ۲۰۲۴ صورت گرفته است. به این منظور، در پایگاه های اطلاعاتی معتبر (همچون PubMed، Scopus, ISI و Google scholar) با استفاده از کلید واژه‌هایی همچون: بیماری آلزایمر، درمان بیماری آلزایمر[14]، نانوذرات[15]، نانوذرات پلیمری[16]، نانوذرات لیپیدی[17]، کاربردهای بالقوه[18] و دارورسانی[19] جست‌وجو 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 جست‌وجوی 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 نوشتن 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 نوشتن مقاله مورد بررسی مجدد قرار گرفته و فرآیند نوشتن متن مقاله آغاز گردید. در نهایت، مقاله مروری نوشته شده و تصحیحات لازم بر روی آن صورت گرفت.

[11] Cholinesterase enzyme inhibitors (ChEIs)
[12] Ginkgo biloba
[13] Blood-brain barrier
[14] Alzheimer's disease treatment
[15] Nanoparticles
[16] Polymeric nanoparticles
[17] Lipid-based nanoparticles
[18] Potential applications
[19] Drug delivery

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

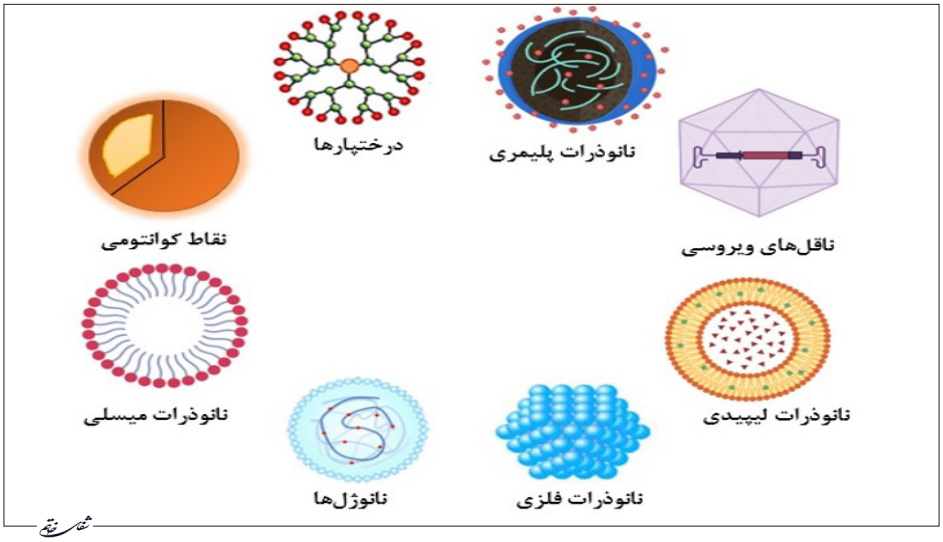
## یافته‌ها

همانطور که گفته شد، آلزایمر درمان قطعی ندارد و استفاده از داروهای موجود تنها میتوانند سیر بیماری را کندتر کرده و از تظاهرات آزاردهنده بیماری تا حدی بکاهد. از سویی، اثرات داروها اغلب به تعدیل سطح استیل کولین محدود بوده و هیچ مدرکی مبتنی 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 توهم) می‌شود. بنابراین، احتمالِ 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 غیرسمی برای کندتر کردن روند پیشرفت بیماری و بهره‌مندی هرچه بهتر از اثرات سودمند داروهای موجود شده است (۲۰، ۱۹).

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 به‌عنوان یک زیرشاخه‌ای 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 معمولا 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 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[20] 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 متمرکز 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 داروی مصرفی نیز کاهش چشمگیری خواهد داشت (۲۱، ۱۹).

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 روی، پژوهشگران تا به امروز موفق به طراحی و ساخت انواع متفاوتی از نانوذرات اعم از منابع فلزی (غیر آلی) و آلی شده‌اند (تصویر ۲) (۲۲، ۲۱، ۱۹). در ادامه به بررسی کاربرد بالقوه این نانوذرات در مبارزه هرچه موثرتر با بیماری آلزایمر خواهیم پرداخت.

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




[20] Targeted site

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

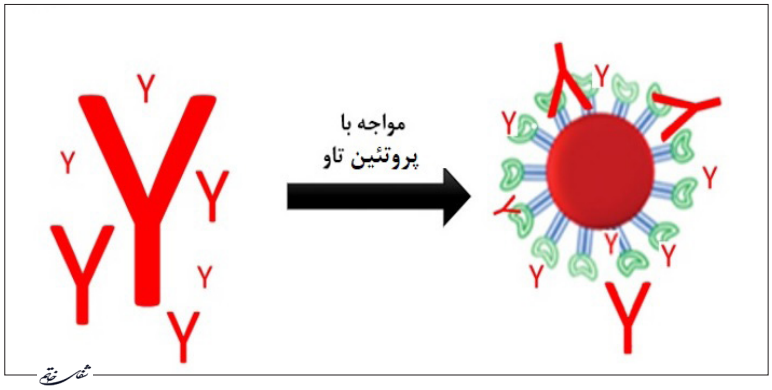
## نانوذرات فلزی (غیرآلی)

نانوذرات غیر آلی به ساختارهایی گفته می‌شود که مستقیما از منابع غیرآلی همچون فلزات به دست می‌آیند. استفاده از این ذرات باتوجه به ویژگی‌هایی همچون توانایی نشاندار شدن[21]، اتصال به مولکول‌های انتخابگر[22] (همچون آنتی‌بادی[23]ها) و البته پایداری بالا در کنار خواص نوری، الکتریکی و مغناطیسی منحصر به فرد جهت تشخیص قطعی ابتلاء به آلزایمر و نیز تخریب پلاک‌های آمیلوئیدی به روش فوتودینامیک تراپی[24] و یا تخریب نوری- گرمایی[25]، بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. فوتودینامیک تراپی یک روش درمانی است که در آن ابتدا یک داروی حساس به نور[26] که به طول موج خاصی از نور حساس است، به بیمار تزریق می‌شود. در مرحله بعد و با تاباندن آن طول موج خاص و مشخص، دارو به فرم فعال خود تبدیل میشود و اثرات درمانی خود را اعمال میکند. تخریب 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 جذاب‌ترین و امیدبخش‌ترین قسمت‌ها در مبارزه با ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تبدیل کرده است. به هر روی، 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 (۲۴، ۲۳).

## شناسایی بیماری آلزایمر به کمک نانوذرات فلزی

تهیه نانوذرات هسته- پوسته[27] کبالت به‌عنوان هسته و پلاتین به‌عنوان 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 ساختار ها شکل گرفتند. در مرحله ی بعد، این هسته‌های طلا رشد یافتند و ساختار کلی ۱۵ نانومتری را بوجود آوردند ( ۹ نانومتر نانوذرات طلا و ۶ نانومتر نانوذرات هسته-پوسته). پگیله کردن[28] سطح این نانوذرات از طریق کردن قراردادن مولکول‌های پلی‌اتیلن گلیکول[29] (به اختصار:PEG) که به مولکول‌های لیپوئیک اسید[30] پیوند داده شده بودند، علاوه بر افزایش انحلال پذیری آن‌ها، امکان قرارگیری مولکول‌های انتخابگر مثل neutravi-din (فرم دیگلیکوزیله‌ی آویدین است که توانایی اتصال انتخابی به بیوتین را دارد) و تشخیص انتخابی پلاک‌های بتا آمیلوئید 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 هستهٔ این ذرات، به آن‌ها خاصیت مغناطیسی مورد نیاز جهت شناسایی توسط روش‌های مختلف شناسایی مثل عکسبرداری رزونانس مغناطیسی[31] (MRI) را نیز می‌دهد (۲۵) تهیه نانوذرات طلای پوشیده شده با آنتی بادی‌های مونوکلونال[32] (پادتن‌های 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 مواجه با پروتئین تاو[33] به آن متصل شده و دور آن تجمع میابند (تصویر ۳) (۲۶).

