

اثرات محافظتی نانوذرات در درمان ضایعات سیستم عصبی: یک مرور روایی

میلاد سلوکی^۱، فریا محمودی^۲، آرشی عبدالملکی^۳، اسداله اسدی^۴

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۳/۲۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۰/۰۴/۲۸ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۰/۰۷/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۷/۲۰

چکیده

آسیب دستگاه عصبی، سالانه هزینه‌های اقتصادی فراوانی را به بار می‌آورد. اگرچه تلاش‌های بسیار زیادی برای درمان این آسیب‌ها انجام شده است، اما هم‌چنان ترمیم اعصاب به طور کامل انجام نمی‌شود. به دنبال آسیب‌های اولیه سیستم عصبی مجموعه‌ای از وقایع مانند التهاب، افزایش استرس اکسیداتیو و گسترش آسیب ایجاد می‌شود. استرس اکسیداتیو که ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و واکنش‌های متابولیسمی است می‌تواند باعث آسیب به میتوکندری، پروتئین‌ها، ساختارهای غشاء سلولی، آسیب رساندن به بافت چربی و در طول زمان سبب ضایعات و بیماری‌های سیستم عصبی شود. سلول‌های عصبی نیاز به اکسیژن زیاد و آنتی‌اکسیدان دارند، در نتیجه پایین بودن سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و یا افزایش بیش از اندازه تولید رادیکال‌های آزاد، می‌تواند سبب تشدید آسیب شود.

استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های سنتزی و یا طبیعی جهت جلوگیری از استرس اکسیداتیو و اثرات مخرب آن ضروری است. در این راستا نانوذرات با نیمه عمر طولانی می‌توانند نویدبخش در درمان بیماری‌های دستگاه عصبی باشند. از این رو بر استفاده زیستی از نانوذرات به عنوان رویکرد درمانی جدیدی که هنوز در مراحل ابتدایی است، در درمان بیماری‌ها و ضایعات دستگاه عصبی تأکید شده است. بنابراین هدف از این مطالعه مروری، تعیین اثرات محافظتی نانوذرات در درمان ضایعات سیستم عصبی است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، ترمیم اعصاب، دستگاه عصبی، پزشکی ترمیمی

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

۳- (نویسنده مسئول) استادیار، گروه علوم مهندسی، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

تلفن: ۰۴۵-۳۱۵۰۵۱۸۷، دورنگار: ۰۴۵-۳۱۵۰۵۱۸۷، پست الکترونیکی: Abdolmalek.ash1364@gmail.com

۴- استادیار، مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست فن آوری، دانشگاه فن آوری های نوین سیلان، نمین، ایران

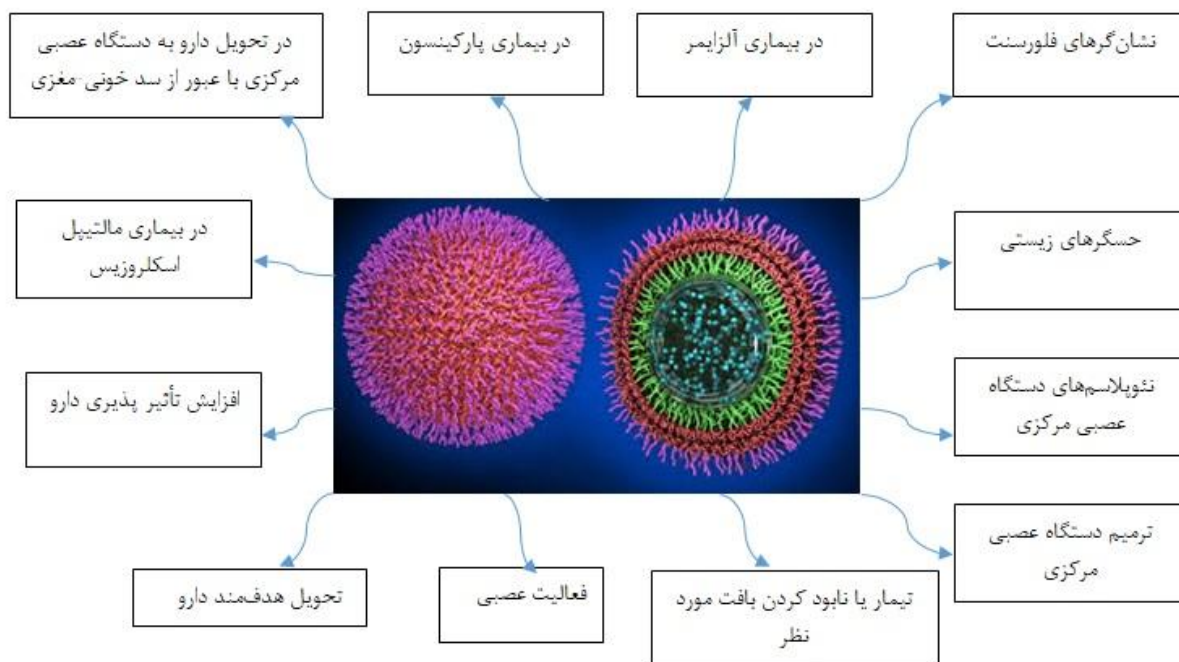
۵- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

مقدمه

پزشکی ترمیمی شاخه‌ای از علم نوین پزشکی است که هدف آن ترمیم و احیای بافت یا اندام آسیب‌دیده یا از دست رفته می‌باشد که با توجه به نوع رویکرد و روش درمانی شامل سلول درمانی، درمان با استفاده از سلول‌های خود بیمار، درمان با استفاده از سلول‌های دهنده غیرخودی، درمان با عوامل رشد، استفاده از پروتئین‌های نو ترکیب، استفاده از مولکول‌های کوچک، مهندسی بافت و ژن درمانی می‌باشد [۱-۲].

یکی از شاخه‌های نوین و بسیار کاربردی که امروزه مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته و فرصت‌های زیادی را برای پیشرفت در علوم پزشکی ایجاد کرده، فناوری نانو می‌باشد. این فناوری علاوه بر علوم پزشکی در صنایع نظامی، کشاورزی، روش‌های تشخیصی، تصویربرداری‌های مغناطیسی، حسگرها و تشخیص‌های سریع مواد نیز کاربرد دارد [۳]. امروزه پژوهش‌گران از این فناوری برای تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان استفاده می‌کنند. به طوری که این علم در سال‌های اخیر به عنوان شاخه‌ای مهم که با تمرکز بر روش‌های مولکولی پیشرفت‌های شگرفی کرده، پذیرفته شده است [۴]. در فناوری نانو که بر پایه استفاده از اتم‌ها و مولکول‌ها بنا شده

می‌توان موادی را ساخت که در جراحی، دندان پزشکی، انواع تحقیقات علوم تجربی، سیستم‌های زیستی بیومکانیکی، مبارزه با میکروارگانیسم‌ها و غیره کاربرد دارد. اگرچه مطالعات بسیاری بر روی اثرگذاری نانوذرات رخ داده است، ولی هم‌چنان دانشمندان بر روی گستره‌ی اثرات آن، تسلط کاملی ندارند [۵]. در بحث روش‌های تصویربرداری روش‌های کم‌تر تهاجمی بسیار مناسب‌ترند بنابراین نانوذرات کاندیداهای ایده آلی برای توسعه چنین روش‌های تصویربرداری هستند [۶]. در نانوتکنولوژی از مواد مهندسی شده استفاده می‌کنند که با سیستم‌های بیولوژیکی در سطح مولکولی ارتباط برقرار کرده و بتواند پاسخ‌های فیزیولوژیکی و تحریکات عصبی ایجاد کند و در عین حال عوارض جانبی را به حداقل برساند. نانوذرات برخلاف سامانه‌های معمول همانند قرص‌ها و محلول‌ها توزیع دارویی در قسمت‌های مختلف را به صورت هوشمندانه‌ای کنترل کرده و تداوم می‌بخشند و باعث اثرگذاری هرچه بیشتر و بهتر می‌شوند [۷]. از نانوذرات برای تصویربرداری در علوم اعصاب و هم چنین بررسی سرنوشت سلول‌های بنیادی بزرگ‌سالان در سیستم‌های عصبی و هم‌چنین در درمان بسیاری از اختلالات سیستم عصبی استفاده می‌شود [۸-۱۰] (شکل ۱).



