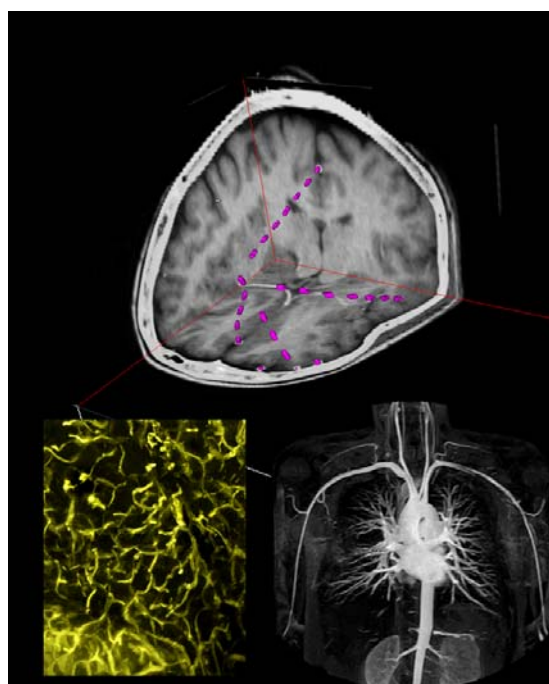


ریاست جمهوری
ستاد ویژه توسعه فناوری نانو

کاربردهای نانوتکنولوژی در تصویربرداری های پزشکی



مهرماه ۱۳۸۳

فهرست مطالب

۱.....	کاربردهای نانو تکنولوژی در تصویربرداری پزشکی
۱.....	مقدمه
۳.....	معرفی انواع روشهای رایج تصویربرداری در پزشکی
۴.....	تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)
۴.....	روش مافوق صوت
۵.....	روشهای نوری
۶.....	روش میکروسکوپ الکترونی
۷.....	روشهای تصویربرداری هسته‌ای
۸.....	بهبود روش MRI به کمک نانو تکنولوژی
۸.....	۱- نانوذرات مغناطیسی شده جهت تصویربرداری پزشکی
۸.....	۲- تحول تصویربرداری با نانوذرات شرکت BIOPHAN
۹.....	۳- عرضه MRI توسعه یافته با کمک نانو تکنولوژی
۱۰.....	۴- استفاده از نانوذرات برای بهبود تکنیک تصویربرداری MRI
۱۰.....	۵- استفاده از نانوذرات آهن در روش MRI برای بررسی تومورهای مغزی
۱۲.....	۶- استفاده از فولرین‌ها در MRI
۱۲.....	۷- روش جدید تصویربرداری جهت شناسایی پلاک‌های عروقی به کمک MRI
۱۳.....	۸- نقش نانوذرات در کشف محل استقرار ویروسها در بدن
۱۵.....	استفاده از نانو تکنولوژی در روش مافوق صوت
۱۶.....	استفاده از نانو تکنولوژی در روشهای تصویربرداری هسته‌ای
۱۷.....	استفاده از نقاط کوانتومی در تصویربرداری
۱۷.....	نقاط کوانتومی
۱۸.....	۱- نشان‌دار کردن ژن‌های معیوب با نقاط کوانتومی
۱۹.....	۲- تقویت تصویربرداری با استفاده از نقاط کوانتومی
۱۹.....	۳- استفاده از نقاط کوانتومی تغییر یافته جهت تصویربرداری
۲۰.....	۴- استفاده از نقاط کوانتومی در تحقیقات علوم اعصاب
۲۱.....	۵- فناوری نقاط کوانتومی و تصویربرداری سه بعدی از بافت های زنده

۶-	تهیه اولین فیلم از ارتباطات درون سلولی به کمک نقاط کوانتومی	۲۲
۷-	تجاری شدن نقاط کوانتومی متصل به آنتی بادی‌ها	۲۳
۲۵	معرفی برخی دیگر از تحقیقات انجام شده	۲۵
۲۵	مشاهده سلول‌ها به کمک ذرات طلا	۲۵
۲۶	تصویربرداری از دارو با حسگرهای زیستی	۲۶
۲۷	تصویربرداری از درون سلول‌ها با استفاده از ویروس	۲۷
۲۸	انجام کریستالوگرافی اشعه ایکس بسیار سریع روی یک پروتئین	۲۸
۲۹	کاربرد دندریمرها (درخت‌سان‌ها) در تصویربرداری	۲۹
۳۰	استفاده از میکروسکوپ جهت تصویربرداری از اجزاء درون سلول	۳۰
۳۲	منابع	۳۲

کاربردهای نانوتکنولوژی در تصویربرداری پزشکی

مقدمه

بعد از کشف اشعه X توسط رونتگن در سال ۱۸۹۵ و آغاز رادیوگرافی و تصویربرداری، تکنیک‌های تصویربرداری غیرتهاجمی تاکنون به نحو چشمگیری در حال گسترش بوده‌اند. در ابتدا روش‌های تصویربرداری بر مبنای وجود تفاوت‌های ساختاری بین بافت طبیعی و غیرطبیعی طراحی می‌شدند، با این حال مشکل اساسی این روش‌ها عدم وجود اختلاف آشکار بین بافت‌های طبیعی و غیرطبیعی که در اکثر موارد وجود دارد، بود. عوامل دیگری که بر روی نحوه تصویربرداری می‌تواند تاثیر سوء داشته باشند حرکات غیرطبیعی مریض‌ها، نحوه عملکرد دستگاه تصویربرداری و میزان تبحر شخصی که با دستگاه کار می‌کند، می‌باشند.

عرصه‌های اخیر از جمله تصویربرداری‌های مولکولی و علوم نانو در سطح آموزشی و دانشگاهی توانسته‌اند تحولی بزرگ در زمینه تصویربرداری تشخیصی ایجاد کنند. اگرچه این روش‌ها جایگزین روش‌های قبلی و سنتی تصویربرداری نخواهند شد ولی باعث افزایش صحت این روش‌ها خواهند گردید.

بر اساس مهمترین تعریف، نانوتکنولوژی این گونه ارائه می‌شود: تحقیق و توسعه فناوری در سطح اتم و مولکول‌ها در اندازه‌هایی در حدود ۱-۱۰۰ نانومتر جهت دستیابی به درک اساسی از پدیده‌ها و مواد در سطح نانو و ساخت و استفاده از ساختارها و وسایل و سیستم‌هایی که دارای ویژگی‌ها و عملکرد جدید به دلیل داشتن اندازه‌های کوچک می‌باشند.

نانو، فناوری ریزسازی به دنبال فناوری میکرو است. به دلیل یکسری از قواعد علمی که به تدریج در حال شناسایی هستند، در اندازه‌های نانو، مواد دارای خواصی بسیار متفاوت از خواص همان مواد به صورت توده می‌باشند. این مسئله باعث پیدایش مواد محکم‌تر، سبک‌تر و هادی‌تر شده و خواص مغناطیسی عالی، کنترل گسیل نوری، تخلخل بیشتر، عایق بهتر گرمایی و فرسایش کمتر به ماده می‌دهد. براین اساس، نانوتکنولوژی روشها و مواد جدیدی را در اختیار دانشمندان قرار داده است که به

وسیله آنها این افراد قادرند به پیشرفتهای قابل توجهی در علوم مختلف دست یابند.

علم نانو در آینده نقش پایه‌ای در تصویربرداری، حسگرهای زیستی، شناساگرهای زیستی، مواد و وسایل کاشتنی خودسامان در بافت‌ها و دارورسانی ایفا خواهد کرد.

گزارش حاضر مجموعه‌ای از تحقیقات و گزارشهای خبری که در طی سالهای ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۴ در زمینه پیشرفت و توسعه تکنیکهای تصویربرداری پزشکی مبتنی بر نانوتکنولوژی منتشر شده است، می‌باشد. با توجه به اهمیت نانوتکنولوژی و ورود اکثر کشورهای دنیا به این عرصه از علم و فناوری، آشنایی محققین، دانشجویان و بالاحص کادر درمانی پزشکی با قابلیت‌های نانوتکنولوژی ضرورت نگارش این چنین گزارشهایی را ایجاب کرده است. اگر چه این مجموعه مختصر و خلاصه تهیه شده است با این حال امید است هدف نهایی تهیه این چنین مجموعه‌هایی که ترویج کاربردهای نانوتکنولوژی در زمینه علوم پزشکی است، تامین شده باشد.

معرفی انواع روشهای رایج تصویربرداری در پزشکی

امروزه به طور گسترده‌ای از انواع روش‌های تصویربرداری در پزشکی و تحقیقات مرتبط با آن استفاده می‌شود. روش‌هایی مانند اشعه X، توموگرافی کامپیوتری (CT)، مافوق صوت (US) و رزونانس مغناطیسی (MRI) در تشخیص بیماری‌ها بدون استفاده از جراحی کاربرد دارند. اطلاعاتی که از هرکدام از این روش‌ها بدست می‌آید مکمل روش دیگر می‌باشد. لذا معمولاً از چند روش برای تشخیص قطعی بیماریها استفاده می‌گردد. از این روش‌ها برای بررسی ساختار بدن استفاده می‌شود و کاربردی در بررسی تغییرات مولکولی ندارند. نانوتکنولوژی اثر قابل توجهی بر این روش‌های سنتی تصویربرداری ندارد. اما پیشرفت‌های حاصل‌شده در زمینه بیوشیمی و زیست‌شناسی مولکولی باعث افزایش حساسیت و تخصصی‌تر شدن روش‌های فوق در سطح مولکولی شده است.

این مجموعه جزئی از پزشکی مولکولی به حساب می‌آید که هدف آن شناسایی زود هنگام شناساگرهای بیماری‌ها و تشخیص آن‌ها قبل از بروز اولین علائم می‌باشد. حیطه تصویربرداری مولکولی جزئی از برنامه کنترل و مراقبت از تندرستی به جای درمان بیماری می‌باشد.

اطلاعات موجود در سطح مولکولی از جهت تشخیص زود هنگام و صحیح بیماری‌ها بسیار مهم می‌باشند که به دنبال آن امکان درمان موفقیت‌آمیز بیماری‌ها نیز فراهم می‌گردد.

