

پنجشنبه 28 آبان 1405 - 08:29

نانوذرات جدید عفونت، التهاب و تخریب استخوان را هدف می‌گیرند

دانشمندان نانوذراتی ساخته‌اند که مانند یک سامانه درمانی چندکاره عمل می‌کنند و می‌توانند باکتری‌های مضر دهان را هدف بگیرند.

دانشمندان نانوذراتی ساخته اند که مانند یک سامانه درمانی چندکاره عمل می کنند و می توانند باکتری های مضر دهان را هدف بگیرند.

به گزارش خبرگزاری مهر به نقل از ستاد نانو، دانشمندان نانوذراتی ساخته اند که مانند یک سامانه درمانی چندکاره عمل می کنند و می توانند باکتری های مضر دهان را هدف بگیرند. این ذرات علاوه بر آزادسازی موضعی آنتی بیوتیک، به آرام شدن التهاب و فعالیت بهتر سلول های ترمیم کننده استخوان و لثه کمک می کنند

پژوهشگران دانشگاه پزشکی چونگ کینگ چین، نوعی نانوذره زیست الهام طراحی کرده اند که می تواند به طور هم زمان باکتری های عامل بیماری لثه را از بین ببرد، واکنش های التهابی را کنترل کند و به بازسازی بافت های نرم و استخوانی کمک کند. این سامانه که با پوششی برگرفته از غشای سلول های ایمنی و هسته ای حاوی آنتی بیوتیک ساخته شده است، در آزمایش های حیوانی توانسته آسیب های ناشی از بیماری پریودنتیت را کاهش دهد و چشم اندازی تازه برای توسعه روش های موضعی درمان بیماری های لثه فراهم کند.

بیماری های مزمن التهابی لثه از جمله مشکلات شایع سلامت دهان و دندان هستند که در صورت پیشرفت، می توانند به تخریب تدریجی بافت های نگهدارنده دندان، تحلیل استخوان فک و در نهایت لق شدن و ازدست رفتن دندان ها منجر شوند. یکی از مهم ترین این بیماری ها، پریودنتیت است که در اثر فعالیت مجموعه ای از میکروارگانیسم های بیماری زا و برهم خوردن تعادل پاسخ ایمنی بدن ایجاد می شود. درمان این بیماری تنها به حذف باکتری ها محدود نمی شود؛ زیرا حتی پس از کنترل عفونت، التهاب پایدار و تخریب بافتی می تواند ادامه پیدا کند. ازاین رو، توسعه روش هایی که علاوه بر مقابله با عوامل میکروبی، بتوانند پاسخ ایمنی را تنظیم و فرآیند ترمیم بافت را تقویت کنند، اهمیت زیادی دارد.

در همین راستا، گروهی از پژوهشگران دانشگاه پزشکی چونگ کینگ (Chongqing Medical University) چین با همکاری محققان دیگر، نوعی سامانه نانویی چندمنظوره توسعه داده اند که با الهام از ساختار غشای سلول های ایمنی طراحی شده است. نتایج این پژوهش در نشریه علمی «اینترنشنال ژورنال آو اورال ساینس» (International Journal of Oral Science) با عنوان «نانوذره زیست الهام با هماهنگ سازی عملکردهای ضدباکتریایی و تنظیم کننده ایمنی، بازسازی بافت های پریودنتال را تقویت می کند» منتشر شده است.

عبور از درمان ضدباکتریایی به ترمیم هم زمان بافت لثه

یکی از عوامل مهم در ایجاد و پیشرفت پریودنتیت، باکتری پورفیرومونواس ژنژیوالیس (Porphyromonas gingivalis) است. این باکتری می تواند با تخریب کلاژن موجود در بافت لثه و گریز از سازوکارهای دفاعی بدن، زمینه گسترش عفونت و آسیب به بافت های اطراف دندان را فراهم کند.