شکل ۱- تصویر نانوذره و کاربردهای آن را در پزشکی ترمیمی

هستند. اثر بخشی دارو در سیستم عصبی مرکزی بستگی به توانایی دارو در عبور از سد خونی مغزی و رسیدن به غلظت های درمانی در مغز پس از تجویز می‌باشد [۱۲]. بنابراین نارسایی در درمان اختلالات سیستم عصبی مرکزی اغلب به دلیل کمبود قدرت دارو نیست بلکه به دلیل مشکل در روش تحویل دارو است. فناوری نانو به ویژه کاربرد نانوذرات در تحویل دارو در سال‌های اخیر پاسخ‌های امیدوارکننده‌ای را به ثبت رسانده است [۱۳].

به طور کلی تیمارهای دارویی برای اثرگذاری باید ماندگاری مناسبی در خون داشته باشند. نانوذرات به طور معمول به علت اندازه‌ی کوچک اثربخشی بیش‌تری دارند. عوامل متعددی همانند وزن، بار سطحی، ویژگی‌های سطحی، اندازه و شکل در ماندگاری نانوذرات در خون مؤثرند. البته پس از ورود نانوذرات به بدن ممکن است این

امروزه پژوهش‌های زیادی بر روی مواد هوشمندی که می‌توانند از طریق روش‌های مختلفی نظیر اثرات آنتی‌اکسیدانی، تحریک تکثیر سلول‌های عصبی، تعدیل عوامل التهابی و غیره به بازسازی و درمان اعصاب کمک کنند، انجام می‌شود. از این‌رو برخی نانوذرات به علت ویژگی‌های شیمیایی و ریخت شناسی، روش‌های درمانی امیدوار کننده‌ای هستند که بسته به دوز و اندازه می‌توانند خاصیت نوروپروتکتیوی و آنتی‌اکسیدانی داشته باشند [۱۱]. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثرات محافظتی نانوذرات در درمان ضایعات سیستم عصبی است.

نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسانی نوین در سیستم عصبی

انتقال دارو به دستگاه عصبی مرکزی به دلیل موانع محافظتی چالشی است که زیست شناسان با آن مواجه

ساختارها به وسیله فاگوسیت‌ها نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شناسایی و برداشته شوند [۱۵-۱۴]. نسبت سطح به حجم بالای نانوذرات این ویژگی را به آنها می‌دهد که لیگاند‌های چندگانه به سطح آنها متصل شود. به طور مثال نانوذرات لیپیدی جامد که با فرولیک اسید عامل‌دار شده بودند، برای اهداف آنتی‌اکسیدانی در مدل‌های حیوانی سخته مغزی مورد بررسی قرار گرفتند [۱۶]. در مطالعه دیگری پپتیدهای محافظت‌کننده نورونی را برای درمان ترکیبی آلزایمر در نانو ساختارهایی از جنس مونوسیالوتتراهگزوسیلیگان گلیوزید قرار دادند [۱۷]. هم چنین نانوذرات پوشیده شده با پلی سوربات‌ها یا پلی اتیلن و با اندازه کوچک‌تر از ۸۰ نانومتر می‌توانند از سیستم رتیکولوآندوتلیال در امان باشند و مدت زمان زیادی در خون گردش کنند. امروزه با توجه به وجود بارهای منفی در سطح سلول‌های آندوتلیال می‌توان با عامل‌دار کردن سطح نانوذرات با مولکول‌های زیستی دارای بار مثبت، سبب ایجاد برهمکنش الکترواستاتیک شد و در نتیجه عبور نانوذرات از سد خونی مغزی تسهیل می‌شود. نانوذرات از طریق گیرنده-های ترانسفرین و لیپوپروتئینی نیز از داخل سلول با واسطه جذب از سد خونی مغزی عبور می‌کنند [۱۸]. به طور مثال برداشت سلولی با پیوند ترانسفرین با گیرنده خود شروع و با آندوسیتوز ادامه پیدا می‌کند که این امر می‌تواند مخلوط نانوذرات و دارو را از سد خونی مغزی عبور دهد [۱۹]. هم چنین گردش طولانی مدت نانوذرات اصلاح شده در خون باعث تعامل و نفوذ راحت‌تر به سلول‌های آندوتلیال و امکان کنترل بیش‌تر در اعمال سلول می‌شود. با این حال علی‌رغم پیشرفت حاضر در علم نانو برنامه‌های دارویی استفاده از

نانوذرات همچنان با مشکلاتی مواجه است، به طور مثال به فعل و انفعالات بافتی ناشناخته و پیامدهای غیر قابل پیش بینی می‌توان اشاره کرد [۱۴]. در این راستا، نانوذرات سریم اکسید با قدرت نفوذ بالا می‌توانند از تشکیل بافت اسکار که مانع بهبود در ضایعات نخاع می‌شود، جلوگیری کنند [۲۰]. نانوذرات کاتیونی بدون ایجاد اثرات سمی می‌توانند مدت زمان زیادی در جریان خون حضور داشته باشد [۲۱] و نسبت به نانوذرات آنیونی نفوذپذیری بهتری به دستگاه عصبی مرکزی دارند به عنوان مثال نانوذرات کاتیونی طلا بدون مصرف انرژی و با دور زدن روش‌هایی نظیر آندوسیتوز وارد سلول می‌شوند و عملکرد سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۲].

از نانومواد می‌توان به عنوان ناقل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان استفاده کرد. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان قادر به کاهش گونه-های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species; ROS) می‌باشند اما مدت زمان اندکی در خون باقی می‌مانند و سپس تجزیه می‌شوند، بنابراین عبور از سد خونی مغزی با توجه به مدت حضور اندک آنها دشوار است [۲۳]. اکثر سیستم‌های دارو رسانی به صورت نانوذرات پلیمری هستند، این نانوذرات توانایی عبور از اتصالات محکم سلولی را دارند. همچنین دارای ظرفیت بالای بارگذاری دارویی هستند و سبب افزایش اثربخشی داروهای ترکیبی می‌شوند [۲۴]. در این راستا، نانوکپسول‌ها و نانوکره‌ها در دارورسانی نوین اهمیت بالایی دارند، زیرا دارای ظرفیت بارگیری بالایی از دارو بوده و قادر به محافظت از دارو هستند، بنابراین احتمال رسیدن دارو به مغز را افزایش می‌دهند. همچنین از این نانو

مواد برای جلوگیری از شناسایی دارو توسط ماکروفاژهای سیستم رتیکوآندوتلیال استفاده می‌شود [۲۵].

