

Applications of Carbon Nanotubes and Their Polymer Composites in Regenerative Medicine

Milad Kazemnejadi, Alireza Sardarian, Mohsen Esmaeilpour*
Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 3 October 2016, Accepted: 27 December 2016

Abstract

Current research suggests that carbon nanotubes (CNTs) as biomaterials have immense potential for applications in regenerative medicine. The focus of regenerative medicine is on developing methods that can be applied to create functional tissues, to repair or replace tissues/organs lost due to trauma or diseases. In this respect, the structural and mechanical properties of CNTs make them applicable for use as composites for tissue engineering. CNTs can act as delivery vehicles for drugs and gene therapy and thus are suitable for therapeutics in regenerative medicine. The external carbon sheath of the CNTs can be functionalized for use in targeting, drug delivery, and as imaging agents. Further intrinsic physical properties of carbon nanotubes can be harnessed for therapeutics and imaging applications. The use of carbon nanotubes has been proved as contrasting agent in imaging. This work focuses on the latest developments in applications of carbon nanotubes for regenerative medicine. Carbon nanotubes have been under investigation in the past decade for an array of applications due to their unique and versatile properties. In the field of regenerative medicine, they have shown great promise to improve the properties of tissue engineering scaffolds and perform drug delivery and imaging of engineering tissues. The work is a review of the latest advances.

Key Words

regenerative medicine,
carbon nanotube,
imaging,
drug delivery,
tissue engineering

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: m1250m551085@yahoo.com

کاربردهای نانولوله‌های کربنی و کامپوزیت های پلیمری آن‌ها در پزشکی ترمیمی

میلاذ کاظم‌نژادی، علیرضا سرداریان، محسن اسماعیل پور*
شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، گروه شیمی

دریافت: ۱۳۹۵/۷/۱۲، پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۷

پژوهش‌های کنونی نشان می‌دهد، نانولوله‌های کربنی (CNTs) به‌عنوان زیست‌مواد، پتانسیل بسیار زیادی برای کاربردهای پزشکی ترمیمی دارند. تمرکز پزشکی ترمیمی بر روش‌های توسعه‌یافته‌ای است که برای ایجاد بافت‌های کارکردی، ترمیم یا جایگزینی بافت‌ها و اندام‌های از دست رفته به علت زخم یا بیماری، اعمال می‌شوند. در این راستا، خواص ساختاری و مکانیکی CNTها آن‌ها را برای استفاده به‌عنوان کامپوزیت در مهندسی بافت کاربردی ساخته است. CNTها می‌توانند به‌عنوان حامل در دارورسانی و ژن‌درمانی به‌کار روند، بنابراین برای کارهای درمانی در پزشکی ترمیمی مناسب‌اند. سطح بیرونی نانولوله‌های کربنی را می‌توان برای دارورسانی هدفمند و عوامل تصویربرداری عامل‌دار کرد. سایر خواص فیزیکی ذاتی این نانولوله‌ها را می‌توان برای کاربردهای درمانی و تصویربرداری نیز استفاده کرد. کاربرد نانولوله‌های کربنی به‌عنوان عوامل تمایز جلوه در تصویربرداری به اثبات رسیده است. در دهه گذشته، نانولوله‌های کربنی با توجه به خواص منحصر به فرد و متنوع آن‌ها برای مجموعه‌ای از کاربردها بررسی و مطالعه شده‌اند. این نانولوله‌ها در زمینه پزشکی ترمیمی نویدبخش بهبود خواص داربست‌های مهندسی بافت، دارورسانی و تصویربرداری از بافت‌های مهندسی هستند. در این مقاله، آخرین پیشرفت‌ها و تحولات کاربردهای نانولوله‌های کربنی در پزشکی ترمیمی مرور شده است.

بسپارش
فصلنامه علمی- ترویجی
سال هفتم، شماره ۲،
صفحه ۷۳-۶۴، ۱۳۹۶
ISSN: 2252-0449

چکیده



میلاذ کاظم‌نژادی



علیرضا سرداریان



محسن اسماعیل پور

واژگان کلیدی

پزشکی ترمیمی،
نانولوله کربنی،
تصویربرداری،
دارورسانی،
مهندسی بافت

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

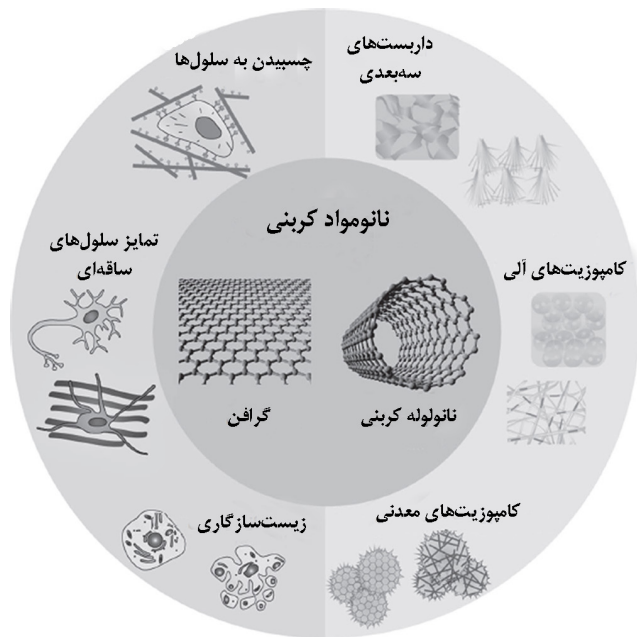
m1250m551085@yahoo.com

مقدمه

وارد کردن نانومواد بر پایه کربن به درون سامانه‌های زنده، راه را برای استفاده از آن‌ها در زمینه پزشکی باز کرده است. امروزه، انواع مختلفی از نانومواد بر پایه دگرشکل‌های کربن مثل نانولوله، گرافن، فولرن و نانوماس مورد توجه کاربردهای مختلف پزشکی، از کاشتنی‌های اورتوپدی (نانوماس‌ها) گرفته تا تقویت کامپوزیت‌های کربنی (نانولوله‌ها) و درمان سرطان قرار گرفته است. با توجه به ابعاد نانومقیاس نانولوله‌ها، علاقه زیادی به استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت و بهبود خواص در این زمینه ایجاد شده است (شکل ۱) [۱].