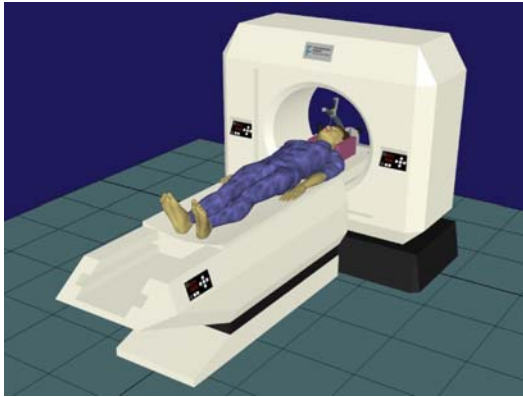
مجموعه‌ای از مولکول‌های تشخیص‌دهنده گاهی به همراه یک ترکیب درمانی به یک عامل انتقال‌دهنده متصل می‌شوند. این ماده حامل می‌تواند مولکول‌های کوچک مانند گیرنده‌ها، لیگاندها، پپتیدها و یا حامل‌های مصنوعی مانند نانوذرات و یا میکروحباب¹ باشد. سیستم هدف‌گیری² که یک فرآیند اتصالی و یا مولکول متصل‌شونده ویژه است، تعیین‌کننده نحوه فرآیند تصویربرداری و یا درمان می‌باشد. این روش بنیادی فقط محدود به پزشکی هسته‌ای نمی‌باشد بلکه از آن در MRI، مافوق صوت و روش‌های نوری نیز می‌توان استفاده کرد.

¹Microbubbles

²-Targeting

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)

دستگاه‌های MRI همان‌طور که در شکل مقابل نشان داده شده است دارای آهن‌رباهای بسیار



روش تصویربرداری MRI

قوی می‌باشند تا اسپین هسته‌ای اتم‌های هیدروژن در بافت‌ها را به یک سمت متمایل سازند. سیم‌پیچ‌های با فرکانس بالا باعث تحریک اسپین هسته‌ای شده و سیگنال‌های ضعیف ناشی از بازگشت آن‌ها را بررسی می‌کنند.

MRI بدلیل توانایی تولید تصاویر با کیفیت

بالا و نشان‌دادن جزئیات ابعاد کمتر از میلی‌متر بخوبی شناخته شده است.

این روش هیچ ضرری برای بدن ندارد و از آن بدون هیچ محدودیتی، پی‌درپی می‌توان استفاده کرد. به همین دلیل روش مذکور در بررسی روند درمان بسیار مهم می‌باشد. محدودیت آن وجود چگالی‌های یکسان اتم‌های هیدروژن در بافت‌های مختلف است. به همین دلیل از یکسری مواد تفکیک‌کننده (کنتراست) مانند ترکیبات گادولینیوم، آهن و یا منگنز که در برخی بافت‌ها تجمع می‌یابند استفاده می‌شود.

روش مافوق صوت

در این روش شدت امواج برگشتی مافوق صوت از بافت‌ها یا اعضاء ارزیابی می‌شوند. این شدت‌ها اندازه‌گیری شده و بصورت یک تصویر بر روی مانیتور نشان داده می‌شوند. با این روش اغلب، تفکیک بین بافت سالم و معیوب در حد مطلوب نمی‌باشد. با این حال در طی دو دهه گذشته چندین ترکیب تفکیک‌کننده به منظور افزایش قدرت تفکیک این روش عرضه شده‌اند. تحقیقات در حال حاضر بر روی یافتن عواملی که به نشانگرهای مولکولی متصل می‌شوند متمرکز شده است.

مواد تفکیک‌کننده قدیمی دارای حباب میکروسکوپی گازی می‌باشند که با یک ماده پایدارکننده جهت جلوگیری از انحلال روکش شده‌اند. این روش حساسیت بسیار بالایی دارد به طوری که با آن امکان شناسایی حتی یک میکروحباب وجود دارد. بعد از تزریق داخل وریدی، میکروحباب‌ها درون سیستم عروقی باقی می‌مانند لذا کاربردهای آن‌ها محدود به شناسایی عوامل موجود در جریان خون می‌باشد.

روش‌های نوری

این روش‌ها از جهت شناسایی بیان ژن‌ها و تداخل پروتئین‌ها با سایر مواد در علوم زیستی بسیار مهم می‌باشند.

اگرچه کاربرد بسیاری از این روش‌ها به دلیل مشکلاتی چون برچسب‌گذاری و دسترسی نوری محدود به مطالعات برون‌تنی می‌باشد با این حال این روش‌ها بتدریج در حال ورود به مطالعات درون‌تنی می‌باشند. جذب، انعکاس، فلورسانس و تابش زیستی¹ برای تفکیک در این روش‌ها کاربرد دارند.

در حال حاضر بیشتر این روش‌ها برای تصویربرداری میکروسکوپی، تصویربرداری از سطوح یا مطالعات تجربی در حیوانات کوچک کاربرد دارند؛ چراکه در همه موارد عامل محدودکننده میزان نفوذ اشعه تابیده شده می‌باشد. اما نور در محدوده کوچکی از طیف نوری بین ۶۰۰ تا ۹۰۰ نانومتر (مادون قرمز) قادر به نفوذ به درون بافت‌ها بیشتر از ۱۰ سانتیمتر می‌باشد. روش‌های تصویربرداری فلورسانس و لومینسانس نزدیک مادون قرمز موجود با استفاده از همین محدوده نوری ابداع شده‌اند. معمولاً از عوامل تفکیک‌کننده برای تهیه تصاویر با کیفیت بالا و اختصاصی بودن استفاده می‌شوند.

در روش فلورسانس یک پروب فلورسانت (یک ماده تفکیک‌کننده نوری) بوسیله تابش یک منبع نوری از بیرون فعال شده و سیگنالی با طول موج متفاوت از خود ساطع می‌کند. این سیگنال را

¹ -Bioluminescence

می‌توان به کمک دوربین‌های CCD¹ ثبت کرد. حساسیت روش فلورسانس بسیار بالا است و در برخی نمونه‌ها تا حد یک مولکول با این روش می‌توان شناسایی کرد.

درمجموع اگرچه روش‌های تصویربرداری نوری در مطالعات کشت سلولی و یا مدل‌های حیوانی بسیار مؤثر می‌باشند اما کاربردهای حال حاضر آن‌ها در مطالعات انسانی محدود به ساختارهای نزدیک به سطوح مانند تصویربرداری از چشم، پوست و یا پستان‌ها می‌باشد.

امروزه ترکیبات موسوم به فلوروفورها (رنگدانه‌ها) که قبلاً کاربرد بسیار وسیعی در رنگ‌آمیزی داشتند مصرف چندانی ندارند. علت این امر تجزیه سریع آن‌ها و امکان رنگ‌آمیزی همزمان فقط دو یا سه جزء سلولی با آن‌ها می‌باشد.

روش میکروسکوپ الکترونی

در آسیب‌شناسی نوعی دیگر از تشخیص بیماری‌ها مطرح می‌باشند. در این بررسی‌ها از ابزارهای ویژه برای یافتن ویروس‌ها در نمونه استفاده می‌شود. ویروس‌ها اندازه‌ای در حدود ۱۰۰ نانومتر و یا کمتر دارا می‌باشند و لذا مشاهده آن‌ها تنها به کمک ابزارهایی چون میکروسکوپ الکترونی ممکن است. بعنوان مثال ویروس پولیوما عامل بیماری‌زایی درون سیستم ادراری انسانی است که در افرادی که پیوند کلیه انجام می‌دهند به وفور یافت می‌شود. امکان تمایز اثر این ویروس بر روی رد پیوند کلیه با اثر سیستم ایمنی در رد پیوند در مریض‌هایی که پیوند زده شده‌اند مشکل است. در این مورد تشخیص صحیح بسیار حائز اهمیت می‌باشد چراکه روش درمانی در هر مورد کاملاً متفاوت است.

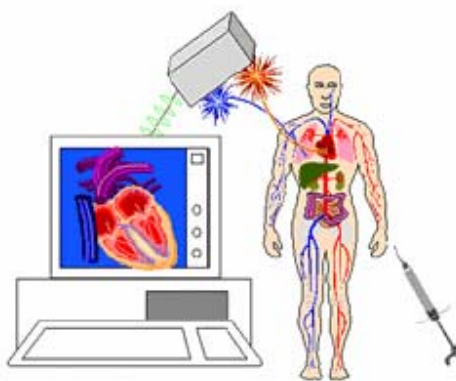
این ویروس در اندازه‌ای بین ۴۰ تا ۵۰ نانومتر و بصورت ذره‌ای بدون پوشش درون هسته سلول‌های پوششی یافت می‌شود و با میکروسکوپ الکترونی شناسایی می‌شود.

این روش در جریان شیوع بیماری SARS اولین خط دفاعی محسوب می‌شد. SARS یک

¹ -High Sensitivity Charge Coupled Device

بیماری ویروسی تنفسی است که اولین بار در نوامبر ۲۰۰۲ در آسیا گزارش شد. این بیماری بوسیله یک کروناویروس موسوم به SARS-COV ایجاد می‌شود. ویروس قطری در حدود ۱۰۰ نانومتر دارا می‌باشد و برای اولین بار در طی بررسی‌های میکروسکوپ الکترونی شناسایی گردید.

روش‌های تصویربرداری هسته‌ای



اساس روش‌های تصویربرداری هسته‌ای

در روش تصویربرداری هسته‌ای نیاز به تزریق یک ماده رادیواکتیو که دارای پرتودهی گاما است، می‌باشد.

جذب این مواد در بافت‌ها وابسته به متابولیسم بوده و به این ترتیب اطلاعاتی درخصوص فرآیندهای فیزیولوژیک، فعالیت اعضاء بدن و ساختار و شکل آن‌ها بدست می‌آید.

بیشترین کاربرد این روش در بیماری‌های قلبی و سرطان‌ها است. از محدودیت‌های این روش این است که با آن اطلاعات مربوط به اشکال به‌خوبی بدست نمی‌آیند لذا امکان تشخیص دقیق‌تر مناطق دارای متابولیسم بیشتر وجود ندارد. روش خاصی از تصویربرداری هسته‌ای، ¹PET است. در این روش با استفاده از دو آشکارساز در دو جهت مخالف حساسیت به میزان بسیارزایدی افزایش یافته است لذا روش فوق در تصویربرداری‌های مولکولی بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

¹ -Positron Emission Tomography

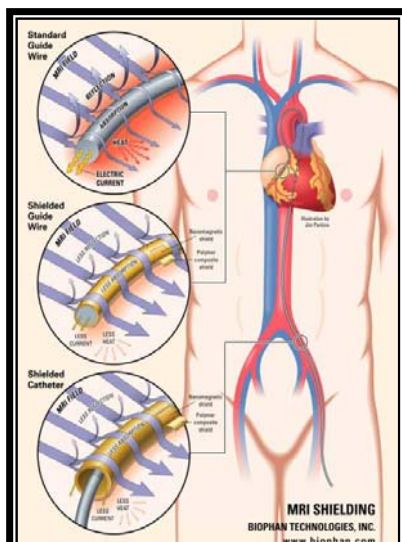
بهبود روش MRI به کمک نانوتکنولوژی

۱- نانوذرات مغناطیسی شده جهت تصویربرداری پزشکی

شرکت Biophan که در خصوص فناوری‌های پیشرفته پزشکی فعالیت می‌کند، اعلام کرد که محصولی جدید جهت تصویربرداری تولید کرده است. در این محصول از نانوذرات مغناطیسی شده به عنوان مواد کنتراست استفاده شده است. این ذرات ترجیحاً به بافت مورد نظر متصل شده و باعث بهبود کیفیت تصویرهای بدست آمده می‌شوند.