مقایسه ضایعات دستگاه عصبی مرکزی و محیطی

به دلیل وجود سد خونی-مغزی عبور و مرور ماکروفاژها به بافت‌های آسیب دیده و پاک‌سازی بقایای سلولی در دستگاه عصبی مرکزی به کندی رخ می‌دهد. علاوه بر این مواد ترشح شده در سلول‌های نوروگلیا در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی متفاوت است که سبب تفاوت‌هایی در روند ترمیم این دو دستگاه می‌شود [۱۹]. یکی از بزرگ‌ترین تفاوت‌های این دو دستگاه این است که، در دستگاه عصبی مرکزی آکسون‌ها توانایی بازسازی و ترمیم ندارند. علاوه بر این در دستگاه عصبی مرکزی عواملی وجود دارند که می‌توانند مانع ترمیم آکسون شوند، مانند گلیکوزآمینوگلیکان‌ها که در محیط ماتریکس خارج سلولی دستگاه عصبی مرکزی حضور دارند [۲۶].

نانوذرات در درمان بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی

ایسکمی

سکته مغزی که در اثر عدم خون‌رسانی به قسمتی از مغز ایجاد می‌شود نوعی اختلال نورولوژیک است. تولید رادیکال‌های آزاد یکی از علائم رایج در سکته مغزی می‌باشد [۲۷]. برخی از نانوذرات پتانسیل مهار گونه‌های فعال اکسیژن در سکته مغزی را دارند. نانوذرات پلاتین و سریم اکسید (Cerium oxide nanoparticle; CeONP) به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی نوید بخش پاسخ‌های امیدوارکننده‌ای برای بهبود و درمان سکته مغزی بوده‌اند [۲۸]. این نانوذرات فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را تقلید می‌کنند و

رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برند [۳۰]. استفاده از این نانوذرات حجم ناحیه آسیب دیده را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهند. کاربرد نانوذرات طلا در درمان سکته مغزی بستگی به اندازه نانوذرات دارد. یک پژوهش نشان داد که نانوذرات طلا با اندازه‌ی ۲۰ نانومتر حجم ناحیه آسیب دیده را کاهش داد، درحالی که همین نانوذرات با اندازه ۵ نانومتر، با تجمع در هسته می‌توانند سبب آسیب به نوکلئیک اسیدها شوند، بنابراین خاصیت آنتی‌اکسیدانی به اندازه نانوذرات بستگی دارد [۳۱]. همچنین در تحقیقی دیگر نشان داده شد که نانوذرات سریم اکسید با کاهش القاء سنتز نیتریک اکسید در هیپوکامپ موش‌ها، مرگ موش‌ها را کاهش داد [۳۲].

در پژوهشی که توسط Estevez و همکارانش انجام شد، تأثیر نانوذرات سریم اکسید بر مدل‌های حیوانی سکته‌ی مغزی مورد بررسی قرار گرفت. در موش‌های تیمار شده، نانوذرات با مهار پروکسی نیتريت نقش بسیار مهمی در کاهش آسیب ناشی از سکته مغزی داشت. همچنین در این تحقیق مرگ و میر سلول‌های عصبی با انتشار لاکتات دهیدروژناز ارزیابی شد و مشاهده شد که مرگ سلول‌های عصبی ناشی از گلوتامات اضافی در اثر تیمار با این نانوذره کاهش یافت [۲۹]. از نانومواد می‌توان به عنوان حامل‌های انتقال دهنده ژن برای مداخله در بیماری‌های دستگاه عصبی نیز استفاده کرد [۳۳]. زیرا گرچه انتقال ژن به واسطه ویروس در ارتقاء و بقای سلول‌های مغزی موفقیت آمیز بوده است، اما با توجه به موارد ایمنی، زیست سازگاری بالا، نفوذ مؤثر در سلول و هسته آن و هدف‌گیری دقیق، استفاده از برخی نانوذرات برای انتقال ژن پیشنهاد می‌شود [۳۴]. تحقیقات نشان دادند که استفاده از نانوذرات سبب می‌شود

که نوتروفیل‌هایی که سبب پاسخ ایمنی می‌شوند مهار شده و از آسیب شدید مغزی بر مدل‌های مغزی جلوگیری شود [۳۵]. نشان داده شده است که افزایش پروتئین Nestin در مکانیسم‌های ترمیمی پس از آسیب مؤثر است. هم‌چنین این پروتئین در طی مراحل اولیه رشد دستگاه عصبی محیطی و مرکزی به مقدار زیاد بیان می‌شود [۳۶]. محققان افزایش تعداد سلول‌های بیان‌کننده Nestin را در اثر تیمار با نانوذرات نقره در مدل‌های موشی سگته مغزی نشان دادند که حاکی از اثربخشی این نانوذرات در نوروژن زایی بود [۸۳-۷۳].

آلزایمر

آلزایمر (Alzheimers disease; AD) یا بیماری فراموشی، نوعی اختلال مغزی با تضعیف تدریجی است که عملکردها و توانایی‌های ذهنی فرد بیمار تحلیل می‌رود [۳۹]. در آلزایمر به طور معمول ابتدا اختلال حافظه به وقایع اخیر رخ می‌دهد و متأسفانه یک علت یا درمان مناسب در دسترس نیست. شواهد جمع‌آوری شده این فرضیه را تأیید می‌کند که استرس اکسیداتیو تولید شده توسط مکانیسم‌های مختلف ممکن است از جمله عوامل اصلی تقویت‌کننده تخریب عصبی باشند [۴۰].

تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی یکی از عوامل شناخته شده ایجاد آلزایمر است که در تمام قسمت‌های مغزی این بیماران یافت می‌شود و در محیط‌های آزمایشگاهی نیز از آمیلوئید بتا برای القاء آلزایمر در موش‌ها استفاده می‌شود [۴۱]. D'Angelo و همکاران در پژوهش‌های خود دریافتند که تیمار با نانوذرات سریم اکسید از نوروژن‌های مغزی در مقابل

استرس اکسیداتیو القا شده با آمیلوئید بتا محافظت می‌کند. در این پژوهش اثرات نانوذره‌ی سریم اکسید بر مسیرهای سیگنالینگ شناخته شده در بقای نوروژن‌ها مانند مسیر سیگنالی (Brain derived neurotrophic factor; BDNF) و (Extracellular signal regulated kinase 5; ERK5) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده بر نقش نوروتروفیک این نانوذرات به عنوان عاملی که می‌تواند مسیرهای مهم بقای سلول‌های عصبی را تعدیل کند، تأکید کرد [۴۲]. هم‌چنین Das و همکاران خواص آنتی‌اکسیدانی و نوروپروتکتیو نانوذرات سریم اکسید در آسیب‌های نخاعی مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق مشاهده شد که تیمار با این نانوذره سبب رشد و بقای سلول‌های عصبی نخاع می‌شود. احتمال داده می‌شود که وجود ظرفیت‌های مختلف سریم مانند Ce^{3+} و Ce^{4+} می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کرده و رادیکال‌های آزاد را از بافت دور کند [۲۰].