درمان متداول پریودنتیت معمولاً شامل جرم گیری و تسطیح سطح ریشه دندان است. این روش با هدف حذف پلاک های میکروبی و رسوبات تجمع یافته در زیر خط لثه انجام می شود؛ بااین حال، در برخی موارد، التهاب باقی مانده و تخریب بافت های نگهدارنده دندان، نیازمند مداخلات درمانی تکمیلی است. از سوی دیگر، استفاده از داروهای موضعی و نانوذرات دارورسان نیز با محدودیت هایی همراه است. پاک سازی سریع این ذرات توسط دستگاه ایمنی، نفوذ ناکافی به عمق پاکت های پریودنتال و ناتوانی در هدف گیری مؤثر بافت ملتهب، از جمله موانع موجود در این زمینه به شمار می روند.

پژوهشگران در مطالعه جدید تلاش کرده اند با طراحی یک سامانه دارورسانی هوشمند، این محدودیت ها را کاهش دهند. هدف آن ها ساخت نانوذراتی بوده است که بتوانند دارو را در محل التهاب آزاد کنند، باکتری های بیماری زا را مهار کنند، واکنش های ایمنی نامتعادل را تعدیل کنند و هم زمان شرایط مناسب تری برای بازسازی بافت های آسیب دیده فراهم آورند.

ترکیب غشای سلول های ایمنی با هسته دارورسان نانویی

سامانه توسعه یافته در این پژوهش با نام NMm@MINO شناخته می شود. این نانوذرات از یک هسته ژلاتینی حاوی داروی مینوسایکلین تشکیل شده اند که با پوششی ترکیبی از غشای دو نوع سلول ایمنی، یعنی نوتروفیل ها و ماکروفاژها، احاطه شده است.

انتخاب این دو نوع سلول تصادفی نیست. نوتروفیل ها از نخستین سلول هایی هستند که در پاسخ به عفونت و التهاب به محل آسیب مهاجرت می کنند. ماکروفاژها نیز علاوه بر مشارکت در شناسایی و حذف عوامل بیماری زا، نقش مهمی در تنظیم التهاب و ترمیم بافت ها دارند. پژوهشگران با بهره گیری از ویژگی های غشای این سلول ها تلاش کرده اند نانوذراتی بسازند که تعامل مناسب تری با محیط ملتهب داشته باشند و عملکردهای مختلف درمانی را در یک ساختار واحد گرد هم آورند.

در بخش مرکزی این نانوذرات، ژلاتین به عنوان حامل دارو به کار رفته است. هسته ژلاتینی به گونه ای طراحی شده که در پاسخ به افزایش فعالیت آنزیم ژلاتیناز، داروی مینوسایکلین را آزاد کند. فعالیت این آنزیم در بافت های ملتهب و آسیب دیده افزایش می یابد؛ بنابراین، این ویژگی می تواند به آزادسازی هدفمندتر دارو در محل درگیری کمک کند.

مینوسایکلین یک آنتی بیوتیک از خانواده متتراسایکلین هاست که در این سامانه برای مقابله با باکتری های بیماری زا مورد استفاده قرار گرفته است. ترکیب این دارو با پوشش زیست الهام، امکان جمع آوری سه عملکرد اصلی در یک سامانه را فراهم کرده است: انتقال موضعی آنتی بیوتیک، تنظیم پاسخ ایمنی و کمک به بازسازی بافت.

مقابله با باکتری ها و بازتنظیم پاسخ ایمنی

پژوهشگران ابتدا ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات، پایداری ساختاری و سازگاری زیستی آن ها را بررسی کردند. سپس عملکرد ضدباکتریایی سامانه را در محیط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد نانوذرات NMm@MINO در برابر پورفیرومونas ژنژیوالیس و استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus aureus) فعالیت باکتری کشی قابل توجهی دارند.

بااین حال، ویژگی متمایز این سامانه تنها به نابودی باکتری ها محدود نمی شود. یکی از اهداف اصلی پژوهش، کنترل پاسخ التهابی بیش ازحد و کمک به بازگشت تعادل عملکرد سلول های ایمنی بوده است.

