

سم شناسی نانو ذرات

چکیده

نانوذرات از منابع طبیعی و انسانی در محیط به وفور یافت می شود، بنابراین قرار گرفتن انسان در معرض نانوذرات اجتناب ناپذیر است. با توجه به این مواجهه مداوم، درک اثرات نامطلوب حاد و مزمن بالقوه ای که نانوذرات ممکن است برای انسان ایجاد کنند بسیار مهم است.

در این بررسی، وضعیت فعلی تحقیقات نانوتوکسیکولوژی^۱ با تمرکز بر درک مکانیکی سمیت نانوذرات در سطوح اندام، بافت، سلول و بیومولکولی بررسی و برجسته می شود. مکانیسم های سمیت نانو از جمله تولید گونه های فعال اکسیژن، تجزیه نانوذرات، مدولاسیون مسیرهای سیگنال دهی سلولی، تشکیل تاج پروتئینی^۲ و ایمنی زایی با واسطه پلی اتیلن گلیکول مورد بحث قرار می گیرد. ما با دیدگاهی در مورد رویکردهای بالقوه برای پیشبرد درک فعلی سمیت نانوذرات نتیجه گیری می کنیم. چنین درک بهتری ممکن است به استراتژی های کاهش منجر شود که می تواند کاربرد ایمن نانوذرات را در انسان ممکن کند.

پیشرفت ها در تحقیقات سمیت نانو در نهایت به تلاش ها برای ایجاد چارچوب های نظارتی استاندارد با هدف بهره برداری کامل از پتانسیل نانوتکنولوژی و در عین حال به حداقل رساندن آسیب برای انسان کمک می کند.

مقدمه

نانوذرات شامل دسته ای از مواد با ابعاد در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است که خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی منحصر به فردی از خود نشان می دهند که آن ها را از مواد حجیم یا مولکول های کوچک مربوطه متمایز می کند. نانوذرات به دلیل ویژگی های منحصر به فرد ماده، به طور گسترده در طیف وسیعی از کاربردها و محصولات، از جمله فرآیندهای کاتالیزوری صنعتی، تبدیل و ذخیره سازی انرژی، فناوری های نمایش تصویر و همچنین لوازم آرایشی، دستگاه های پزشکی، درمان و تشخیص استفاده می شوند.

علاوه بر چنین نانوذراتی با طراحی منطقی، ما دائماً توسط مقادیر قابل توجهی از ذرات طبیعی و تصادفی احاطه شده ایم. ذرات به طور تصادفی تشکیل شده اند، مانند نانوذرات ناشی از خوردگی یا فرسایش در آب و نانوذرات معلق در هوا از ترافیک و احتراق صنعتی. فراوانی نانوذرات در محیط و محصولات مصرفی روزمره، مواجهه انسان را اجتناب ناپذیر می کند. با این حال، خطرات بالقوه حاد و مزمن سلامتی که نانوذرات ممکن است برای انسان ایجاد کنند، به خوبی بررسی و درک نشده است.

در این بررسی، کلاس های اصلی نانوذرات را معرفی می کنیم و بررسی می کنیم که چگونه خواص فیزیکوشیمیایی متناظر آنها بر سمیت تأثیر می گذارد. بحث ما در مورد مکانیسم های اصلی سمیت نانو، نمای کلی از نحوه تعامل نانوذرات با بدن در سطوح اندام، بافت، سلول و بیومولکولی ارائه می کند. چنین درک مکانیکی با روش های تجربی و نظری متنوعی که برای ارزشیابی و ارزیابی سمیت نانو ایجاد و اعمال شده اند، امکان پذیر می شود. ما بحث خود را با دیدگاهی در مورد استراتژی های بالقوه برای کاهش سمیت نانو، با هدف بهره برداری از پتانسیل کامل نانوتکنولوژی برای کاربردهای ایمن در انسان، به پایان می رسانیم. ما

¹ Nanotoxicology

² Protein corona

امیدواریم که بررسی ما به عنوان یک منبع ارزشمند عمل کند و چشم انداز فعلی تحقیقات سمیت نانو را پوشش دهد و الهام بخش مطالعات جدید متمرکز بر گسترش درک سمیت نانوذرات ما باشد.