با استفاده از این نوآوری تحولی شگرف در زمینه تصویربرداری MRI و سایر روش‌های تصویربرداری رخ خواهد داد.

۲- تحول تصویربرداری با نانوذرات شرکت Biophan



استفاده از نانوذرات شرکت Biophan جهت روکش کردن وسایل و بهبود کیفیت تصاویر MRI

در سال ۲۰۰۴ جایزه Frost & Sullivan به شرکت Biophan تعلق گرفت. این جایزه هر ساله به شرکت‌هایی که دارای اختراع ویژه‌ای هستند، تعلق می‌گیرد. این اختراع بایستی که بتواند در بازار رقابت تغییراتی ایجاد کرده و بازار فروش را دچار تحول کند.

روکش‌های نانوذره‌ای این شرکت که در ابزارهای پزشکی بکار می‌روند، باعث کاهش آسیب بافتی، عدم تداخل در کیفیت تصاویر و بطور کلی جلوگیری از بروز هرگونه مشکل در اثر کارگذاری وسایل کاشتنی در بدن در طی تصویربرداری MRI¹ می‌شوند، لذا استفاده از این وسایل در بدن

¹ - Magnetic Resonance Imaging

افرادی که نیازمند به قراردادن وسایل کاشتنی در بدن خود می‌باشند، از جمله در ساخت ضربان‌سازهای قلبی بسیار مفید است. این روکش‌های نانومغناطیسی باعث پوشاندن امواج قوی رادیویی الکترومغناطیسی می‌شوند. این امواج در طی اسکن MRI و در اثر تداخل میدان مغناطیسی و وسایل کاشتنی ایجاد می‌شوند. از دیگر وسایل پزشکی که می‌توان در آنها از این روکش‌ها استفاده کرد می‌توان به سیم‌های هدایت‌گر، کاتترها و اندوسکوپ اشاره نمود. اصولاً کاربرد اساسی real time MRI را می‌توان با بهره‌گیری از سیم‌های هدایت‌گر روکش‌شده با این نانوذرات مشاهده کرد.

از طرفی این روکش‌ها در ایجاد سیگنال‌های MRI در مواردی که امواج MRI غیرقابل مشاهده هستند، کاربرد دارند. علاوه بر قابلیت‌های روکش‌دهی این نانومواد، از آنها می‌توان بعنوان مواد کنتراست MRI جهت بهبود وضوح بافت‌های خاص از جمله بافت‌های آسیب‌دیده یا عفونی استفاده کرد. این مواد باعث افزایش درستی تشخیص انواع سرطان‌ها و مشکلات ژنتیکی می‌شوند.

۳- عرضه MRI توسعه یافته با کمک نانوتکنولوژی

شرکت Nanosignal (NNOS) اخیراً نوعی MRI پیشرفته با قابلیت‌های تصویربرداری



SLICES

دیجیتال تحت نام تجاری SLICES عرضه کرده است. این دستگاه قابلیت‌هایی فراتر از MRI موجود امروزی دارا می‌باشد. با تکمیل این پروژه از آن در آینده می‌توان برای کنترل جریان خون جهت استفاده در تشخیص سرطان‌ها و جراحی‌های قلبی عروقی استفاده کرد. از طرفی مدت اسکن MRI در این روش تا ۵۰ درصد کاهش یافته و میزان استفاده از فیلم نیز در آن به میزان ۳۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافته است که همگی بر مقرون به صرفه بودن روش تأکید دارند.

۴- استفاده از نانوذرات برای بهبود تکنیک تصویربرداری MRI

جهت استفاده در MRI از فلزات پارامغناطیس مانند گادولینیوم یا فوق پارامغناطیس^۱ مانند اکسید آهن که به نانوذراتی مانند لیپوزومها، امولسیونها و یا حتی دندریمرها^۲ (درخت سانها) متصل شده اند می توان استفاده کرد. بعنوان مثال از لیپوزومهای پارامغناطیسی حاوی آنتی بادی علیه ایتگرین $\alpha_v\beta_3$ در عروقزایی جدید^۳ برای هدف قراردادن عروقزایی تومورهای تجربی استفاده شده است. بعد از ۲۴ ساعت از تجویز این لیپوزومها امکان تصویربرداری مناسب ایجاد می شود. به همین روش در صورت استفاده از نانوذرات امولسیون پرفلوروکربن که به ایتگرین $\alpha_v\beta_3$ متصل می شوند، امکان تهیه تصویرهای بسیار مناسب از تومورها بعد از یک ساعت از تجویز این مواد فراهم می شود. در حقیقت نانوذرات محلول پرفلوروکربن اولین نمونه مواد کارا در MRI هستند که با قراردادن آنتی بادیهای علیه فیبرین بر سطح آنها امکان تصویربرداری مولکولی هدفمند شده فراهم شده است.

۵- استفاده از نانوذرات آهن در روش MRI برای بررسی تومورهای مغزی

اخیراً گروهی از دانشمندان دانشگاه علوم و سلامت ارگون و مرکز دامپزشکی پرتلند برای اولین بار توانستند کاربردهای بالینی نانوذرات را در بررسی های مغزی نشان دهند. این افراد نشان دادند که نانوذرات آهن نه تنها قادر به شناسایی تومورهای مغزی در دستگاه MRI می باشند بلکه قادرند سایر آسیب های مغزی که امکان شناسایی آنها تاکنون فراهم نبوده است را نشان دهند. نانوذرات مورد استفاده با نام فرموکستران-۱۰^۴ قابلیت استفاده در MRI به مدت ۲۴ ساعت تا ۵ روز دارا می باشند. از این ماده بعنوان شناساگر پایدار در طی تصویربرداری های جراحی مغز نیز استفاده شده است. این ماده

¹- Superparamagnetic

²- Dendrimers

³- Neovascularization

⁴- Ferumoxtran-10

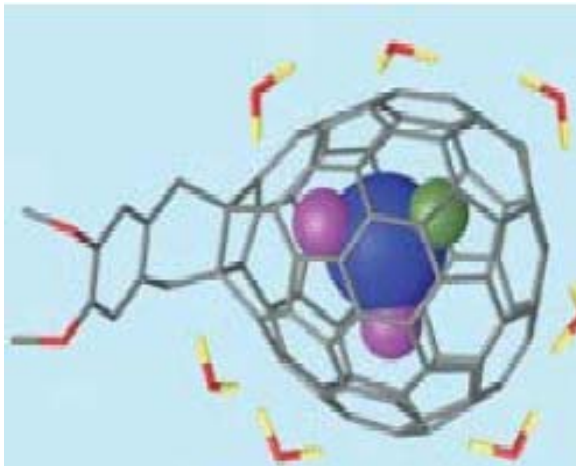
امکان انجام بررسی‌های تحت MRI برای بعد از جراحی را نیز فراهم آورده است. باتوجه به اینکه نانوذرات فروموکستران-۱۰ به مدت چندین روز در محل‌های آسیب‌دیده باقی می‌مانند و همچنین از آن‌ها جهت تصویربرداری سایر نواحی غیرسرطانی نیز می‌توان استفاده کرد، نسبت به گادولینیوم که به مدت بیش از ۲۰ سال است که در تصویربردارهای MRI بکار می‌رود و درست قبل از تصویربرداری باید به بیمار تزریق گردد، برتری دارد. البته این نکته لزوماً به معنی جایگزینی این ذرات به جای گادولینیوم نمی‌باشد. گادولینیوم استاندارد واقعی تصویربرداری است و فروموکستران-۱۰ پاره‌ای از اطلاعات را که از طریق گادولینیوم بدست نمی‌آیند را فراهم خواهد آورد. در این تحقیق از نانوذرات آهن تولیدی شرکت Advanced Magnetics در هفت مریض مبتلا به تومورهای بدخیم اولیه و متاستازدهنده استفاده گردید. این نانوذرات با دکستران روکش شدند تا نیمه‌عمر خونی این ذرات افزایش یابد و همچنین امکان عبور آرام ذرات از سد خونی مغزی^۱ فراهم شود. در صورتی که آسیبی ایجاد شود، این آسیب باعث بروز التهاب می‌گردد. در این حالت ذرات فروموکستران-۱۰ بوسیله سلول‌های التهابی در مغز جذب می‌شوند.

از طرفی امکان رنگ‌آمیزی فروموکستران-۱۰ بوسیله رنگ آهن در نمونه‌های بافتی جداشده از نواحی آسیب‌دیده مغز نیز وجود دارد، لذا امکان مشاهده آن در زیر میکروسکوپ برای پزشکان فراهم می‌باشد.

مصرف این فرآورده در صورت رقیق‌کردن بی‌خطر است با این حال در مواردی در صورت تزریق سریع می‌تواند نوع خاصی از واکنش‌های حساسیتی را ایجاد کند.

¹ -Blood Brain Barrier

۶- استفاده از فولرین‌ها در MRI



تولید مواد کنتراست جهت استفاده در MRI: قرار دادن دو اتم گادولینیوم و یک اتم اسکاندیوم و یک اتم نیتروژن درون فولرین. قسمت دم مانند فولرین باعث افزایش حلالیت آن در آب می‌شود

از ذرات دیگری که جهت استفاده در MRI تحت بررسی هستند، فولرین‌ها می‌باشند. این ساختار کربنی به شکل توپ می‌باشد. درون فولرین‌ها می‌توان با اتم‌ها و یا مولکول‌های کوچک پر کرد. اشکال محلول در آب آن مانند $[Gd@C_{82}(OH)_{30}]$ جهت استفاده در MRI بررسی شده‌اند. تفکیک ایجادشده با این ماده به میزان تفکیک مواد رایج گزارش شده است. در صورت استفاده از هولمیوم^۱ به جای گادولینیوم از فولرین‌ها بعنوان ماده تفکیک‌کننده در تصویربرداری اشعه X می‌توان استفاده کرد.