**تصویر ۳-** استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال ضد پروتئین تاو به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص قطعی بیماری آلزایمر با حساسیت بسیار بالا



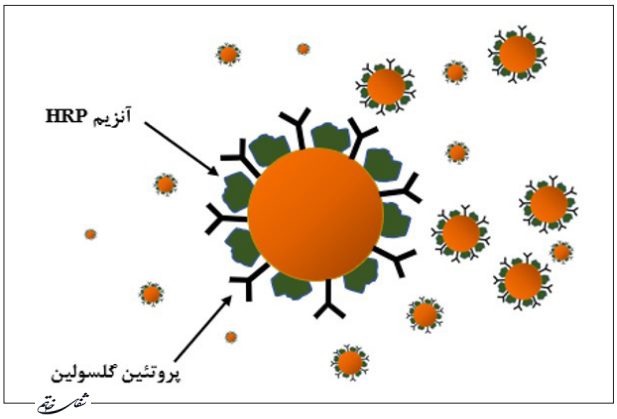

[21] Labeling
[22] Targeting Ligand
[23] Antibody
[24] Photodynamic therapy
[25] Photothermal
[26] Photosensitizer
[27] Core-Shell
[28] PEGylation
[29] Polyethylene Glycol
[30] Lipoic Acid
[31] MRI: Magnetic Resonance Imaging
[32] Monoclonal
[33] τ protein

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

مثال دیگری از کاربرد نانوذرات غیرآلی در مبارزه با آلزایمر، استفاده از آن‌ها در روش‌های الکتروشیمیایی تشخیص این بیماری می‌باشد. در این روش میزان مادهٔ 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 مادهٔ مورد نظر، جریان ثابت مدار را تغییر دهد. تهیه نانوذراتی از طلا با قطر ۲۰ نانومترکه از یک سو به پروتئین گلسولین[34] و از سوی دیگر به آنزیم پراکسیداز ترب کوهی[35] (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 اکسیژنهٔ تولیدی توسط آنزیم HRP را به دنبال دارد که به نوبه خود با روش‌های گوناگونی قابل اندازگیری است (۲۷)

فرایند مشابه این روش را می‌توان با قرار دادن آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا روی نانوذرات طلا، نیز مشاهده کرد. از مثال‌های متعددی که در این باره وجود دارد میتوان به طراحی مداری متشکل از الکترود آندی[36] آلومینیوم اکساید[37] و الکترود کاتدی[38] طلا، اشاره کرد. در صورت اتصال آمیلوئید به آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید که روی کاتد مستقر اند، پتانسیل این الکترود تغییر کرده و میزان پروتئین مورد نظر تعیین مقدار می‌شود (۲۸) نمونه دیگر استفاده از نانوذرات برای تشخیص بیماری آلزیمر را می‌توان در شناسایی عوامل دخیل در تسریع روند تشکیل تجمعات آمیلوئیدی همچون لیپوپروتئین‌ها[39] مشاهده کرد. لیپوپروتئین‌ها مجموعه‌ای مولکولی از دو بخش لیپیدی و پروتئینی (به نام آپوپروتئین شامل انواع مختلفی همچون A، B، C، D و...) هستند که در بسیار از فرآیند های زیستی به‌عنوان آنزیم، گیرندهٔ 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[40] (VLDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین[41] (LDL) و شیلومیکرون وظیفهٔ نقل‌وانتقال ویتامین‌های محلول در چربی و لیپیدها را در خون، لنف و مایع مغزی- نخاعی برعهده دارند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، ایزوفرم شماره ۴ آپوپوپروتئین 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 (۲۹). بنابراین ابداع روشی مناسب برای شناسایی میزان پروتئین مذکور (ایزوفرم شماره ۴ آپوپوپروتئین E) در مغز، یکی دیگر از راه های تشخیصی نسبتاً موثر برای شناسایی این بیماری مخرب پیش از بروز علائم است. تمایل بالای ایزوفرم شماره ۴ آپوپوپروتئین E برای اتصال به آمیلوئیدهای بتا، این ایده را مطرح کرده است که شاید بتوان با استفاده از پروتئین‌های بتاآمیلوئیدی، مقدار این آپوپوپروتئین را در مغز سنجید. در این باره، محققان توانسته‌اند با قرار دادن آمیلوئیدهای بتا بر روی ذرات ۵۰ نانومتری طلا و تزریق آن به بدن افراد مشکوک، درصد قابل توجه‌ای از بیماران بدون علامت را شناسایی کنند (تصویر ۵) (۳۰). در صورت وجود مواد

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

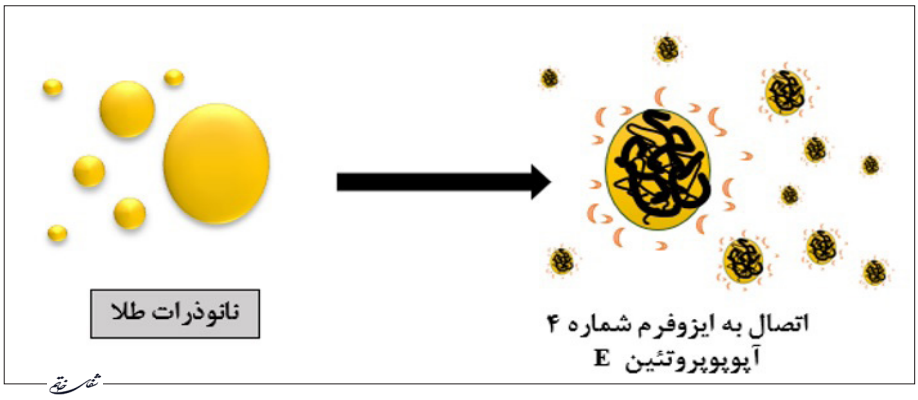



[34] Gelsolin
[35] Horseradish peroxidase
[36] Anode
[37] Aluminum oxide
[38] Cathode

[39] Lipoproteins
[40] Very-low-density lipoprotein
[41] Low-density lipoprotein

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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




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

## تخریب پلاک‌های پیری به کمک نانوذرات فلزی

همانطور که گفته شد، یکی از بهترین و موثرترین روش‌های مبارزه با تجمعات پروتئینی بدخیم، تخریب آن‌ها به کمک روش‌های مختلفی از جمله تخریب نوری- گرمایی است. در این روش، اشعه تابیده شده (لیزر) با افزایش دمای موضع سبب تخریب ساختمان پروتئین‌ها و پلاک‌های پیری می‌شود. هرچند تابش مستقیم اشعهٔ لیزر به خوبی پلاک‌های پیری را تخریب 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 می آورد؛ 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 دهند، میتوان از آن به‌عنوان راهی مطمئن و کارآمد در مبارزه با بیماری آلزایمر بهره برد. استفاده از نانوذراتی که به طور هدفمند به بخش‌های درگیر رفته، در آن‌ها مستقر شده و به‌عنوان منابع حرارتی عمل کنند، یکی از راهکارهای پیشنهادی برای این مورد است. نانوذرات فلزی به علت داشتن ویژگی‌هایی همچون تطابق 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 نانوپزشکی و درمان آلزایمر به روش تخریب نوری- گرمایی مورد استفاده قرار گرفته اند (۳۱، ۲۳). 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 حول محل تعادل خود می‌کنند که رزونانس پلاسمون سطحی[۴۲] (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) بازگرداننده[۴۳]، 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 می افتد 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 تخریب نوری- گرمایی آلزایمر از پرتو لیزری استفاده می‌شود که به خودی خود توانایی افزایش دما تا حد تخریب پروتئین ها 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 تخریب بالا می‌برد. بنابراین، تخریب موثر پلاک‌های پیری به کمک روش تخریب 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 (۳۴، ۳۳).