درک بهتر سمیت نانو ممکن است در نهایت به توسعه چارچوب‌های نظارتی برای به حداقل رساندن آسیب‌های احتمالی برای انسان کمک کند.

طبقه بندی نانوذرات و خواص فیزیکوشیمیایی

نانوذرات را می توان به سه دسته اصلی طبیعی، نانوذرات تصادفی، یا نانوذرات مهندسی شده دسته بندی کرد. (شکل ۱. a-c)

۱. **نانوذرات طبیعی**^۳: در همه جا در محیط وجود دارند و از طریق فرآیندهای طبیعی فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی تولید می شوند. نمونه‌هایی از این نانوذرات طبیعی شامل نانوذرات غیرآلی مبتنی بر فلز، مثل نانوذرات نقره (Ag) و نانوذرات آلی، مثل نانوذرات ویروس و اگزوزوم‌ها (شکل ۱. a) می شوند.
۲. **نانوذرات تصادفی**^۴: به طور ناخواسته به عنوان محصولات جانبی فرآیندهای صنعتی و غیرصنعتی مانند خوردگی، احتراق و پخت و پز تولید می شوند. نمونه‌ها به ترتیب شامل محصولات احتراق معدنی و آلی مانند نانوذرات مبتنی بر فلز و کربن است (شکل ۱. b).
۳. **نانوذرات مهندسی شده**^۵: به طور ارادی طراحی و برای کاربردهای صنعتی و یا پزشکی خاص ساخته شده اند. به عنوان مثال می توان به نانوذرات اکسید روی (ZnO) و دی اکسید تیتانیوم (TiO₂) در ضد آفتاب و لیپوزوم‌ها برای کاربردهای دارو رسانی اشاره کرد (شکل ۱. c).

یک اصطلاح جایگزین برای نانوذرات طبیعی و تصادفی ذرات فوق ریز (UFPs) وجود دارد. این UFPها ذرات معلق در هوای با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۱۰۰ نانومتر هستند. در حالی که نانوذرات تصادفی و مهندسی شده معمولاً منشأ انسانی دارند. مثلاً توسط فعالیت انسان ایجاد و یا تهیه می‌شوند. نانوذرات طبیعی بدون دخالت انسان تولید می‌شوند.

فراتر از طبقه بندی بر اساس منشأ، انواع مختلف نانوذرات را می توان براساس خواص فیزیکوشیمیایی آنها بیشتر متمایز کرد (شکل ۱. d). خواص فیزیکوشیمیایی مانند ترکیب، اندازه، سطح شیمیایی و شکل نانوذرات عوامل کلیدی هستند که بر تعاملات نانوذرات با سیستم‌های بیولوژیکی و مولکول‌های زیستی حاکم هستند. این فعل و انفعالات می تواند بر زیست مولکولی و سیگنال دهی سلولی، سینتیک و انتقال بیولوژیکی، توزیع زیستی نانوذرات، ایمنی زایی، و سمیت تاثیرگذار باشد (شکل ۲). در مقایسه با نمونه‌های نانوذرات مهندسی شده، نانوذرات طبیعی و تصادفی تمایل دارند خواص فیزیکوشیمیایی ناهمگن بیشتری را با تغییرات قابل توجهی در ترکیب، اندازه، سطح شیمیایی و شکل نانوذرات نشان دهند (شکل ۱. a-c).