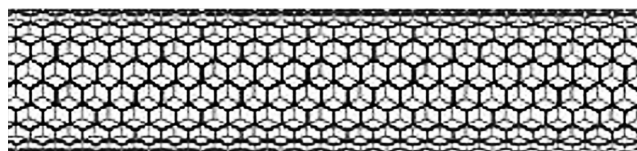
ورقه‌های گرافن و نانولوله‌های کربنی بر چسبندگی و ایجاد تمایز بین سلول‌هایی چون پی‌یخته‌ها (neurons)، استخوان‌سازها (osteoblasts) و سلول‌های رشته‌ای اثر می‌گذارند. مقدار زیست‌سازگاری نانومواد کربنی به اندازه و شیمی سطح آن‌ها وابسته است. شکل ۲ نمایی از کاربرد این نانومواد را در توسعه داربست‌های سه‌بعدی و کامپوزیت‌های آلی-معدنی نشان می‌دهد [۲].

نانولوله‌های کربنی به علت خواص منحصر به فرد الکترونی، مکانیکی، نوری و شیمیایی به‌طور گسترده به‌عنوان نانومواد چندمنظوره، به‌ویژه در حوزه پزشکی پژوهش و بررسی شده‌اند. نانولوله‌های کربنی به شکل تک‌دیواره (شکل ۳ الف) یا چنددیواره (شکل ۳ ب) هستند. آرایش منظم اتم‌های کربن که با پیوندهای SP^2 به هم متصل شده‌اند، ویژگی‌های مکانیکی بسیار سخت و همچنین ویژگی‌های الکتریکی و رسانش گرمایی خوبی را به آن‌ها می‌دهد. قطر SWCNTها بین ۰/۸ nm تا ۲ nm و MWCNTها بین ۲ nm تا ۱۰۰ nm است. طول نانولوله‌ها از چندصد نانومتر تا چندصد

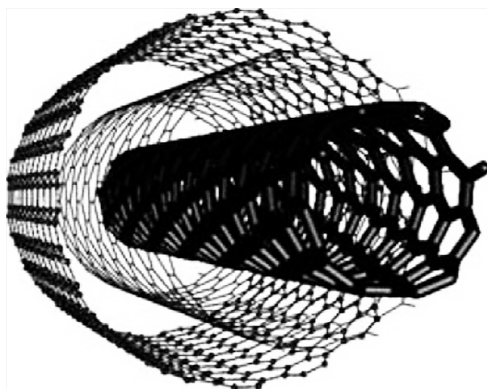


شکل ۲- کاربردهای نانومواد کربنی در ساخت داربست‌های سه‌بعدی و همچنین کامپوزیت‌های آن‌ها با پلیمرها یا مواد معدنی و قابلیت کاربرد آن‌ها در مهندسی بافت [۲].

میکرومتر متغیر است (شکل ۳). جدول ۱ مقایسه بسیار مفیدی میان این دو نوع نانولوله کربنی را نشان می‌دهد [۳]. تمرکز پزشکی ترمیمی (RM) بر روش‌های توسعه‌یافته‌ای است که برای ایجاد بافت‌های کارکردی، ترمیم یا جایگزینی بافت‌ها و اندام‌های از دست رفته به‌علت زخم یا بیماری، اعمال می‌شوند [۴].

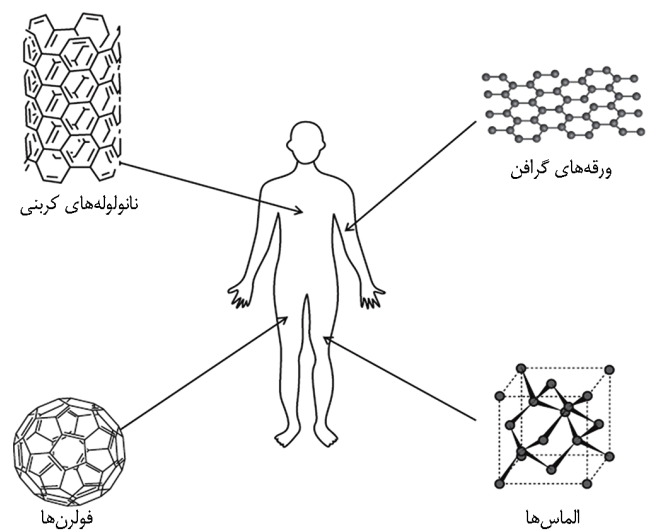


(الف)



(ب)

شکل ۳- نمایی از: (الف) SWCNT با ساختار صندلی و (ب) MWCNT با چند لوله گرافیتی هم‌مرکز [۲].



شکل ۱- وارد کردن نانومواد به بدن موجود زنده [۱].

جدول ۱- مقایسه نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره (SWCNTs) و چنددیواره (MWCNTs) [۳].

| ردیف | SWCNT | MWCNT |
|------|-----------------------------------|--|
| ۱ | یک تک‌لایه از گرافن | چندلایه از گرافن |
| ۲ | برای تهیه به کاتالیزور نیاز است. | می‌تواند بدون کاتالیزور تهیه شود. |
| ۳ | تهیه به شکل توده دشوار است. | تهیه به شکل توده آسان است. |
| ۴ | حین عامل‌دار کردن بسیار فرار است. | کمتر فرار بوده، اما بازدهی عامل‌دار کردن کمتر است. |
| ۵ | خلوص کم | خلوص زیاد |
| ۶ | در بدن کمتر متراکم می‌شوند. | در بدن بیشتر متراکم می‌شوند. |
| ۷ | شناسایی و ارزیابی آسان | شناسایی و ارزیابی مشکل |
| ۸ | به راحتی پیچ و تاب می‌خورد. | پیچ و تاب خوردن آن دشوار است. |

در پزشکی ترمیمی، ساختار و خواص مکانیکی نانولوله‌ها، آن‌ها را برای استفاده به‌عنوان کامپوزیت در مهندسی بافت مناسب می‌سازد. CNTها می‌توانند به‌عنوان حامل در داروها [۵] و ژن‌درمانی [۶] به کار روند، بنابراین برای کاربردهای درمانی در پزشکی ترمیمی مناسب‌اند. افزون بر این، آن‌ها نشان داده‌اند که می‌توانند به‌عنوان عوامل تمایز جلوه در تصویربرداری مولکولی غیرمخرب درون بدن به کار روند. شکل ۴ کاربردهای تشخیصی و درمانی نانولوله‌ها را به‌طور کلی نشان می‌دهد [۳].