ماکروفاژها می توانند در پاسخ به شرایط محیطی، به حالت های عملکردی متفاوتی تغییر وضعیت دهند. به طور ساده، برخی از این حالت ها بیشتر در ایجاد و تداوم التهاب نقش دارند و برخی دیگر با فروکش کردن التهاب و ترمیم بافت مرتبط هستند. در این پژوهش، نانوذرات توسعه یافته توانستند بیان ژن های مرتبط با حالت التهابی ماکروفاژها، از جمله Il۱b، Tnf، Nos۲ و Cd۸۶ را کاهش دهند و در مقابل، نشانگرهای مرتبط با حالت ترمیمی و ضدالتهابی مانند Arg۱، Mrc۱ و Tgfβ۱ را افزایش دهند.

بررسی های تکمیلی نیز کاهش نشانگر آنزیم نیتریک اکسید سنتاز القاپذیر (iNOS) و افزایش نشانگر CD۲۰۶ را تأیید کرد. این تغییرات بیانگر آن است که سامانه نانویی می تواند به تغییر وضعیت عملکردی ماکروفاژها و کاهش پاسخ های التهابی کمک کند.

حفاظت از استخوان و تقویت بازسازی بافت های نرم

تخریب استخوان آلوئولار، یعنی استخوانی که دندان ها را در جای خود نگه می دارد، یکی از پیامدهای مهم پریودنتیت پیشرفته است. در این بیماری، فعالیت بیش ازحد سلول های استخوان خوار یا استئوکلاست ها می تواند تعادل طبیعی میان تخریب و تشکیل استخوان را برهم بزند.

پژوهشگران در بررسی های خود دریافتند که نانوذرات NMm@MINO می توانند نشانگرهای مرتبط با استخوان سازی، از جمله Spp۱، Alpl و Runx۲ را افزایش دهند. همچنین، این سامانه تشکیل و فعالیت استئوکلاست ها را که تحت تأثیر مولکول محرک RANKL قرار می گیرند، مهار کرد.

کاهش رنگ پذیری مربوط به آنزیم فسفاتاز اسیدی مقاوم به تارتارات (TRAP) و کاهش بیان ژن های مرتبط با فعالیت استئوکلاست ها، از جمله Fos، Ctsk، Tnfsf۱۱، Acp۵ و Mmp۹، شواهد دیگری از اثر این سامانه بر کاهش فرآیند تخریب استخوان بود.

علاوه بر بافت استخوانی، تأثیر نانوذرات بر سلول های فیبروبلاست نیز بررسی شد. این سلول ها در تولید و سازمان دهی اجزای ماتریکس خارج سلولی و ترمیم بافت لثه نقش مهمی دارند. نتایج نشان داد نانوذرات توسعه یافته مهاجرت فیبروبلاست ها را

تقویت می کنند و موجب افزایش بیان کلاژن نوع یک می شوند. کلاژن نوع یک از پروتئین های اصلی ساختاری در بسیاری از بافت های همبند است و در حفظ استحکام و بازسازی بافت لثه نقش دارد.

نتایج امیدوارکننده در آزمایش های حیوانی

پس از ارزیابی های آزمایشگاهی، پژوهشگران عملکرد درمانی نانوذرات را در یک مدل حیوانی مبتلا به پریودنتیت ناشی از بستن نخ به دور دندان های موش صحرایی بررسی کردند. این مدل امکان ایجاد و مطالعه آسیب های التهابی و استخوانی مرتبط با بیماری لثه را فراهم می کند.

اثربخشی سامانه در مراحل اولیه، میانی و پیشرفته بیماری ارزیابی شد. نتایج نشان داد استفاده موضعی از نانوذرات NMm@MINO موجب کاهش شاخص های التهابی، از جمله اینترلوکین ۶ (IL-۶) و پروتئین واکنشی سی (CRP) شد. همچنین، بهبود بازآرایی کلاژن، کاهش تخریب استخوان آلوئولار و تعدیل فعالیت سلول های استخوان خوار مشاهده شد.

پژوهشگران همچنین تغییرات مطلوبی را در محور مولکولی RANKL/OPG گزارش کردند. این محور نقش مهمی در تنظیم تعادل میان تشکیل و تخریب استخوان دارد و تغییر آن می تواند بر شدت تحلیل استخوان در بیماری های التهابی لثه تأثیر بگذارد.