یکی از ساده‌ترین مثال‌های استفاده از نانوذرات برای تخریب نوری- گرمایی پلاک‌های پیری را می‌توان در تهیه نانوذرات فلزی، برای مثال نانوذرات طلا، پیوند داده شده به آنتی بادی‌های 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 پپتیدی C-LPFFD نوعی پپتید تخریبگر آمیلوئیدهای بتاست. متصل کردن این توالی پپتیدی به

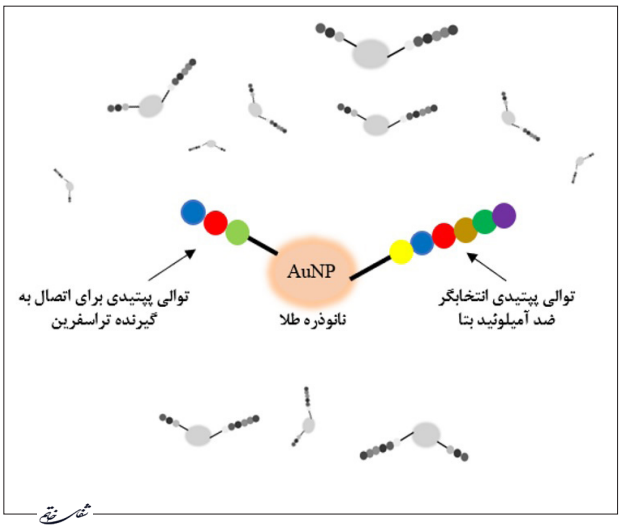
[42] Resonance surface plasmon
[43] Restoring Coulomb Force

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

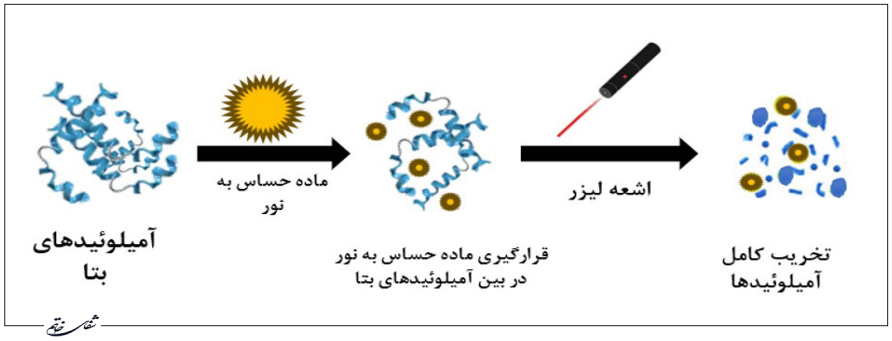
نانوذرات طلا، اگرچه سبب ورود انتخابی و تجمع آن‌ها در محل پلاک های آمیلوئیدی میشود اما نمی‌تواند مشکل عبور ناچیز از سد خونی- مغزی و رسیدن به پلاک‌ها را برطرف نماید. به همین دلیل پژوهشگران تصمیم به اضافه کردن توالی پپتیدی THRPPM-WSPVWP به نانوساختار مذکور گرفتند (تصویر ۶). این توالی پپتیدی با اتصال به گیرنده‌ی ترانسفرین[44] موجود در دیوارهٔ اندوتلیال عروق، مشکل برداشت مغزی اندک ذرات را حل می‌کند. نتایج حاصل از این پژوهش از توانایی فوق العاده زیاد این نانوذرات در تخریب نوری- گرمایی هدفمند پلاک‌های پیری حکایت داشت (۳۵).

علاوه بر تخریب نوری- گرمایی، فوتودینامیک تراپی نیز یکی دیگر از روش‌های پیشنهادی برای تخریب پلاک‌های پیری است که به کمک یک مادهٔ 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 کردن اثرات تخریبی تنها به محل تجمعات آمیلوئیدی روبرو است (۳۷، ۳۶). 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 آلزایمر 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 PEG-b-PDPA[45] (PDPA به‌عنوان هسته ساختار میسلی و PEG به‌عنوان پوسته آن) برای بارگیری این ترکیب به همراه Chlorin e6 که نوعی مادهٔ 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 محتویات آن از جمله Tanshinone I آزاد می‌شوند. به علاوه، تابش پرتو NIR به Chlorin e6 این ماده را از طریق واکنش‌های فوتوشیمیایی فعال کرده و با تولید گروه‌های آزاد اکسیژن به تخریب تجمعات کمک می‌کند. از طرفی، هسته‌ی PDPA هم که تعداد

**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 آملوئیدهای بتا و تخریب نوری- گرمایی آن‌ها بهره جست




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




[44] Transferrin
[45] Poly (ethylene glycol)-block-poly (2- (diisopropylamino)ethyl methacrylate co-hydroxyl methacrylate)
[46] Quantum dot
[47] $Fe_2O_3$
[48] Superparamagnetic
[49] Ferromagnetism

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

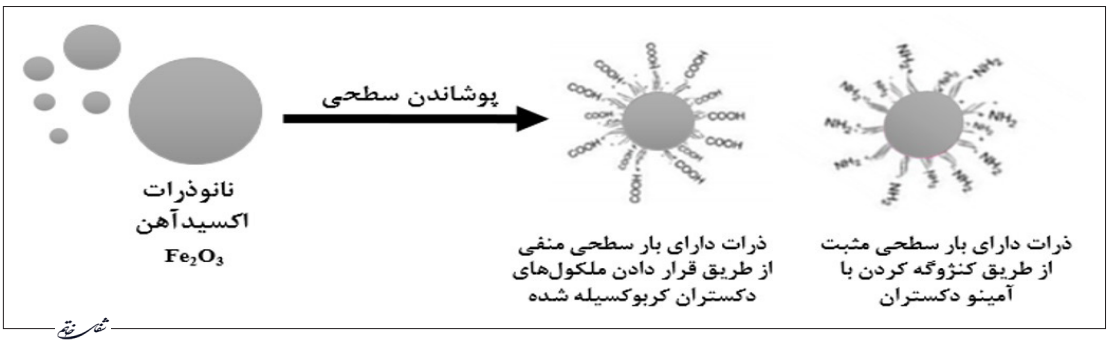
بیشماری الکترون دارد مقداری از انرژی پرتوی نوری را به خود جذب کرده و از طریق تخریب نوری- گرمایی، بیش از پیش به از بین بردن پلاک ها کمک می‌کند (۳۸).

## نانوذرات فلزی با خاصیت سوپرپارامغناطیسی و نقاط کوانتومی[۴۶]

نانوذرات اکسید آهن[۴۷] بر اساس اندازه ذره‌ای به دو دستهٔ سوپرپارامغناطیس[۴۸] (با اندازه‌ی کمتر مساوی ۲۰ نانومتر باشد) و فرومغناطیس[۴۹] (با با اندازهٔ بزرگ تر از ۲۰ نانومتر تا حدود ۴۵۰ نانومتر) طبقه‌بندی می‌شوند. نانوذرات فرومغناطیس می‌توانند در نبود میدان مغناطیسی خارجی خاصیت مغناطیس خود به خودی داشته باشند. این درحالی است که ذرات سوپرپارامغناطیس درحالت 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 رزونانس وادار 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 و... شده است. همانطور که گفته شد، نانوذرات اکسید آهن اگرچه خاصیت فرومغناطیسی دارند اما چنانچه اندازه ذره‌ای آن‌ها به اندازه کافی (کم تر از ۲۰ نانومتر) کاهش یابد، خاصیت سوپرپارامغناطیسی پیدا می‌کنند. یعنی فقط در صورت وجود میدان مغناطیسی خارجی، رزونانس می‌کنند. از این رو، کمک به مهار تجمع آمیلوئیدها و توقف تشکیل پلاک‌ها پس از قرارگیری در یک میدان مغناطیسی ازجمله توانایی‌های ادعایی این دسته از نانوساختارها هستند. اگرچه نانوذرات بدون بار توانایی اندکی برای 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 آمیلوئیدی را میدهد. در مقابل، قراردادن گروه‌های دارای بار منفی (برای مثال قرار دادن مولکول‌های دکستران کربوکسیله شده برروی این نانوذرات) سبب توانایی آن‌ها برای اتصال به کاتیون‌های چند ظرفیتی‌ای که برای تجمع آمیلوئیدها لازم‌اند، می‌شوند و به این ترتیب اثرات مخرب این کاتیون‌ها را خنثی می‌سازند (تصویر ۸) (۴۰، ۳۹).