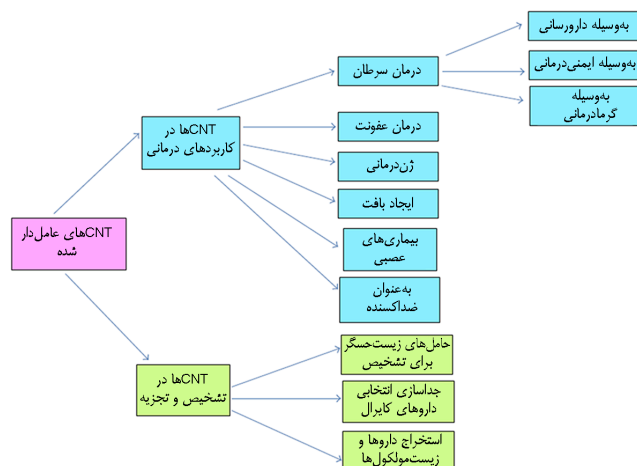
در پزشکی ترمیمی، ساختار و خواص مکانیکی نانولوله‌ها، آن‌ها را برای استفاده به‌عنوان کامپوزیت در مهندسی بافت مناسب می‌سازد. CNTها می‌توانند به‌عنوان حامل در داروها [۵] و ژن‌درمانی [۶] به کار روند، بنابراین برای کاربردهای درمانی در پزشکی ترمیمی مناسب‌اند. افزون بر این، آن‌ها نشان داده‌اند که می‌توانند به‌عنوان عوامل تمایز جلوه در تصویربرداری مولکولی غیرمخرب درون بدن به کار روند. شکل ۴ کاربردهای تشخیصی و درمانی نانولوله‌ها را به‌طور کلی نشان می‌دهد [۳].

نانولوله‌های کربنی خواص مکانیکی بسیار عالی دارند. هر دو نوع آن‌ها به علت داشتن شبکه شش‌ضلعی انعطاف‌پذیری از اتم‌های کربن، دارای مدول یانگ زیاد (تقریباً 1 TPa) هستند [۸]. بنابراین، نانولوله‌های کربنی به‌عنوان تقویت‌کننده می‌توانند به ماتریس‌های پلیمری طبیعی یا سنتزی افزوده شوند. پلی (پروپیلن فومارات) (PPF) که پلی‌استر زیست‌تخریب‌پذیر خطی است، زیست‌پلیمر مطمئنی برای کاربردهای ترمیم بافت است. CNTهای متصل شده به این پلیمر بهبود بسیار زیادی را در خواص مکانیکی PPF نشان می‌دهند [۹]. غلظت‌های بسیار کم SWCNT (کمتر از ۰/۵٪ وزنی) در ماتریس پلیمر PPF، خواص فشاری و خمشی نانوکامپوزیت را به‌طور درخور توجهی (بیش از دو تا سه برابر) نسبت به PPF خالص افزایش می‌دهد [۹]. همچنین، CNTها به داربست‌های پلیمری برای مهندسی بافت نیز متصل شده‌اند. مهندسی بافت می‌تواند به‌عنوان زیرمجموعه‌ای از پزشکی ترمیمی به‌شمار رود. این زمینه در حال ظهور به دنبال ترکیب مواد و اصول مهندسی برای بهبود خواص زیستی بافت است. داربست‌ها زیست‌مواد متخلخلی بوده که نقش مهمی را در الگوی مهندسی بافت ایفا می‌کنند. داربست‌ها با ایجاد حمایت ساختاری موقت، موجب رشد سلول شده و شکل‌گیری بافت‌ها و اندام‌های کاربردی را آسان

در پزشکی ترمیمی، ساختار و خواص مکانیکی نانولوله‌ها، آن‌ها را برای استفاده به‌عنوان کامپوزیت در مهندسی بافت مناسب می‌سازد. CNTها می‌توانند به‌عنوان حامل در داروها [۵] و ژن‌درمانی [۶] به کار روند، بنابراین برای کاربردهای درمانی در پزشکی ترمیمی مناسب‌اند. افزون بر این، آن‌ها نشان داده‌اند که می‌توانند به‌عنوان عوامل تمایز جلوه در تصویربرداری مولکولی غیرمخرب درون بدن به کار روند. شکل ۴ کاربردهای تشخیصی و درمانی نانولوله‌ها را به‌طور کلی نشان می‌دهد [۳].

نانوکامپوزیت‌ها و نانوداربست‌ها

زیست‌مواد با خواص مکانیکی عالی در توسعه کاشتنی‌های استفاده شده در ترمیم بافت بسیار حائز اهمیت‌اند. امروزه این کاشتنی‌ها با مواد سرامیکی یا مواد برپایه فلز طراحی می‌شوند [۷]. به هر حال



شکل ۴- کاربرد نانولوله‌های کربنی در درمان، تشخیص‌های زیست‌پزشکی و تجزیه و تحلیل [۳].

نانوداربست‌ها از اهمیت بیشتری برخوردار است. از نکات مهمی که در توسعه کاشتنی‌ها برای ترمیم بافت باید مورد توجه قرار گیرد، برهم‌کنش بافت با ماده سنتزی استفاده شده در ساخت کاشتنی است که برای جایگزینی مصنوعی بخش آسیب‌دیده بدن بر اثر ضربه یا بیماری به کار می‌رود. [۹].