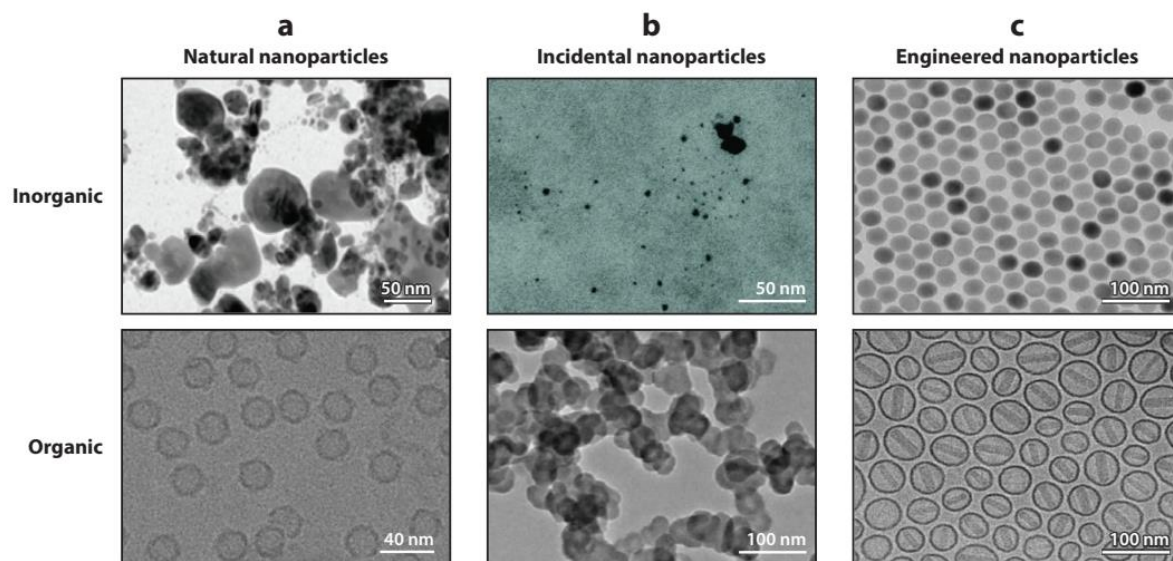
این ناهمگونی، ارزیابی و درک تعاملات بیولوژیکی نانوذرات، اثرات نامطلوب و سمیت آنها را پیچیده می کند.