هر گاه هر سه بعد ماده در مقیاس کم‌تر از ۱۰ نانومتر قرار گیرد، ساختار حاصل که خاصیت نیمه هادی پیدا کرده را نقطهٔ کوانتومی می‌نامند. سنتز پلاسمایی، سنتز کلوییدی، تهیهٔ بالکی، سرهمبندی ویروسی[۵۰] و شکل‌گیری الکتروشیمیایی روش‌های اصلی تهیه این ذرات نیمه رسانا می‌باشند که همگی از دو استراتژی کلی «بالا به پایین»[۵۱] یا «پایین به بالا»[۵۲] استفاده می‌کنند. در استراتژی نخست، ابعاد ذره را آن قدر کاهش می‌دهیم تا به ابعاد کوانتومی برسیم و در مورد دوم درست بر خلاف این روند، اندازه ذره را از ابعاد زیرکوانتومی به کوانتومی، افزایش می‌دهیم. اگر چه روش «پایین به بالا» دقت بیشتری دارد اما در نهایت، هر دو روش به سنتز ساختارهای نیمه هادی با اندازه ی 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 کوانتومی 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

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




[50] Viral assembly
[51] Top-Down
[52] Bottom-up

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

نقاط کوانتومی کوچک‌تر، گاف انرژی بیشتر است و در مقابل در نقاط کوانتومی بزرگ‌تر گاف انرژی کوچک‌تر، هرچه اندازهٔ 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 تراز های بالاتر، از آنجا که این الکترون‌ها برای رسیدن به حالت پایدار مسافت کمتری را در مقایسه با یک ذره کوچک طی می‌کنند، 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، نمایشگرها، لیزر و ترانزیستورها معرفی شده‌اند اما ویژگی‌های مذکور سبب گسترش این حیطه و استفادهٔ 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 فیزیولوژک، 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 اولیهٔ 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 بادهای 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 کارامد ترین استراتژی‌ها برای تشخیص موارد مشکوک به آلزایمر محسوب می‌شود. به هر روی، تخریب پوستهٔ محافظ نقاط کوانتومی که با آزاد شدن مواد موجود در آن و اثرات سمی بر سلول های 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 آلزایمر بهره جست. برای مثال، می‌توان برای تشخیص زود هنگام ابتلاء به بیماری آلزایمر از نانوساختارهای هیبریدی تهیه شده از گرافن اکساید[۵۳] استفاده کرد. محققان نمونه‌ای از این نانوساختارهای هیبریدی را که از به هم پیوستن تعداد زیادی صفحهٔ مسطح گرافن اکساید به دست می‌آید، به منظور فراهم آوردن سطحی مناسب برای اتصال نانو ذرات هسته- پوستهٔ تهیه شده از اکسید آهن و طلا طراحی کردند. وجود اکسید آهن در هستهٔ 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 به‌عنوان ابزاری برای مشاهده برهم کنش‌های بین یک آنالیت و بیومولکول تثبیت شده بر روی سطح استفاده کرد. قراردادن آنتی بادی‌های ضد پروتئین تاو یا آمیلوئید بتا روی این پوسته‌ی پلاسمونی، موجب اتصال انتخابی این ساختار به پلاک های آمیلوئیدی می‌شود. بر اساس نتایج به دست امده، این ساختار علاوه بر توانایی تخریب نوری- گرمایی پلاک ها از طریق پدیدهٔ رزونانس پلاسمون سطحی، قابلیت تشخیص زود هنگام ابتلاء به آلزایمر در بیش از ۹۸ درصد موارد را با استفاده از عکسبرداری MRI (به علت وجود هستهٔ 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 می بایست در درجه اول سطح پوسته را مملو از گروه های آمین‌دار 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 تاباندن پرتو لیزر به این ذرات برخلاف نانوذرات فلزی سبب وقوع پدیدهٔ 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 گرما نشر می‌دهند، آن‌ها را مستعد جذب انرژی پرتو الکترومغناطیس و تخریب پلاک‌ها می‌کند. استفاده از نانوذرات گرفن اکساید که توانایی بالایی در جذب پرتو NIR[۵۴] دارند، نمونهٔ ساده‌ای از بهره‌گیری از این ساختارها در تخریب نوری- گرمایی پلاک هاست (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

[53] Graphen Oxide
[54] Near Infrared

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

هیبرید $SP^2$ 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 گستردهٔ 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[55] 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 شده اند، نمونه‌ای از راهکارهای پیشنهاد شده برای حل این مشکل و استفاده از اثرات سودمند این ساختارها است. همان طور 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 به‌عنوان راهی کمکی در مهار تجمع آمیلوئید ها قلمداد شود. ۱-فولرنول[56] ترکیبی است که از توانایی نسبتا 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 به‌عنوان ماده‌ای بسیار کارامد 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).

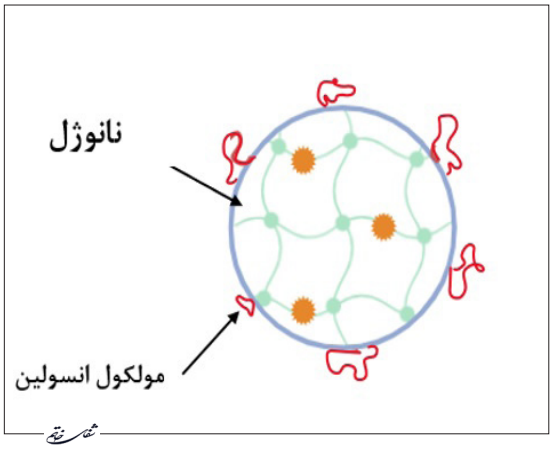
## نانوذرات آلی

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 انکار این هورمون در پیشگیری از بسیاری بیماری‌ها حکایت می‌کند. بر این اساس، نقش انسولین و گیرنده‌های 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 به‌عنوان 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 (۴۶، ۴۵). تهیه نانوژلی از (poly N-vinyl pyrrolidone) که توانایی بارگیری سطحی[57] پپتید های انسولین را دارند، نمونه‌ای بکارگیری نانو فناوری 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. نشان‌دار کردن این ساختار با گروه های فلوئورسانس سبب قابلیت مشاهدهٔ مسیر حرکت آن‌ها در بدن موش‌ها توسط میکروسکوپ‌های فلوئورسانس خواهد شد. هرچند این پژوهش هنوز در نمونه‌های انسانی

**تصویر ۹**- نانوژل متصل شده به انسولین




[55] Radical Sponges
[56] 1- Fullerenol
[57] Attach
[58] Intranasal

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

آزمایش نشده است اما نیمه عمر بیش از ۲۴ ساعته این فرمولاسیون و توانایی استفاده از طریق بینی[58]، آن را به گزینهٔ 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 نوبهٔ 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 خطرناک نیز جلوگیری به عمل می‌آورد (۴۹، ۴۸). یکی از انواع این داروهاست که علاوه بر قدرت مهارکنندگی بالا، خاصیت فلوئورسانسی 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 مرحلهٔ بروز علائم فراهم میکند. توانایی فوق العاده بالای نانوذرات در رساندن بدون آسیب ترکیبات مختلف به نقاط مشخص، ایدهٔ بکارگیری آن‌ها در راستای تحقق این هدف را مطرح کرد. تهیه نانوذرات هسته- پوستهٔ پلیمری (پلی‌استایرن[59] به‌عنوان هسته و پلی بوتیل سیانو آکریلات (به اختصار: PBCA) [60] به‌عنوان پوسته)، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته برای رساندن این داروی لیپوفیل به پایانه‌های مغزی می باشد. تخریب آنزیمی پوسته‌ی PBCA، شرایط را برای آزادسازی ناگهانی دارو فراهم می‌کند؛ در حالی که انتشار[61] آهسته از هسته‌ی پلی‌استایرن، آزادسازی آهسته‌رهش را تضمین می‌کند. از طرفی، کم بودن ضخامت هستهٔ ساختار در مقایسه با پوستهٔ آن، سرانجام نوعی تعادل را میان این دو شیوهٔ آزادسازی برقراری خواهدکرد. 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 مهار کنندهٔ 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 پلی‌لاکتید-کو-گلیکولید[62] (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).