۷- روش جدید تصویربرداری جهت شناسایی پلاک‌های عروقی به کمک MRI

در روش جدیدی که توسط محققین دانشکده پزشکی دانشگاه شیکاگو ارائه شده است به روشی ساده می‌توان محل ایجاد عروق جدید و یا محل تشکیل پلاک‌های عروقی را تشخیص داد. پلاک‌های عروقی عامل اصلی ایجاد سکته‌ها می‌باشند. تجمع پلاک‌های عروقی در رگ‌ها باعث گرفتگی تدریجی آن‌ها شده^۲ و در نهایت عروقی ریزی در اطراف این نواحی جهت تداوم خون‌رسانی رشد می‌یابند.

^۱ -Holmium

^۲ -Artherosclerosis

در این روش شلات‌های^۱ گادولینیوم در امولسیون حاوی نانوذرات پرفلوروکربن تغلیظ می‌شوند. نانوذرات دارای روکشی از چربی هستند که به این ترتیب امکان اتصال آنتی‌بادی و پروتئین به نانوذرات و انتقال هدفمند ذرات به سمت اهداف مورد نظر فراهم شده است.

جهت هدایت این نانوذرات به محل پلاک‌ها، این افراد از مولکول‌هایی که بطور اختصاصی به پروتئین $\alpha_v\beta_3$ که منحصراً در عروق تازه رشدیافته پیدا می‌شوند، استفاده کردند. بعد از اتصال این مولکول‌ها به نانوذرات، این مجموعه به سیزده خرگوش تزریق گردید. چهار خرگوش رژیم غذایی معمولی داشتند در حالی که ۹ عدد دیگر رژیم غنی از کلسترول در طی ۸۰ روز دریافت کرده بودند.

بعد از تزریق، تصاویر MRI از ناحیه آئورت (بزرگترین شریان بدن) گرفته شد. بعد از دو ساعت از تزریق، تصاویر MRI سیگنال‌هایی با روشنی دو برابر در خرگوش‌های با رژیم غنی از کلسترول نسبت به رژیم نرمال در اطراف آئورت نشان دادند. مطالعات تکمیلی بعد از کشتن حیوانات نشان داد که در اطراف آئورت این خرگوش‌ها عروق ریز خطرناکی رشد کرده بودند.

این مطالعه نشان داد که با استفاده از نانوذرت براحتمی می‌توان پلاک‌ها را قبل از تشکیل شناسایی کرد. مطالعه قبلی این افراد نشان داده بود که از این روش برای شناسایی پلاک‌های پایدار از پلاک‌هایی که خطر پاره‌شدن دارند یعنی می‌توانند منجر به بروز یک سکته شوند، می‌توان استفاده کرد.

۸- نقش نانوذرات در کشف محل استقرار ویروسها در بدن

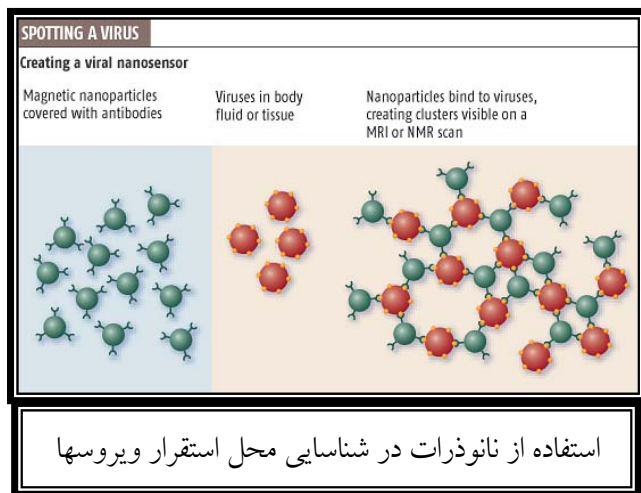
تزریق نانوذرات مغناطیسی به جریان خون، میتواند محل دقیق فعالیت ویروسهای مضر را آشکار سازد.

این ذرات که با پادتنهای ویروس خاصی پوشیده می‌شوند، درون خون به ویروس مدنظر متصل شده و تشکیل توده‌هایی میدهند، بدین ترتیب چنانچه آن ویروس در بدن حضور داشته باشد، بوسیله تجهیزات تصویربرداری معمولی قابل مشاهده خواهد بود. تیم توسعه تکنولوژی مربوطه، از

¹ -Chelates

مرکز تصویربرداری مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه هاروارد در چارلستون، اکنون میتواند ویروسهای موجود در نمونه‌های گرفته‌شده از بدن انسان (مایعات یا بافتها) را تشخیص دهد.

آنها امیدوارند طی دو سال آینده بتوانند ویروسهای بدن بیماران را تشخیص دهند؛ در توسعه تکنولوژی مذکور اغلب آزمایشها بر روی بدن انسان صورت گرفته است بنابراین دانشمندان از ایمنی آن مطمئن هستند.



تشخیص محل تجمع ویروسها کمک قابل توجهی به درمان امراض میکند، به عنوان مثال ویروس HIV تمایل به تجمع در غدد لنفاوی دارد همچنین میتوان مشخص نمود که آیا ویروسهای استفاده شده در ژن‌درمانی برای انتقال

DNA جدید به بیماران واقعاً به قسمت مدنظر در بدن آنها رسیده‌اند و آیا تعداد آن ویروسها برای رسیدن به هدف مورد نظر کفایت مینماید

معمولاً ویروسها فقط بطور غیرمستقیم، به‌روش تکثیر DNA ویروسی با تکنیک PCR، قابل تشخیص هستند و این روش حدود دو ساعت بطول می‌انجامد. مانوئل پرز، مدیر تیم "توسعه تکنیک جدیدی که تنها به نیم ساعت زمان جهت تشخیص ویروس نیاز دارد"، بر این عقیده است که: "روش PCR روشی ناکارآمد است زیرا مستلزم صرف زمان زیادی بوده، کم‌دقت است و تنها تعدادی از ویروسها را تشخیص میدهد."

روش جدید مبتنی بر ذرات با ابعاد بیش از ۵۰ نانومتر است. این ذرات، هسته‌ای از جنس اکسید آهن و پوششی قندی از دکستران که پادتنها به سادگی به آن می‌چسبند، دارا می‌باشند. پوشش فوقانی از پادتنهای ویروس تحت بررسی، به ذره فوق اضافه شده و بدین‌ترتیب ذره آماده مصرف میگردد.

در تستهای آزمایشگاهی، نانوذرات به نمونه‌هایی از مایعات بدن انسان اضافه می‌شوند. چنانچه

ویروسهای زنده در بدن شخص زیاد باشند، به پادتنهای روی نانوذرات چسبیده و تشکیل توده‌های بزرگی میدهند. این توده‌ها توسط روشهای تصویربرداری MRI یا NMR قابل تشخیص هستند.

پرز توضیح میدهد: "پادتنها، پروتئینهای خاصی را روی سطح ویروس تشخیص میدهند و این امر موجب اجتماع نانوذرات و ویروسها میشود."

اسکنرها بطور مستقیم قادر به تشخیص نانوذرات نیستند. ابتدا هسته اکسید آهن ذرات، در اثر میدان مغناطیسی قوی حاصل از اسکنر، به سمت مغناطیس میچرخد، در حالیکه این میدان مغناطیسی، انرژی هسته مولکولهای آب اطراف را نیز تغییر میدهد.

سپس از یک سیگنال فرکانس رادیویی میتوان به منظور برگرداندن هسته مولکول آب به حالت اولیه‌اش استفاده نمود. مدت زمانیکه طول میکشد تا هسته مولکولهای آب به حالت اولیه برگردد معیاری از دانسیته مولکولها در آن نقطه به شمار میرود. ذرات مغناطیسی شده، زمان ایستای مولکولهای آب مجاور خود را طولانی نموده و این خود سبب مشاهده شدن توده ویروسی در تصاویر MRI و NMR میگردد. تیم هاروارد بر این عقیده است که سیستم آنها به گونه‌ای موفقیت‌آمیز، ویروس هرپس سیمپلکس، عامل بروز تبخال و همچنین آدنوویروس، مسبب سرماخوردگی را در نمونه‌های خون تشخیص داده است.

پرز معتقد است از آنجائیکه کلیه تجهیزات به کار گرفته شده در تکنیک نانوذره مغناطیسی، تجاری هستند، این تکنیک به سرعت توسعه یافته و فراگیر میشود. محققین همچنین ثابت کرده‌اند ذرات مشابه، که در آزمایشهای تشخیص سرطان پروستات ثانویه، وارد بدن انسان کرده‌اند نیز از ایمنی کافی برخوردار هستند.

استفاده از نانوتکنولوژی در روش مافوق صوت

شبهه همان فرمولاسیون‌هایی از نانوذرات پرفلوروکربن که برای استفاده در MRI تهیه شده است، برای ساخت مواد تفکیک‌کننده در تصویربرداری مافوق صوت نیز می‌توان استفاده کرد. کاربرد

حال حاضر آن تشخیص تغییرات عروق خونی که مرتبط با بیماری‌ها می‌باشند، است. اگرچه نانوذرات پرفلوروکربن به شدت میکرووحباب‌ها امواج را منعکس نمی‌کنند با این حال میزان انعکاس آن‌ها در صورت هدفمندشدن و تجمع آن‌ها بر روی سطوح بافتی یا سلولی بدون افزایش امواج زمینه‌ای مضر، به شدت افزایش می‌یابد. از دیگر ویژگی‌های نانوذرات پرفلوروکربن عدم تخریب آن‌ها با پالس‌های صوتی است. لذا خطر حفره‌گذاری^۱ ناشی از مافوق صوت کاهش می‌یابد. در صورت استفاده از گادولینیوم در لایه چربی، از این ذرات بعنوان عوامل تفکیک‌کننده در MRI و مافوق صوت هردو می‌توان استفاده کرد.

استفاده از نانوتکنولوژی در روش‌های تصویربرداری هسته‌ای

در طی یک پروژه سه‌ساله با سرمایه‌گذاری مؤسسه ملی سرطان و شرکت‌های فیلیپس، فرآورده‌های شیمیایی داو^۲ و کروز^۳ زمینه برای تسهیل بررسی و توسعه عوامل جدید جهت تصویربرداری‌های مولکولی فراهم خواهد شد. بر این اساس با استفاده از سیستم‌های تصویربرداری پیشرفته امکان شناسایی غیرتهاجمی و زودهنگام برخی سرطان‌ها فراهم خواهد شد و امکان استفاده از آن‌ها جهت هدف‌گیری‌های اختصاصی و بررسی روند درمان فراهم خواهد گردید.