از عوامل تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا می‌توان به یون‌های فلزی هم‌چون مس و آهن اشاره کرد که با افزایش سن در مغز زیاد می‌شوند [۴۳]. نانوذرات می‌توانند از طریق پیوندهای اختصاصی خود، فلزات را از بدن حذف و یا از عملکرد نامطلوب آن‌ها جلوگیری کنند [۴۴]. نانوذله‌ها به علت پایداری زیاد، قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌های بیرونی، قابلیت بارگذاری بالا و دقیق مواد فعال مانند داروها مورد توجه قرار گرفته‌اند. در بیماری آلزایمر نیز از نانوذله‌ها برای جلوگیری از تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا استفاده می‌شود [۴۵]. در پژوهشی که اثرات نانوذرات نقره بر بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان داد که سطوح نانوذرات نقره می‌تواند همانند یک نانوپروپون عمل کرده و سبب مهار

تشکیل فیبرهای آمیلوئیدی شود. در نتیجه استفاده دارویی از این نانوذرات برای درمان بیماری آلزایمر می‌تواند مفید واقع شود [۴۶]. Dowding J و همکارانش نشان دادند که نانوذرات سریم اکسید می‌توانند بین حالت Ce^{3+} و Ce^{4+} خود جابجا شوند و به این ترتیب قادر به از بین بردن آنیون-های سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن هستند. هم‌چنین این نانوذرات در غشای بیرونی میتوکندری تجمع می‌یابند و مانع از فروپاشی ساختار میتوکندری در اثر سمیت ناشی از آمیلوئید بتا می‌شود. بنابراین نانوذرات سریم اکسید خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند و تیمار دارویی توسط این نانوذره می‌تواند از تخریب و مرگ سلول‌های عصبی در آلزایمر جلوگیری کند [۴۷].

پارکینسون

پارکینسون (Parkinson's disease; PD) عمدتاً بر سلول‌های دوپامینرژیک مغزی تأثیر می‌گذارد [۴۸]. پارکینسون آبشار چند عاملی از عوامل مخرب است که به طور معمول افراد بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک منجر به لرزش، اختلال در تکلم و حافظه می‌شود [۴۹]. به نظر می‌رسد زیر مجموعه‌ای از بیماران الگوی ارثی اتوزوم غالب را دنبال می‌کنند، اگرچه در اکثر موارد الگوی ارثی قابل تشخیص نیست [۱۵-۰۵]. پژوهش‌گران روشی مبتنی بر نانوذرات را به منظور جلوگیری از تخریب عصبی در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون برای انتقال پلازمید حاوی ژن‌های مورد نظر به مغز مورد استفاده قرار دادند. این رویکرد روشی مبتنی بر ژن درمانی،

برای درمان بیماری پارکینسون را کشف کرد که توانایی بالقوه‌ای در ترمیم ژن‌های معیوب داشت [۵۲، ۲].

نانوذرات اکسید آهن با اثر بر روی برهمکنش نورون‌ها و سلول‌های اطراف نقش به سزایی در افزایش ظرفیت احیاء پذیری نورون‌ها پس از آسیب مغزی نخاعی دارند. توانایی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن برای ردیابی مهاجرت لوکوسیت‌ها و ردیابی سلول‌ها در داخل بدن می‌تواند در مطالعه‌ی ضایعات دستگاه عصبی مرکزی مانند پارکینسون، سکتی‌های مغزی، تومورهای مغزی، صرع و آلزایمر مفید باشد [۱۳، ۲]. نورون‌های تحت فشار یا از کار افتاده برای بقاء و ترمیم و بهبود عملکرد خود به انرژی بیشتری نیاز دارند. بهبود مسیرهای متابولیکی و بهبود سطح آدنوزین تری فسفات (Adenosine triphosphate; ATP) و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید Nicotinamide adenine (dinucleotide; NADH) از ویژگی‌های نانوذرات بر مغز می‌باشد [۵۳]. به عنوان مثال وارد شدن سوسپانسیون حاوی نانوذرات طلا به بدن موش‌های صحرایی در بهبود علایم بیماری آلزایمر و پارکینسون مؤثر بوده است [۵۴].

مالتیپل اسکلروزیس

اگرچه علت مالتیپل اسکلروزیس (Multiple MS) sclerosis; ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد ناشی از فعل و انفعالات ژن و محیط باشد و رژیم غذایی، نورخورشید، عفونت‌ها و ژنتیک از عوامل مهم در بیماران MS است. علی‌رغم پیشرفت‌های امیدوارکننده در درک بیماری‌های نوین جزئیات دقیق در مورد فرآیندهای التهابی هم‌چنان در دسترس نیست [۵۵]. MS یک بیماری التهابی از بین برنده

سیستم‌های عصبی مرکزی به خصوص در بزرگسالان است که سبب بی‌حسی و از دست دادن بینایی می‌شود. در تعاریف اولیه بیماری MS به عنوان بیماری که در آن التهاب اطراف رگ‌های خونی و آسیب به میلین دیده می‌شود، توصیف می‌شد [۵۶]. این بیماری در بیش از ۲ میلیون نفر در سراسر جهان شناسایی شده است، عمدتاً شناسایی این بیماری بر اساس سابقه پزشکی و معاینه بالینی بیمار انجام می‌شود [۵۷]. این بیماری به الگوی برای مطالعه ایمونولوژی و تحقیق در مورد دستگاه عصبی تبدیل شده است و با استفاده از (Magnetic resonance MRI) imaging; تشخیص و ارزیابی پاسخ به عوامل درمانی سنجیده می‌شود [۵۸]. نانوذرات مواد بیولوژیکی قابل برنامه ریزی هستند که توانایی بسیار بالایی در انتقال و تحویل هدفمند دارو و کمک به اتصال پروتئین‌های درمانی و بازسازی مدارهای آسیب دیده دارند. به عنوان مثال محققان توانستند با استفاده از نانوذرات آهن بیماری MS را کنترل و عوارض آن را کاهش دهند [۵۹]. با ارائه تکنیک‌های اصلاح سطح که در حال حاضر وجود دارد، نانوذرات این توانایی را دارند که نه تنها داروهای سنتی و مولکول‌ها یا عوامل تشخیصی بلکه اسیدهای نوکلئیک را تحویل دهند. هم‌چنین نانوذرات کنترل بیش‌تری نسبت به انتشار مواد دارند. این روش خصوصاً در بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی بسیار مؤثر و کاربردی است [۶۰].

انسداد جریان خون در رگ‌های باریک و افزایش تولید و تجمع گونه‌های اکسیژن فعال در MS منجر به فعال شدن ماکروفاژها و ایجاد آپوپتوز در لیگودندروسیت‌ها می‌شود [۶۱]. استفاده از نانولیپوزوم‌ها در سامانه‌های نوین دارورسانی

ضمن شباهت ساختاری فراوانی که به غشاهای زیستی دارد می‌تواند در بافت هدف با رهایش کنترل شده و هدف گذاری دقیق، عوارض کم‌تر و روند درمانی بهتری را نشان دهد. در تحقیقی استفاده از نانوحامل‌هایی هم‌چون نانولیپوزوم‌ها، پاسخ‌های امیدوارکننده‌ای در بهبود علائم MS نشان داده‌اند [۶۲].

Eitan و همکارانش تأثیر نانوذره سریم اکسید را در بیماری خود ایمنی در مدل‌های موشی برای توصیف در انسان برای درک MS نشان دادند. تیمار دارویی با نانوذرات علائم بالینی و آسیب به ماده سفید دستگاه عصبی مرکزی و التهاب دستگاه عصبی مرکزی را کاهش داد [۶۳].

نانوذرات در درمان بیماری‌های دستگاه عصبی محیطی

نظر به این‌که مکانیسم‌های مختلفی در ترمیم اعصاب محیطی نقش دارند، در نتیجه سیگنال‌های مولکولی متنوعی می‌توانند در این فرآیندها مؤثر باشند. این سیگنال‌ها به طور مجزا یا با همکاری یک‌دیگر با استفاده از روش‌های اختصاصی مانند بیان یا حذف اختصاصی ژن‌ها در سلول‌های بافت عصبی و یا استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌توانند در این فرآیندهای پیچیده نقش ایفاء کنند. عوامل متعددی می‌تواند سبب آسیب اعصاب محیطی شود، آسیب به اعصاب محیطی علاوه بر این‌که سبب تغییراتی در آکسون نورون‌های آسیب دیده می‌شود، می‌تواند سبب اختلال در عملکرد اندام‌های مرتبط با آن‌ها نیز شود [۶۴].