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 پرکاربردترین مواد در ساخت نانوذرات جهت مبارزه با آلزایمر به شمار می‌آید. ریواستیگمین نیز یکی دیگر از داروهای مورد استفاده در افراد مبتلاء به بیماری آلزایمر است که اثرات خود را از طریق مهار استیل کولین استراز اعمال میکند. این مهارکننده ی 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 دربارهٔ اثرات منحصر به فرد نانوذرات گفته شد، محبوس سازی ریواستیگمین درون نانوذرات پلیمری تهیه شده از پلیمر PnBCA[63] که با پلی‌سوربات ۸۰[64] پوشیده شده[65] بودند، 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 ۸۰ بر سطح آن‌ها، این مشکل را حل کرده است. تمایل بالای پلی سوربات ۸۰ به آپوپروتئین‌های E و A که در ساختمان گیرندهٔ LDL قراردارند، عبور آسان این نانوذرات را از سد خونی- مغزی سبب خواهد شد (۵۲).

ساخت لیپوزوم‌های ریواستیگمین با قابلیت استفاده از طریق بینی نمونهٔ دیگری از بکارگیری همزمان این دارو و نانوذرات است. اتصال این لیپوزوم‌ها به مشتقی از پلی‌آرژینین (نوعی پپتید CPP[66] 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 (اینترنازال) 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[67]، یک نمک زرد رنگ از خانواده بنزوتیازول‌ها 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 بتوانند آن‌ها را به مغز ببرد، یکی دیگر از روش‌های کارامد تشخیص وجود آمیلوئیدهای بتا در افراد مشکوک به شمار می آید (۵۴، ۵۳). تهیه نانوذرات پلیمری هسته- پوسته (پلی استایرن به‌عنوان هسته و پلی

[59] Polystyrene
[60] PBCA: Poly (Butyl-2-Cyanoacrylate)
[61] Diffusion
[62] Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid
[63] Poly n-butyl cyanoacrylate
[64] Polysorbate 80
[65] Coated
[66] Cell Penetrating Peptide
[67] Thioflavin T

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

بوتیل سیانو آکریلات به‌عنوان پوسته) به قطر متوسط ۹۰ تا ۱۰۰ نانومتر و محبوس سازی رنگ تیوفلاوین تی در آن، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته بر این مبنا می‌باشد. هرچند این روش به علت اثرات جانبی و کارایی نچندان بالا امروزه دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، اما ایدهٔ استفاده از آن، سنگ بنای روش‌های متاخر برای شناسایی افراد مشکوک به آلزایمر شد (۵۵).

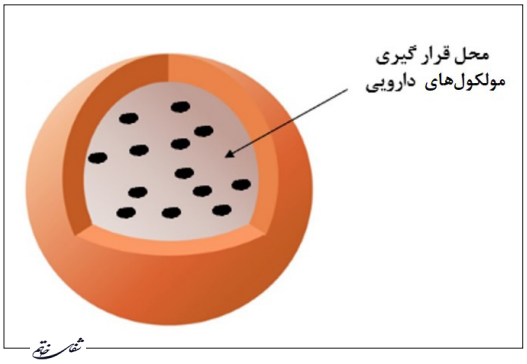
## کورکومین

کورکومین[68] 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 (۶۰-۵۶). 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 به‌عنوان یکی از تنظیم کننده‌های 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 مبتلاء به آلزایمر مورد آزمایش قرار گرفتند، مشخص شد که مصرف کورکومینوئیدها (مشتقات کورکومین) میتواند حافظه فضایی موش‌های بیمار را تقویت کنند (۶۱). از سویی، کورکومین میتواند از طریق فعال‌سازی کینازهای برون‌سلولی تنظیم‌شونده با پیام سلولی[69]، رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی[70] را در شرایط آزمایشگاهی افزایش دهد (۴۷، ۳۳). نشان داده شده است که تعداد نورون‌ها در موش‌های تحت استرس مزمن و نیز شناخت موش‌های پیر هر دو به دنبال استفاده از کورکومین تقویت می‌شوند (۶۳، ۶۲). همچنین، مطالعات درون‌تنی[71] و برون‌تنی[72] نشان داده‌اند که کورکومین با اتصال به آمیلوئیدهای بتا می‌تواند به مهار تشکیل تجمعات پروتئینی کمک کند (۶۴). علاوه بر این، مشخص شده است که کورکومین توانایی جلوگیری از هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو را دارد (۵۸). 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 گسترده آنزیمی و غیرآنزیمی کورکومین در مصرف خوراکی سبب کاهش فراهمی زیستی آن و ورود اندک به سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۱۷) پژوهشگران نشان داده‌اند که نانوذرات PBCA حاوی کورکومین که با ایزوفرم شماره ۳ آپوپروتئین E[73] تزیین[74] شده اند، 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 تمرکز اثرات کورکومین در سیستم عصبی نیز در مقایسه با کورکومین آزاد بهبود پیدا کرد (۶۵). در مطالعه‌ای دیگر، پژوهشگران نشان دادند که نانوذرات حاوی کورکومین که از PLGA تهیه شده بودند، می‌توانند بیان ژن‌هایی همچون Reelin، Nestin و Pax6 که در تکثیر سلولی و نیز ژن‌هایی نظیر NeuroD1، Neuregulin و Neuroligin که در تمایز نورونی نقش دارند را افزایش دهند (۶۶).

## هورمون‌های جنسی

بر اساس مطالعاتی که در طول سالیان متمادی انجام گرفته است، وجود رابطه‌ی معنی‌داری میان رشد و عملکرد مناسب مغز با غلظت هورمون‌های جنسی بویژه آندروژن[75] و استروژن[76] مشخص شده است. به‌طوری که هرچه غلظت هورمون‌های مذکور بیشتر باشد، ریسک ابتلاء به آلزایمر کمتر خواهد بود. چرایی این عملکرد نیز به اثر محافظتی این هورمون‌ها بر نورون‌های کولینرژیک که نقش مهمی در ایجاد و حفظ هر دو نوع حافظه کوتاه‌مدت و بلند مدت دارند، باز می‌گردد. اگرچه این هورمون‌ها 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 تولیدکنندگی غدد جنسی در سنین بالا، اثرات محافظتی آن‌ها بر سیستم عصبی مرکزی را با مشکل مواجه خواهد کرد. بر همین اساس، تهیهٔ سیستم‌های نوین دارورسانی برای حفظ غلظت مناسبی از این هورمون‌ها در بدن کمک شایانی به اثرات محافظتی آن‌ها خواهد کرد. تهیه نانوذرات پلیمری از PLGA برای بارگیری 17β-estradiol (فرم فعال استردیول) و آزادسازی پیوسته رهش آن، نمونه‌ای از تلاش‌های صورت گرفته برای افزایش اثرات سودمند هورمون‌های جنسی در مبارزه با بیماری آلزایمر است (تصویر ۱۰) (۶۷).

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




[68] Curcumin
[69] Extracellular Signal-Regulated Kinases
[70] Neural stem cells
[71] In vivo
[72] In vitro
[73] Apolipoprotein E3 (ApoE3)
[74] Decorated
[75] Androgen
[76] Estrogens

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

### گلوتاتیون

گلوتاتیون[77] یک الیگوپپتید[78] متشکل از سه اسید آمینه گلوتامات، سیستئین و گلیسین است. این ترکیب یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی با گروه تیول کاهیده شده می‌باشد که وظیفهٔ حافظت از اجزای سلولی در برابر اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد اکسیژن (مانند پراکسیدها، گروه‌های هیدروکسیل و سوپراکسید) را برعهده دارد. باتوجه به آنچه گفته شد و نقش غیر قابل انکار گونه‌های آزاد اکسیژن در تشکیل و تمجع بتا آمیلوئیدها، طراحی ساختاری برای انتقال هدفمند این ترکیب آب‌دوست به قسمت‌های آسیب دیدهٔ مغز افراد درگیر با آلزایمر، سرعت تشکیل پلاک‌های پیری را به طور محسوسی کاهش داده و شرایط عمومیِ 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. تهیهٔ لیپوزوم‌های پگیله شده محتوی گلوتاتیون و تزئین شده با آنتی بادی‌های ضد بتا آمیلوئید یک نمونه پیشرفته 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 وارده به سلول‌ها برخوردار است. شایان ذکر است که پگیله کردن سطح لیپوزوم‌ها سبب افزایش سازگاری آن‌ها با محیط بدن شده و قرار دادن آنتی بادی‌های ضد بتا آمیلوئید سبب تجمع انتخابی و اثرات اختصاصی بر پلاک‌های آلزایمری خواهد شد (۷۰).