³ Natural nanoparticles

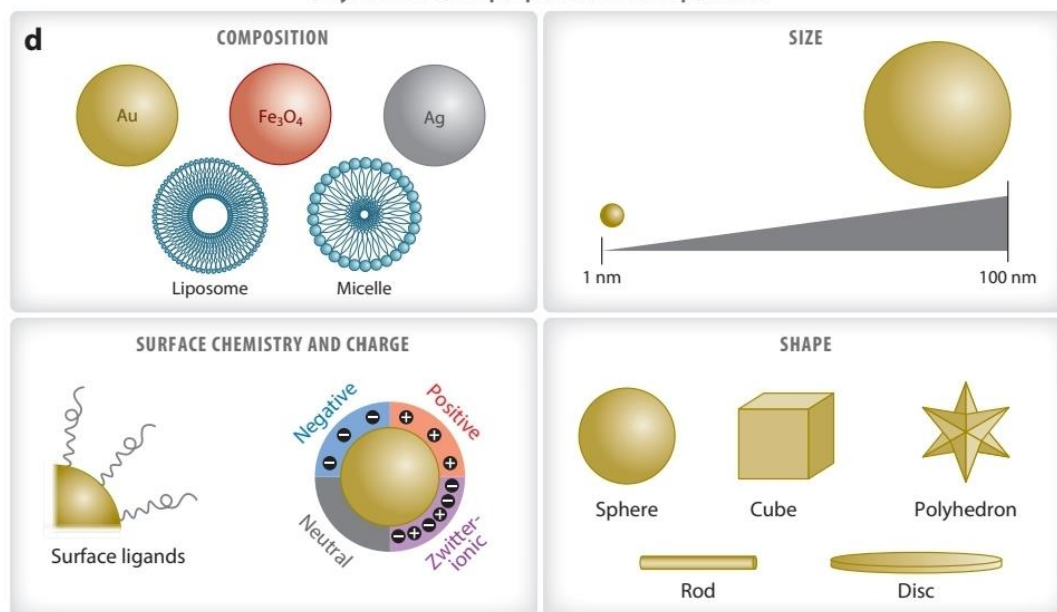
⁴ Incidental nanoparticles

⁵ Engineered nanoparticles

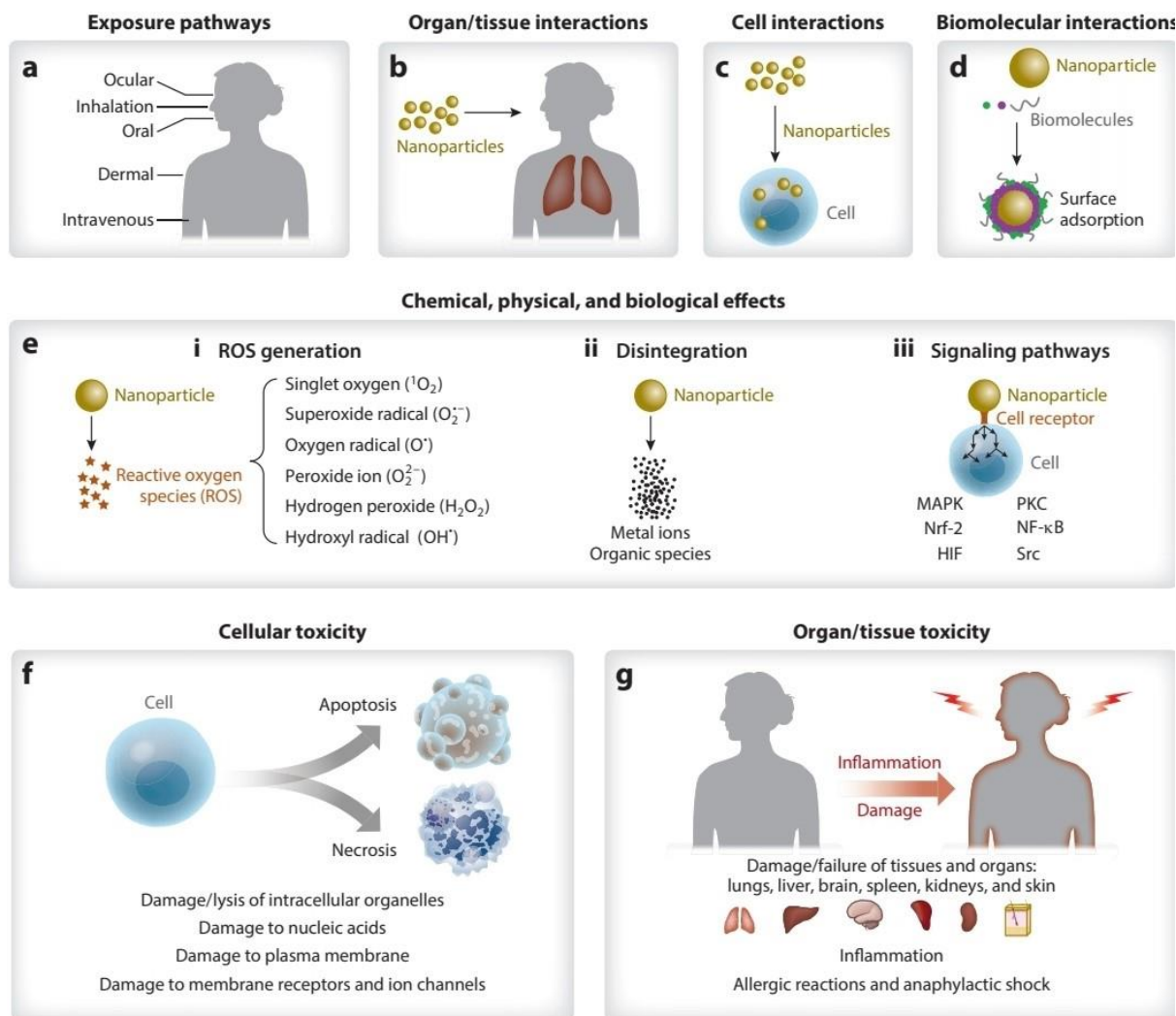
⁶ Ultrafine particles



Physicochemical properties of nanoparticles



شکل ۱. طبقه بندی نانوذرات و خواص فیزیکوشیمیایی



شکل ۲. نمایش شماتیک اثرات نامطلوب نانوذرات و نانو سمیت

نانوتوکسیکولوژی

مطالعه اثرات نامطلوب و سمیت نانوذرات معمولاً به عنوان نانوتوکسیکولوژی شناخته می شود. پس از مواجهه، هر سه دسته نانوذرات، یعنی نانوذرات طبیعی، تصادفی و مهندسی شده، ممکن است با اندامها، بافتها، سلولها و مولکولهای زیستی تعامل داشته باشند (شکل ۲). در نتیجه، قرار گرفتن در معرض نانوذرات ممکن است باعث برهم کنشهای نامطلوب و مضر نانو زیستی و سایر مکانیسمهای پایین دستی شود که به طور بالقوه می تواند منجر به اثرات نامطلوب و سمیت نانو شود.