امروزه نشان داده شده است که اندام هدف با استفاده از ترشح فاکتورهای تروفیک، اثر حمایتی بر روی نورون‌های حرکتی دارد که بدون این عوامل حفظ و بقای این نورون‌ها

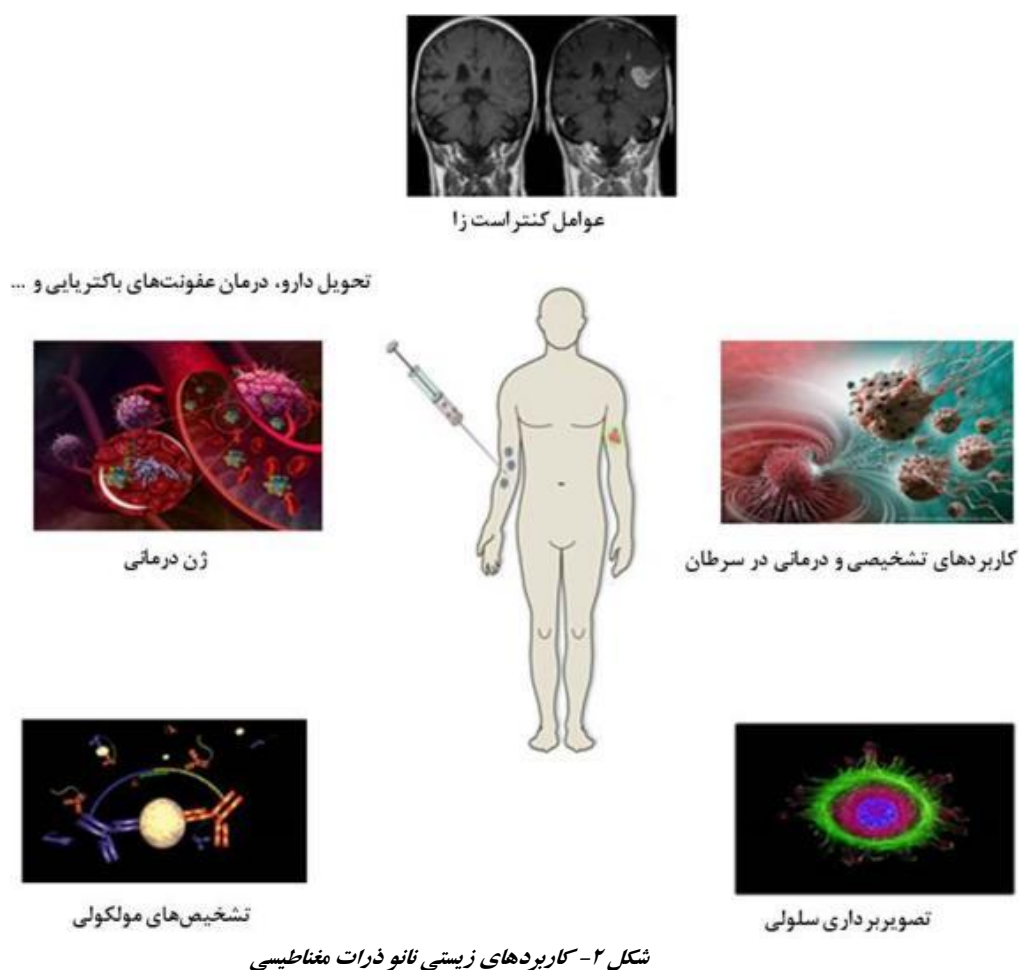
ناممکن است. با آسیب اعصاب نورون‌ها از این عوامل تروفاک محروم می‌شوند که در بیش‌تر موارد علاوه بر مرگ نورون‌ها، اندام مرتبط با این اعصاب نیز تحلیل می‌رود [۲۹]. آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و سایتوکین‌های التهابی از جمله اتفاقاتی است که در زمان تخریب نورونی و بیماری‌های عصبی روی می‌دهد. گونه‌های نیتروژن فعال (Reactive Nitrogen Species; RNS) همانند نیتریک اکسید (Nitric oxide; NO) هم‌چنین تولید گونه‌های فعال اکسیژن از جمله مواردی است که می‌تواند منجر به آپوپتوز و مرگ سلول شود [۳].

به‌دنبال ترومای سیستم اعصاب محیطی، تجویز عوامل ضدالتهابی یکی از استراتژی‌های مناسب برای کنترل آسیب وارده و پیش‌برد فرآیند ترمیم است. تولید رادیکال‌های آزاد فراوان که در اثر عوامل مختلفی همانند آسیب به سیستم عصبی تولید می‌شود، می‌تواند سبب آسیب‌های سلولی مثل آسیب به پروتئین‌های سلولی، آسیب به (Deoxy ribonucleic acid) DNA اکسیداسیون غشاء و تغییر در لیپوپروتئین‌ها شده و سبب ایجاد بیماری‌های مختلف شود [۶۵]. اندازه کوچک نانوذرات سبب افزایش نسبت سطح به حجم آن شده و در نتیجه می‌تواند رادیکال‌های آزاد بیش‌تری را جذب کند و از این طریق می‌تواند به عنوان راهکار مناسبی برای مقابله با رادیکال‌های آزاد ترشح شده پس از آسیب عصب باشد [۶۶]. لازم به ذکر است که محققان اعصاب محیطی به طور معمول از عصب سیاتیک به عنوان یک روش مطالعاتی برای ترمیم عصب با استفاده از دوزهای

مختلف استفاده می‌کنند، زیرا این‌گونه مدل‌سازی در موش‌ها نسبتاً ارزان قیمت است [۶۷].

Soluki و همکاران اثرات نانوذره سریم اکسید را بر بهبود عملکرد حرکتی و تغییرات بافتی به‌دنبال آسیب عصب سیاتیک در موش صحرایی بررسی کردند. سرعت روند ترمیم و بهبود عملکرد حرکتی در گروه‌های تیمار شده با سریم اکسید در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت [۱۰]. هم‌چنین در مطالعه دیگری که بر روی استرس اکسیداتیو القاء شده بر روی سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های عصبی بررسی شد، مشخص شد که نانوذره سریم اکسید آپوپتوز سلول‌ها را کاهش داده و در ترمیم اعصاب محیطی مؤثر است [۶]. افزایش بقاء سلول‌های نورون نیز با کاهش آسیب اکسیداتیو و بر اثر خاصیت آنتی‌اکسیدانی سریم اکسید رخ می‌دهد که در این فرآیند نانوذرات سریم اکسید می‌توانند سریعاً وارد عمل شده و گونه‌های فعال اکسیژن را جذب کنند [۱۰]. هم‌چنین تأثیر این ماده در آنژیوژنز، تعدیل سیستم عصبی، کاربردهای ضد سرطان، مهار فشار خون بالا، اثرات ضد باکتری، کاهش سطح کلسترول، کاهش آسیب دیدگی به بافت آسیب دیده تأیید شده است [۱].