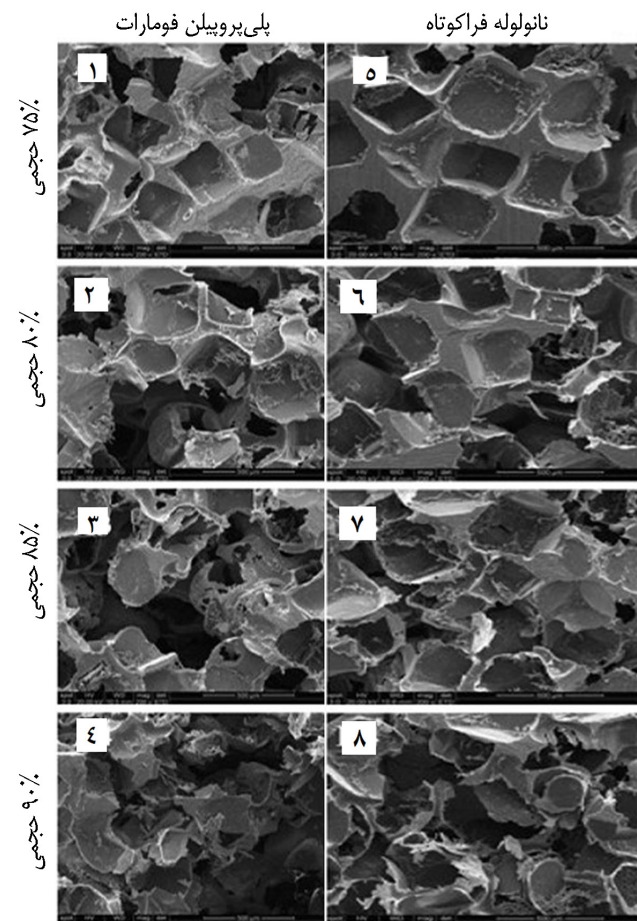
قابلیت نانوکامپوزیت‌های SWCNT و MWCNT در افزایش چسبندگی به سلول و تکثیر سلولی مطالعه شده است. این نانومواد برای ایجاد نانوکامپوزیت‌ها به مواد سنتزی و طبیعی متصل می‌شوند. Abarrategi و همکاران [۱۰] داربست‌های کیتوسانی (CHI) تهیه کردند که SWCNT در آن گنجانده شده بود. آن‌ها قابلیت این نانوکامپوزیت‌ها را در حمایت از رشد سلول در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند. Hirata و همکاران [۱۱] تکثیر سلولی و چسبندگی را روی داربست لانه‌زنبوری اسفنجی کلاژن مطالعه و با لانه‌زنبوری اسفنجی دارای فیلم SWCNT مقایسه کردند. نتایج نشان داد، افزایش MWCNT روی داربست سلولی چسبندگی و تکثیر سلولی را به‌طور درخور توجهی افزایش می‌دهد. Meng و همکاران نانوکامپوزیت‌های MWCNT-پلی‌پورتان را تهیه و سپس سلول‌های تارساز (fibroblast) را روی این داربست‌های نانوتاری کشت کردند. نتایج، برهم‌کنش مناسبی را بین سلول‌ها و سطح پلی‌پورتان نشان داد [۱۲]. Yildirim و همکاران داربست کامپوزیت SWCNT-آلژینات را تهیه کردند. این داربست چسبندگی سلولی بزرگ‌تری را نسبت به داربست آلژیناتی نشان داد. همچنین، SWCNT‌ها چسبندگی به لایه نازک سلول‌های پوشاننده سطح داخلی رگ‌های خونی و تکثیر سلولی را روی داربست آلژینات افزایش دادند [۱۳].

نانولوله‌های کربنی روی تمایز سلولی نیز اثرگذارند. Chao و همکاران سلول‌های بنیادی جنین انسانی را روی بسترهای پلی‌اکریلیک اسید پیوند شده به MWCNT کشت کردند. نتایج نشان داد، قرار دادن MWCNT در بستر، نه تنها تمایز سلولی را به پی‌یاخته‌ها افزایش می‌دهد، بلکه سطح چسبندگی سلول‌های عصبی را نیز افزایش می‌دهد [۱۴].

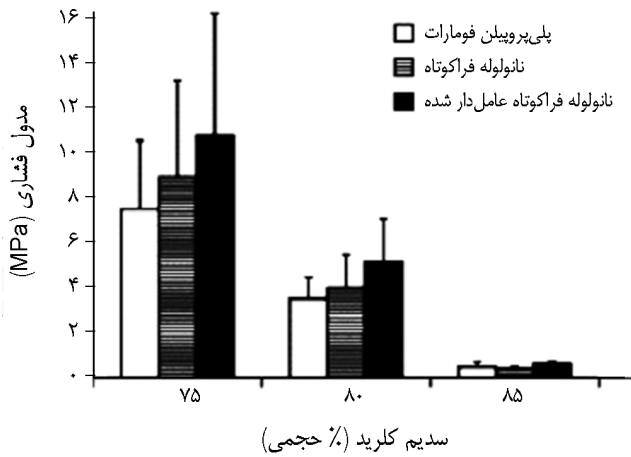
مطالعات آزمایشگاهی با داربست SWCNT-PPF نشان داده است، این داربست می‌تواند اتصال سلولی و تکثیر سلولی را پشتیبانی کند [۱۵]. مطالعات درون‌تنی داربست‌های SWCNT-PPF کاشته شده روی درشت‌نی خرگوش نشان داد، پس از گذشت ۱۲ هفته تغییری در پاسخ بافت با مقادیر افزایش یافته از کلاژن در ماتریس برون‌سلولی این داربست‌ها وجود دارد [۱۶]. همچنین، نتایج نشانگر قابلیت زیست‌فعالی داربست‌های SWCNT-PPF

می‌کنند. به هر حال، داربست‌های متخلخل خواص مکانیکی لازم را برای کاربردهای درون بدن ندارند [۵].

نانوکامپوزیت‌های SWCNT-PPF نیز برای ساخت داربست‌های متخلخل با خواص مکانیکی بهتر در مهندسی بافت استخوان بررسی شده‌اند (شکل ۵ الف) [۹]. پژوهش‌ها روند کلی از ارتقای خواص مکانیکی فشاری را در داربست‌های SWCNT-PPF نسبت به داربست‌های PPF خالص نشان می‌دهند. تخلخل داربست‌ها نقش عمده‌ای در تعیین خواص مکانیکی آن‌ها با توجه به معادله قانون توانی دارد. در ۸۰٪ حجمی تخلخل، نانوداربست‌های SWCNT-PPF، افزایش ۴۰ درصدی را در مدول فشاری در مقایسه با داربست‌های متخلخل PPF نشان می‌دهند. در ۹۰٪ حجمی تخلخل هیچ تفاوتی در مدول فشاری داربست‌های SWCNT-PPF و داربست‌های PPF مشاهده نمی‌شود (شکل ۵). افزایش خواص مکانیکی به علت وجود SWCNT‌ها در نانوکامپوزیت‌ها نسبت به



شکل ۵ - تصویر میکروسکوپ الکترونی پویشی از داربست‌های متخلخل با درصد‌های تخلخل مختلف (NaCl) ساخته شده از: پلی‌پروپیلن فومارات (PPF) (۴-۱) و SWCNT‌هایی که PPF را تقویت کرده‌اند (لوله ابرکوتاه) (۸-۵) [۹].



شکل ۶- مقایسه مدول داربست‌های متخلخل پلی پروپیلن فومارات، نانولوله‌های ابرکوتاه و نانولوله‌های ابرکوتاه عامل دار شده در برابر کسر تخلخل استفاده شده (NaCl) [۹].

