

Polymerization
Quarterly, 2025
Volume 15, Number 1
Pages 30-40
ISSN: 2252-0449

A Review on Biomedical Applications of Chitosan

Milad Ghezelsofloo^{1*}, Mehdi Sadat-Shojai², Soheila Ghasemi²,
Zahra Donyanavard², and Parmis Azizi¹

1. Department of Chemistry and Petroleum Sciences, Shahid Beheshti University,

Postal Code 1983969411, Tehran, Iran

2. Department of Chemistry, Shiraz University, P.O. Box 7194684795, Shiraz, Iran

Received: 3 August 2024, Accepted: 26 January 2025

Abstract

Chitosan is a multifunctional biopolymer derived from chitin. It has attracted significant attention in the biomedical field due to its outstanding properties and diverse applications. This review provides a comprehensive analysis of the versatile biomedical applications of chitosan, including drug delivery, tissue engineering, wound healing, and regenerative medicine. The unique characteristics of chitosan, including biocompatibility, biodegradability, antimicrobial activity, and bioadhesive properties, make it an ideal candidate for various biomedical applications. In drug delivery systems, chitosan serves as a promising carrier for controlled and targeted drug release, improving therapeutic efficacy, and reducing adverse effects. Its biocompatible nature and nontoxicity make it suitable for encapsulating a wide range of therapeutics for systemic or localized delivery. In addition, the role of chitosan in tissue engineering and regenerative medicine is very important. Chitosan scaffolds provide a conducive environment for cell growth, differentiation, and tissue regeneration, enabling the development of artificial organs, implants, and engineered tissues. The bioadhesive properties of chitosan facilitate cell adhesion and promote tissue repair and regeneration in wound healing applications. The present review also addresses the growing importance of chitosan in hemostatic technologies, where its ability to induce hemostasis and prevent infection improve wound care management. Furthermore, chitosan-based nanoparticles and scaffolds have revolutionized biomedical research by enabling convenient approaches for drug delivery, gene therapy, and tissue regeneration. Consequently, this review emphasizes the essential role of chitosan in advancing biomedical technologies and revolutionizing therapeutic interventions. The multifunctional properties of chitosan, coupled with ongoing research and innovations in this field, hold promise for the development of novel biomedical solutions with broad implications for healthcare practices and improved patient outcomes.

Key Words

chitosan,
chitosan derivatives,
biopolymer,
biomedical,
biodegradability

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: milad.ghezelsofloo.chem@gmail.com

مروری بر کاربردهای کیتوسان در زیست پزشکی

میلاذ قزلسفلو^{*}، مهدی سادات شجاعی^۱، سهیلا قاسمی^۲، زهرا دنیانورد^۲ و پارمیس عزیزی^۱

۱- تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم شیمی و نفت، کد پستی ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱

۲- شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، بخش شیمی، صندوق پستی ۷۱۹۴۶۸۵۷۹۱

دریافت: ۱۴۰۳/۵/۱۳، پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۷

کیتوسان، نوعی پلیمر زیستی چندمنظوره مشتق از کیتین است. این ماده به دلیل ویژگی‌های برجسته و کاربردهای متنوع آن در حوزه زیست پزشکی مورد توجه چشمگیری قرار گرفته است. این بررسی تجزیه و تحلیل جامعی از کاربردهای زیست پزشکی چندجانبه کیتوسان، شامل دارورسانی، مهندسی بافت، ترمیم زخم و پزشکی ترمیمی ارائه می‌دهد. ویژگی‌های منحصر به فرد کیتوسان از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، فعالیت ضد میکروب و خواص زیست چسبی، آن را به نامزد ایده آلی برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی تبدیل می‌کند. کیتوسان در سامانه‌های دارورسانی به عنوان حامل امیدوارکننده برای انتشار کنترل شده و هدفمند دارو، بهبود اثربخشی درمانی و کاهش آثار نامطلوب عمل می‌کند. ماهیت زیست سازگار و غیرسمی، آن را برای کپسول دار کردن طیف وسیعی از داروهای درمانی برای رهایش سامانمند یا موضعی مناسب می‌کند. افزون بر این، نقش کیتوسان در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی بسیار مهم است. داربست‌های کیتوسان محیط مساعدی را برای رشد سلول، تمایز و بازسازی بافت فراهم کرده و امکان توسعه اندام‌های مصنوعی، کاشتینه‌ها و بافت‌های مهندسی شده فراهم می‌کند. خواص زیست چسبندگی کیتوسان، چسبندگی سلولی را تسهیل و ترمیم و بازسازی بافت را در کاربردهای ترمیم زخم تقویت می‌کند. همچنین، بررسی حاضر به اهمیت فزاینده کیتوسان در فناوری‌های خون ایستی می‌پردازد، جایی که قابلیت آن در القای لخته شدن خون و پیشگیری از عفونت به بهبود مدیریت مراقبت از زخم کمک می‌کند. افزون بر این، نانوذرات و داربست‌های برپایه کیتوسان با امکان پذیر ساختن رویکردهای مناسب برای دارورسانی، ژن درمانی و بازسازی بافت، پژوهش‌های زیست پزشکی را متحول کرده است. در نتیجه، این بررسی بر نقش ضروری کیتوسان در پیشرفت فناوری‌های زیست پزشکی و متحول کردن مداخلات درمانی تأکید می‌کند. خواص چندمنظوره کیتوسان، همراه با پژوهش‌ها و نوآوری‌های پیوسته در این حوزه، نویدبخش توسعه راه‌حل‌های نوین زیست پزشکی با آثار گسترده بر شیوه‌های مراقبت‌های بهداشتی و بهبود نتایج درمان بیماران است.

چکیده



میلاذ قزلسفلو



مهدی سادات شجاعی



سهیلا قاسمی



زهرا دنیانورد



پارمیس عزیزی

واژگان کلیدی

کیتوسان،
مشتقات کیتوسان،
زیست پلیمر،
زیست پزشکی،
زیست تخریب پذیری

مقدمه

کیتوسان، یکی از مهم‌ترین مشتقات کیتین است که از فرایند استیل‌زدایی قلیایی آن تهیه می‌شود. ساختار کیتوسان شامل واحدهای ۲-آمینو-۲-دِاکسی-β-D-گلوکوز و N-استیل-β-D-گلوکوزامین است که از طریق پیوندهای β-(۱→۴) به یکدیگر متصل شده‌اند (شکل ۱) [۱].

طبق گفته سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA)، کیتوسان به‌طور کلی ایمن شناخته می‌شود (generally recognized as safe, GRAS). بنابراین، کاربردهای دارویی و زیست‌پزشکی گسترده‌ای یافته است. این ترکیب به‌عنوان نوعی ترکیب زیست‌فعال شناخته می‌شود که خواص زیستی متعددی از جمله ضدتومور، تقویت‌کننده ایمنی، ضدقارچ، ضد میکروب، ضد اکسند و فعالیت‌های ترمیم‌کننده زخم را نشان داده است [۲]. این ویژگی‌ها به‌علاوه برخی خواص استثنایی مانند غیرسمی بودن، زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری، غیرپادگنی و کم‌هزینه بودن به کاربردهای زیست‌پزشکی گسترده آن منجر می‌شود. در این مقاله، یافته‌های پژوهشی کلیدی درباره‌ی جدیدترین کاربردهای دارویی کیتوسان در حوزه‌های مختلف زیست‌پزشکی ارائه می‌شود. این کاربردها شامل بهبود زخم، مهندسی بافت، دارورسانی-تحویل ژن، اتصال پروتئین، کپسول‌دار کردن سلول، تولید کاشتنه‌ها و عدسی‌های تماسی، تصویربرداری زیستی، افزودنی‌های غذایی، بسته‌بندی مواد غذایی و منسوجات ضدباکتری است (شکل ۲) [۴].