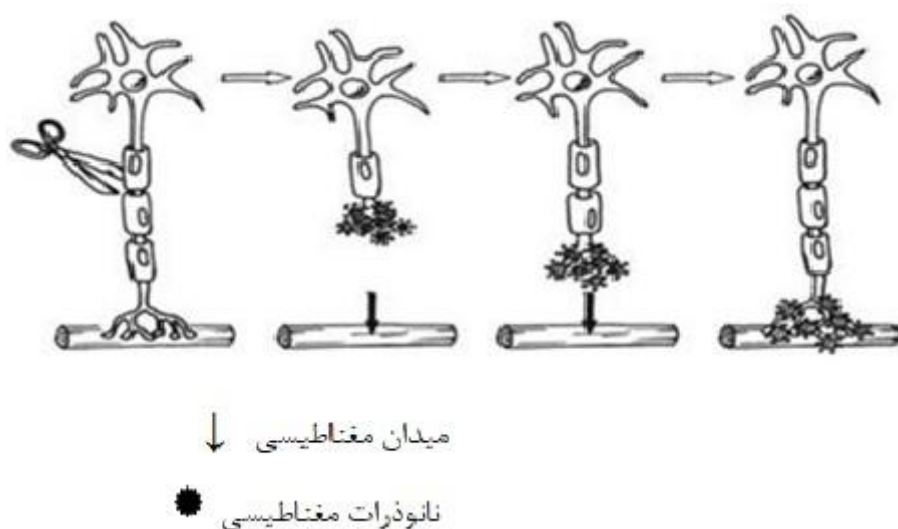
به دلیل خواص نانوذرات امید زیادی برای ایجاد امکانات تشخیصی و درمان در پزشکی وجود دارد. یکی از مولکول‌های برجسته برای کاربردهای تشخیصی و درمانی نانوذرات مغناطیسی است که می‌تواند داروها را به مکان‌های ترجیحی با استفاده از میدان مغناطیسی سوق دهد (شکل ۲) [۶۸].



شکل ۲- کاربردهای زیستی نانوذرات مغناطیسی

ترمیم اعصاب محیطی به تأیید رسیده است (شکل ۳) [۵۳]. هم‌چنین پژوهش‌گران نشان دادند که ترکیب کوالانسی فاکتورهای نوروتروفیک به نانوذرات اکسید آهن باعث افزایش پایداری و بهبود اعصاب محیطی شده‌اند [۶۹].

نانوذرات مغناطیسی از تجمع و التهاب بافت آسیب دیده جلوگیری می‌کنند، هم‌چنین به عنوان نشان‌گرهای زیستی برای ارزیابی اثربخشی دارو استفاده می‌شوند. با تحویل مؤثر عوامل رشد و تحریک بازسازی، نقش نانوذرات مغناطیسی در



شکل ۳- تحریک ترمیم عصب به وسیله نانوذرات مغناطیسی. همان طور که در تصویر دیده می شود، نانوذرات مغناطیسی با احاطه نمودن عصب آسیب دیده و ایجاد میدان مغناطیسی و کشش مکانیکی پس از قطع عصب سبب افزایش سرعت و روند ترمیم عصب می شوند.

سهولت فرآیند ساخت، سمیت بسیار کمتر و افزایش کارایی از مزایای نانوسوسپانسیون ها است [۷]. فرمولاسیون نانوکربنی نیز می تواند برای کاربردهای مختلفی مانند تشخیص سرطان، تصویربرداری و تحویل دارو و مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد [۲].

نتیجه گیری

به دنبال آسیب سیستم عصبی، استفاده از عوامل نوروپروتکتیو یک استراتژی مناسب برای کنترل آسیب و ترمیم سیستم می باشد. امروزه استفاده از نانوذرات به عنوان یک فاکتور جدید به طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. برخی نانوذرات به علت خاصیت آنتی اکسیدانی و سایر ویژگی های شیمیایی و ریخت شناختی دارای خواص نوروپروتکتیوی هستند. به طور کلی نانوذرات روش های درمانی امیدوارکننده ای هستند که هنوز در مراحل ابتدایی هستند، اما با در نظر گرفتن مطالعات گسترده در این حیطه

پژوهشگران دریافتند پیوند عصب سیاتیک با کانال های طراحی شده با نانوکامپوزیت ها موفق بود و حیواناتی که عصب سیاتیک آن ها با این روش پیوند زده شده بود، سرعت هدایت پیام عصبی بیش تری نسبت به گروه های دیگر از خود نشان داده اند [۷۰]. هم چنین در پژوهشی مشاهده شد که وجود نانوذرات روی در ماتریکس به علت رسانا بودن و زیست تخریب پذیری به طور هوشمندانه ای تکثیر سلول های عصبی را افزایش می دهند [۷۱].

دانشمندان در تلاش هستند با بهینه سازی ویژگی های نانوذرات و پارامترهای تحریکی ترمیم اعصاب را انجام دهند. نانوذرات طلا به عنوان یک بستر و ماتریکسی که رسانای الکتریکی است، ماده امیدوارکننده ای برای بازسازی اعصاب محیطی می باشد [۵۴]. در بیماری های دستگاه عصبی نیز می توان با استفاده از نانوسوسپانسیون ها، ذرات دارویی را در اندازه بسیار ریز در یک فاز مایع خارجی پراکنده کرد.

انتظار می‌رود این رویکرد درمانی در آینده به عنوان یکی از عوامل درمانی مفید در درمان ضایعات عصبی باشد.

References

- [1] Heckman KL, DeCoteau W, Estevez A, Reed KJ, Costanzo W, Sanford D, et al. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain. *ACS Nano* 2013; 12(7): 10582-96.
- [2] Kanwar JR, Sun X, Punj V, Sriramoju B, Mohan RR, Zhou S-F, et al. Nanoparticles in the treatment and diagnosis of neurological disorders: untamed dragon with fire power to heal. *Nanomedicine: Nano, Bio and Med* 2012; 32(8): 399-414.
- [3] Amin KA, Hassan MS, Awad E-ST, Hashem KS. The protective effects of cerium oxide nanoparticles against hepatic oxidative damage induced by monocrotaline. *Inter j of Nano* 2011; 11(6): 143.
- [4] Zhang CY, Lu J, Tsourkas A. Iron chelator-based amplification strategy for improved targeting of transferrin receptor with SPIO. *C Biology & Therapy* 2008; 19(7): 889-95.
- [5] Hoshyar N, Gray S, Han H, Bao G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine* 2016; 1(1): 673-92.
- [6] Liying H, Yumin S, Lanhong J, Shikao S. Recent advances of cerium oxide nanoparticles in synthesis, luminescence and biomedical studies: a review. *J of Rare Earths* 2015; 3(3): 791-9.
- [7] Modi G, Pillay V, Choonara YE, Ndesendo VM, du Toit LC, Naidoo D. Nanotechnological applications for the

- treatment of neurodegenerative disorders. *P in Neurobiology* 2009; 8(8): 272-85.
- [8] Gener P, Gonzalez Callejo P, Seras-Franzoso J, Andrade F, Rafael D, Abasolo I, et al. The potential of nanomedicine to alter cancer stem cell dynamics: the impact of extracellular vesicles. *Nano* 2020; 21(15): 2785-800.
- [9] Asadi A, Zahri S, Abdolmaleki A. Biosynthesis, characterization and evaluation of the supportive properties and biocompatibility of DBM nanoparticles on a tissue-engineered nerve conduit from decellularized sciatic nerve. *Reg Therapy* 2020; 32(14): 315-21.
- [10] Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *B J of Neurosurgery* 2020; 14(5): 1-6.
- [11] Sedaghati T, Seifalian AM. Nanotechnology and bio-functionalisation for peripheral nerve regeneration. *N Re Research* 2015; 21(10): 1191.
- [12] Liu G, Garrett MR, Men P, Zhu X, Perry G, Smith MA. Nanoparticle and other metal chelation therapeutics in Alzheimer disease. *(BBA)-Molecular B of Disease* 2005; 174(1): 246-52.
- [13] Hider RC, Roy S, Ma YM, Le Kong X, Preston J. The potential application of iron chelators for the treatment of neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2011; 12(3): 239-49.
- [14] Zhang C, Zheng X, Wan X, Shao X, Liu Q, Zhang Z, et al. The potential use of H102 peptide-loaded dual-functional nanoparticles in the treatment of Alzheimer's disease. *J of Co Release* 2014; 19(2): 317-24.