سمیت نانوذرات ممکن است تابعی از مسیر مواجهه، دوز، غلظت، زمان و یا فرکانس باشد. به بیانی، این عوامل اساسی سمیت برای ارزیابی داروهایی با مولکول کوچک و سایر ترکیبات مرتبط هستند. در ارزیابی نانوتوکسیکولوژی نیز از این پارامترها به طور گسترده استفاده می شود. با این حال، فراتر از این پارامترهای سم شناسی سنتی^۸، عوامل مهم دیگری که ممکن است بر سمیت

⁷ Interactions

⁸ Traditional toxicology

نانوذرات تأثیر بگذارند باید در نظر گرفته شوند، از جمله خواص فیزیکوشیمیایی نانوذرات مانند ترکیب مواد، اندازه، سطح شیمیایی و شکل (شکل ۱. d). در مقایسه با مولکول های کوچک، این متغیرهای فیزیکوشیمیایی، ارزیابی نانوسمیت را پیچیده می کنند و ارزیابی سمیت نانوذرات به صورت موردی ممکن است نیاز باشد. به عنوان مثال، تغییرات جزئی در سطح شیمیایی نانوذرات می تواند منجر به تفاوت قابل توجهی در سمیت، توزیع زیستی و پروفایل های حذف شود، حتی اگر هسته نانو ماده همان باشد.

برای ارزیابی کامل سمیت نانوذرات، ساختار نانوذرات و خواص فیزیکوشیمیایی مربوطه باید به طور کامل مشخص و درک شوند. به این ترتیب، اثرات سمی مشاهده شده را می توان بهتر به خواص نانوذرات خاص برای ایجاد روابط عملکردی ساختار-فعالیت یا سمیت نانوذره خاص نسبت داد. از آنجایی که خواص ساختاری نانوذرات به طور قابل توجهی بر سمیت تأثیر می گذارد، ارزیابی ایمنی نانوذراتی که تغییرات زیادی در خواص فیزیکوشیمیایی دارند، همانطور که اغلب در نانوذرات طبیعی و تصادفی دیده می شود، چالش برانگیزتر است (شکل ۱. a, b). بنابراین، نتیجه گیری کلی در مورد سمیت نانوذرات چالش برانگیز است، زیرا نانوسمیت به برهم کنش های پیچیده بین خواص فیزیکوشیمیایی مختلف و محیط بیولوژیکی مربوطه وابسته است.

بر اساس این پیچیدگی، ایجاد روش های استاندارد و تعریف شده برای ارزیابی سیستماتیک سمیت نانو در شرایط مربوطه برای دستیابی به روش های قابل مقایسه مجموعه داده های سم شناسی مهم است. با این حال این سطح از استانداردسازی هنوز به دست نیامده است، که ارائه روندهای کلی سمیت نانو را برای رده های مواجهه حاد (کمتر از ۱۴ روز) و مزمن (بیش از ۴ ماه) دشوار می کند.

برای ارائه نمونه هایی از طیف وسیعی از اثرات نامطلوب نانوذرات و سمیت، از جمله سمیت عصبی، سمیت ریوی، اختلال عملکرد عروقی، سمیت ژنتیکی و سمیت ایمنی، ما مطالعاتی را خلاصه کرده ایم که نانوسمیت طبقات مختلف نانوذرات را در نمونه های انسانی ارزیابی کرده اند (جدول ۱). جدول ۱ همچنین شامل مطالعاتی است که سمیت نانوذرات مهندسی شده مرتبط مانند نانوذرات نقره و اکسید روی را بر روی نمونه های انسانی ارزیابی کرده است. اما بدون هیچ گونه یافته بالینی یا پاتولوژیک گزارش شده، نشان می دهد که نانوذرات آزمایش شده ایمن و بدون عوارض جانبی قابل توجه تحت شرایط آزمایش خاص هستند. برای زمینه، نانوذرات نقره و اکسید روی در محصولات مصرفی بدون نسخه مانند محصولات و ترکیبات ضد ویروسی، ضد باکتریایی و ضد التهابی و همچنین ضد آفتاب استفاده می شوند.