مقایسه نتایج نشان داد که ترکیب کامل نانوذرات، در مجموع عملکرد درمانی بهتری نسبت به مینوسایکلین آزاد یا وزیکول های حاوی غشای ترکیبی به تنهایی داشته است. این موضوع اهمیت ترکیب هم زمان دارورسانی، تنظیم ایمنی و تحریک فرآیندهای ترمیمی را در طراحی سامانه های درمانی جدید نشان می دهد.

چشم انداز استفاده از نانوذرات در درمان موضعی بیماری های التهابی

یکی از مزیت های بالقوه این فناوری، امکان استفاده موضعی از آن در محل درگیری است. در روش های درمانی موضعی، دارو مستقیماً به ناحیه آسیب دیده منتقل می شود و می توان با افزایش ماندگاری آن در محل هدف، احتمال نیاز به مصرف آنتی بیوتیک به صورت سیستمیک را کاهش داد. البته میزان تحقق این مزیت در کاربردهای انسانی باید در مطالعات آینده مشخص شود.

به اعتقاد پژوهشگران، این سامانه می تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار جرم گیری و تسطیح سطح ریشه دندان یا سایر روش های دارورسانی موضعی مورد بررسی قرار گیرد. اهمیت این رویکرد در آن است که به جای تمرکز صرف بر حذف باکتری ها، سه عامل به هم پیوسته در پیشرفت پریودنتیت، یعنی عفونت، التهاب و تخریب بافتی، به طور هم زمان هدف قرار می گیرند.

با وجود نتایج امیدوارکننده، این فناوری هنوز در مرحله پیش بالینی قرار دارد و پیش از استفاده در بیماران، باید جنبه های مختلف آن بررسی شود. میزان ماندگاری نانوذرات در پاکت های پریودنتال، نحوه توزیع آن ها در بافت های بدن، تأثیر احتمالی بر تعادل میکروبی دهان، خطر ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی و پایداری محصول در زمان نگهداری از جمله موضوعاتی هستند که نیازمند بررسی های بیشترند.

همچنین، تولید انبوه و یکنواخت نانوذرات پوشش داده شده با غشای سلول های ایمنی، چالشی مهم در مسیر تجاری سازی این فناوری به شمار می رود. انجام مطالعات مقایسه ای با محصولات دارورسانی موضعی موجود و بررسی دقیق تر نحوه هدف گیری و تجمع نانوذرات در بافت های آسیب دیده نیز برای ارزیابی ظرفیت کاربردی آن ها ضروری است.

در مجموع، این پژوهش نشان می دهد که ترکیب فناوری نانو، مهندسی زیستی و الهام از سازوکارهای طبیعی سلول های بدن می تواند مسیر تازه ای برای طراحی درمان های چندمنظوره فراهم کند. رویکردی که در آن یک نانوذره، به جای ایفای تنها یک نقش دارورسانی، هم زمان در مهار عوامل بیماری زا، تنظیم فعالیت سلول های ایمنی و بازسازی بافت های آسیب دیده مشارکت می کند؛ ظرفیتی که در صورت تأیید در مطالعات بالینی، می تواند فراتر از بیماری های لثه، در توسعه روش های درمانی برای سایر بیماری های التهابی نیز مورد استفاده قرار گیرد

فعالیت این آنزیم در بافت های ملتهب و آسیب دیده افزایش می یابد؛ بنابراین، این ویژگی می تواند به آزادسازی هدفمندتر دارو در محل درگیری کمک کند.

مینوسایکلین یک آنتی بیوتیک از خانواده تتراسایکلین هاست که در این سامانه برای مقابله با باکتری های بیماری زا مورد استفاده قرار گرفته است. ترکیب این دارو با پوشش زیست الهام، امکان جمع آوری سه عملکرد اصلی در یک سامانه را فراهم کرده است: انتقال موضعی آنتی بیوتیک، تنظیم پاسخ ایمنی و کمک به بازسازی بافت.