این بررسی‌ها با نانوذرات پرفلوروکربن که در یک امولسیون سوسپانسیون شده بودند آغاز گردید. سپس محققین عواملی چون تکنیتیوم^۴ ۹۹ به نانوذرات متصل کردند. این ماده به عنوان عامل تفکیک‌کننده استفاده گردید. بعلاوه به نانوذرات، مولکول‌هایی متصل شدند که قادر به شناسایی عروق جدید خونی بودند. بعد از تزریق نانوذرات به خون این ذرات اهداف خود را (عروق جدید خونی) پیدا کرده، به آن‌ها متصل شده و این نواحی را درخشان می‌سازند. در همین راستا امکان افزودن

^۱ -Cavitation

^۲ - Dow chemical

^۳ -Keroes

^۴ - Technetium-99m

داروهای ضدسرطان و ترکیبات هسته‌ای به نانوذرات جهت هدایت مستقیم این مواد به نواحی مورد نظر (محل رشد تومورها که دارای عروق جدید زیاد می‌باشد) فراهم شده است.

استفاده از نقاط کوانتومی در تصویربرداری

نقاط کوانتومی

این مواد ذراتی نانومتری می‌باشند که نه مولکول‌های کوچک بوده و نه توده‌ای جامد به شمار می‌روند. ساختار آن‌ها و اندازه کوچکشان (چندصد تا چندهزار اتم) خواص نوری ویژه‌ای به این ذرات بخشیده که این خواص را براحتی با تغییر اندازه ذرات می‌توان تغییر داد. نقاط کوانتومی نور را جذب کرده و بسرعت آن را در یک طول موج متفاوت منتشر می‌کنند. اگرچه برخی دیگر از مواد آلی و غیرآلی مانند مواد فلورسانت نیز همین خاصیت را دارا می‌باشند با این حال نقاط کوانتومی بعنوان یک ماده رنگدانه تقریباً ایده‌آل مطرح شده‌اند. شفافیت، عدم کاهش رنگ در طی زمان، طیف تابش متقارن و امکان تهیه انواع رنگ‌ها بطور همزمان با تابش یک طول موج از ویژگی‌های عمده آن‌ها می‌باشد.

نقاط کوانتومی در محیط مایع نیز فعالیت دارند لذا از آن‌ها در تصویربرداری‌های زیستی نیز می‌توان استفاده کرد. این مواد معمولاً دارای هسته‌ای از سلنید کادمیوم بوده که با لایه‌ای از سولفید روی روکش شده‌اند.

این ذرات بسته به اندازه، در صورت تابش رنگ‌های مختلف ایجاد می‌کنند. انواع کوچک آن از خود طول موج کوتاه مانند رنگ آبی منتشر می‌کنند در حالی که انواع بزرگتر آن طول موج بزرگتر مانند رنگ قرمز ایجاد می‌کنند.

نقاط کوانتومی مزایای چشمگیری نسبت به تکنولوژی‌های قدیمی‌تر دارند. در گذشته محققان امکان مشاهده بیش از سه رنگ بطور همزمان با رنگدانه‌های قدیمی را نداشتند. این تکنولوژی‌ها مواد فلورسانت جهت علامت‌گذاری پروتئین‌ها و یا مواد آلی رنگی مانند رودامین بودند. هرکدام از مواد

رنگی بایستی که ابتدا با یک طول موج نوری مشخص تحریک شوند که این طول موج می‌تواند باعث جلوگیری از تابش سایر مواد رنگی گردد. جهت رفع این مشکل، محققان انواع مختلف پروتئین‌ها را با چند نوع رنگ نشانه‌گذاری کرده و در زمان‌های مختلف تصویربرداری می‌کردند و در نهایت این عکس‌ها با هم تلفیق می‌شدند.

در حالی که با استفاده از نقاط کوانتومی با اندازه‌های متفاوت امکان ایجاد انواع رنگ‌ها فراهم شده لذا امکان تمایز بین تمام هدف‌های نشان‌دار شده فراهم می‌گردد.

۱- نشان‌دار کردن ژن‌های معیوب با نقاط کوانتومی

اخیراً یک روش تصویربرداری در مقیاس نانو برای بهبود روش‌های رایج تصویربرداری از سرطان سینه و سایر تست‌های زیست‌پزشکی توسط مؤسسه ملی استاندارد و فناوری آمریکا (NIST) عرضه شده است.

در روش جدید، ابتدا ذرات با خاصیت فلورسانس و قطر حدود ۱۵ نانومتر به قسمت‌های خاصی از DNA متصل می‌شوند. سپس شدت فلورسانس و چند مشخصه دیگر مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. این ذرات که نقاط کوانتومی نامیده می‌شوند، دارای خواص الکتریکی و نوری ویژه‌ای هستند که شناسایی آن‌ها را نسبت به مواد فلورسانس رایج مورد استفاده در تشخیص‌ها راحت‌تر ساخته است. گروه تحقیقاتی مؤسسه فوق نشان دادند که شدت تابش نقاط کوانتومی ۲۰۰ تا ۱۱۰۰ برابر مواد مورد استفاده کنونی می‌باشند و در عین حال پایداری بیشتری نسبت به این مواد دارند.

این روش جدید در حقیقت قسمتی از تلاش‌های مؤسسه ملی استاندارد و فناوری برای توسعه استانداردهای تست‌های تشخیصی سرطان سینه به منظور ارزیابی میزان کارایی داروهای ضدسرطان مصرف‌شده توسط افراد است. امید می‌رود استانداردهای جدید، خطای تست‌های کنونی در تشخیص ژن‌های سرطانی را کاهش دهند. افزایش بیان^۱ این ژن‌ها منجر به تولید بیش از حد یک پروتئین شده و

^۱ - Excess Copies

در نتیجه سلول‌های سرطانی سریع‌تر رشد می‌کنند. بصورت بالقوه امکان نشانه‌گذاری این ژن‌ها با استفاده از نقاط کوانتومی وجود دارد.

۲- تقویت تصویربرداری با استفاده از نقاط کوانتومی

یک روش تصویربرداری با کیفیت بسیار بالا با استفاده از نقاط کوانتومی عرضه گردیده است. نهایت آرزوی محققین استفاده از این روش جهت بررسی تومورهای تخمدان و سایر انواع سرطان‌های عمقی بدن است. در تحقیقی که توسط محققین دانشگاه کرنل صورت گرفته است، از نقاط کوانتومی جهت تصویربرداری از دیواره‌های داخلی مویزها استفاده شد. با این حال آن‌ها عقیده دارند که کاربرد اساسی این روش در تصویربرداری از مغز و سلول‌های سرطانی در بدن موجودات زنده است. سلول‌های خاص از جمله سلول‌های سرطانی را با افزودن آنتی‌بادی به نقاط کوانتومی می‌توان مورد هدف قرار داد. در این صورت با حرکت تومور و یا سلول‌های آن امکان تهیه عکس فراهم می‌شود.

۳- استفاده از نقاط کوانتومی تغییر یافته جهت تصویربرداری

محققین دانشگاه کارنگ‌ملون توانستند با تغییر نقاط کوانتومی، امکان تصویربرداری از بافت‌های زنده را به مدت ۸ ماه فراهم سازند. این اولین باری است که دانشمندان توانسته‌اند فلورسانس این ذرات را در این مدت درون بدن حیوانات مشاهده کنند. این یافته گامی بزرگ به سمت استفاده از این ذرات در تصویربرداری‌های غیرتهاجمی از بدن انسان، جهت کنترل و درمان بیماری‌هایی چون سرطان است. در این تحقیق ابتدا ذرات کوانتومی بوسیله پلیمری خاص روکش شدند. این پلیمر از تجزیه این ذرات درون بدن جلوگیری کرد. در ادامه، این افراد ذرات روکش شده را با پلیمر دیگری روکش کردند. این عمل باعث افزایش زمان توقف ذرات فوق درون بدن حیوانات شد.

باتوجه به اینکه از محدودیت‌های عمده استفاده از ذرات کوانتومی در بدن، تجزیه آنها می‌باشد، مهم‌ترین نکته در استفاده از این ذرات در ابتدا پایدارساختن آنها است لذا تحقیق صورت گرفته به این منظور بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

در ادامه این تحقیق، محققان درصددند تا با اضافه کردن مولکول‌های خاص به سطح این ذرات، امکان هدفمندساختن این ذرات و بهبود روند تصویربرداری و کنترل روند بیماری‌هایی چون سرطان را در ازمدت فراهم سازند.

۴- استفاده از نقاط کوانتومی در تحقیقات علوم اعصاب

تیمی از مهندسين دانشگاه تگزاس موفق به ابداع روشی شده‌اند که براساس آن این افراد توانستند نقاط کوانتومی را به سلول‌های عصبی متصل سازند. این فناوری می‌تواند در توسعه محصولات زیست‌پزشکی از جمله وسایل کاشتنی جهت شنیدن و جراحی‌های رباتیک کارایی داشته باشد.

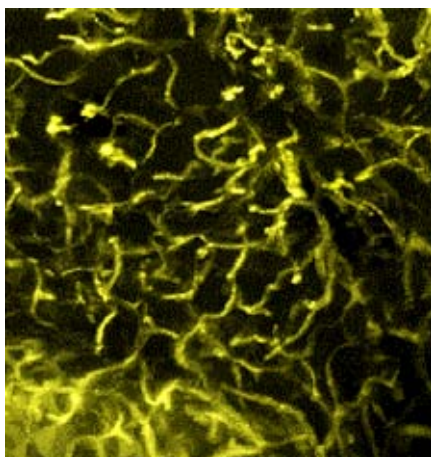
در این مطالعه این افراد توانستند ذرات کوانتومی سولفید کادمیوم را با استفاده از یک زنجیره پپتیدی بصورت منفرد به سلول‌های عصبی متصل سازند.

به گفته یکی از محققین بیشتر کارهایی که تاکنون در زمینه مطالعه سطوح بینایی سیستم‌های زیستی و الکترونیکی صورت گرفته است منحصر به استفاده از الکترودهای بزرگ سیلیکونی و سطوح وسیع بافتی بوده است، لذا مهم‌ترین هدف این تحقیق بدست آوردن دقت بیشتر در سطوح مولکولی و هدف‌قراردادن گیرنده‌های خاص در سطوح سلولی می‌باشد.