خواص کیتوسان

کیتوسان، هموپلیمر خطی است که از واحدهای N-استیل گلوکوزامین با پیوندهای β-(۱→۴) تشکیل شده است. کیتوسان از استیل‌زدایی کیتین به‌دست می‌آید و نوعی پلیمر نیمه‌استیل‌دار است. کیتین پلی‌ساکاریدی بی‌شاخه برپایه گلوکوز است که به‌طور گسترده در اجزای اصلی سخت‌پوستان و اسکلت بیرونی حشرات و نیز برخی از دیواره‌های سلول باکتری‌ها و قارچ‌ها یافت می‌شود. کیفیت کیتوسان به منبع کیتین و نوع جداسازی و درجه استیل‌زدایی آن بستگی دارد. کیتوسان دارای خواص زیستی برجسته‌ای است که شامل غیرسمی

فصلنامه علمی، سال پانزدهم، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴

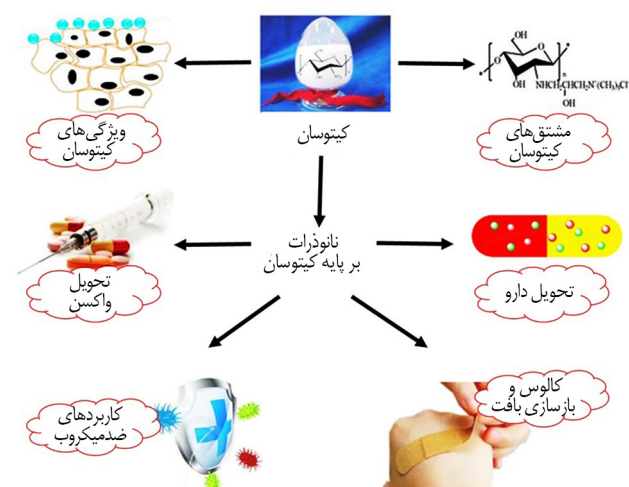
بودن، چسبندگی مخاطی، خون‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و خواص ضدتومور و ضد میکروب می‌شود. این خواص، کیتوسان را به زیست‌ماده‌ای بسیار جذاب برای کاربردهای مختلف در زمینه زیست‌پزشکی تبدیل می‌کند [۵].

غیرسمی بودن

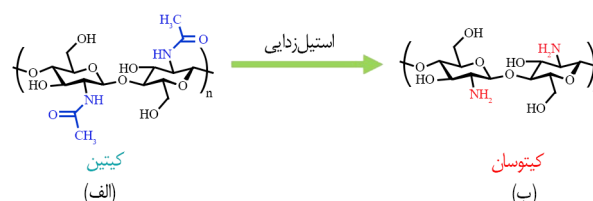
یکی از ویژگی‌های اصلی کیتوسان این است که باعث التهاب شدید یا تحریک سامانه پاسخ ایمنی بدن نمی‌شود. پژوهش‌ها نشان داده است، کیتوسان با وزن‌های مولکولی و درجات استیل‌زدایی مختلف، سمیت کمی مشابه با نانوذرات کیتوسان و کیتوسان مشتق از سوکسینیل نشان می‌دهد.

فعالیت‌های ضد میکروب

محلول‌های کیتوسان معمولاً به‌دلیل داشتن ماهیت کاتاتونی (Catatonic)، خواص باکتری‌کشی و باکتری‌شناختی دارند. بار مثبت روی زنجیر پلیمری به سطوح باکتری می‌چسبد و باعث ایجاد تغییراتی در نفوذپذیری دیواره غشا می‌شود که از رشد میکروب جلوگیری می‌کند. کیتوسان با درجه استیل‌دار کردن کم و pH پایین، فعالیت ضدباکتری بهتری دارد. کاهش وزن مولکولی می‌تواند باعث افزایش فعالیت ضدباکتری در برابر باکتری‌های گرم منفی و کاهش فعالیت در برابر باکتری‌های گرم مثبت شود. افزون‌براین، کیتوسان گستره وسیعی از فعالیت‌های ضد میکروب در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارد که از طریق برهم‌کنش کیتوسان و مشتقات آن با دیواره سلولی باکتری، میزان کشتار زیادی دارد. این برهم‌کنش کیتوسان و سلول باکتری به آب‌دوستی دیواره سلولی بستگی دارد که ممکن است



شکل ۲- نمایی از کاربردهای پزشکی کیتوسان در حوزه‌های مختلف [۳].



شکل ۱- تهیه کیتوسان با روش استیل‌زدایی کیتین [۱].

سمیت کمتر کیتوسان را برای سلول‌های پستانداران توضیح دهد [۶].

چسبندگی مخاطی

قابلیت کیتوسان در چسبیدن به سطوح، از ویژگی‌های اصلی آن است. این ویژگی، نه تنها رویکردهای جدیدی را برای انتقال مولکول‌های مفید از طریق مسیرهای مخاطی ایجاد می‌کند، بلکه به جذب مولکول‌هایی نیز کمک می‌کند که هیچ تمایلی به مخاط ندارند. کیتوسان با نفوذ و افزایش چسبندگی پلیمرها، در باز کردن اتصالات محکم بین سلولی مؤثر است [۷].

خون‌سازی

کیتوسان به‌طور گسترده در مطالعات مربوط به انعقاد استفاده شده است. درواقع، کیتوسان می‌تواند با افزایش برهم‌کنش‌های پلاکت‌ها و گروه‌های آمینی موجود در ساختار آن‌ها، سرعت بهبود زخم را تسریع کند. خواص خون‌ایستی کیتوسان به‌طور گسترده در التیام زخم استفاده شده است. کیتوسان به‌عنوان ماده مناسبی برای پانسمان زخم، دارای ویژگی‌های متعددی است. از جمله این ویژگی‌ها می‌توان به جذب داروهای شیمی‌درمانی، فعال‌سازی درشت‌خوارها و نوتروفیل‌ها، تسریع تشکیل بافت گرانولی و فرایند پوشش‌دار شدن (epithelialization)، کاهش تشکیل و انقباض جوشگاه (scar)، خواص ضد درد، خون‌ایستی و ویژگی‌های ذاتی ضدباکتری اشاره کرد [۸].

فعالیت ضدتومور

بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد، کیتوسان و مشتقات آن با استفاده از مدل‌های برون‌تنی و درون‌تنی فعالیت‌های ضدتومور دارند. اثر ضدتومور مشتقات کیتوسان ناشی از افزایش ترشح اینترلوکین 1-IL (IL-1) و 2 است که به بلوغ و نفوذ لنفوسیت‌های T سیتولیتیک منجر می‌شود [۹].

فعالیت ضداکسندگی

امروزه معلوم شده است، ضداکسندگی‌ها آثار مفیدی بر سلامتی دارند. آن‌ها از تخریب لیپیدهای غشا، پروتئین‌ها و DNA به‌وسیله مولکول‌های رادیکال اکسیژن فعال بدن جلوگیری می‌کنند. مطالعات نشان داده است، کیتوسان و مشتقات آن قابلیت حذف این رادیکال‌ها را در شرایط آزمایشگاهی دارند. مولکول‌های کیتوسان کم‌وزن از مزایای متعددی نسبت به مولکول‌های کیتوسان پروزن در از بین بردن رادیکال‌های آزاد برخوردارند. نتایج مطالعه‌ای نشان داد، سازوکار فعالیت ضداکسندگی کیتوسان ممکن است از طریق تثبیت

رادیکال‌های آزاد به‌وسیله گروه‌های آمینی و کربوکسیل موجود در ساختار کیتوسان انجام شود [۱۰].