مقابله با باکتری ها و بازتنظیم پاسخ ایمنی

پژوهشگران ابتدا ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات، پایداری ساختاری و سازگاری زیستی آن ها را بررسی کردند. سپس عملکرد ضدباکتریایی سامانه را در محیط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد نانوذرات NMm@MINO در برابر پورفیرومونـاس ژنژیوالیس و استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus aureus) فعالیت باکتری کشی قابل توجهی دارند.

بااین حال، ویژگی متمایز این سامانه تنها به نابودی باکتری ها محدود نمی شود. یکی از اهداف اصلی پژوهش، کنترل پاسخ التهابی بیش ازحد و کمک به بازگشت تعادل عملکرد سلول های ایمنی بوده است.

ماکروفاژها می توانند در پاسخ به شرایط محیطی، به حالت های عملکردی متفاوتی تغییر وضعیت دهند. به طور ساده، برخی از این حالت ها بیشتر در ایجاد و تداوم التهاب نقش دارند و برخی دیگر با فروکش کردن التهاب و ترمیم بافت مرتبط هستند. در این پژوهش، نانوذرات توسعه یافته توانستند بیان ژن های مرتبط با حالت التهابی ماکروفاژها، از جمله Il۱b ،Tnf ،Nos۲ و Cd۸۶ را کاهش دهند و در مقابل، نشانگرهای مرتبط با حالت ترمیمی و ضدالتهابی مانند Arg۱ ،Mrc۱ و Tgfβ۱ را افزایش دهند.

بررسی های تکمیلی نیز کاهش نشانگر آنزیم نیتریک اکسید سنتاز القاپذیر (iNOS) و افزایش نشانگر CD۲۰۶ را تأیید کرد. این تغییرات بیانگر آن است که سامانه نانویی می تواند به تغییر وضعیت عملکردی ماکروفاژها و کاهش پاسخ های التهابی کمک کند.

حفاظت از استخوان و تقویت بازسازی بافت های نرم

تخریب استخوان آلوئولار، یعنی استخوانی که دندان ها را در جای خود نگه می دارد، یکی از پیامدهای مهم پریودنتیت پیشرفته است. در این بیماری، فعالیت بیش ازحد سلول های استخوان خوار یا استئوکلاست ها می تواند تعادل طبیعی میان تخریب و تشکیل استخوان را برهم بزند.

پژوهشگران در بررسی های خود دریافتند که نانوذرات NMm@MINO می توانند نشانگرهای مرتبط با استخوان سازی، از جمله Spp۱ ،Alpl و Runx۲ را افزایش دهند. همچنین، این سامانه تشکیل و فعالیت استئوکلاست ها را که تحت تأثیر مولکول محرک RANKL قرار می گیرند، مهار کرد.

کاهش رنگ پذیری مربوط به آنزیم فسفاتاز اسیدی مقاوم به تارتارات (TRAP) و کاهش بیان ژن های مرتبط با فعالیت استئوکلاست ها، از جمله Fos ،Ctsk ،Tnfsf۱۱ ،Acp۵ و Mmp۹، شواهد دیگری از اثر این سامانه بر کاهش فرآیند تخریب استخوان بود.

علاوه بر بافت استخوانی، تأثیر نانوذرات بر سلول های فیبروبلاست نیز بررسی شد. این سلول ها در تولید و سازمان دهی اجزای ماتریکس خارج سلولی و ترمیم بافت لثه نقش مهمی دارند. نتایج نشان داد نانوذرات توسعه یافته مهاجرت فیبروبلاست ها را تقویت می کنند و موجب افزایش بیان کلاژن نوع یک می شوند. کلاژن نوع یک از پروتئین های اصلی ساختاری در بسیاری از بافت های همبند است و در حفظ استحکام و بازسازی بافت لثه نقش دارد.

نتایج امیدوارکننده در آزمایش های حیوانی

پس از ارزیابی های آزمایشگاهی، پژوهشگران عملکرد درمانی نانوذرات را در یک مدل حیوانی مبتلا به پریودنتیت ناشی از بستن نخ به دور دندان های موش صحرایی بررسی کردند. این مدل امکان ایجاد و مطالعه آسیب های التهابی و استخوانی مرتبط با بیماری لثه را فراهم می کند.