گام بعدی ایجاد ارتباط بین سیستم‌های زیستی و غیرزیستی است. بدلیل اینکه ماهیت ذرات کوانتومی از نوع نیمه‌هادی‌ها می‌باشد این ذرات در حضور یک میدان الکتریکی فعال می‌شوند. از این رو امید می‌رود که با استفاده از میدان‌های الکتریکی متمرکز بتوان امکان «گفتگوی» سلول‌های عصبی با ذرات کوانتومی را فراهم کرد.

۵- فناوری نقاط کوانتومی و تصویربرداری سه بعدی از بافت های زنده

در یک فناوری جدید تصویربرداری، عروق کوچک



خونی زیرپوست موش به طرز چشمگیری واضح و شفاف مشاهده شدند، بگونه‌ای که تورم دیواره این عروق هنگام ضربان قلب موش قابل مشاهده بود.

در این روش، عروق بوسیله آشکارسازهای تصویربرداری فلورسنت، درخشان شدند. این آشکارسازها در حقیقت نانوذراتی در اندازه های مولکولی موسوم به نقاط

کوانتومی از جنس "سولفید کادمیوم سلنید- روی" بودند. ساختار درختی مویرگ های بافت چربی در یک موش زنده که بوسیله یک آشکارساز فلورسنت چندفوتونی و با استفاده از جریان ذرات کوانتومی نانوکریستالی در خون موش تهیه شده است.

این نانوذرات در این تحقیق به درون رگ های خونی

موش تزریق شده و سپس از بافت های چربی تصویربرداری گردید.

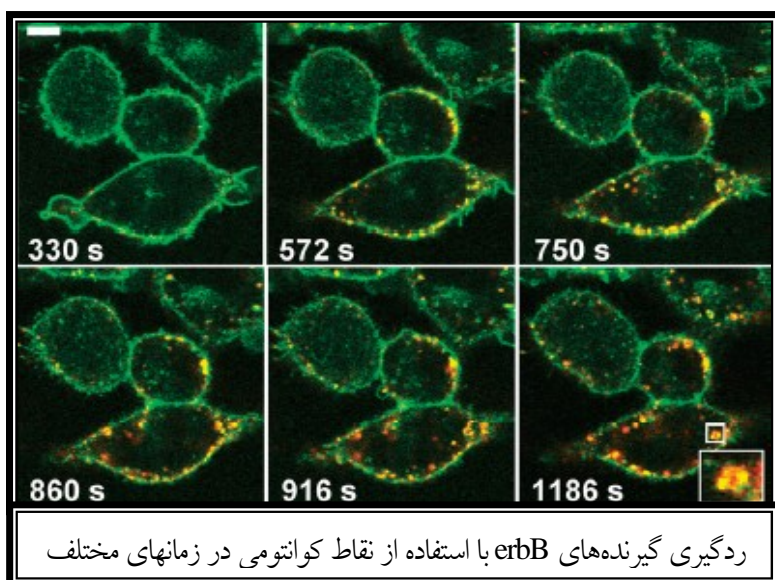
ساختار درختی مویرگ های بافت چربی در یک موش زنده که بوسیله یک آشکارساز فلورسنت چندفوتونی و با استفاده از جریان نقاط کوانتومی نانوکریستالی در خون موش تهیه شده است، در تصویر مقابل قابل مشاهده می باشد. اگرچه مصرف نقاط کوانتومی در انسان بدلیل جنبه های ناشناخته سمیت این ترکیبات، تأیید نشده است ولی موش مورد استفاده در این آزمایش در نهایت سلامت به حیات خود ادامه داد.

تفکیک پذیری بسیار بالا و خطای اندک این روش، آن را کاندید استفاده در ردیابی های سلولی و مشاهده ساختارهای بافتی در اعضاء بدن حیوانات کرده است.

۶- تهیه اولین فیلم از ارتباطات درون سلولی به کمک نقاط کوانتومی

محققین مؤسسه ماکس پلانک آلمان اخیراً از یک ابزار تصویربرداری در ابعاد نانو برای ثبت اولین فیلم‌ها از سلول‌هایی که ناقل پیام‌های کنترل‌کننده ژنی می‌باشند استفاده کرده‌اند. بنظر می‌رسد که این پیشرفت به شرکت‌های داروسازی در زمینه شناسایی و جداسازی سریع‌تر داروهای ضدسرطان کمک کند.

در یک مطالعه که



اخیراً در مجله Nature
Biotechnology منتشر شده
است، محققین گزارش کردند
که از نقاط کوانتومی شرکت
Quantum dots برای
تصویربرداری بلادرنگ از
سلول‌های زنده دارای
گیرنده‌های نوع erbB که

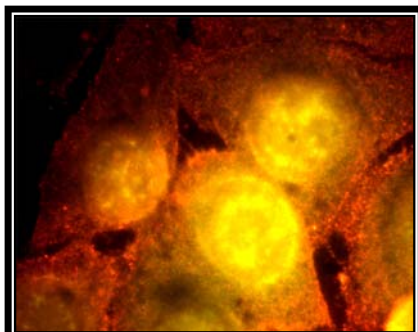
هدف بسیاری از داروهای ضدسرطان می‌باشند، استفاده کرده‌اند. نقاط کوانتومی، کریستال‌هایی از مواد نیمه‌هادی در ابعاد نانو هستند که در صورت تحریک با یک نور مانند لیزر، رنگ‌های مختلفی از خود منتشر می‌کنند که نوع رنگ وابسته به اندازه آن‌ها می‌باشد.

این فیلم‌های تهیه شده نشان داد که محققین توانسته‌اند برای اولین بار تصاویر زنده‌ای از ارتباطات سلولی با محیط اطراف بدست آوردند.

این مطالعه، نگرشی جدید نسبت به فرآیندها و تعاملات درون سلولی بوجود آورده است. به گفته پروفیسور توماس ام جوین، رئیس گروه زیست‌شناسی مولکولی مؤسسه ماکس پلانک، درک

مکانیسم‌های وابسته به گیرنده‌ها برای طراحی داروهایی که هدف در آن‌ها گیرنده‌ها می‌باشند، بسیار مهم است. کریستال‌های نیمه‌هادی قادر به ردگیری حرکات گیرنده‌ها بر روی سطوح سلولی با کیفیت بالای زمانی و فضایی می‌باشند. در روش‌های قدیمی تصویربرداری مانند استفاده از رنگ‌های فلورسانت بدلیل محو سریع رنگ در کمتر از یک ثانیه امکان ثبت فیلم به مدت طولانی وجود نداشت. از طرفی مدت بررسی در فرآیندهای درون‌سلولی بسیار حائز اهمیت است بگونه‌ای که تغییرات در محدوده زمانی چند دقیقه بروز می‌کنند. این مطالعه جزء چند گزارشی است که اخیراً در خصوص مزایای ویژه استفاده از نقاط کوانتومی در تصویربرداری‌ها منتشر شده است. این روش تصویربرداری زیست‌سازگار، بدون ایجاد نور و درخشش موازی، روش مناسبی برای جستجوی مولکول‌هایی که اساس توسعه دارویی هستند در مدل‌های حیوانی فراهم کرده است.

۷- تجاری شدن نقاط کوانتومی متصل به آنتی‌بادی‌ها



امکان رنگ‌آمیزی سلول‌ها به کمک فرآورده‌های حاصل از نقاط کوانتومی (EviTag)

آنتی‌بادی‌های متصل به سایر مواد بهترین نوع از دسته آنتی‌بادی‌های نوع دوم و محصولات ایمونوشیمی در طی ۴۲ سال گذشته محسوب می‌شوند. در سال‌های اخیر انقلابی که در علم ژنومیک روی داده باعث شناسایی نقشه آرایه‌های وسیعی از پروتئین‌ها شده است. این پروتئین‌ها اهداف جدیدی برای اکتشافات دارویی و تشخیص‌ها محسوب می‌شوند. علم پروتئومیکس نیز در حال انتقال این

اطلاعات به سطوح بعدی با استفاده از آزمایشات بسیار دقیق سلول‌ها، بافت‌ها و سایر اعضا است. کشف استفاده از ابزارهای قابل اعتماد، از جمله آنتی‌بادی‌های متصل شده به سایر مواد امکان ردگیری، شناسایی و ارزیابی پروتئین‌های جدید در سیستم‌های زیستی را فراهم کرده است.

در همین رابطه شرکت فناوری‌های اویدنت^۱ اقدام به تولید آنتی‌بادی‌های متصل به نقاط کوانتومی کرده است. این محصول تجاری بنام Evitag تحولی شگرف در مطالعات مبتنی بر رنگدانه‌ها (فلوروفورها) ایجاد کرده است. Evitag نقاط کوانتومی با سازگاری زیستی بالا هستند که خواصی بسیار فراتر از رنگدانه‌های رایج مورد استفاده برای پروتئین‌ها و مواد شیمیایی آلی دارا می‌باشند. بعضی از این مزایا عبارتند از:

الف) Evitag درخشان‌تر بوده و به مدت طولانی‌تر تابش دارد.

ب) Evitag کارایی بالاتر دارد. چنانکه از فلورسانس شدید آن‌ها برای ردیابی مولکول‌های منفرد می‌توان استفاده کرد.

ج) Evitag فلورسانس تحت تابش در حدود یک هفته دارا می‌باشد بدون اینکه دچار کاهش تابش شود.

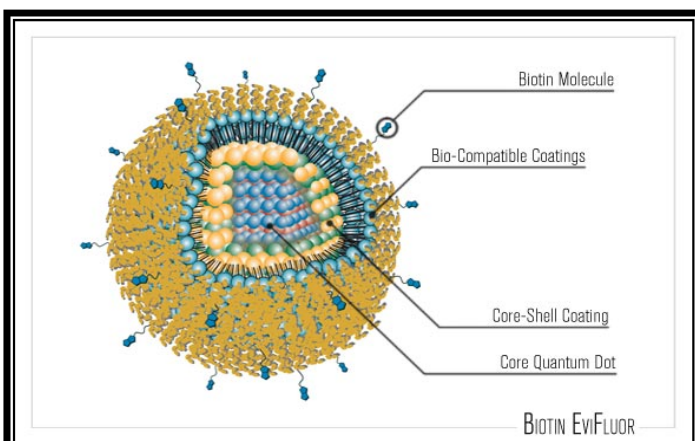
د) Evitag به دلیل داشتن روکش‌های ویژه از لحاظ سمیت درون‌تنی و برون‌تنی خنثی می‌باشد.