زیست‌تخریب‌پذیری

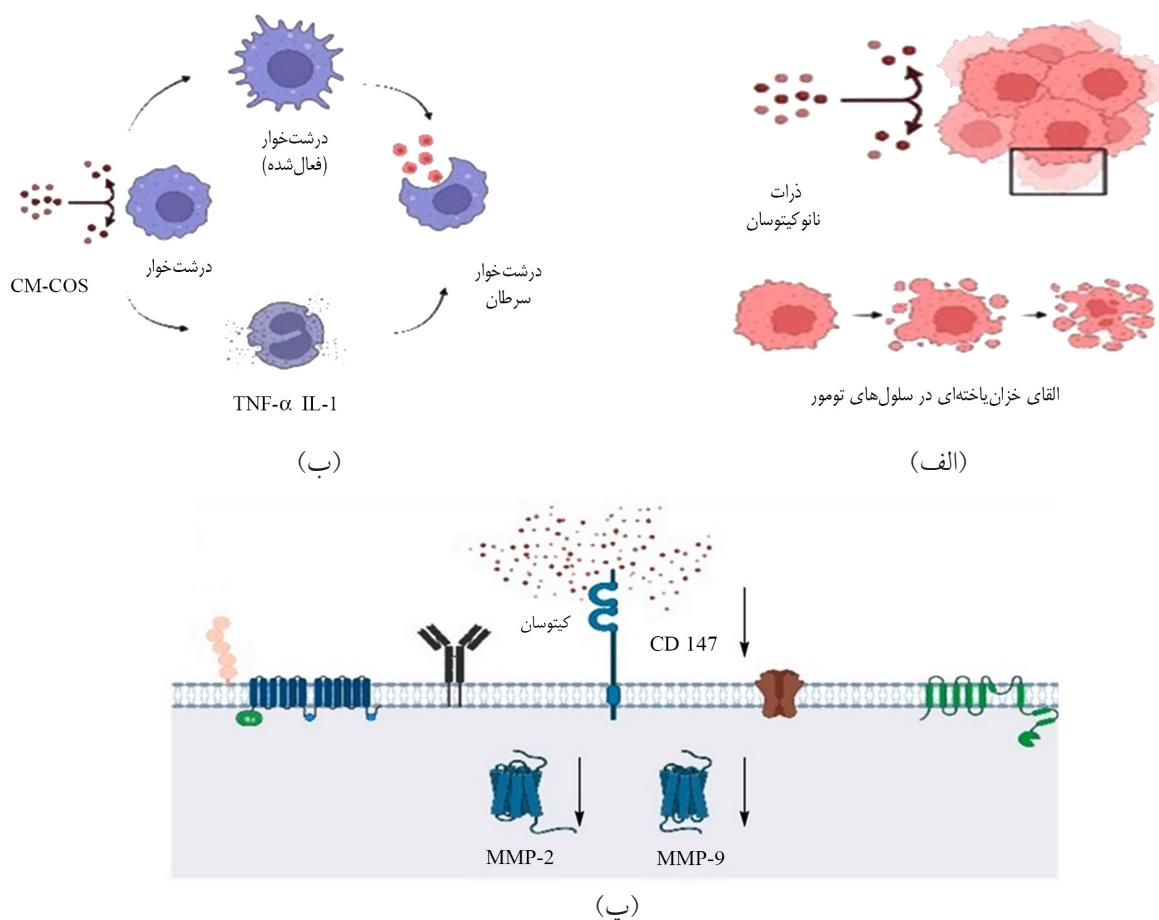
کیتوسان در موجودات زنده می‌تواند با آنزیم‌ها کاتالیز شود تا فرایند پلیمر شدن مولکول‌ها را تسریع کند. محصولات تخریب N-استیل گلوکوز و گلوکوزامین بوده که برای بدن انسان غیرسمی هستند. واسطه‌های تخریب در بدن جمع نمی‌شوند و ایمنی‌زایی ندارند.

کاربردهای زیست‌پزشکی کیتوسان

آثار ضدتومور کیتوسان و مشتقات آن

سرطان یکی از بیماری‌های مهمی است که امروزه سلامت انسان را تهدید می‌کند. این بیماری طبق آمار، عامل حدود یک ششم مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی معمولاً لنفوسیت‌ها و سلول‌های مغز استخوان را از بین می‌برند و عوارض جانبی جدی برای بدن ایجاد می‌کنند. نانوذرات کیتوسان طیف وسیعی از کاربردهای امیدوارکننده در آثار ضدتومور، از جمله سرطان سلول‌های کبدی، سرطان معده، سرطان روده بزرگ و سرطان ریه دارند [۱۱]. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، کیتوسان فعالیت ضدتکثیریه علیه سلول‌های تومور از خود نشان می‌دهد و نشان داده شده که با کاهش سطح Bcl-2 و افزایش کاسپاز-۳، آپوپتوز را در سلول‌های تومور القا می‌کند (شکل ۳الف). کربوکسی متیل کیتوسان (CM-COS) زنده‌مانی درشت‌خوارها را افزایش می‌دهد، به‌شدت به ریزمحیط تومور نفوذ کرده و سیتوکین‌هایی مانند TNF- α و IL-1 تولید می‌کند و بیگانه‌خواری سطح NO را افزایش می‌دهد. باید گفت، CM-COS آثار مهار بر سلول‌های سارکوم درون بدن و رشد سلولی BEL-7402 در شرایط آزمایشگاهی دارد. اما به‌طور درخور توجهی برای سلول‌های طبیعی کبد غیرسمی است (شکل ۳ب). افزون‌براین، کیتوسان اثر مهار بر تهاجم و دگرنشینی (metastasis) سلول‌های تومور دارد [۱۳]. متالوآنزیم‌های ماتریس MMP در تخریب شبکه برون‌سلولی در طول تهاجم و دگرنشینی تومور نقش دارند. MMP-2 می‌تواند آنزیمی را رمزگذاری کند که کلاژن نوع IV را تجزیه می‌کند. بیان بیش از حد MMP-2، یکی از ویژگی‌های برجسته سرطان معده است که ارتباط نزدیکی با دگرنشینی آن دارد.

کیتوسان می‌تواند بیان پروتئین خوشه تمایز 147 (cluster of differentiation 147, CD147) را کاهش داده و در نتیجه سطح آنزیم MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) را



شکل ۳- آثار ضدتومور کیتوسان و مشتقات آن: (الف) کیتوسان خزان‌یافته‌ای (apoptosis) را در سلول‌های تومور القا می‌کند، (ب) کربوکسی‌متیل کیتوسان ترشح سیتوکین‌های $TNF-\alpha$ و $IL-1$ را تقویت می‌کند و بیگانه‌خواری (phagocytosis) درشت‌خوارها را افزایش می‌دهد، (پ) کیتوسان با مهار MMP، دگرنشینی سلول‌های سرطانی را مهار می‌کند [۱۳].

مرطوب و تنفس‌پذیر ایجاد کند. بنابراین، تکثیر سلولی را تقویت کرده و بهبود زخم را تسریع می‌کند. کیتوسان با بار مثبت می‌تواند چسبندگی گلبول‌های قرمز و جذب فیبرینوژن را تقویت کرده و تجمع و فعال شدن پلاکت‌ها را تسریع کند و خواص خون‌ایستی خوبی نشان دهد. درعین حال، کیتوسان به دلیل داشتن مقادیر زیادی گروه‌های آمینه قلیایی، فعالیت ضدباکتری خوبی دارد. به‌طورکلی، در شرایط اسیدی بار کاتیونی کیتوسان باعث تخریب سلول‌های باکتری می‌شود و سطح زخم را از عفونت میکروبی محافظت می‌کند. بنابراین، کیتوسان دارای خواص خوبی برای بهبود زخم است و یک ماده ایده‌آل برای تهیه پانسمان زخم است [۱۴]. افزون‌براین، ساختار ظاهری نانوالیاف کیتوسان شبیه شبکه برون‌سلولی پوست است، بنابراین باعث بهبود فرایند ترمیم زخم می‌شود. هیدروژل نانوکامپوزیتی با استفاده از سدیم آلزینات آلدئیدی (SA)، کیتوسان و روی اکسید (ZnO) به‌منظور افزایش خواص ضدباکتری و انعقادی

نیز کاهش دهد. این اثر باعث مهار دگرنشینی سلول‌های سرطانی معده به‌صورت وابسته به دوز می‌شود (شکل ۳پ). رگ‌زایی در بافت‌های تومور ممکن است با تنظیم مثبت بیان MMP-9 مرتبط باشد که موجب آزادسازی عامل رشد لایه دورن‌رگی عروقی (VEGF) می‌شود. تشکیل رگ‌های خونی جدید در سلول‌های تومور یکی از سازوکارهای دگرنشینی تومور تهاجمی است و VEGF و گیرنده‌های آن سیگنال‌های تنظیمی برای رگ‌زایی هستند. نتایج نشان داد، بیان VEGF در دگرنشینی‌های ریه بیش از تومورهای اولیه است. COS می‌تواند بیان VEGF را با سرکوب MMP-9 مهار کند، بنابراین رگ‌زایی تومور را برای سرکوب تهاجم و دگرنشینی آن مهار می‌کند [۱۳].