تأکید می کنیم که گزارش های دقیق و مطالعات بالینی سیستماتیک سمیت نانوذرات در انسان برای انواع مختلف نانوذرات محدود است. بیشتر گزارش های منتشر شده بر ارزیابی سمیت نانوذرات در کشت سلولی و مدل های حیوانی تمرکز دارند. با این حال، این مدل ها به طور کامل پاسخ های سمیت نانوذرات را در انسان خلاصه نمی کنند و بنابراین در قدرت پیش بینی خطرات احتمالی برای انسان محدود هستند.

جدول ۱. نمونه هایی از سمیت نانوذرات در نمونه های انسانی

Adverse effect	Nanoparticle class and type	Exposure route, dose, duration, number of human subjects	Toxicity mechanism	Toxicity assessment
Neurotoxicity	Natural Fe ₃ O ₄ (<20 nm)	NA NA Chronic (many years) 22 human subjects	Abnormal, age-associated biomineralization of Fe ₃ O ₄ in the brain	Quantitative magnetometry; correlation between Fe ₃ O ₄ nanoparticle concentration in the human brain and Alzheimer's disease
	Incidental Fe ₃ O ₄ and Fe ₂ O ₃ (up to 150 nm)	Inhalation NA Chronic (many years) 37 human subjects	Inhalation of airborne pollutant nanoparticles; potentially enhanced ROS generation leading to neurodegenerative diseases	High-resolution TEM, EELS, and EDX analyses of human brain samples
Pulmonary toxicity	Incidental Chemically complex mixtures (10–80 nm)	Inhalation 30,000 NPs/cm ³ (>10 times background levels) Acute (6 h/day for 3 days) 17 human subjects	Upper airway inflammation and systemic oxidative stress with generation of proinflammatory cytokines	Analysis of 14 cytokines in nasal lavage samples and analysis of 8-OH-dG and creatinine in human urine samples
Vascular dysfunction	Incidental Diesel exhaust nanoparticles (<100 nm)	Inhalation 1.2 × 10 ⁶ NPs/cm ³ Acute (up to 14 days) 16 human subjects	Increased systolic blood pressure and attenuated vasodilation due to nanoparticle-induced vascular oxidative stress	Measurement of forearm blood flow and blood pressure and biomarker analysis of human blood samples
Genotoxicity	Incidental Ag	Inhalation NA Chronic 76 human subjects	DNA damage in mononuclear leukocytes due to oxidative stress induced by Ag nanoparticles	Blood analysis for DNA damage using alkaline comet assay and analysis of total antioxidant status, total oxidant status, total thiol, and ceruloplasmin in human blood plasma samples
Immunotoxicity	Engineered PEGylated liposomes (Doxil, ~100 nm)	IV 40–306 mg Acute (infusion for 1 h) 29 human subjects	Hypersensitivity reaction and anaphylatoxin release due to complement activation of PEGylated liposomes	Analysis of human blood samples for complement terminal complex (SC5b-9) to correlate complement activation with hypersensitivity reaction
None reported	Engineered Ag (A: 5–10 nm; B: 25–40 nm)	Ingestion A: 100 µg/day; B: 480 µg/day Acute (up to 14 days) 60 human subjects	No clinically important changes in weight, BMI, blood pressure, heart rate, or laboratory findings in blood and urine samples	Analysis of human blood and urine samples, including hematology; ELISA for ROS and proinflammatory cytokines; and MRI
	Engineered ZnO with and without silane coating (up to 74 nm)	Topical dermal application Up to 100 mg/mL daily Acute (up to 5 days) 5 human subjects	No nanoparticle penetration through stratum corneum; no morphological or redox changes	Analysis of nanoparticle skin penetration using multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging microscopy

برای تأکید بر اهمیت ترکیب و سایر خواص فیزیکوشیمیایی بر اثرات نامطلوب و سمیت نانوذرات، مطالعه‌ای توسط میلز و همکاران^۹ را بررسی می‌کنیم که عوارض جانبی عروقی در ۱۶ فرد سالم که در معرض نانوذرات حاصل از احتراق از آگزوز دیزل

⁹ Mills et al.