ه) Evitag از لحاظ تولید انواع مختلف

رنگها نیز دارای ارجحیت می‌باشد.

و) امکان استفاده از منبع تحریک تک‌نوری نیز امکان‌پذیر است. اساساً هر نوع رنگ نقاط کوانتومی را با یک منبع می‌توان ایجاد کرد. این کار با کاهش طول موج منبع (ماوراء بنفش یا قرمز) امکان‌پذیر است.

ز) تنوع رنگ. از آنجا که فرکانس پراکنش نقاط کوانتومی وابسته به اندازه آن‌ها است، Evitag در همه انواع رنگ‌ها قابل ارائه می‌باشد.



نوع دیگری از محصولات مبتنی بر نقاط کوانتومی با نام تجاری Evifluor

^۱- Evident Technologies

ح) حساسیت و دقت. باتوجه به محدوده وسیع و تابش شدید طیف تابش، Evitag دارای سیگنال‌های شدید با حداقل تداخلات زمینه‌ای می‌باشد.

ط) تحریک آسان. طیف وسیع تحریکی این مواد امکان استفاده از منابع تحریکی موجود را فراهم ساخته و همین مسئله باعث تسهیل تصویربرداری نیز می‌شود.

معرفی برخی دیگر از تحقیقات انجام شده

مشاهده سلول‌ها به کمک ذرات طلا

محققین دانشگاه بورداک فرانسه موفق به راه‌اندازی روشی جهت مشاهده پروتئین‌های سلولی از طریق نشانه‌گذاری آن‌ها با نانوذرات طلا گردیدند.

این روش تصویربرداری بسیار حساس است و امکان تصویربرداری سه‌بعدی با برطرف‌شدن بسیاری از مشکلات موجود تصویربرداری را فراهم نموده است. این روش امکان مشاهده دقیق پروتئین‌ها بدون تخریب آن‌ها را فراهم کرده است و از آن می‌توان برای تصویربرداری از سایر سیستم‌های زیستی مانند DNA استفاده کرد.

شناسایی مولکول‌های منفرد در نمونه‌های بافتی بخصوص اگر از روش‌های رایج تصویربرداری استفاده شود، مشکل می‌باشد چراکه سیگنال‌های مولکولی مورد نظر بایستی از بین میلیاردها مولکول دیگر نمونه جداسازی گردند.

محققین با اتصال یک شناساگر به مولکول مورد نظر و اندازه‌گیری شدت سیگنال تولیدشده توسط آن این مشکل را برطرف کرده‌اند. اما شناساگرهای رایج که از نوع ذرات فلورسانت می‌باشند (فلوروفورها) در طی زمان به ترکیبات غیرفلورسانت تبدیل شده و کارایی خود را از دست می‌دهند.

برای رفع این مشکل محققان از ذرات فلزی به جای فلوروفورها استفاده کردند. این ذرات قادر به انحراف نور لیزر در طی روندی بنام پراکنش Rayleigh می‌باشند.

باتوجه به اینکه میزان پراکنش با کاهش اندازه ذره‌ای کاهش می‌یابد این روش‌ها برپایه استفاده از ذراتی که قطری حداقل ۴۰ نانومتر دارند، طراحی شده‌اند.

برای تصویربرداری در اندازه‌های کوچکتر محققان این دانشگاه سطوح یکسری پروتئین که بنام COS7 شناخته می‌شوند، با ذرات طلای ۱۰ نانومتری روکش کردند. تابش نور لیزر آرگون با طول موج ۵۱۴ نانومتر به نمونه، آن را درخشان کرد.

این نور لیزر بشدت بوسیله نانوذرات طلا جذب شده و باعث گرم شدن محدوده دور این ذرات و افزایش ضریب شکست این نواحی گردید. محققین از یک لیزر دیگر برای شناسایی این تغییر ضریب شکست استفاده کردند.

با این حال بنظر می‌رسد که این روش تصویربرداری باتوجه به افزایش دما برای تصویربرداری از سلول‌های زنده مناسب نباشد.

تصویربرداری از دارو با حسگرهای زیستی

شرکت صنایع الکترونیک ماتسوشیتا (پاناسونیک) یکی از شرکتهای معتبر جهانی، موفق به ساخت دستگاهی شده است که با کمک حسگرهای زیستی، کارایی داروها را در محیطی شبیه به محیط بدن انسان، برای ارزیابی و تولید داروهای جدید، مورد مطالعه و بررسی قرار می‌دهد. این دستگاه با قابلیت ۱۰۰۰۰۰۰ اندازه‌گیری در روز، کمک بزرگی در پیشرفت سریع صنایع داروسازی است. پاناسونیک درصدد بوده تا در اوایل سال ۲۰۰۴ این دستگاه را (موسوم به Drugmining) پس از آزمایشهای اساسی و مهم به بازار عرضه نماید.

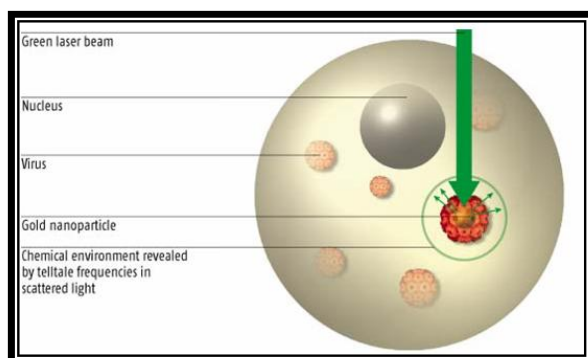
پیشرفت علم ژنومیک به طرز شگفت‌انگیزی باعث افزایش نیاز به فرآیندهای تصویربرداری در توسعه فرآیندهای داروسازی شده است. هر ساله در سطح جهان حدود ۲ میلیارد تفکیک و تصویربرداری دارو صورت می‌گیرد. به علت پیچیدگی و سرعت پایین روشهای تصویربرداری قدیمی (مانند تصویربرداری رنگی و الکتروفیزیولوژیک)، دیگر نمی‌توان آنها را جزء روشهای اندازه‌گیری معتبر

به حساب آورد. روش تصویربرداری با رنگ، به علت مشکلات مربوط به پیچیدگی رنگ و ناهمگنی تصویر، غیرقابل استفاده شده و روش‌های الکتروفیزیولوژیک نیز به دلیل نیاز به آموزش سطح بالا و اندازه‌گیری محدود، جزء روشهای قدیمی و غیر قابل استفاده محسوب می‌شوند. ولی دستگاه اخیر پاناسونیک بر تمامی مشکلات فوق غلبه کرده است. این دستگاه، سلولها را در سوراخهایی به قطر ۵ میکرون روی یک صفحه سیلیکونی، ثابت نگه می‌دارد. کارایی دارو در این دستگاه بوسیله عبور بارهای الکتریکی بین سلولها و الکترودها، اندازه‌گیری و تعیین می‌شود. صحت و دقت ساخت هر یک از سوراخها برای نگهداری سلولها حدود ۱۰۰ نانومتر است.

با استفاده از فناوری طراحی شده ماتسوشیتا می‌توان سیگنالهای الکتریکی کوچک را تقویت نموده و آنها را مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار داد. در این فناوری، نیاز به فرآیندهای آماده‌سازی از قبیل رنگ کاری و یا نفوذ پروبهای الکتروود به درون سلولها نیست. این دستگاه قابلیت اندازه‌گیری سریع تعداد ۱۰۰۰۰۰ عملیات در روز و نمایش ترکیبات رنگی را داشته و عملکردی ساده و آسان دارد.

تصویربرداری از درون سلولها با استفاده از ویروس

دانشمندان قصد دارند با استفاده از ویروس‌ها به عنوان نانودوربین، تصویرهایی از درون سلولهای زنده تهیه نمایند و اطلاعات بیشتری در خصوص نحوه فعالیت ویروس‌ها درون بدن بدست آورند.



یک گروه تحقیقاتی به سرپرستی بوگدان دراگنا در دانشگاه ایندیانا در حال مطالعه امکان استفاده از ویروس‌های حاوی طلا جهت ورود به سلولها می‌باشد. پوشش این ویروس‌ها خاصیت آشکارسازی در حضور اشعه لیزر دارد. لذا امکان تهیه

تصویرهایی بی نظیر از فعالیت‌های فیزیکی و شیمیایی درون سلول‌ها فراهم می‌شود. در حال حاضر محققین، سلول‌های زنده را با استفاده از روش طیف‌سنجی رامان مورد مطالعه قرار می‌دهند. روش آنالیز در طیف‌سنجی رامان بدین صورت است که در صورت تاباندن نور لیزر به برخی مواد، طول موج اغلب امواج برگشتی از آنها با طول موج نور تابیده شده برابر است. اما طول موج در صدی از امواج که طیف رامان نامیده می‌شوند، برحسب خواص ارتعاشی مولکول‌های ماده تغییر می‌یابد. طیف رامان، امکان تهیه نقشه اجزای درشت سلول، مثل هسته آنرا فراهم می‌آورد. با این حال، طیف رامان بسیار ضعیف است. ورود نانوذرات طلا به سلول‌ها، سیگنال‌های رامان را به میزان ۵ برابر تقویت می‌کند، زیرا الکترون‌های سطحی نانوذرات با نور متفرق شده از سلول تداخل کرده و باعث تقویت آن می‌شوند.

انجام کریستالوگرافی اشعه ایکس بسیار سریع روی یک پروتئین

برای اولین بار با همکاری چند شرکت و سازمان بین‌المللی کریستالوگرافی اشعه X از یک پروتئین در مدت زمان چند پیکوثانیه امکان پذیر شد. در این فناوری امکان تصویربرداری از یک مولکول زیستی بسیار مهم در حالی که با سرعت بسیار زیاد فعالیت می‌کند فراهم شده است. اگر چه که امکان تصویربرداری سریع از هزاران پروتئین فراهم شده ولی امکان ثبت تمامی حرکات حتی در مورد یک پروتئین مشخص وجود ندارد. فیلم‌های قبلی که با اشعه X از پروتئین‌ها در واحد زمانی نانوثانیه بدست آمده بود بسیار کندتر از آن است که بتوانند مراحل مختلف بسیاری از فعالیت‌های پروتئینی را ثبت کنند. اخیراً محققین مرکز سینکروترون و تشعشع اروپا در فرانسه (ESRF) فیلم‌هایی در واحد زمانی پیکوثانیه از یک مولکول میوگلوبین جهش‌یافته^۱ در حال آزاد شدن از مولکول سمی مونوکسیدکربن (CO) متصل به آن تهیه کرده‌اند.