التیام زخم

پانسمان ایده‌آل برای ضربه باید محیطی غیرسمی، ضدباکتری،

تهیه شد. این هیدروژل فعالیت ضدباکتری شایان توجهی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*) و اشریشیا کلی (*Escherichia coli*) نشان داد. پژوهشگران هیدروژل‌های کلاژن نوع I دپه‌شده با کیتوسان سولفات‌دارشده را تهیه کردند که موجب افزایش قطبش درشت‌خوارهای از نوع M1 به M2 شد. تحریک ترشح درشت‌خواری IL-4 و TGF- β 1 باعث افزایش رسوب کلاژن، بازسازی پوشش و رگ‌زایی می‌شود [۱۵].

کاربرد بالقوه در مبارزه با COVID-19

سویه SARS-CoV-2 از ویروس‌های کرونا، عامل اصلی ایجاد ذات‌الریه ناشی از ویروس کرونای جدید (COVID-19) است. کیتوسان می‌تواند با فعالیت مستقیم ضدویروسی و با ایجاد سازوکارهای پاسخ ایمنی آن با عفونت‌های ویروسی مبارزه کند. کیتوسان کاتیونی می‌تواند ویروس‌ها را با برهم‌کنش با بارهای منفی آن‌ها از طریق برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی از بین برد تا غشاهای محافظ آن‌ها را مختل کند. N-(۲-هیدروکسی پروپیل)-۳-متیل کیتوسان آمونیم کلرید نوعی برهم‌کنش قوی با پروتئین S ویروس دارد. بنابراین، مجمعه‌ای برای جلوگیری از ورود ویروس به سلول‌های میزبان تشکیل می‌دهد [۱۶]. کیتوسان با تحریک سلول‌های ایمنی و فعال‌سازی مسیرهای جایگزین سامانه تکمیل‌کننده، پاسخ ایمنی ضدویروسی خود را تقویت می‌کند. کیتوسان توسط درشت‌خوارها بلعیده می‌شود و باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود. این گونه‌های فعال اکسیژن سنتز اینترفرون (IFN) را توسط سلول‌های طحال تحریک کرده و آثار ضدویروسی را از طریق مهار mRNA ویروسی القا می‌کند. SARS-CoV-2 عمدتاً از طریق دستگاه تنفسی یا قطره‌ها منتقل می‌شود. بیماران آلوده طی تنفس ذرات ابروسل تولید می‌کنند. این ذرات آن‌قدر کوچک هستند که نمی‌توانند ته‌نشین شوند، در نتیجه خطر در معرض قرارگیری کارکنان مراقبت‌های بهداشتی را افزایش می‌دهد.

استفاده از پلیمرهای با بار مثبت، نظیر کیتوسان، برای تولید نانوالیاف با سطح وسیع و وارد کردن آن‌ها در لباس‌های محافظ پیشنهاد شده است. دافعه الکتروستاتیکی نانوالیاف کیتوسان و SARS-CoV-2 با بار مثبت می‌تواند بار ویروسی را در اطراف لباس محافظ کاهش دهد، در نتیجه قابلیت انتشار ویروس را کاهش دهد. ابروسل‌های نانوذرات کیتوسان ساخته‌شده توسط Bioavanta می‌توانند هر داروی بالقوه ضدکروید-۱۹ را به ریه‌ها برسانند. نانوذرات به راه‌های هوایی می‌چسبند و ماده فعال محصورشده به دلیل تجزیه آهسته آزاد می‌شود، بنابراین غلظت موضعی زیاد دارو

را تضمین می‌کند. بنابراین، استفاده از کیتوسان برای دارورسانی از طریق مسیر مخاطی داخل بینی، رویکرد بسیار امیدوارکننده‌ای در مقابله با SARS-CoV-2 است [۱۷].

کاربردهای نانوذرات برپایه کیتوسان در تحویل واکسن

کیتوسان به دلیل خواص مخاطی و اسمزی می‌تواند جذب و انتقال پپتیدها را در سراسر بافت پوششی بینی افزایش دهد. پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند، کیتوسان قابلیت انتقال درشت‌مولکول‌ها را از طریق سد مخاطی تقویت می‌کند و با بافت بینی برهم‌کنش داشته باشد. ذرات میکروسکوپی (ریزگویی‌ها) ساخته‌شده از کیتوسان می‌توانند به‌طور درخور توجهی پاسخ ایمنی سامانمند و موضعی به توکسوئید دیفتری را پس از تجویز از طریق بینی در مدل‌های حیوانی (موش) تقویت کنند. به‌تازگی، تحویل خوراکی نانوذرات کیتوسان اصلاح‌شده با گلوکومانان از طریق آزمون‌های برون‌تنی و درون‌تنی در موش بررسی شده است. در این مطالعه، نانوذرات خشک‌شده انجمادی فعالیت زیستی واسطه‌ها و پایداری پادگن‌های مسدودشده را به‌خوبی حفظ کردند [۱۸].

اتصال گروه‌های گلوکورونیک به نانوذرات کیتوسان تا اندازه زیادی باعث تقویت القای ایمنی سامانمند (افزایش تیتراهای ایمونوگلوبولین G یا IgG در سرم)، ایمنی مخاطی (افزایش ایمونوگلوبولین ترشحی A یا IgA) و پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی (افزایش تولید اینترلوکین-۲ یا IL-2 و اینترفرون گاما (IFN- γ)) در مقایسه با نانوذرات کیتوسان اصلاح‌نشده شد. نانوذرات سولفات کیتوسان دکستران برپایه پادتن IgA همراه با سم سیاه‌سرفه و ارزیابی IgA مطالعه شد. نتایج نشان داد، جذب نانوذرات کیتوسان-دکستران سولفات برپایه IgA از طریق غشای بینی یا سلول‌های M در موش، به‌دنبال ایمن‌سازی داخل بینی در شرایط درون‌تنی رخ می‌دهد. نانوذرات N-2-HACC و N-O-کربوکسی‌متیل کیتوسان (CMC) نیز سنتز شده و به‌عنوان یاور (adjuvant) در واکسن بیماری نیوکاسل (NDV) و واکسن برونشیت عفونی (IBV) ارزیابی شده‌اند. پاسخ‌های ایمنی در مرغ نشان داد که آن نانوذرات حاوی NDV/IBV می‌توانند تلقیح بهتر پادتن‌های IgG و IgA داخل بینی را القا کنند و همچنین تکثیر لنفوسیت‌ها را افزایش دهند. کیتوسان یک پلیمر زیستی زیست‌تخریب‌پذیر است که قابلیت تحریک پاسخ ایمنی را دارد. افزون‌براین، نانوذرات کیتوسان در ترکیب با DNA پلاسمید، ایمنی اختصاصی پادگن را افزایش می‌دهد. برخی از مطالعات واکسن‌زنی DNA داخل بینی را بررسی کرده‌اند. افزون‌براین، سلول‌های T مولد IFN- γ در ریه‌ها

شناسایی شدند. سلول‌های CD8 T+ و CD4 T+ قادرند پاسخ‌های ایمنی مؤثری را در برابر فرمول‌بندی حامل DNA برپایه پلی‌اتیلن‌آمین القا کنند. این فرایند به افزایش چشمگیر میزان انتقال ژن در دستگاه تنفسی منجر شد که حدود ۱۰۰۰ برابر بهبود یافت [۱۹].