SWCNTهای عامل دار شده می‌توانند siRNA را حمل کرده و از رشد سلول‌های تومور (HeLa) جلوگیری کنند. روش دیگر انتقال سلولی، سوزن‌زنی نانولوله است که شامل جهت نفوذ به غشاهای سلولی و هسته و سپس رساندن DNA plasmid به آنجاست. در این مطالعه، انتقال با ایجاد میدان مغناطیسی، با قراردادن آهن ربا در زیر سطوح سلولی و چرخش آن، انجام شد [۲۰]. CNTها به علت وجود ذرات کاتالیزوری فرومغناطیس نیکل در نوک آنها، به آهن ربا پاسخ می‌دهند و انتقال DNA plasmid را در عرض غشای سلولی ممکن می‌سازند. همچنین مطالعه مزبور نشان داد، به علت کوچکی اندازه CNTها، سوزن‌زنی کمترین اثر را روی بقای سلول می‌گذارد که احتمالاً به غلظت نانولوله‌ها سبب سوزن‌زنی بستگی دارد، چرا که افزایش غلظت نانولوله‌ها سبب سوزن‌زنی بیشتر می‌شود.

Sitharaman و همکاران گزارش کردند، تحریکات نورآکوستیک SWCNT، تمایز سلول‌های بنیادی را نسبت به استخوان‌سازها افزایش داده است [۱۷]. تحریک نورآکوستیک به تولید امواج صوتی اشاره دارد که با جذب انرژی الکترومغناطیس، ایجاد می‌شود. منبع الکترومغناطیس با شار کم، انرژی الکترومغناطیسی غیر یوننده را روی سطح جاذب می‌تاباند. این کار به ظهور امواج صوتی گذرا از راه سازوکار گرماکشسانی ایجاد شده به وسیله افزایش اندک دما (در حد چند میلی‌کلوین) منجر می‌شود. SWCNTها، جذب الکترومغناطیسی قوی را در محدوده طول‌موج‌های مرئی، زیرقرمز و دامنه رادیوسامدی نشان می‌دهند که به‌عنوان عوامل تمایز جلوه در تصویربرداری نورآکوستیک استفاده می‌شود.

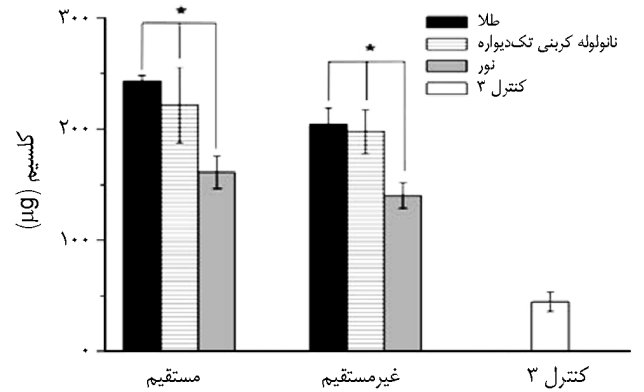
افزایش استخوان‌سازی بود (شکل ۶).

درمان شناسی

تولید یا تحویل کنترل شده درشت‌مولکول‌های القاکننده بافت مثل سیتوکین‌ها و عوامل رشد، راهبردی است که به‌طور گسترده در پزشکی ترمیمی استفاده می‌شود. خواص فیزیکی و شیمیایی CNTها آن‌ها را برای کاربردهای متنوع درمانی و دارورسانی در پزشکی ترمیمی مفید می‌سازد. سطح بیرونی نانولوله را می‌توان به‌طور کووالانسی یا غیرکووالانسی با مولکول‌های زیستی که نوع خاصی از سلول یا بافت را هدف می‌گیرند یا سایر عوامل دارویی عامل دار کرد. در نتیجه، CNTها نوع خاصی از سلول یا بافت را هدف می‌گیرند و همانند حامل‌های زیستی برای انتقال و تحویل عوامل دارو از راه تحریکات زیست‌شیمیایی یا زیست‌فیزیکی عمل می‌کنند. افزون بر این، می‌توان با بهره‌گیری از خواص منحصر به فرد نانولوله‌های کربنی از آن‌ها به‌عنوان عامل درمانی استفاده کرد. به عنوان مثال، خواص جذب نوری قوی در SWCNTها این قابلیت را در آن‌ها ایجاد می‌کند که با استفاده از تابش نور، امواج آکوستیک تولید کنند. این امواج برای ایجاد تمایز بین سلول‌ها به کار می‌رود [۱۷]. از دیگر مزایای استفاده از SWCNTها برای اهداف درمانی و دارورسانی، ابعاد نانومقیاس آن‌هاست که حفظ و نفوذ نانولوله‌ها را در بافت‌های بیمار (به عنوان مثال تومورها) افزایش می‌دهد. افزون بر این، نسبت زیاد طول به قطر آن‌ها امکان اتصال چند گروه عاملی مختلف را برای دارورسانی هدفمند ترکیبات دارویی مختلف، ممکن می‌سازد.

نانولوله‌های کربنی می‌توانند با استفاده از روش‌های مختلف برهم‌کنش‌های کووالانسی عامل دار شوند [۱۸]. همچنین، با ایجاد برهم‌کنش‌های ضعیف وان‌دروالسی بین CNTها و گروه‌های عاملی، می‌توان پلیمرها را (به عنوان مثال DNA) در اطراف CNTها پوشاند.

پس از عامل‌دار شدن، CNTها می‌توانند برای انتقال ترکیبات زیستی به داخل سلول استفاده شوند و عامل انتقال‌دهنده به حساب آیند. SWCNTهای ترکیب شده با پروتئین‌ها یا اولیگونوکلوئوتیدها می‌توانند برای انتقال این ترکیبات زیستی به درون سلول از راه درونبرهای (endocytosis) وابسته به انرژی به کار روند [۱۸]. عوامل انتقال بر پایه CNTها به علت برهم‌کنش آب‌دوست با سطح سلول نسبت به عوامل انتقال‌دهنده موجود برترند. زیرا این ویژگی، اتصال به سطح سلول و در پی آن، ورود به سلول را برای آن‌ها ممکن می‌کند. پژوهش‌های Zhange و همکاران [۱۹] نشان داد،



شکل ۷- مقدار کلسیم اندازه‌گیری شده در سلول‌ها پس از گذشت ۱۶ روز در گروه‌های تحت عمل‌آوری نور آکوستیک و شاهد. نمونه‌ها گروه‌هایی را نشان می‌دهند که در مسیر تابش لیزر در طول تحریک PA وجود داشته (مستقیم) یا در مجاورت مسیر مستقیم تابش لیزر قرار دارند (غیرمستقیم). میانگین $n=4$, $p<0.05$ بین گروه‌های PA و شاهد [۱۷].