اثربخشی سامانه در مراحل اولیه، میانی و پیشرفته بیماری ارزیابی شد. نتایج نشان داد استفاده موضعی از نانوذرات NMm@MINO موجب کاهش شاخص های التهابی، از جمله اینترلوکین ۶ (IL-۶) و پروتئین واکنشی سی (CRP) شد. همچنین، بهبود بازآرایی کلاژن، کاهش تخریب استخوان آلوئولار و تعدیل فعالیت سلول های استخوان خوار مشاهده شد.

پژوهشگران همچنین تغییرات مطلوبی را در محور مولکولی RANKL/OPG گزارش کردند. این محور نقش مهمی در تنظیم تعادل

میان تشکیل و تخریب استخوان دارد و تغییر آن می تواند بر شدت تحلیل استخوان در بیماری های التهابی لثه تأثیر بگذارد.

مقایسه نتایج نشان داد که ترکیب کامل نانوذرات، در مجموع عملکرد درمانی بهتری نسبت به مینوسایکلین آزاد یا وزیکول های حاوی غشای ترکیبی به تنهایی داشته است. این موضوع اهمیت ترکیب هم زمان دارورسانی، تنظیم ایمنی و تحریک فرآیندهای ترمیمی را در طراحی سامانه های درمانی جدید نشان می دهد.

چشم انداز استفاده از نانوذرات در درمان موضعی بیماری های التهابی

یکی از مزیت های بالقوه این فناوری، امکان استفاده موضعی از آن در محل درگیری است.

در روش های درمانی موضعی، دارو مستقیماً به ناحیه آسیب دیده منتقل می شود و می توان با افزایش ماندگاری آن در محل هدف، احتمال نیاز به مصرف آنتی بیوتیک به صورت سیستمیک را کاهش داد. البته میزان تحقق این مزیت در کاربردهای انسانی باید در مطالعات آینده مشخص شود.

به اعتقاد پژوهشگران، این سامانه می تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار جرم گیری و تسطیح سطح ریشه دندان یا سایر روش های دارورسانی موضعی مورد بررسی قرار گیرد. اهمیت این رویکرد در آن است که به جای تمرکز صرف بر حذف باکتری ها، سه عامل به هم پیوسته در پیشرفت پریودنتیت، یعنی عفونت، التهاب و تخریب بافتی، به طور هم زمان هدف قرار می گیرند.

با وجود نتایج امیدوارکننده، این فناوری هنوز در مرحله پیش بالینی قرار دارد و پیش از استفاده در بیماران، باید جنبه های مختلف آن بررسی شود. میزان ماندگاری نانوذرات در پاکت های پریودنتال، نحوه توزیع آن ها در بافت های بدن، تأثیر احتمالی بر تعادل میکروبی دهان، خطر ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی و پایداری محصول در زمان نگهداری از جمله موضوعاتی هستند که نیازمند بررسی های بیشترند.

همچنین، تولید انبوه و یکنواخت نانوذرات پوشش داده شده با غشای سلول های ایمنی، چالشی مهم در مسیر تجاری سازی این فناوری به شمار می رود. انجام مطالعات مقایسه ای با محصولات دارورسانی موضعی موجود و بررسی دقیق تر نحوه هدف گیری و تجمع نانوذرات در بافت های آسیب دیده نیز برای ارزیابی ظرفیت کاربردی آن ها ضروری است.

در مجموع، این پژوهش نشان می دهد که ترکیب فناوری نانو، مهندسی زیستی و الهام از سازوکارهای طبیعی سلول های بدن می تواند مسیر تازه ای برای طراحی درمان های چندمنظوره فراهم کند. رویکردی که در آن یک نانوذره، به جای ایفای تنها یک نقش دارورسانی، هم زمان در مهار عوامل بیماری زا، تنظیم فعالیت سلول های ایمنی و بازسازی بافت های آسیب دیده مشارکت می کند؛ ظرفیتی که در صورت تأیید در مطالعات بالینی، می تواند فراتر از بیماری های لثه، در توسعه روش های درمانی برای سایر بیماری های التهابی نیز مورد استفاده قرار گیرد.