فعالیت‌های ضد میکروبی

فعالیت ضدباکتری کیتوسان و مشتقات آن تحت تأثیر وزن مولکولی، درجه استیل‌زدایی، pH محلول و نقش سلول‌هاست. خواص ضد میکروب و سایر خواص کیتوسان مانند غیرسمی بودن، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری و میکرو و نانوذرات آن را به‌طور بالقوه در زمینه‌های مختلف مفید می‌کند. بسیاری از حیوانات خون‌گرم به انگل‌هایی مانند کنه حساس‌اند و کیتوسان مؤثرترین حشره‌کش برای این انگل‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌های خاص است. یکی از روش‌های رایج پیشگیری برای جلوگیری از ورود مگس، پشه و سایر آفات بهداشتی، استفاده از حشره‌کش‌ها به‌شکل افشانه بر درها و پنجره‌هاست [۲۰]. باین‌حال، باد یا باران می‌تواند به‌تدریج حشره‌کش را از بین ببرد و اثربخشی و زمان عمل آن را کاهش دهد. درشت‌مولکول کیتوسان می‌تواند فیلم ناتراوایی در آب، اما غشای نیمه‌تراوا روی سطح دارو ایجاد کند که می‌تواند ماندگاری حشره‌کش‌ها را طولانی‌تر کرده و سرعت کشتار مگس‌ها را دو برابر کند.

برای بررسی امکان استفاده از هیدروژل‌های کیتوسان در پیشگیری از عفونت‌های مرتبط با سرطان سینه در دوران شیردهی، معمولاً از آنتی‌بیوتیک‌ها برای کنترل و جلوگیری از عفونت‌های میکروبی بهره گرفته می‌شود. باین‌حال، نه‌تنها اقدامات آن‌ها کوتاه‌مدت است، بلکه می‌توانند مقاومت پادزستی را نیز افزایش دهند. بنابراین، پژوهشگران اثر تزریق هیدروژل کیتوسان را به سرپستانک اندازه‌گیری کرده‌اند. این فرایند، نه‌تنها از ورود بیماری‌زها به شیر جلوگیری کرد، بلکه باعث تسریع تخریب آن‌ها در پستان شد. هیدروژل کیتوسان تزریقی، تخریب گالاکتوفور را افزایش می‌دهد و پاسخ ایمنی را فعال کرده، که عفونت میکروبی فعال را مهار می‌کند. خواص ضدباکتری کیتوسان براساس برهم‌کنش بین گروه‌های فسفریل روی کیتوسان و لیپوپلی‌ساکاریدها روی غشای سلولی باکتری است. این اثر ضدباکتری کیتوسان دارای مزیت اضافی برای جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی ریه است. نانوذرات کیتوسان بارگیری‌شده با ریفامپین می‌تواند موجب آزادسازی پایدار داروهای کپسول‌دار شده طی ۲۴ h بدون سمیت برای اندام‌ها و سلول‌ها شود. مطالعات درون‌تنی نشان داد، نانوذرات می‌توانند غلظت پلاسما را به

حداکثر افزایش دهند و میانگین زمان ماندن را طولانی‌تر کنند [۲۱].

داروسازی-دارورسانی

اخیراً حامل‌های دارویی مانند پلیمرها، میسل‌ها، لیپوزوم‌ها و نانوذرات مورد توجه قرار گرفته‌اند. این سامانه‌ها مزایای متعددی را عمدتاً در افزایش اثربخشی و ایمنی داروها نشان می‌دهند. این سامانه‌ها می‌توانند ترکیبات فعال آب‌گریز و آب‌دوست را ترکیب کنند که به ماهیت حامل بستگی دارد. این سامانه‌ها می‌توانند پایداری بیشتری برای دارو در برابر تخریب شیمیایی و آنزیمی، اثر طولانی‌تر در بافت هدف، زیست‌فراهمی بیشتر و هدف‌گیری دقیق‌تر دارو را از طریق گنجاندن لیگاندهای خاص فراهم کنند. این فناوری برای انتقال مولکول‌های فعال کوچک، پروتئین‌ها، پپتیدها، واکسن‌ها، ژن‌ها و اولیگونوکلوئیدها طراحی شده است که به‌صورت جذب، کپسول‌سازی یا اتصال کووالانسی و/یا الکتروستاتیکی به سطح یا درون شبکه این سامانه‌ها متصل می‌شوند. سامانه‌های دارورسانی برپایه پلی‌ساکاریدها به‌دلیل دارورسانی کارآمد و مناسب، انقلابی در درمان‌های پزشکی ایجاد کرده‌اند. در میان انواع مختلف پلیمرها، سامانه‌های دارورسانی برپایه کیتوسان به‌دلیل قابلیت آزادسازی کنترل‌شده محتویات آن در سرعت و مکان مدنظر در بدن، توجه زیادی را جلب کرده‌اند [۲۲].

اخیراً در مطالعه‌ای، نانوکامپوزیت‌های حاوی آسکولونفاک با استفاده از دو پلی‌ساکارید طبیعی، شامل کیتوسان و صمغ خرنوب (locust bean gum, LBG) و گلوکارآلدهید به‌عنوان ماده‌ای برای ایجاد پیوند عرضی تولید شدند. سازگاری شیمیایی پلیمرها و داروها در فرایند تشکیل کامپوزیت‌ها به‌کمک طیف‌سنجی زیرقرمز بررسی شد. همچنین، اثر اجزای پلیمری بر اندازه ذرات و بازدهی کپسول‌دار کردن دارو (DEE) در کامپوزیت‌ها ارزیابی شد. نشان داده شد، افزایش مقدار LBG، کپسول‌دار کردن دارو را از ۷۲٪ به ۴۰٪ کاهش داد و ذرات بزرگ‌تر (۳۷۲-۴۸۵ nm) ایجاد کرد. باوجوداین، زمانی که غلظت کیتوسان افزایش یافت، روند معکوس مشاهده شد. در میان این کامپوزیت‌ها، بیشترین درصد کپسول‌دار کردن دارو (۷۸/۹۲٪) و کوچک‌ترین اندازه ذرات کامپوزیت (۳۱۸ nm) زمانی به‌دست آمد که نسبت جرم صمغ خرنوب به کیتوسان ۱ به ۵ بود. همچنین، نسبت مزبور (۱:۵) کمترین سرعت رهایش دارو را در محلول بافر فسفات (pH=۶/۸) تا ۸ h نشان داد. خواص رهایش دارو به‌خوبی از نتایج تورم نانوکامپوزیت‌ها پشتیبانی می‌کند، به‌گونه‌ای که کامپوزیت‌ها به‌طور ماهرانه رهایش انفجاری دارو را در محلول اسیدی (pH=۱/۲) سرکوب می‌کنند.

درجا می‌تواند به‌خوبی برای تجویز چشمی استفاده شود [۲۴].