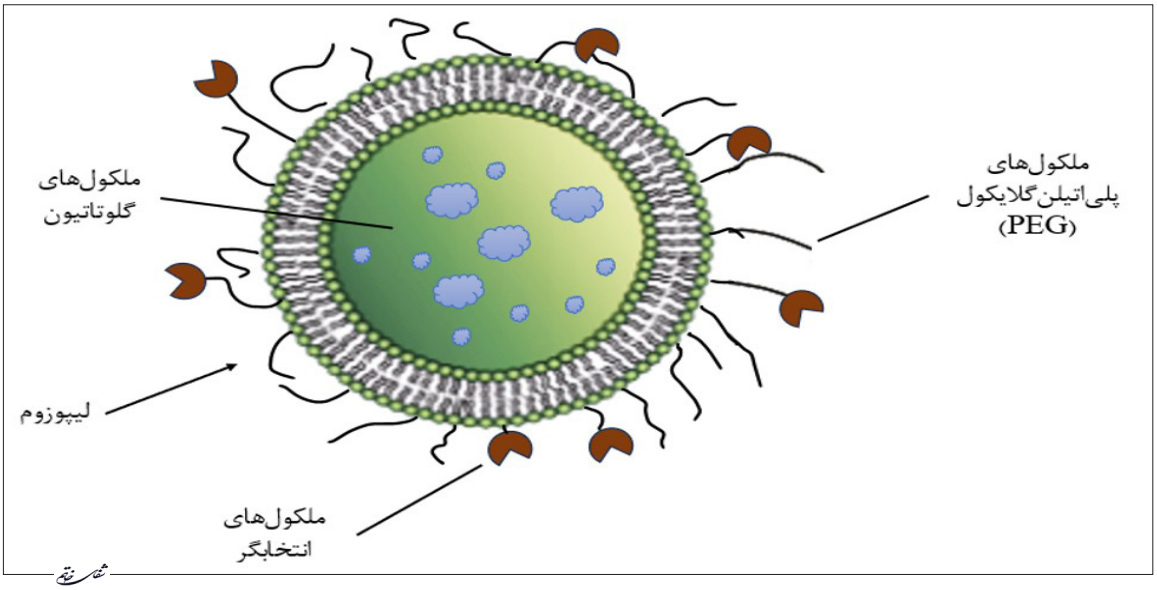
### آنزیم سوپراکسید دیسموتاز

آنزیم سوپراکسید دیسموتاز[79] یکی از انواع اجزاء مهم سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها است. این آنزیم در حقیقت یک پروتئین فلزدار[80] است که واکنشِ تبدیل رادیکالِ آزاد سوپراکسید[81] به مولکول اکسیژنِ معمولی ($O_2$) یا آب اکسیژنه ($H_2O_2$) را کاتالیز می‌کند. رادیکالِ آزاد سوپراکسید یک محصول فرعی در متابولیسم اکسیژن است که اگر تحت کنترل نباشد، موجب بروز انواع آسیب‌های سلولی می‌گردد. اگرچه آنزیم سوپراکسید دیسموتاز انواع متفاوتی دارد اما ایزوفرم شماره ۳ آن که بر خلاف دو ایزوفرم دیگر درفضای بین سلولی فعالیت میکند، نقش مهم‌تری در مهار تشکیل پلاک های پیری ایفا میکند (۷۱). محبوس سازی آنزیم مذکور در نانوذرات پلیمری PLGA که موجب افزایش نیمه عمر، نفوذ سلولی و برداشت مغزی آن‌ها می‌شود، نمونه‌ای از استفاده از قابلیت‌های آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در کاهش تجمع آمیلوئیدی است (۷۲).

### مهار کننده‌های آنزیم های سکرتاز

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

**تصویر ۱۱**- تهیه لیپوزوم‌های پگیله شده محتوی گلوتاتیون و تزئین شده با مولکول‌های انتخابگر (آنتی بادی‌های ضد بتا آمیلوئید)




[77] Glutathione
[78] Oligopeptide
[79] Superoxide dismutase
[80] Metalloprotein
[81] O2–

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

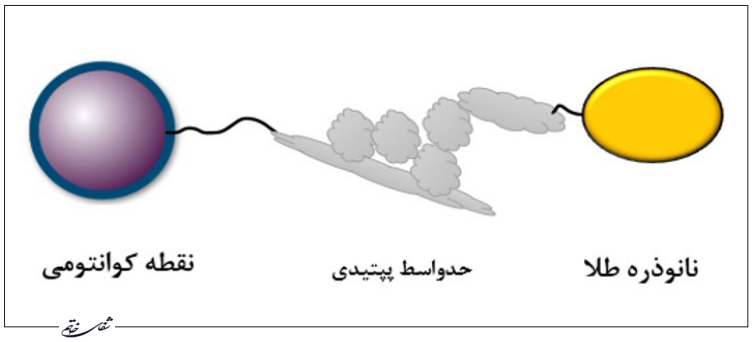
و گاما علاوه بر آمیلوئیدها در ترشح بسیاری دیگر از پروتئین‌ها به خارج از سلول‌ها نیز نقش دارند. بنابراین طراحی نانوذراتی برای مهار انتخابی سکرتاز بتا در کنار حل مشکل همیشگی عبور اندک مواد از سد خونی- مغزی، میتواند یکی از راه موثر در کاهش تجمع آمیلوئیدها و تشکیل پلاک‌های پیری باشد. محبوس سازی EGCG[82] 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[83] 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 بویژه بتا سکرتاز در مراحل اولی ابتلاء به آلزایمر می‌باشد. به همین دلیل طراحی سیستم‌هایی برای شناسایی این آنزیم در سلول‌های مغزی، می‌تواند یکی دیگر از راه‌های تشخیص بیماری آلزایمر پیش از بروز علائم باشد. تهیه نقاط کوانتومی متشکل از CdSe/ ZnS (مخلوطی از کادمیوم- سلنیوم و زینک- سولفات) با قابلیت نشر نور تابیده شده به طول موج‌های بالاتر (فلوئورسانسی) که توسط یک پپتیدی به نام BACE 1 به نانوذرات طلا متصل شده بودند، یک نمونه کارامد از طراحی نانوذرات بر اساس این راهکار است (تصویر ۱۲). پپتید BACE 1 نوعی سوبسترا برای آنزیم بتا- سکرتاز است که تا زمانی که به صورت دست نخورده به دو زیرواحد 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 پپتید خاصیت فلوئورسانسی نمایان می‌شود و به این ترتیب نوعی تشخیص افتراقی بر اساس وجود یا عدم وجود بتا سکرتاز حاصل می‌شود (۷۴).

### مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها به کمک نانوذرات آلی

تشکیل پلاک‌های پیری، دو مرحله اساسی دارد؛ یکی هسته‌گذاری آمیلوئیدها[84] و دیگری بزرگ شدن این هسته‌ها[85] 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 شده اند. ساخت نانوذراتی به قطر ۴۰ نانومتر از کوپلیمر NiPAM:BAM[86] که توانایی بالایی در اتصال به هسته‌های اولیهٔ آمیلوئیدی و مهار مرحلهٔ هسته‌گذاری دارند، یکی دیگر از روش‌های پشنهادی برای مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها ست (۷۵).