پژوهشگران نشان دادند، قرارگرفتن کوتاه‌مدت (۱۰ min) سلول‌های بنیادی در معرض پالسی که از تحریک PA با لیزر ایجاد شده است، تمایزهای سلول‌های بنیادی مزنشیمال (نوعی بافت است که با سلول‌های همراه آزاد که فاقد قطبیت هستند، شناخته می‌شود) را نسبت به استخوان‌سازها افزایش می‌دهد. این تمایزهای استخوانی، در کل با وجود SWCNTها در مسیر تابش افزایش می‌یابد که افزایش رسوب کلسیم (شکل ۷) و سطوح استئوپوننتین را در مقایسه با شاهد نشان می‌دهد [۱۷].

تصویربرداری زیستی

محدودیت‌های ابزاری و روش‌های تشخیصی استاندارد و نظارت بر فرایند ترمیم بافت در حیوانات کوچک به‌خوبی شناخته شده است [۲۱]. با توجه به اینکه بافت‌شناسی نوعی ارزیابی نقطه پایانی است و تغییرات زیادی نیز در آن مشاهده می‌شود، دستیابی به نتایج موقت و زمانی در یک روش آماری خوب بسیار مشکل است. در جست‌وجوی روش جایگزین، پیشرفت‌های زیادی برای تصویربرداری غیرتجمعی درون‌تنی با استفاده از تصویربرداری نورآکوستیک، برش‌نگاری پوزیترون گسیلی (positron emission tomography, PET)، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و برش‌نگاری تابش ایکس یا برش‌نگاری رایانه‌ای پویشی، سیتی اسکن (computerized tomography, CT) انجام شده است. برای هر یک از روش‌های تصویربرداری، توجه بسیار زیادی به عوامل تمایز جلوه آن‌ها شده است. عوامل جدید، مثل عوامل تمایز

جلوه بر پایه CNT می‌توانند تصویربرداری مولکولی را با افزایش انتخاب و حساسیت تشخیص، ارتقا دهند. روش‌های توسعه یافته برای طراحی عوامل تمایز جلوه بر پایه CNT برای تصویربرداری در زیست‌پزشکی شامل کپسولی‌کردن یون‌های فلزی استفاده شده در پزشکی درون نانولوله، عامل‌دار کردن با مجموعه‌ای از عوامل تصویربرداری و در نهایت بهره‌مندی از خواص فیزیکی نانولوله‌هاست.

نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره به علت اینکه نور لومینسان زیرقرمز نزدیک را در محدوده طیفی زیستی بین ۷۰۰ nm تا ۱۱۰۰ nm نشان می‌دهند، می‌توانند در تصویربرداری نوری استفاده شوند [۲۲]. در این محدوده، تداخل‌هایی مثل جذب، پراکندگی، تخریب شیمیایی رنگ یا گونه جاذب و آثار خودفلوئورسان در آب، بافت و سلول‌ها به حداقل ممکن می‌رسند. پیش‌تر Cherukuri و همکاران [۲۳] از میکروسکوپ فلئوئورسان زیرقرمز نزدیک برای تصویربرداری از SWCNTها در سلول‌های بیگانه‌خوار (phagocyte) استفاده کردند. آن‌ها از غلظت‌های مختلف SWCNTها استفاده کردند تا ورود نانولوله را به درون سلول‌های فاکروفاژ صفاق موش ردیابی کنند. تصویربرداری فلئوئورسان NIR نشان داد، هیچ تفاوتی در رشد جمعیت، چسبندگی، شکل‌شناسی و محل تلاقی سلول‌های تحت کنترل و سلول‌های کشت شده با SWCNT مشاهده نشده است. نشر قابل شناسایی فقط در سلول‌های کشت شده با SWCNT مشاهده شد.

Weisman و همکاران با استفاده از تصویربرداری زیرقرمز نزدیک در درون بدن، زیست‌سازگاری SWCNTها را در موجود زنده سالم تشخیص دادند. بنابراین، تصویربرداری فلئوئورسان می‌تواند روش امیدبخشی برای ردیابی SWCNTها در سلول‌ها و موجودات زنده کوچک در طول دوره‌های زمانی طولانی باشد [۲۴].

طیف‌سنجی رامان، روشی است که در آن ارتعاشات و حالت‌های بسامد کم نانولوله‌ها را بر اساس پراکندگی ناکشسان به نام پراکندگی رامان مطالعه می‌کند. در طیف رامان هر دو نوع SWCNT و MWCNT پیکی در 1590 cm^{-1} تا 1600 cm^{-1} ظاهر می‌شود که به علت کشش در طول پیوند C-C در گرافن، به نوار G معروف است. افزون بر این، نوارهای رامان که در آن رزونانس افزایش یافته است در 150 cm^{-1} تا 300 cm^{-1} ظاهر می‌شود که حالت‌های تنفس شعاعی نام دارند و احتمالاً مربوط به قطر نانولوله‌هاست. ویژگی‌های مختلفی از SWCNTها مثل قطر، خواص فلزی یا نیمه‌رسانایی را می‌توان با رامان شناسایی کرد. بنابراین تصویربرداری و میکروسکوپی رامان، تصویربرداری شیمیایی و نوری از SWCNTها را در سلول‌ها و

غلظت واحد عامل تمایز جلوه ($\text{mm}^{-1}\text{s}^{-1}$) است.

کاربرد SWCNTها به‌عنوان حامل‌های گادولینیم (Gd) به اثبات رسیده است [۲۹]. تا به حال Gd به‌شکل کی‌لیت شده به منظور حذف آثار سمی در داخل بدن استفاده می‌شود. SWCNTها، نه تنها یون‌های Gd^{3+} را خنثی می‌کنند، بلکه اثر افزایشی آن‌ها را در تمایز جلوه تقویت می‌کنند. عوامل تمایز جلوه در MRI بر پایه SWCNT قابلیت آسایش پروتون را تا ۴۰ برابر در قدرت‌های میدان استاندارد استفاده شده در MRI برای تصویربرداری‌های بالینی (۶۰-۲۰ MHz) افزایش می‌دهد. با چنین اثر افزایشی در تمایز جلوه، عوامل تمایز جلوه در MRI بر پایه SWCNT می‌توانند در سرتاسر بافت مهندسی پراکنده شوند تا فرایند ترمیم بافت را پیش کنند [۲۶]. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند، عامل دار کردن سطح بیرونی نانولوله‌های کربنی (SWCNTها و MWCNTها) با عوامل تصویربرداری مناسب، تصویربرداری مولکولی با روش‌های هسته‌ای PET و MRI را امکان‌پذیر می‌سازد [۲۶]. بنابراین می‌توان گفت، نانولوله‌های کربنی قابلیت استفاده به‌عنوان عوامل تمایز جلوه چندمنظوره در تصویربرداری مولکولی را به‌طور بالقوه و مطمئن دارند.