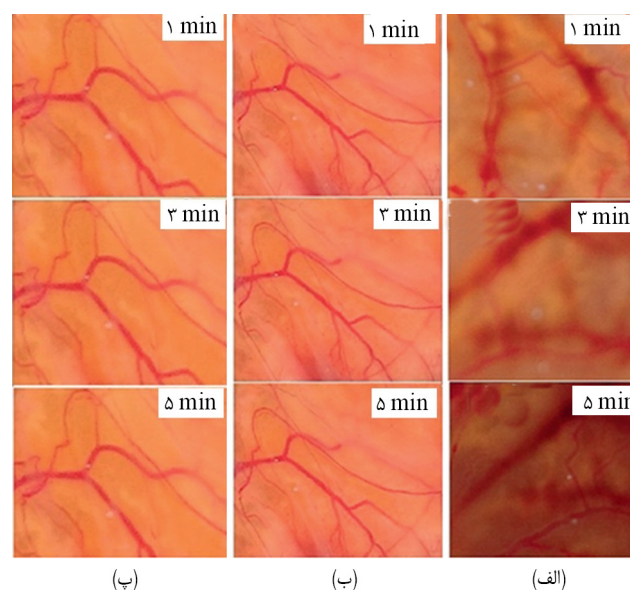
انتقال ژن

ژن‌درمانی به‌عنوان رویکردی نوآورانه برای درمان بیماری‌ها، توجه زیادی را در پژوهش‌های علمی به‌خود جلب کرده است. بعدها این تلاش موفقیت‌آمیز به‌عنوان راهبرد جدیدی در زیست‌پزشکی برای انتقال ژن به سلول‌های انسانی استفاده شد. این روش با هدف ترمیم یا جایگزینی منشأ مستقیم بیماری‌های ژنتیکی از طریق وارد کردن پلیم‌های نوکلئیک اسید به سلول‌های بیمار است. پیش‌بینی می‌شود، روش مزبور راهبرد کارآمدی برای درمان سرطان، عفونت‌های ویروسی و بیماری‌های قلبی، عروقی و ژنتیکی باشد. فناوری DNA نوترکیب، که در دهه ۱۹۷۰ کشف شد، به‌عنوان فرایند چشمگیری برای تنظیم ژن استفاده شد. در سال ۱۹۹۰ برای اولین بار تلاش شد تا ژن‌های خارجی از طریق انتقال ژن با واسطه واریوویروس (retrovirus) به سلول‌های انسانی وارد شود. سپس این تلاش موفقیت‌آمیز به‌عنوان راهبرد جدیدی در زیست‌پزشکی برای انتقال ژن به سلول‌های انسانی استفاده شد. تاکنون تلاش‌های زیادی برای شناسایی جهش‌های دخیل در بیماری‌های انسانی با استفاده از درمان‌های ژنتیکی به‌منظور درمان این بیماری‌ها انجام شده است [۲۵]. بااین‌حال، مشکلاتی نظیر پایداری کم، سمیت داروهای نوکلئیک اسید و انتقال ناکارآمد آن‌ها به سلول‌ها باعث شده است تا این درمان‌ها تنها به‌عنوان روش تجربی باقی بمانند و درحال‌حاضر در مرحله پیش‌بالینی قرار داشته باشند. همچنین، ترجمه ژن‌درمانی به‌دلیل مشکلات متعدد ازجمله تحویل ناموفق ژن هدفمند به مکان‌ها و سلول‌های بیمار، تخریب ژن در حین زایمان و پاک‌سازی سریع گردش خون کارآمد نبود. برای حل این مشکلات، یک راه‌حل مفید، تحویل ژن‌ها با استفاده از سامانه‌های تحویل مانند کیتوسان است. ژن‌درمانی کارآمد باعث انتقال ژن و بیان پایدار ژن‌های خارجی در سلول‌ها یا بافت‌های هدف می‌شود که ارتباط زیادی با سامانه‌های تحویل دارد [۲۶]. درنتیجه، توسعه سامانه‌های انتقال ژن مؤثر موضوع مهمی در کاربرد زیست‌پزشکی ژن‌درمانی است.

امروزه فنون مختلفی برای معرفی نوکلئیک اسیدها ازجمله ناقل‌های ویروسی و غیرو ویروسی استفاده می‌شود، اما ناقل‌های ویروسی می‌توانند باعث ایجاد عفونت‌های مختلف انسانی شوند. ازاین‌رو، پلیمر کاتیونی طبیعی مانند کیتوسان به‌طور گسترده به‌عنوان سامانه ناقل غیرو ویروسی در تحویل ایمن و امیدوارکننده نوکلئیک اسید استفاده می‌شود. مشخص شده است، نانوالیاف کیتوسان را

راه‌یاب داروی نانوکامپوزیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی از طریق یک سازوکار انتقال غیرمتداول انجام شد. ازاین‌رو، سامانه‌های نانوکامپوزیت کیتوسان و صمغ خرنوب می‌توانند عوارض گوارشی جانبی دارو را از طریق انتشار آهسته دارو کاهش دهند. از نانوذرات کیتوسان برای کپسول‌دار کردن عامل ضدباکتری لووفلوکساسین در درمان عفونت چشمی استفاده شد [۲۳]. نانوذرات کیتوسان از طریق فرایند ژل یونی با استفاده از کیتوسان و سدیم تری‌پلی‌فسفات به‌دست آمد. فرمول‌ها اندازه ذرات را در محدوده نانومتری با بارگذاری و بازدهی کپسول‌دار کردن زیاد نشان دادند.

آزمون غشای کوریوآلانتونیک تخم‌مرغ (HET-CAM) روشی سریع، ارزان و حساس است که در بررسی قابلیت تحریک فرمول‌بندی‌های دارویی برای استفاده چشمی به‌کار می‌رود. غشای کوریوآلانتونیک، جنین جوجه حاوی بافت کاملی است که شامل شریان‌ها، وریدها و مویرگ‌ها می‌شود که از نظر فنی به آسیب‌ها با یک فرایند التهابی کامل پاسخ می‌دهند. LFX-CS-NPs، محلول سدیم کلرید (۰/۹٪) به‌عنوان کنترل منفی و سدیم هیدروکسید ۰/۱ N به‌عنوان کنترل مثبت برای ارزیابی قابلیت تحریک آن‌ها بررسی شدند، به‌طوری‌که میزان تحریک در مدت زمان ۵ min اندازه‌گیری شد (شکل ۴). نشان داده شد، هم محلول LFX-CSNP و هم سدیم کلرید تقریباً غیرمحرک‌اند، اما محلول سدیم هیدروکسید ۰/۱ N انعقاد را نشان داد که تأییدی بر اینکه باعث ایجاد آثار تحریک‌کننده می‌شود. بنابراین، LFX-CS-NPs غیرمحرک در سامانه ژل شدن



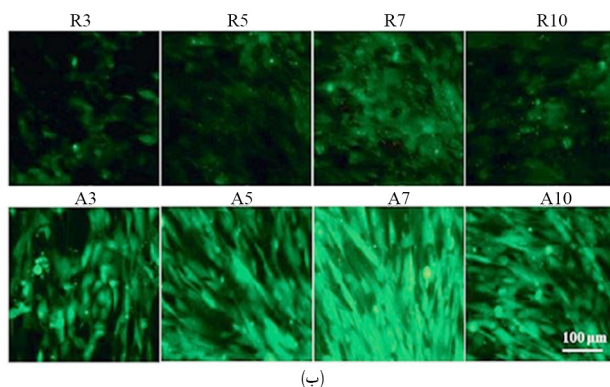
شکل ۴- تصاویر Het-Cam برای مطالعه تحریک چشمی درمان‌شده با: (الف) سدیم هیدروکسید ۰/۱ N، (ب) نرمال سالین ۰/۹٪ سدیم کلرید و (پ) سامانه ژل در جای LFX-CS-NPopt [۲۴].

می‌توان در برنامه‌های کاربردی دارورسانی کنترل‌شده استفاده کرد. افزون‌براین، کیتوسان کویل‌شده پیوندی خواص ارزشمندی را برای تحویل درون‌سلولی عوامل ژنتیکی نشان داد. نانوذرات کیتوسان به‌عنوان نامزد مطلوبی برای تحویل ژن ظاهر شده‌اند، اما تجزیه آهسته نانوذرات در سیتوپلاسم نوعی نقص در استفاده از کیتوسان است. تحویل ژن با واسطه کیتوسان با استفاده از کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت (PECs) کیتوسان و کربوکسی‌متیل دکستران (CMD) به‌منظور انتقال میکرو RNA-145 (miR-145) انجام شد. فرایند بهینه‌سازی نانوکمپلکس پلی‌الکترولیت و آثار وزن مولکولی کیتوسان و نسبت مولی کربوکسی‌متیل دکستران به کیتوسان بر خواص فیزیکی و کارایی آزمایشگاهی نانوکمپلکس پلی‌الکترولیت بررسی شد. اندازه نانوکمپلکس پلی‌الکترولیت به مسیر آماده‌سازی، نسبت کیتوسان به کربوکسی‌متیل دکستران و وزن مولکولی کیتوسان بستگی دارد. همچنین، وزن مولکولی کیتوسان و این نسبت بر پایداری کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت miR-145 در مجاورت هپارین اثر گذاشت. آزمایش‌ها، کارایی‌های مختلف انتقال ژن نانوکمپلکس‌های پلی‌الکترولیت را با ترکیب‌های مختلف مشخص کردند. بنابراین، نانوکمپلکس‌های پلی‌الکترولیت دارای ظرفیت برجسته‌ای برای انتقال ژن هستند و تعادل مناسبی میان سرعت رهایش و پایداری ترکیب‌شده فراهم می‌کنند [۲۷].