یکی دیگر از راه‌های جلوگیری از تشکیل پلاک‌های پیری بکارگیری درختپارهای[87] ساخته شده از PAMAM[88] 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 هایپرفسفریله تاو هر دو دارای شار الکتریکی منفی نسبتا بالایی هستند، می‌توانند 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 پیشرفته‌تر استفاده از درختپارها در مبارزه با آلزایمر از طریق مهار فیبریلاسیون آمیلوئیدها، تهیه ساختارهایی است که به یک توالی پپتیدی ۱۶ تا ۲۰ آمینو اسیدی موسوم به KLVFF متصل شده‌اند. بر اساس مطالعات صورت گرفته، وجود این توالی پپتیدی برای تشکیل هسته‌ی هیدروفوب پلاک‌های پیری ضروری است (۷۷). به همین دلیل، درصورت

**تصویر ۱۲**- ساختار کلی نانوذرات تهیه شده از نقاط کوانتومی CdSe/ZnS که توسط پپتید BACE 1 به نانوذرات طلا متصل شده بودند برای تشخیص انتخابی آنزیم بتا سکرتاز: در این ساختار انتهای هیستیدینی (HIS) در پپتید BACE 1 به مولکول Ni-nitrilotriacetate که از قبل 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




[82] Epigallotechin-3-gallate
[83] Nano-lipid particles
[84] Nucleation
[85] Elongation
[86] N-isopropylacrylamide: N-tert-butyl acrylamide
[87] Dendrimer
[88] Polyamidoamine dendrimers

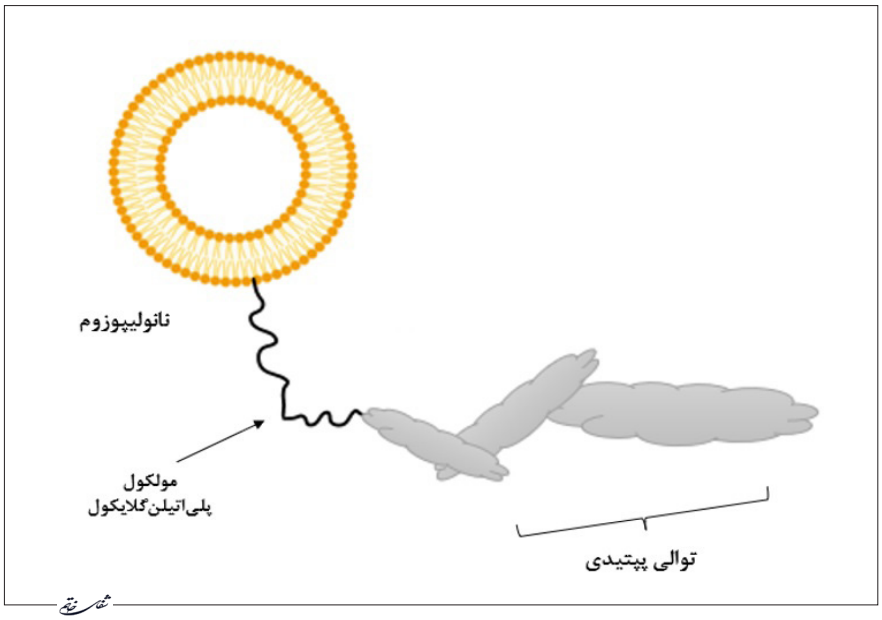
[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

مهار تشکیل این توالی پپتیدی می‌توان به نحو بسیار موثری مرحلهٔ هسته‌گذاری آمیلوئیدها را متوقف کرد. استفاده از دندریمرهای متصل به پپتید مذکور میتواند به طور مؤثری از هسته‌گذاری پلاک‌های پیری و تجمع آملوئیدهای بتا جلوگیری به عمل آورد (۷۸). بعضی از پروتئین‌ها از جمله آمیلوئیدها به خودی خود تا نمی‌خورند و برای تاخوردگی نیاز به پروتئین‌هایی به نام چاپرون‌ها[89] دارند. بنابراین شیوهٔ دیگری که می‌توان با کمک آن فیریلاسیون 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[90]های زیست سازگار ساخته‌شده از پولولان[91] (یک پلی‌ساکارید متشکل از واحدهای تکرارشونده‌ی مالتوتریوز است) اتصال داده‌شده 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 حداکثر 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) نمونهٔ دیگری از استفاده از نانوذرات به منظور مهار فیبریلاسیون آمیلوئدها را می‌توان در رابطه با پپتیدی موسوم به OR2-RI[92] که با اتصال به سطح انواع پروتئین‌ها می‌تواند تجمع و فیبریلاسیون آن‌ها را متوقف کند، مشاهده کرد. اگر چه در نگاه اول استفاده از این پپتید آنزیمی در کاهش تجمع پلاک ها 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 آلزایمر حکایت داشت (تصویر ۱۳) (۸۱). به این ترتیب، به علت اتصال به نانولیپوزوم‌ها عبور پپتید مذکور از خلال سد خونی- مغزی تسهیل می‌یابند. همچنین به دلیل وجود مولکول‌های پلی‌اتیلن‌گلایکول، ساختار تهیه شده از انطباق پذیری زیستی مناسبی برخوردار خواهد بود و سبب افزایش نیمه عمر پپتید مورد نظر در بدن می‌شود.

### استفاده از شلاتورها

همانطور که پیشتر نیز گفته شد، یکی از ریسک فاکتورهای اصلی ابتلاء به آلزایمر و تشکیل آمیلوئیدهای بتا، تجمع غیرقابل بازگشت یون‌های فلزی در مغز است که میتواند منجر به افزایش افسار گسیخته اثرات کاتالیستی آن‌ها بر واکنش های اکسیداسیون و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد شود. به همین دلیل، یکی دیگر از راهکارهای پیشنهادی برای مهار تجمع آمیلوئیدها و پیشرفت بیماری آلزایمر، استفاده از شلاتورها[93]ست. از آنجا که آمیلوئیدها اساساً بار منفی داشته و یکدیگر را دفع می‌کنند، تجمع آن‌ها در کنارهم

**تصویر ۱۳**- ساختار نانولیپوزوم‌های پگیله شده برای انتقال پپتید OR۲ از خلال سد خونی- مغزی




89 Chaperones
90 Nanogel
91 Pullulan
92 Retro-inverso peptide OR2
93 Chelating ligands

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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 گسترده، 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، تا زمانی 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[۹۴] 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 تقریبا به طور اختصاصی در مغز وجود دارد. بنابراین طراحی ساختاری برای رساندن هدفمند این پروشلاتور به سلول‌های مغزی می‌تواند در مهار تشکیل پلاک‌های پیری موثر واقع شود (۸۴).

### تخریب آنزیمی آمیلوئیدها

یکی دیگر از روش‌های موثر مبارزه با تمجع آمیلوئیدها، استفاده از آنزیمی‌هایی است که به طور طبیعی می‌توانند این پروتئین‌ها را تخریب کنند ولی بنا به دلایلی سطح آن‌ها در مغز کاهش یافته است. امروزه بیش از ۲۰ نوع آنزیم از این دسته شناخته شده‌اند. از نپریلیزین[۹۵] و آنزیم تخریب‌گر انسولین[۹۶] به‌عنوان مشهورترین انواع این دسته از آنزیم‌ها یاد می‌شود. همچنین، مشخص شده است که غلظت هر دو آنزیم به طور قابل ملاحظه‌ای در افراد درگیر با آلزایمر کاهش می‌یابد. از این رو چنانچه بتوان این دو آنزیم 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 آنزیم‌ها 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 کنندهٔ آنزیم نپریلیزین درون RNAi[۹۷] ویروس هرپس سیمپلکس و هدایت این ساختار به سلول‌های مغزی، از اثرات درمانی احتمالی این روش برای مبارزه 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 برپایه 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 مریض 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 برعهده 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 این رو، 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 آنتی بادی‌های ضد پروتئین تاو یا آمیلوئید بتا یکی از اصلی‌ترین روش های مبارزه با بیماری آلزایمر قلمداد می‌شود که در خلال موارد قبل، برخی از مثال‌های آن توضیح داده شد. آنتی‌بادی‌ها یا پادتن‌ها انواعی از پروتئین‌ها هستند که توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به حضور آنتی‌ژن[۹۸]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، آنتی بادی M266.2[۹۹] یک آنتی‌بادی مونوکلونال و ضدآمیلوئید بتا است که به طور اختصاصی به پلاک‌های پیری متصل شده و از طریق راه اندازی انواع مسیرهای پیش التهابی، زمینه را برای تخریب این تجمعات فراهم می‌سازد. اگرچه این آنتی بادی توانایی بالایی در تخریب غیرمستقیم 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 ویژگی‌های سودمند نانوذرات می‌باشد. به این منظور، پژوهشگران تلاش