نتیجه‌گیری

مطالعات نشان داده‌اند، CNTها می‌توانند خواص مکانیکی کاشتنی‌ها را بهبود بخشند. سطح بیرونی نانولوله‌های کربنی می‌تواند برای دارورسانی هدفمند و عوامل تصویربرداری عامل‌دار شود. از سایر خواص فیزیکی ذاتی نانولوله‌ها می‌توان برای کارهای درمانی و تصویربرداری استفاده کرد. به هر حال، هنوز چالش‌های مهمی برای استفاده نهایی از آن‌ها در کاربردهای بالینی وجود دارد که یکی از آن‌ها به‌دست آوردن نانولوله‌های خالص بدون ذرات کاتالیزور فلزی (آهن، نیکل، کبالت، ایتیم) یا کربن بی‌شکل است. با وجود اینکه پراکنده کردن CNTها در ماتریس پلیمری، نانوکامپوزیت‌های تقویت‌شده با خواص مکانیکی ارتقا یافته در مقایسه با پلیمر تنها ایجاد می‌کند، اما هنوز چالش عمده‌ای وجود دارد. CNTها معمولاً به‌شکل دسته‌رشته‌هایی از CNTهای منفرد بوده و تمایل ذاتی برای انبوهش در اندازه‌های میکرومتر دارند. افزون بر این، در حالی که نانوکامپوزیت‌های بر پایه CNTها خواص امیدوارکننده‌ای برای استفاده در داربست‌های مهندسی بافت نشان می‌دهند، اطلاعات کمی درباره زیست‌سازگاری طولانی‌مدت و توزیع زیستی درون‌تنی

موجودات کوچک امکان‌پذیر می‌سازد. میکروسکوپ رامان برای ردیابی سلول‌های نشان‌دار شده با CNTها به‌کار گرفته شده است [۲۵]. پراکندگی رامان و اندازه‌گیری‌های فلورسانس SWCNTهای کپسولی‌شده با اولیگونوکلوئید DNA (DNA-SWCNTs) در سلول‌های زنده و نشان‌دار شده به ترتیب نشر پیوسته و تغییرات نوری در اثر نفوذ را نشان می‌دهند [۲۵]. این نانولوله‌ها به‌طور متراکم در سلول باقی می‌مانند و پراکندگی را حتی پس از چند چرخه از تقسیم سلولی نشان می‌دهند. بنابراین، نانولوله‌ها این پتانسیل را دارند که بتوانند به‌عنوان نشانگر در تکثیر و تمایز سلول‌ها در محیط کشت، نشان‌دار کردن طولانی‌مدت جمعیت سلول‌ها و در نهایت، پایش پیوسته محیط سلولی به‌کار گرفته شوند. همچنین، نانولوله‌های کربنی برای افزایش تمایز جلوه در تصویربرداری نورآکوستیک (PA) درون‌تنی بررسی و ارزیابی شده‌اند [۲۶]. پرامانیک و همکاران به‌تازگی در مطالعات درون‌تنی خود، افزایش کیفیت تصاویر PA را با SWCNT در غدد لنفاوی و عروق با نسبت تمایز جلوه به نوفه (contrast noise ratio, CNR) تقریباً بیش از ۷۹ و وضوح خوب در حد $500 \mu\text{m}$ نشان دادند. عامل‌دار کردن SWCNTها با گروه‌های هدف، تصویربرداری مولکولی از بافت‌های بیمار (تومور) را نیز ممکن می‌کند. Zerda و همکاران [۲۷] از RDG-SWCNTs برای هدف قراردادن تومور در موش استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند، سیگنال‌های PA مشاهده شده ۸ برابر SWCNTهای بدون عامل هدف هستند. نتایج نشان می‌دهد، تصویربرداری با وضوح فضایی زیاد در عمق بافت، به‌طور غیرمخرب که با SWCNTها ارتقا یافته است، می‌تواند برای تصویربرداری در نانودرمان بدن، به‌کار روند.

همچنین، نشان داده شده است، نانولوله‌های کربنی قابلیت به‌کارگیری برای افزایش اثر تمایز جلوه یون‌های فلزی را مانند گالیم دارند که به‌طور گسترده در توسعه عوامل تمایز جلوه MRI استفاده می‌شود [۲۸]. با اعمال میدان مغناطیسی خارجی و پالس‌های رادیوسامدی، اسپین پروتون به حالت برانگیخته درمی‌آید. زمان لازم برای اینکه حالت برانگیخته اسپین به حالت تعادل بازگردد، زمان آسایش نام دارد. این آسایش سبب تغییر در شار سیم‌پیچ دریافت‌کننده در اسکنر MRI می‌شود که سیگنال رزونانس مغناطیسی را القا می‌کند. بنابراین، زمان آسایش بر کیفیت تصویر، به‌ویژه تمایز جلوه آن اثر می‌گذارد. عوامل تمایز جلوه می‌توانند زمان آسایش را برای بهبود تمایز جلوه مدوله کنند. از معیارهای مهم در بازدهی عامل تمایز جلوه در MRI قابلیت آسایش است. قابلیت آسایش تغییر در سرعت آسایش پروتون‌های آب در

نویدبخش به کارگیری بستر واحدی با قابلیت‌های چندگانه در پزشکی ترمیمی خواهند بود.