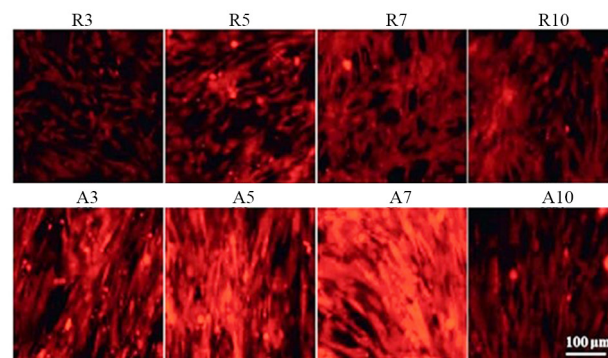
کاربرد کیتوسان در مهندسی بافت

مهندسی بافت به فرایند ترمیم بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده یا دچار اختلال عملکرد از طریق تنظیم و کنترل ریزمحیط‌زیستی آن‌ها مربوط می‌شود. به عبارت دیگر، مهندسی بافت شامل چند مرحله تکثیر سلولی، تمایز و سنتز شبکه برون‌سلولی است. داربست ایده‌آل مهندسی بافت، الگویی است که برای رشد بافت سه‌بعدی به‌منظور تقلید از ریزمحیط طبیعی بافت با ارائه ساختار متخلخل برای رشد آن، انتشار اکسیژن و تحویل مواد مغذی استفاده می‌شود. همچنین، می‌تواند با سلول‌های مجاور برهم‌کنش داشته باشد و رخ‌نمود (phenotype) بافت تجدیدشده را حفظ کند. داربست ایده‌آل باید دارای ویژگی‌های زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و قابلیت تقویت چسبندگی و تکثیر سلولی باشد. همچنین باید عملکرد سوخت‌وساز سلول‌ها را حفظ کند. افزون‌براین، داربست‌های با سلول‌های بنیادی بتواند مناسب، اثر رگ‌زایی و منابع غذایی طولانی‌مدت، بازسازی بافت‌های متعدد را انجام می‌دهند. داربست کاشتنی باید سازگاری زیادی با بدن، خواص مکانیکی مناسب، شکل‌شناسی، تخلخل، ترمیم و قابلیت جایگزینی بافت داشته باشد [۲۸]. در نتیجه ویژگی‌های برجسته

آن، کیتوسان قابلیت ایجاد داربست‌هایی با تخلخل به‌هم پیوسته عالی و شکل‌های دلخواه مانند اسفنج، هیدروژل، ورق، الیاف دوبعدی و ساختارهای متخلخل سه‌بعدی را دارد. این ساختارها می‌توانند با تأمین اکسیژن و مواد مغذی کافی، به بهبود بقا و فعالیت سلولی کمک کنند. مواد داربست برپایه کیتوسان، تحویل کنترل‌شده داروها و عامل‌های رشد بارگذاری‌شده را نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها آن‌ها را به نامزدهای مناسبی برای کاربردهای ترمیمی و مهندسی بافت تبدیل می‌کند. بنابراین، داربست‌های کیتوسان می‌توانند جایگزین بافت‌های آسیب‌دیده یا ازدست‌رفته برای تحریک اتصال و تکثیر سلولی شوند. همچنین، وجود گروه‌های آمینی و هیدروکسیل اولیه روی زنجیرهای کیتوسان موجب اصلاح شیمیایی آن برای دستیابی به مشتقات مختلف با عملکردها و ویژگی‌های ترجیحی می‌شود. داربست‌های الیافی با نسبت‌های مختلف کیتوسان به پلی‌(لاکتیک اسید) (PLA) به روش الکتروریسی به‌دست آمد. پس از اتصال عرضی با استفاده از بخار گلو تارآلدئید، خواص مکانیکی، ساختار، آب‌دوستی و برهم‌کنش‌های شیمیایی درون الیاف داربست‌ها ارزیابی شد. نشان داده شد، قطر الیاف با غلظت کیتوسان کاهش یافته، درحالی‌که آب‌دوستی و خواص مکانیکی افزایش می‌یابد. افزون‌براین، داربست‌هایی با الیاف هم‌تراز در مقایسه با داربست‌های حاوی الیاف تصادفی، استحکام مکانیکی و زیست‌سازگاری بیشتری داشتند [۲۹]، به‌ویژه، داربست‌هایی که دارای الیاف هم‌تراز با نسبت پلی‌(لاکتیک اسید) به کیتوسان ۷ به ۱ هستند، از زنده‌مانی سلول‌های عضلانی قلب پشتیبانی می‌کنند، باعث افزایش طول سلول‌ها می‌شوند و تولید α -اکتینین سارکومریک و تروپونین I را افزایش می‌دهند. از این‌رو مشخص شد، داربست‌های کامپوزیتی ساخته‌شده با الیاف پلی‌(لاکتیک اسید)-کیتوسان قابلیت زیادی برای مهندسی بافت قلب و تسریع بازسازی بافت قلب دارند. شکل ۵الف نشان می‌دهد، سلول‌های عضلانی قلب روی الیاف تصادفی رشد کرده‌اند و صفحات کشت بافت، ویژگی‌های قطبیت ساختاری و شکل دایره‌ای خود را ازدست داده‌اند. از سوی دیگر، سلول‌هایی که روی نانوالیاف پلی‌(لاکتیک اسید)-کیتوسان تراز شده بودند، شکل‌شناسی بسیار قطبی را حفظ کردند و α -اکتینین را به‌وفور تقریباً موازی با نانوالیاف انباشته کردند. به‌ویژه، سلول‌های عضلانی قلب روی الیاف هم‌تراز با نسبت پلی‌(لاکتیک اسید) به کیتوسان ۷ به ۱ بیش از سایر الیاف، α -اکتینین را بیان می‌کنند. شکل‌شناسی و هم‌ترازی سلول‌ها نشان داد، نوعی بافت ناهمسان‌گرد با قابلیت زیاد انقباض تشکیل شده است. اثر مشابهی ایجاد شد، به‌ویژه زمانی که Tn-I به‌طور موازی و منظم روی لیف A7 قرار گرفت که الگوی زیگزاگ‌مانند دارد (شکل ۵ب) [۳۰].



(ب)



(الف)

شکل ۵- (الف) تصاویر رنگ آمیزی شده ایمونوفلوئورسانس معمولی از α -اکتینین و (ب) Tn-I سنتز شده به وسیله کاردیومیوسیت ها پس از گرمخانه گذاری به مدت ۱۵ روز روی نانوالیاف کامپوزیت پلی (لاکتیک اسید)-کیتوسان الکتروریسی شده [۳۰].

نتیجه گیری

مجموعه گسترده ای از پژوهش ها بررسی شد که در همه آنها بر قابلیت بالقوه درخور توجه کیتوسان در ایجاد تحول در کاربردهای مختلف زیست پزشکی تأکید شده است. با توجه به خواص کیتوسان از زیست سازگاری ذاتی و زیست تخریب پذیری گرفته تا خواص ضدمیکروب و تطبیق پذیری آن در مهندسی بافت و سامانه های دارورسانی به عنوان زیست ماده ای امیدوارکننده با پیامدهای درمانی متنوع ظاهر شده است. پیشرفت های حاصل در اصلاح و بهینه سازی کیتوسان، راه را برای توسعه موادی متناسب با چالش های زیست پزشکی ویژه و ارائه عملکردهای بهبود یافته و هدفمند هموار کرده است. با وجود چالش ها و محدودیت هایی که در استفاده از کیتوسان وجود دارد، تلاش پژوهش های مداوم برای کشف راه حل های نوآورانه در بهینه سازی کارایی و گسترش

کاربردهای آن ادامه دارد. با نگاهی به آینده، چشم انداز کیتوسان در زیست پزشکی با فرصت هایی برای نوآوری بیشتر، همکاری های بین رشته ای و کاربردهای عملی در حوزه بالینی امیدوارکننده به نظر می رسد. پژوهشگران و دست اندرکاران صنعت با بهره گیری از ویژگی های منحصر به فرد کیتوسان و فناوری های پیشرفته، می توانند مرزهای جدیدی را در مراقبت های بهداشتی بگشایند که در نهایت موجب بهبود کیفیت زندگی بیماران می شود. این بررسی، نه تنها دانش فعلی درباره کاربردهای زیست پزشکی کیتوسان را ارائه می کند، بلکه می تواند محرکی برای پژوهش های آینده و الهام بخش پیشرفت های مستمر در این زمینه پویا باشد. همان طور که ما به سمت آینده ای در حرکتیم که در آن پزشکی شخصی و درمان های ترمیمی نقش محوری فزاینده ایفا می کنند، کیتوسان می تواند نقش اساسی و کلیدی در چشم انداز در حال تکامل علم و فناوری زیست پزشکی ایفا کند.