[94] Pro-Chelator
[95] Neprilysin
[96] Insulin-degrading enzyme
[97] RNA interference
[98] Antigens
[99] M266.2 antibody

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

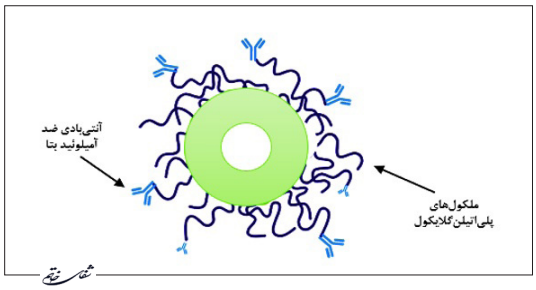
کرده‌اند تا با قرار دادن آنتی بادی‌های ضد آمیلوئید بتا روی نانوذرات پلیمری که از قبل پگیله شده بودند، یک روش‌درمانی برای مبارزه هرچه بهتر با بیماری آلزایمر ارائه دهند. به این ترتیب، به دلیل میل انتخابی آنتی بادی‌ها به پلاک‌های پیری، تجمع نانوذرات در این محل‌ها افزایش یافته و اثرات درمانی آن‌ها برای محل 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 می یابد. 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 رشته ی پپتیدی که به شکل ساختاری Y به هم متصل شده اند، ساخته می‌شود. دو رشته کوتاه‌تر زنجیره‌های سبک[100] (بازوهای سبک) نام دارند که با پیوند کووالانسی به انشعابات دو زنجیره سنگین[101] (بازوهای سنگین) 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[102] وجود دارد که تنها به نوع خاص 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[103] 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 اندازهٔ 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 (۸۸، ۸۷). 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.

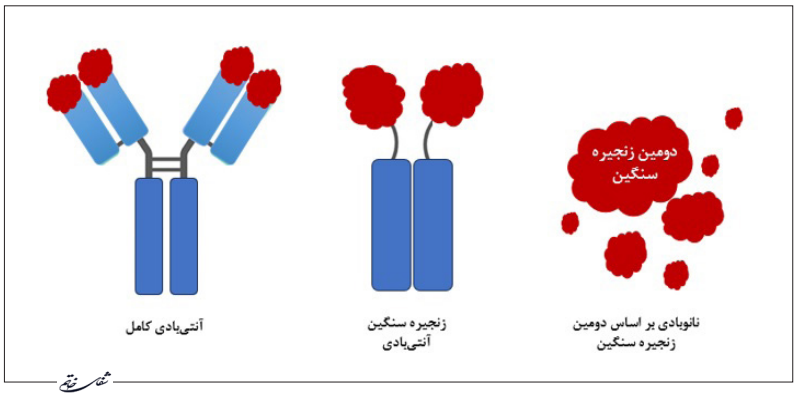
## بحث و نتیجه‌گیری

اگرچه زوال عقل انواع مختلفی دارد اما از بیماری آلزایمر به‌عنوان یکی از شدیدترین انواع آن یاد می‌شود. علائم این بیماری که با از دست رفتن توانایی حفظ اطلاعات جدید بویژه حافظهٔ موقت شروع می‌شود، در نهایت منجر

**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 پیش التهابی، 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 عملکردطبیعی اندام‌های بدن دارد




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




[100] Light
[101] Heavy
[102] Domaine
[103] Nanobody

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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 معمولا بین پنج تا ده سال زمان می‌برد، در حالی که روند ابتلاء به بیماری از سال‌ها قبل از ظهور علائم آغاز شده‌است. از این رو، معرفی روش‌هایی برای تشخص زود هنگام این بیماری در کنار توسعه درمان‌های موجود بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. از سویی، اگرچه دارودرمانی روشی متداول برای درمان بیماری آلزایمر محسوب می‌شود، معرفی روش‌های درمانی جدید با اثرات درمانی بهبود یافته می‌تواند کرانه‌های امیدوارکننده‌ای را برای مبارزه بهتر با این بیماری نمایان سازد (۹۲-۹۰، ۹).

در این مطالعه به بررسی قابلیت استفاده از انواع نانوذرات فلزی (غیر الی) و آلی برای شناسایی و مبارزه با بیماری آلزایمر پرداخته شد. به علاوه، امکان استفاده توامان از نانوذرات و روش‌های درمانی متداول‌تر 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 انتخابرگر 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 (۹۳، ۹۰). اگر چه 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 خاص انواع غیر آلی و غیر زیست تخریب پذیر آن‌ها، می‌تواند زمینه را برای بدتر شدن این بیماری یا 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 به‌عنوان 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 درنتیجه ی فقدان یک زیست‌نشانگر[104] مناسب است. بنابراین، طراحی روشی مناسب برای شناسایی مستقیم این تجمعات پروتئینی در سلول‌های عصبی می‌تواند به‌عنوان 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 نانوفناری در درمان بیماری‌ها بیش از هر چیز مستلزم مطالعات گسترده‌تر جهت پایش دقیق کمیت‌های فارماکوکینتیکی[105] اعم از توزیع، متابولیسم و دفع در کنار تعیین الگوی آزاد سازی و محل تجمع نانوذرات در بدن و نیز بررسی سمیت‌های احتمالی و اثرات جانبی است (۹۲، ۹۱). در پایان، امید آن است که بتوان با استفاده از دانش حاصل از نانوپزشکی و ادغام آن با سایر بخش‌های فناوری نانو به ارائه راهکارهای کارامد 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 ۴۰۳۰۰۰۸۶۸ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه انجام شده است.

## منابع

1. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. Archives of medical research. 2012;43(8):677-85.

2. Organization WH. The global dementia observatory reference guide. World Health Organization; 2018.

3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. the Lancet. 2011;377(9770):1019-31.

4. 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.

5. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochemical pharmacology. 2014; 15: 88(4): 640-51.

6. 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.

7. 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.

[104] Biomarker
[105] Pharmacokinetics

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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. Pharmaceuticals. 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 β 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 β-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 β-amyloid aggregation on single nanoparticle uncovering Alzheimer's disease. Biosensors and bioelectronics. 2015; 72: 197-204.

31. Nazıroğlu 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.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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 β-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 β 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 physiochemical properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on amyloid β 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 β 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-Iqbal 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 β-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.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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 nanoparticles target fibrillar amyloid β 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 β-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, Wáng 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. Mc Carthy 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 17β-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. Superoxide dismutase-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, Shytle RD. Nanolipidic particles improve the bioavailability and α-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.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]

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 β protein fibrillation by polymeric nanoparticles. Journal of the American Chemical Society. 2008; 19; 130(46): 15437-43.

76. Wasiak T, Ionov M, Nieznanski K, Nieznanska H, Klementieva O, Granell M, et al. Phosphorus dendrimers affect Alzheimer's (Aβ1–28) 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 β-amyloid toxicity containing the recognition sequence KLVFF. Biochemistry. 2001;40(26):7882-9.

78. Chafekar SM, Malda H, Merkx M, Meijer E, Viertl D, Lashuel HA, et al. Branched KLVFF tetramers strongly potentiate inhibition of β-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 Aβ 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 β-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 Aβ peptide. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2017;13(2):723-32.

82. Cui Z, Lockman PR, Atwood CS, Hsu C-H, Gupte 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-β 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 β-secretase inhibits Aβ 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-β 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-Aβ antibodies on Aβ 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 Aβ single-chain variable domain antibody blocks Aβ-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, Zeinalebadi 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

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07 ]