نانولوله‌ها پس از رهایش از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر در دسترس است. چنانچه چالش‌های یاد شده برطرف شوند، CNTها

مراجع

1. Stout D., Recent Advancements in Carbon Nanofiber and Carbon Nanotube Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering, *Curr. Pharm. Des.*, **21**, 2037-2044, 2015.
2. Ku S.H., Lee M., and Park C.B., Carbon-Based Nanomaterials for Tissue Engineering, *Adv. Healthcare Mater.*, **2**, 244-260, 2013.
3. Lamberti M., Pedata P., Sannolo N., Porto S., De Rosa A., and Caraglia M., Carbon Nanotubes: Properties, Biomedical Applications, Advantages and Risks in Patients and Occupationally-Exposed Workers, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **28**, 4-13, 2015.
4. Ding X., Liu H., and Fan Y., Graphene-Based Materials in Regenerative Medicine, *Adv. Healthcare Mater.*, **4**, 1451-1468, 2015.
5. Zheng L., Wu S., Tan L., Tan H., and Yu B., Chitosan-Functionalized Single-Walled Carbon Nanotube-Mediated Drug Delivery of SNX-2112 In Cancer Cells, *J. Biomater. Appl.*, **31**, 379-386, 2016.
6. Bates K. and Kostarelos K., Carbon Nanotubes as Vectors for Gene Therapy: Past Achievements, Present Challenges and Future Goals, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, 2023-2033, 2013.
7. Chen Q. and Thouas G.A., Metallic Implant Biomaterials, *Mater. Sci. Eng., R*, **87**, 1-57, 2015.
8. Iijima S., Brabec C., Maiti A., and Bernholc J., Structural Flexibility of Carbon Nanotubes, *J. Chem. Phys.*, **104**, 2089-2092, 1996.
9. Shi X., Sitharaman B., Wilson L.J., and Raphael R., In Vitro Cytotoxicity of Single-walled Carbon Nanotube/Biodegradable Polymer Nanocomposites, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **86**, 813-823, 2008.
10. Abarrategi A., Gutiérrez M.C., Moreno-Vicente C., Hortigüela M.J., Ramos V., López-Lacomba J.L., Ferrer M.L., and del Monte F., Multiwall Carbon Nanotube Scaffolds for Tissue Engineering Purposes, *Biomaterials*, **29**, 94-102, 2008.
11. Hirata E., Uo M., Takita H., Akasaka T., Watari F., and Yokoyama A., Development of A 3D Collagen Scaffold Coated with Multiwalled Carbon Nanotubes, *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, **90**, 629-634, 2009.
12. Meng J., Kong H., Han Z., Wang C., Zhu G., Xie S., and Xu H., Enhancement of Nanofibrous Scaffold of Multiwalled Carbon Nanotubes/Polyurethane Composite to The Fibroblasts Growth and Biosynthesis, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **88**, 105-116, 2009.
13. Yildirim E.D., Yin X., Nair K., and Sun W., Fabrication, Characterization, and Biocompatibility of Single-Walled Carbon Nanotube-Reinforced Alginate Composite Scaffolds Manufactured Using Freeform Fabrication Technique, *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, **87**, 406-414, 2008.
14. Chao T.I., Xiang S., Chen C.S., Chin W.C., Nelson A.J., Wang C., and Lu J., Carbon Nanotubes Promote Neuron Differentiation from Human Embryonic Stem Cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **384**, 426-430, 2009.
15. Shi X., Sitharaman B., Pham Q.P., Spicer P.P., Hudson J.L., Wilson L.J., Tour J.M., Raphael R.M. and Mikos A.G., In Vitro Cytotoxicity of Single-Walled Carbon Nanotube/Biodegradable Polymer Nanocomposites, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **86**, 813-823, 2008. مرجع تکراری است. مشابه مرجع شماره 9 است.
16. Sitharaman B., Shi X., Walboomers X.F., Liao H., Cuijpers V., Wilson L.J., Mikos A.G., and Jansen J.A., In Vivo Biocompatibility of Ultra-Short Single-Walled Carbon Nanotube/Biodegradable Polymer Nanocomposites for Bone Tissue Engineering, *Bone*, **43**, 362-370, 2008.
17. Green D., Longtin J., and Sitharaman B., The Effect of Nanoparticle-Enhanced Photoacoustic Stimulation On Multipotent Marrow Stromal Cells, *ACS Nano*, **3**, 2065-2072, 2009.
18. Sadegh H. and Shahryari-ghoshekandi R., Functionalization of Carbon Nanotubes and Its Application in Nanomedicine: A Review, *Nanomedicine*, **2**, 231-248, 2015.
19. Zhang Z., Yang X., Zhang Y., Zeng B., Wang S., Zhu T., Roden R.B., Chen Y., and Yang R., Delivery of Telomerase Reverse Transcriptase Small Interfering RNA in Complex with Positively Charged Single-Walled Carbon Nanotubes Suppresses

- Tumor Growth, *Clin. Cancer Res.*, **12**, 4933-4939, 2006.
20. Cai D., Mataraza J.M., Qin Z.H., Huang Z., Huang J., Chiles T.C., Carnahan D., Kempa K., and Ren Z., Highly Efficient Molecular Delivery into Mammalian Cells Using Carbon Nanotube Sparring, *Nat. Methods*, **2**, 449-454, 2005.
 21. Greco G.N., *Tissue Engineering Research Trends*, Nova Science, New York, 1th ed., 161-181, 2008.
 22. Gong H., Peng R., and Liu Z., Carbon Nanotubes for Biomedical Imaging: The Recent Advances, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **65**, 1951-1963, 2013.
 23. Cherukuri P., Bachilo S., Litovsky S., and Weisman R., Near-Infrared Fluorescence Microscopy of Single-Walled Carbon Nanotubes in Phagocytic Cells, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15638-15639, 2004.
 24. Leeuw T.K., Reith R.M., Simonette R.A., Harden M.E., Cherukuri P., Tsyboulski D.A., Beckingham K.M., and Weisman R.B., Single-Walled Carbon Nanotubes in The Intact Organism: Near-IR Imaging and Biocompatibility Studies in Drosophila, *Nano Lett.*, **7**, 2650-2654, 2007.
 25. Heller D., Baik S., Eurell T., and Strano M., Single-Walled Carbon Nanotube Spectroscopy in Live Cells: Towards Long-Term Labels and Optical Sensors, *Adv. Mater.*, **17**, 2793-2798, 2005.
 26. Kuźnik N. and Tomczyk M.M., Multiwalled Carbon Nanotube Hybrids as MRI Contrast Agents, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **7**, 1086-1103, 2016.
 27. De La Zerda A., Zavaleta C., Keren S., Vaithilingam S., Bodapati S., Liu Z., Levi J., Smith B.R., Ma T.J., Oralkan O., and Cheng Z., Carbon Nanotubes as Photoacoustic Molecular Imaging Agents in Living Mice, *Nat. Nanotechnol.*, **3**, 557-562, 2008.
 28. Ogawa S., Lee T., Kay A., and Tank D., Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **87**, 9868-9872, 1990.
 29. Servant A., Jacobs I., Bussy C., Fabbro C., Da Ros T., Pach E., Ballesteros B., Prato M., Nicolay K., and Kostarelos K., Gadolinium-Functionalised Multi-Walled Carbon Nanotubes as a T1 Contrast Agent for MRI Cell Labelling and Tracking, *Carbon*, **97**, 126-133, 2016.