مراجع

1. Delshad Y., Dehghani A., Ghezelsfloo M., and Ghasemi S., Efficient Synthesis of Benzimidazoles in Solvent-Free Conditions using Chitosan-Copper (II) Complex Extracted from Persian Gulf shrimp Shell, *Chem. Res. Nanomater. (Persian)*, **1**, 25-34, 2022.
2. Ghezelsfloo M., Dehghani A., and Ghasemi S., Application of Chitosan Polymeric Carriers as Controlled Drug Delivery Systems, *Chem. Res. Nanomater. (Persian)*, **1**, 54-68, 2022.
3. Zhao D., Yu S., Sun B., Gao S., Guo S., and Zhao K., Biomedical Applications of Chitosan and Its Derivative Nanoparticles, *Polymers*, **10**, 462, 2018.
4. Karami M., Abdouss M., Kalae M., and Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles for Using in Wound Healings: A Review Study, *Polymerization (Persian)*, **13**, 42-53, 2023.
5. Ghezelsfloo M., Dehghani A., Sadat-Shojai M., and Ghasemi S., A Review of the Application of Chitosan in Tissue Engineering, *Polymerization (Persian)*, **14**, 15-24, 2024.
6. Talebi H., Ashenai Ghasemi F., and Ashori A., The Effect of Solvent and Plasticizer on Mechanical Properties of Chitosan-Based

- Biocomposites, *Polymerization (Persian)*, **9**, 62-71, 2019.
7. Tang W., Wang J., Hou H., Li Y., Wang J., Fu J., and Tan H., Application of Chitosan and Its Derivatives in Medical Materials, *Int. J. Biol. Macromol.*, **240**, 124398, 2023.
8. Khalaf E.M., Abood N.A., Atta R.Z., Ramírez-Coronel A.A., Alazragi R., Parra R.M.R., and Farhood B., Recent Progressions in Biomedical and Pharmaceutical Applications of Chitosan Nanoparticles: A Comprehensive Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **231**, 123354, 2023.
9. Chen S., Tian H., Mao J., Ma F., Zhang M., Chen F., and Yang P., Preparation and Application of Chitosan-based Medical Electrospun Nanofibers, *Int. J. Biol. Macromol.*, **226**, 410-422, 2022.
10. Luan F., Wei L., Zhang J., Mi Y., Dong F., Li Q., and Guo Z., Antioxidant Activity and Antifungal Activity of Chitosan Derivatives with Propane Sulfonate Groups, *Polymers*, **10**, 395, 2018.
11. Yu Y., Zheng X., Liu X., Zhao J., and Wang S., Injectable Carboxymethyl Chitosan-Based Hydrogel for Simultaneous Anti-Tumor Recurrence and Anti-Bacterial Applications, *Int. J. Biol. Macromol.*, **230**, 123196, 2023.
12. Lin Y.C., Lou P.J., and Young T.H., Chitosan as an Adjuvant-Like Substrate for Dendritic Cell Culture to Enhance Antitumor Effects, *Biomaterials*, **35**, 8867-8875, 2014.
13. Yu D., Feng J., You H., Zhou S., Bai Y., He J., and Su Z., The Microstructure, Antibacterial and Antitumor Activities of Chitosan Oligosaccharides and Derivatives, *Mar. Drug.*, **20**, 69, 2022.
14. Pourseif T., Ghafelehbashi R., Abdihaji M., Radan N., Kaffash E., Heydari M., and Ren Q., Chitosan-based Nanoniosome for Potential Wound Healing Applications: Synergy of Controlled Drug Release and Antibacterial Activity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **230**, 123185, 2023.
15. Loo H.L., Goh B.H., Lee L.H., and Chuah L.H., Application of Chitosan-Based Nanoparticles in Skin Wound Healing, *Asian J. Pharm. Sci.*, **17**, 299-332, 2022.
16. Salahshoori I., Montazeri N., Yazdanbakhsh A., Golriz M., Farhadniya R., and Khonakdar H.A., Insights into the Adsorption Properties of Mixed Matrix Membranes (Pebax 1657-g-Chitosan-PVDF-Bovine Serum Albumin@ZIF-CO₃-1) for the Antiviral COVID-19 Treatment Drugs Remdesivir and Nirmatrelvir: An In Silico Study, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **15**, 2023.
17. Safer A.M. and Leporatti S., Chitosan Nanoparticles for Antiviral Drug Delivery: A Novel Route for COVID-19 Treatment, *Int. J. Nanomed.*, **16**, 8141-8158, 2021.
18. Gong X., Gao Y., Shu J., Zhang C., and Zhao K., Chitosan-Based Nanomaterial as Immune Adjuvant and Delivery Carrier for Vaccines, *Vaccines*, **10**, 1906, 2022.
19. Robla S., Prasanna M., Varela-Calviño R., Grandjean C., and Csaba N., A Chitosan-Based Nanosystem as Pneumococcal Vaccine Delivery Platform, *Drug. Deliv. Transl. Res.*, **11**, 581-597, 2021.
20. Ke C.L., Deng F.S., Chuang C.Y., and Lin C.H., Antimicrobial Actions and Applications of Chitosan, *Polymers*, **13**, 904, 2021.
21. Lemke P., Jünemann L., and Moerschbacher B.M., Synergistic Antimicrobial Activities of Chitosan Mixtures and Chitosan-Copper Combinations, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 3345, 2022.
22. Desai N., Rana D., Salave S., Gupta R., Patel P., Karunakaran B., and Kommineni N., Chitosan: A Potential Biopolymer in Drug Delivery and Biomedical Applications, *Pharmaceutics*, **15**, 1313, 2023.
23. Tian B. and Liu J., Smart Stimuli-Responsive Chitosan Hydrogel for Drug Delivery: A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **235**, 123902, 2023.
24. Kedir W.M., Abdi G.F., Goro M.M., and Tolesa L.D., Pharmaceutical and Drug Delivery Applications of Chitosan Biopolymer and Its Modified Nanocomposite: A Review, *Heliyon*, **8**, e10196, 2022.
25. Jabali M.K., Allafchian A.R., Jalali S.A.H., Shakeripour H., Mohammadinezhad R., and Rahmani F., Design of a pDNA Nanocarrier with Ascorbic Acid Modified Chitosan Coated on Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Gene Delivery, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng.*, **632**, 127743, 2022.
26. Abdelhamid H.N., Chitosan-Based Nanocarriers for Gene Delivery, *Nanoeng. Biomater.*, 91-105, 2022.
27. Yaqoob A.A., Ahmad A., Ibrahim M.N.M., and Rashid M., Chitosan-Based Nanocomposites for Gene Delivery: Application and Future Perspectives, *Polysacch.-Based Nanocompos. Gene Deliv. Tissue Eng.*, 245-262, 2021.
28. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., and Jamshidi A., 3-Dimensional Cell-Laden Nano-Hydroxyapatite/Protein Hydrogels for Bone Regeneration Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **49**, 835-843, 2015.
29. Agarwal T., Chiesa I., Costantini M., Lopamarda A., Tirelli M.C., Borra O.P., and Maiti T.K., Chitosan and Its Derivatives in 3D/4D (Bio) Printing for Tissue Engineering and Drug Delivery Applications, *Int. J. Biol. Macromol.*, 125669, 2023.
30. Kołodziejaska M., Jankowska K., Klak M., and Wszola M., Chitosan as an Underrated Polymer in Modern Tissue Engineering, *Nanomaterials*, **11**, 3019, 2021.