- [15] Abdolmaleki A, Asadi A, Ardabili M, Namin I. Importance of Nano Medicine and New Drug Therapies for Cancer. *Ad Ph Bul* 2020; 12(3): 112-18.
- [16] Trombino S, Cassano R, Ferrarelli T, Barone E, Picci N, Mancuso C. Trans-ferulic acid-based solid lipid nanoparticles and their antioxidant effect in rat brain microsomes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013; 10(9): 273-9.
- [17] Huang M, Hu M, Song Q, Song H, Huang J, Gu X, et al. GM1-modified lipoprotein-like nanoparticle: Multifunctional nanoplatform for the combination therapy of Alzheimer's disease. *ACS Nano* 2015; 36(9): 10801-16.
- [18] De Boer A, Gaillard P. Drug targeting to the brain. *An Rev Ph Toxicol* 2007; 4(7): 323-55.
- [19] Jeon M-T, Kim K-S, Kim ES, Lee S, Kim J, Hoe H-S, et al. Emerging pathogenic role of peripheral blood factors following BBB disruption in neurodegenerative disease. *Ag Re Reviews* 2021; 41(10) 101-13.
- [20] Das M, Patil S, Bhargava N, Kang J-F, Riedel LM, Seal S, et al. Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. *Biomaterials* 2007; 2(8): 1918-25.
- [21] Germain M, Caputo F, Metcalfe S, Tosi G, Spring K, Åslund AK, et al. Delivering the power of nanomedicine to patients today. *J of C Release* 2020; 32(6): 164-71.
- [22] Gallud A, Klöditz K, Ytterberg J, Östberg N, Katayama S, Skoog T, et al. Cationic gold nanoparticles elicit mitochondrial dysfunction: A multi-omics study. *Sc Reports* 2019; 11(9):1-19.
- [23] Lee CS, Leong KW. Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB)

- models towards drug delivery. *Cu Op in Biotechnology* 2020; 6(6): 78-87.
- [24] Sarkar S, Levi-Polyachenko N. Conjugated polymer nano-systems for hyperthermia, imaging and drug delivery. *Ad Dr De Reviews* 2020; 16(3): 40-64.
- [25] Wu Q, Yang L, Wang X, Hu Z. Mesosstructured carbon-based nanocages: an advanced platform for energy chemistry. *Sc Ch Chemistry* 2020; 6(3): 665-81.
- [26] Tamtaji OR, Mirhosseini N, Reiter RJ, Azami A, Asemi Z. Melatonin, a calpain inhibitor in the central nervous system: Current status and future perspectives. *J of Cel Physiology* 2019; 23(4): 1001-7.
- [27] Tapeinos C, Battaglini M, Marino A, Ciofani G. Smart diagnostic nano-agents for cerebral ischemia. *J of Materials Chemistry B* 2020; 22(8): 6233-51.
- [28] Dong X, Gao J, Su Y, Wang Z. Nanomedicine for ischemic stroke. *Int J of Molecular Sciences* 2020; 2(1): 76-80.
- [29] Estevez A, Pritchard S, Harper K, Aston J, Lynch A, Lucky J, et al. Neuroprotective mechanisms of cerium oxide nanoparticles in a mouse hippocampal brain slice model of ischemia. *F Ra Biology and Medicine* 2011; 5(1): 1155-63.
- [30] Guan Y, Yao W, Yi K, Zheng C, Lv S, Tao Y, et al. Nanotheranostics for the Management of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *Small* 2021; 22(11): 210-17.
- [31] Fan C, Joshi J, Li F, Xu B, Khan M, Yang J, et al. Nanoparticle-Mediated Drug Delivery for Treatment of Ischemic Heart Disease. *Fr in Bio and Biotech* 2020; 11(6): 234-39.
- [32] Zavvari F, Nahavandi A, Shahbazi A. Neuroprotective effects of cerium oxide

- nanoparticles on experimental stress-induced depression in male rats. *J of che Neuroanatomy* 2020; 10(6): 117-129.
- [33] Estevez AY, Erlichman JS. Cerium oxide nanoparticles for the treatment of neurological oxidative stress diseases. *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy: ACS Publications* 2011; p. 255-88.
- [34] Yan C, Quan X-J, Feng Y-M. Nanomedicine for gene delivery for the treatment of cardiovascular diseases. *Cur Ge Therapy* 2019; 19(9): 20-32.
- [35] Zhao M-Z, Li Y, Han H-Y, Mo L-H, Yang G, Liu Z-Q, et al. Specific Ag-guiding nano-vaccines attenuate neutrophil-dominant allergic asthma. *Molecular Immunology* 2021; 12(9): 103-11.
- [36] Kutlu O, Ross AE ,Schaeffer EM, Gratzke C, Stief CG, Strong TD, et al. Increased expression of nestin in the major pelvic ganglion following cavernous nerve injury. *Inter J of Impotence Research* 2012; 2(4): 84-90.
- [37] Zhu D-J, Liao X-H, Huang W-Q, Sun H, Zhang L, Liu Q. Augmenter of liver regeneration protects renal tubular epithelial cells from ischemia-reperfusion injury by promoting PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Fr in Physiology* 2020; 1(1): 178.
- [38] Liu F, Mahmood M, Xu Y, Watanabe F, Biris AS, Hansen DK, et al. Effects of silver nanoparticles on human and rat embryonic neural stem cells. *F in Neuroscience* 2015; 11(9): 115.
- [39] Nicholas LH, Langa KM, Bynum JP, Hsu JW. Financial presentation of Alzheimer disease and related dementias. *J I Medicine* 2021; 18(1): 220-7.

- [40] Tian D-Y, Cheng Y, Zhuang Z-Q, He C-Y, Pan Q-G, Tang M-Z, et al. Physiological clearance of amyloid-beta by the kidney and its therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry* 2021; 22(11): 1-9.
- [41] Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, Bourgeois A, Lauritzen I, Eysert F, et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains. *Acta Neuropathologica* 2021; 14(1): 39-65.
- [42] D'Angelo B, Santucci S, Benedetti E, Di Loreto S, Phani R, Falone S, et al. Cerium oxide nanoparticles trigger neuronal survival in a human Alzheimer disease model by modulating BDNF pathway. *Current Nanoscience* 2009
- [43] Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments in alzheimer disease: an update. *J of C N system Disease* 2020; 11(2): 117-27.
- [44] Lang J, Zhao X, Wang X, Zhao Y, Li Y, Zhao R, et al. Erratum: Targeted co-delivery of the iron chelator deferoxamine and a HIF1 α inhibitor impairs pancreatic tumor growth. *ACS Nano* 2019; 13(2): 2176-89.
- [45] Yin Y, Hu B, Yuan X, Cai L, Gao H, Yang Q. Nanogel: A versatile nano-delivery system for biomedical applications. *Pharmaceutics* 2020; 1(2): 290-99.
- [46] He Y, Li H, Fei X, Peng L. Carboxymethyl cellulose/cellulose nanocrystals immobilized silver nanoparticles as an effective coating to improve barrier and antibacterial properties of paper for food packaging applications. *Carbohydrate Polymers* 2021; 25(2): 117-126.