در یک مدت زمان مواجهه حاد ۱۴ روز قرار گرفتند، نامطلوب ارزیابی شد. اختلال در عملکرد عروقی در افراد مورد مطالعه به دلیل استرس اکسیداتیو^{۱۰} ناشی از استنشاق نانوذرات آگروز دیزل مشاهده شد.

در مقابل، هنگامی که افراد مورد مطالعه در معرض آگروز فیلتر شده، یعنی آگروز بدون نانوذرات، یا هوای حاوی نانوذرات کربن خالص قرار گرفتند، اختلال عروقی مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب نانوذرات و سایر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نقش کلیدی در سمیت نانو دارند.

سایر خصوصیات مهم فیزیکوشیمیایی نانوذرات که بر سمیت نانو تأثیر می‌گذارند عبارتند از اندازه، سطح شیمیایی و شکل (شکل ۱. d).

اندازه نانوذرات یک پارامتر فیزیکوشیمیایی است که گزارش شده است که بر راندمان جذب سلولی و سمیت سلولی تأثیر می‌گذارد. مطالعه ای توسط پان و همکاران^{۱۱} سمیت سلولی وابسته به اندازه نانوذرات طلا با شیمی سطح شیمیایی یکسان در فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپیتلیال^{۱۲}، ماکروفاژها و سلول‌های ملانوما در کشت سلولی^{۱۳} را گزارش کرد.

محققان گزارش دادند که نانوذرات با قطر ۱.۴ نانومتر بیشترین سمیت سلولی را نشان می‌دهند، در حالی که نانوذرات با قطر ۱۵ نانومتر هیچ سمیت گزارش شده‌ای نداشتند. به‌عنوان دلایل بالقوه برای تفاوت‌های مشاهده‌شده در سمیت سلولی، محققان سینتیک جذب سلولی نانوذرات وابسته به اندازه و برهم‌کنش‌ها با غشای پلاسمایی سلولی را فهرست کردند که باعث افزایش آپوپتوز و نکروز سلولی می‌شود.

علاوه بر اندازه نانو ذرات، سطح شیمیایی نیز پارامتر مهم دیگری است که مستقیماً بر سمیت نانو تأثیر می‌گذارد. به‌عنوان مثال، در مطالعه ای بوزیچ و همکاران^{۱۴} به این نتیجه رسیدند که نانوذرات طلا با بار سطحی مثبت کلی سمیت بیشتری را روی ارگانسیم‌های مدل دافنیا مگنا^{۱۵} در مقایسه با نانوذرات طلا با بار منفی با اندازه هسته یکسان نشان داد. به‌طور مشابه، لی و همکاران^{۱۶} گزارش کردند که نانوذرات طلا با بار مثبت باعث کاهش ۵۰ درصدی در زنده ماندن سلولی در مقایسه با ذرات باردار خنثی یکسان در سلول‌های کشت‌شده سرطان سینه موش 4T1 شدند. در مقایسه با نانوذرات خنثی، کاهش قابل توجهی در زنده ماندن سلولی حدود ۵۰ درصد برای نانوذرات با بار مثبت وجود داشت. دلایل بالقوه افزایش سمیت نانوذرات با بار مثبت عبارتند از: جاذبه الکترواستاتیکی بیشتر آن نانوذرات به سطوح سلولی با بار منفی و به‌طور کلی افزایش جذب سلولی نانوذرات، که به‌طور بالقوه منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)^{۱۷} می‌شود.

از آنجایی که سطح نانوذرات به‌طور مستقیم با مولکول‌های زیستی و سیستم‌های بیولوژیکی برهم‌کنش می‌کند، محرک جذب سلولی و سینتیک‌های انتقال درون سلولی است. علاوه بر این، سطح شیمیایی و بار سطحی بعنوان عوامل کلیدی تجمع نانوذرات، متغیرهای دیگری هستند که باید در ارزیابی سمیت نانو در نظر گرفته شوند.