^۱ -Mutant

میوگلوبین پروتئینی است که اکسیژن را در بافت‌های عضلانی ذخیره می‌کند. محققین به این دلیل از یک مولکول جهش‌یافته میوگلوبین استفاده کردند که ساختار اتمی بسیار پیچ‌خورده آن باعث می‌شود که مولکول‌های CO نسبت به حالت طبیعی بسیار سریع‌تر از آن جدا شوند.

برای ثبت این وقایع، آن‌ها ابتدا یک پالس‌لیزر در یک پیکوثانیه به پروتئین تاباندند تا مولکول CO جدا شود. بعد از این عمل به سرعت پالس‌های شدید ۱۵۰ پیکوثانیه‌ای اشعه X را بر روی پروتئین تاباندند. نکته مهم این روند توانایی تفکیک پالس‌های اشعه X در دستگاه سینکروترون بود. یک دوربین فیلم‌برداری CCD الگوهایی که در اثر عبور موفقیت‌آمیز اشعه X از پروتئین بدست می‌آمد را ثبت می‌کرد.

نتیجه این آزمایش نشان داد که مولکول CO در قسمت‌های مختلف مولکول پروتئین حرکت می‌کند و در عین حال میوگلوبین نیز برای رسیدن به وضعیتی برای بیرون انداختن مولکول CO به‌طور مرتب در حال تغییر شکل است.

علاوه بر اینکه این تکنیک محققان را در بررسی بسیاری از روندهای حرکتی در مولکول‌های پروتئینی یاری می‌دهد، ثبت فیلم‌ها در زمان پیکوثانیه به‌طور اطمینان بخشی با واحد زمانی شبیه‌سازهای دینامیک مولکولی مطابقت می‌کند و لذا امکان مقایسه بیشتر بین تئوری و آزمایش فراهم می‌شود.

کاربرد دندریمرها^۱ (درخت‌سان‌ها) در تصویربرداری

درخت‌سانها مولکول‌های بزرگی می‌باشند که دارای یک هسته بوده که به آن اتصالات شاخه‌ای تکرارشونده متصل شده‌اند. این شاخه‌ها از یک واحد ساختمانی مشخص ساخته شده‌اند.

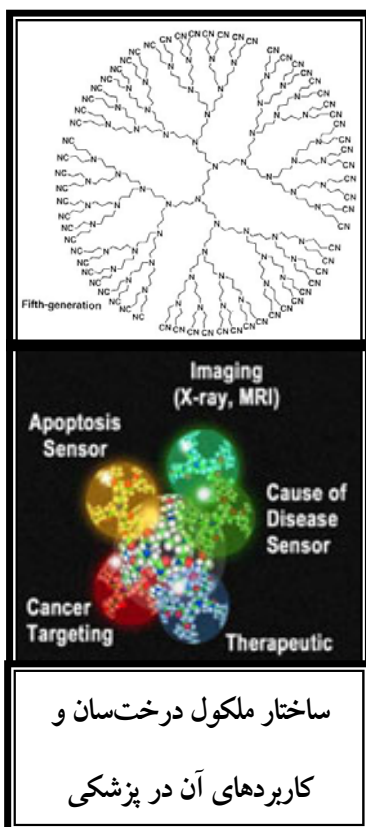
ناسا و مؤسسه ملی سرطان آمریکا بر روی استفاده از درخت‌سان‌ها به منظور شناسایی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی^۲ در خارج از بدن سرمایه‌گذاری مشترک انجام داده‌اند. قرار است از دستاوردهای این پروژه در شناسایی آسیب‌های سلولی ناشی از تابش اشعه‌های یونیزه‌کننده فضا استفاده

^۱- Dendrimers

^۲- Apoptosis

شود.

در این پروژه درخت‌سان‌ها به مولکول‌های قند متصل می‌شوند. این کار امکان جذب داروها



توسط گلبول‌های سفید را فراهم می‌کند. به هر مولکول درخت‌سان دو مولکول متصل شده‌اند که این اتصال بوسیله آنزیم کاسپاز-^{۱۳} که در جریان مرگ سلولی تولید می‌شود شکسته می‌شود. یکی از این مولکول‌ها قادر به فلورسانس می‌باشد در حالی که مولکول دیگر مجاور آن این فلورسانس را جذب می‌کند. این پدیده تحت نام $FRET^2$ شناخته شده است. در حالت عادی درون گلبول‌های سفید این اتصال سالم بوده و از این رو هیچ فلورسانسی وجود ندارد. در طی روند مرگ سلولی (که با تابش اشعه‌های یونیزه‌کننده شروع می‌شود) آنزیم کاسپاز-^۳ تولید شده و اتصال $FRET$ شکسته می‌شود. با شکسته شدن این اتصال دو مولکول از هم جدا شده و امکان مشاهده فلورسانس فراهم گردید.

استفاده از میکروسکوپ جهت تصویربرداری از اجزاء درون سلول

لوک پ لی استادیار دانشگاه برکلی توانست با استفاده از یک میکروولنز از یک سلول گیاهی تصاویری تهیه نماید. برخلاف میکروسکوپ‌های SEM^3 که از سلول‌های مرده تصاویر سه‌بعدی ایجاد می‌کنند، میکروسکوپ لی قادر است از فعالیت‌هایی در اندازه نانو درون سلول‌های زنده تصویر تهیه نماید.

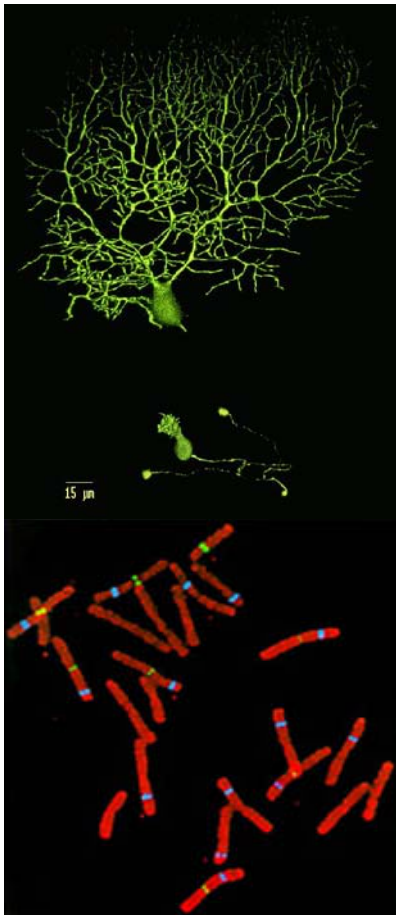
این میکروسکوپ‌ها که به نام "Confocal microscope" نامیده می‌شوند حتی به محقق امکان

¹- Caspase-3

²- Fluorescence Resonance Energy Transfer

³- Scanning Electron Microscope

تمرکز بر روی یک جزء خاص از اجزاء درون سلولی مانند رشته‌های DNA یا میتوکندری را فراهم می‌سازد. اجزاء نشان‌دار شده بوسیله تابش نور لیزر تحریک شده و نوری با طول موج مشخص برمی‌گردانند. بعنوان مثال میتوکندری یک رنگ قرمز و اسیدهای نوکلئیک نوری آبی از خود ساطع می‌سازند (بسته به نوع نشان‌دار کردن اجزاء درون سلول).



برای این که تصویر سه‌بعدی ایجاد شود قطعات بگونه‌ای که تصاویر MRI تشکیل می‌شوند کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. به کمک یک لنز با قطر ۳۰۰ میکرون این میکروسکوپ قادر به اسکن تا حدود یک میلی‌متر در هر طرف خود می‌باشد و به میزان ۵۰ تا ۱۰۰ میکرون قادر به حرکت می‌باشد. لی در حال آزمایش یک نانولنز با قطر ۵۰۰ نانومتر (کوچکتر از گلبول قرمز) می‌باشد. این تکنیک تصویربرداری که جزئی از روش‌های موسوم به BiopoEMS می‌باشد، در حال حاضر بسیار گران می‌باشد (در حدود یک میلیون دلار) و جهت استفاده از آن به تکنسین‌های بسیار مجرب نیاز است. لی در حال رفع این دو مشکل اساسی به روش ابداعی خود می‌باشد.

دو نمونه از تصاویر میکروسکوپ Confocal. یک سلول عصبی و کروموزوم‌های درون سلول

- 1- <http://www.advanceforal.com/common/editorial/editorial.aspx?CC=30608>
- 2- <http://www.globaltechnoscan.com/25July-31July01/dna-testing.htm>
- 3-http://www.innovations-report.de/html/berichte/energie_elektrotechnik/bericht-5977.htm
- 4- http://www.news.cornell.edu/releases/May03/quantum_dots.hrs.html
- 5- <http://nanotechwire.com/news.asp?nid=745>
- 6- <http://www.evidenttech.com/products/evitags/overview.php>
- 7- <http://www.biophan.com/nano.php>
- 8- <http://www.servier.com/pro/cardiologie/pdfs/Hya01ang.asp>
- 9- <http://nanoxchange.com/NewsBusiness.asp?ID=272>
- 10-http://www.investorshub.com/boards/board.asp?board_id=1778&PrevStart=1181
- 11- http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2004-05/ohs-nib052604.php
- 12- <http://physicsweb.org/article/news/7/9/5>
- 13- <http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99994076>
- 14- http://www.industry pages.com/artman/publish/Industry_News_931.stm
- 15- <http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99994615>
- 16- moffat.bsd.uchicago.edu/Papers/JSTB_sb7514.pdf
- 17- http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2002-11/wuso-nit11190
- 18-http://lifeline.vascularweb.org/Lifeline_Contribution_Pages/Research%20Initiatives/2004%20Research%20Initiatives/2004%20Invited%20Papers/Nanotechnology_and_Molecular_Imaging_in_Atherosclerosis_Lanz.html
- 19- <http://home.earthlink.net/~elektrikmonk/Neuro/UBC.html>
- 20- <http://www.biotech.ubc.ca/services/confocal>
- 21- <http://nanodot.org/articles/02/03/22/1525251.shtml>
- 22- [www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology%20and%20its%20Implication%20for%20the%20Health%20of%20the%20EU%20Citizen%20\(18.12.03\).pdf?01072004120631](http://www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology%20and%20its%20Implication%20for%20the%20Health%20of%20the%20EU%20Citizen%20(18.12.03).pdf?01072004120631)