- [47] Dowding J, Song W, Bossy K, Karakoti A, Kumar A, Kim A, et al. Cerium oxide nanoparticles protect against A β -induced mitochondrial fragmentation and neuronal cell death. *Cell Death & Differentiation* 2014; 2(1): 1622-32.
- [48] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 2020; 32(3): 548-60.
- [49] Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease. *Ej of Neurology* 2020; 21(7): 27-42.
- [50] Jankovic J, Lang AE. Diagnosis and assessment of Parkinson disease and other movement disorders. *Bradley's N in C Pr E-Book* 2021: 310.
- [51] Tan E-K, Chao Y-X, West A, Chan L-L, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system—associations, mechanisms and therapeutics. *N Reviews Neurology* 2020; 22(6): 303-18.
- [52] Ping Y, Li F, Nan S, Zhang D, Shi X, Shan J, et al. Augmenting the Effectiveness of CAR-T Cells by Enhanced Self-Delivery of PD-1-Neutralizing scFv. *F in Cell and Dev Biology* 2020; 12(8):803-12.
- [53] Mahmoudi M, Sahraian MA, Shokrgozar MA, Laurent S. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promises for diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *ACS Chemical Neuroscience* 2011; 8(2): 118-40.
- [54] Bettazzi F, Ingrosso C, Sfragano PS, Pifferi V, Falciola L, Curri ML, et al. Gold nanoparticles modified graphene platforms for highly sensitive electrochemical detection of vitamin C in infant food and formulae. *Food Chemistry* 2021; 34(4): 128-132.

- [55] Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung H-P, Maniar T, et al. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Tre in mol Medicine* 2020; 2(6): 296-310.
- [56] Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, Saltzman WM. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Delivery Reviews* 2012; 6(4): 701-5.
- [57] Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira À, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: New perspectives. *Annals of Neurology* 2020; 8(8): 438-52.
- [58] Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: a review. *Autoimmunity Reviews* 2020; 21(9): 102-12.
- [59] Zhang Q, Dai X, Zhang H, Zeng Y, Luo K, Li W. Recent advances in development of nanomedicines for multiple sclerosis diagnosis. *Bio Materials* 2021; 14(8): 22-31.
- [60] Ganipineni LP, Danhier F, Pr  at V. Drug delivery challenges and future of chemotherapeutic nanomedicine for glioblastoma treatment. *Jo of cont release* 2018; 28(1): 42-57.
- [61] Greish K, Mathur A, Bakhiet M, Taurin S. Nanomedicine: is it lost in translation? *Ther Delivery* 2018; 11(9): 269-85.
- [62] Pujol-Autonell I, Mansilla M-J, Rodriguez-Fernandez S, Cano-Sarabia M, Navarro-Barriuso J, Ampudia R-M, et al. Liposome-based immunotherapy against autoimmune diseases: therapeutic effect on multiple sclerosis. *Nanomedicine* 2017; 14(12): 1231-42.

- [63] Eitan E, Hutchison ER, Greig NH, Tweedie D, Celik H, Ghosh S, et al. Combination therapy with lenalidomide and nanoceria ameliorates CNS autoimmunity. *Experimental Neurology* 2015; 27(3): 151-60.
- [64] Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of Riluzole on functional recovery of locomotion in the rat sciatic nerve crush model. *E J of Trau and Emerg Surgery* 2017; 4(3): 691-9.
- [65] Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism: *Inte Lond UK*; 2019; 12(4): 22-31.
- [66] Lewin SL, Utlely DS, Cheng ET, Verity AN, Terris DJ. Simultaneous treatment with BDNF and CNTF after peripheral nerve transection and repair enhances rate of functional recovery compared with BDNF treatment alone. *The Laryngoscope* 1997; 10(7): 992-9.
- [67] Ghayour MB, Abdolmaleki A, Rassouli MB. Neuroprotective effect of Lovastatin on motor deficit induced by sciatic nerve crush in the rat. *E J of Pharmacology* 2017; 18(12): 121-7.
- [68] Radosinska J, Jasenovec T, Radosinska D, Balis P, Puzserova A, Skratek M, et al. Ultra-small superparamagnetic iron-oxide nanoparticles exert different effects on erythrocytes in normotensive and hypertensive rats. *Biomedicines* 2021; 11(9): 377-84.
- [69] Hooshmand S, Hayat SM, Ghorbani A, Khatami M, Pakravanan K, Darroudi M. Preparation and Applications of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Novel Drug Delivery Systems :An Overview. *Cu Me Chemistry* 2021; 12(8): 777-99.

- [70] Mottaghitalab F, Farokhi M, Zaminy A, Kokabi M, Soleimani M, Mirahmadi F, et al. A biosynthetic nerve guide conduit based on silk/SWNT/fibronectin nanocomposite for peripheral nerve regeneration. *PloS one* 2013; 12(8): 74-81.
- [71] Alghani W, Karim M, Bagheri S, Zaharinie T, Gulzar M. Formulation, tribological performance, and characterization of base oil with ZnO, graphene, and ZnO/graphene nanoparticles additives. *Mat und Werkstofftechnik* 2020; 5(1): 1515-32.

The Protective Effects of Nanoparticles in the Treatment of Nervous System Injuries: A Narrative Review

M. Soluki^۱, F. Mahmoudi^۲, A. Abdolmaleki^{۳,۴}, A. Asadi^۵

Received: 14/06/21 Sent for Revision: 19/07/21 Received Revised Manuscript: 09/10/21 Accepted: 12/10/21

Background and Objectives: Nervous system damage causes many economic costs annually. Although many efforts have been made to treat these injuries, nerves are not yet completely regenerated. Primary damage to the nervous system is followed by a series of events such as inflammation, increased oxidative stress, and the spread of damage. Oxidative stress caused by an imbalance between the production of free radicals and metabolic reactions can damage mitochondria, proteins, cell membrane structures, and adipose tissue, and over time causes damage and disease of nerves system. Nerve cells need a lot of oxygen and antioxidants, so low levels of antioxidants or an excessive increase in the production of free radicals can exacerbate the damage.

The use of synthetic or natural antioxidants is necessary to prevent oxidative stress and its destructive effects. In this regard, nanoparticles with long half-lives can be promising in the treatment of diseases of the nervous system. Therefore, the biological use of nanoparticles, as a new therapeutic approach that is still in its infancy, has been emphasized in the treatment of diseases and lesions of the nervous system. Therefore, the aim of this article was to determine the protective effects of nanoparticles in the treatment of nervous system lesions.

Key words: Nanoparticle, Nerve regeneration, Nervous system, Regenerative medicine

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: None declared.

How to cite this article: Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A. The Protective Effects of Nanoparticles in the Treatment of Nervous System Injuries: A Narrative Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2021; 20 (9): 1027-48. [Farsi]

1- MSc, Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0002-6633-1529

2- Associated Prof., Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0001-6092-1352

3- Assistant Prof., Dept. of Engineering Sciences, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran, ORCID: 0000-0002-7454-8728

(Corresponding Author) Tel: (045) 31505187, Fax: (045) 31505187, E-mail: Abdolmalekiarash1364@gmail.com

4- Assistant Prof., Bioscience and Biotechnology Research Center (BBRC), Sabalan University of Advanced Technologies (SUAT), Namin, Iran, ORCID: 0000-0002-7454-8728

5- Associate Prof., Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0003-3314-2948