علاوه بر اندازه و سطح شیمیایی، شکل نانوذرات نیز ممکن است به‌طور قابل توجهی بر سمیت نانو تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، مطالعه ای توسط ژائو و همکاران^{۱۸} افزایش سمیت سلولی هیدروکسی آپاتیت^{۱۹} نانو اندازه سوزنی و صفحه ای را در مقایسه با

¹⁰ Oxidative stress

¹¹ Pan et al.

¹² Epithelial cells

¹³ Cell culture

¹⁴ Bozich et al.

¹⁵ Daphnia magna

¹⁶ Lee et al.

¹⁷ Reactive Oxygen Species

¹⁸ Zhao et al.

¹⁹ Hydroxyapatite

نانوذرات کروی و میله ای شکل در سلول های اپیتلیال BEAS-2B ریه انسان گزارش کردند. یک دلیل بالقوه برای افزایش سمیت سلولی ممکن است این باشد که اشکال نانوذراتی شبیه سوزن و نوک تیز به طور بالقوه غشاهای سلولی را سوراخ می کنند و منجر به به خطر افتادن یکپارچگی سلولی و مرگ سلولی می شود. خواص شکلی میکرو و نانو ذرات همچنین می تواند باعث فعال شدن فیزیکی ایمنی ذاتی شود. همانطور که توسط وانگ و همکاران^{۲۰} گزارش شده است، ریز ذرات TiO₂ که نانو میخ^{۲۱} را نشان می دهند، می توانند فشار مکانیکی بر سلول ها وارد کنند که می تواند منجر به جریان پتاسیم و فعال شدن التهاب در ماکروفاژها و سلول های دندریتیک^{۲۲} شود. این یافته ها، پتانسیل شکل نانوذرات به عنوان وسیله ای برای تنظیم ایمنی زایی نانوذرات با نشانه های فیزیکی که به طور بالقوه می تواند برای رویکردهای واکسیناسیون و ایمونوتراپی کارآمدتر و مؤثرتر جذاب باشد را نشان می دهد.

خواص فیزیکیوشیمیایی نانوذرات نه تنها بر تعاملات سلولی تأثیر می گذارد، بلکه ممکن است توزیع زیستی، پاکسازی و حذف را نیز تعیین کند. به عنوان مثال، نانوذرات با اندازه های کوچکتر از ۵.۵ نانومتر به سرعت از طریق کلیه ها در ادرار دفع می شوند. نانوذرات بزرگتر از اندازه برش کلیوی اغلب به طور مؤثر توسط سلول های کبد و طحال، از جمله سلول های Kupffer، سلول های B، سلول های T و سلول های اندوتلیال^{۲۳} جدا می شوند و ممکن است به میزان های مختلفی از طریق مسیر کبدی صفراوی حذف شوند. درک اینکه چگونه خواص فیزیکیوشیمیایی نانوذرات بر برهم کنش های نانو زیستی تأثیر می گذارد، فرصتی برای کنترل سرنوشت نانوذرات و سمیت درون بدن فراهم می کند. چنین کنترلی ممکن است در نهایت منجر به درمان ها و تشخیص های پزشکی قوی تر مبتنی بر نانوذرات با کاهش عوارض جانبی و سمیت برای بیماران شود. نمونه ای از این کنترل، استفاده از لیپوزوم ها برای محصور کردن داروی سرطان مولکول کوچک دوکسوروبیسین^{۲۴} است. لیپوزوم های دوکسوروبیسین (مثل Doxil) مورد تایید سازمان غذا و داروی ایالات متحده می توانند سمیت قلبی و سایر عوارض جانبی را برای بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی کاهش دهند.

²⁰ Wang et al.

²¹ Nanospikes

²² Dendritic cells

²³ Endothelial cells

²⁴ Doxorubicin

منابع:

Yang W, Wang L, Mettenbrink EM, DeAngelis PL, Wilhelm S. Nanoparticle toxicology. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2021 Jan 6;61: 269-89.