۱-بخش اول: تست های نمونه نانوذرات پوشش دار شده با گلوکز

MRI یک روش تصویربرداری با توان جداسازی فضایی بالا است. مزیت دیگر MRI نسبت به روش‌های تصویربرداری دیگر مثل برش‌نگاری گسیل پوزیترون کار با پرتوهای غیریونساز است. اما MRI دارای حساسیت پایینی است و بنابراین ضروری است که این کاستی با روش‌های نوین برطرف شود. استفاده از مواد کنتراست‌زایی مثل گادولینیوم و مشتقات آن تا حدودی این کاستی را جبران می‌کند.

گادولینیوم به‌عنوان ماده‌ی کنتراست‌زای مثبت مطرح است. مواد کنتراست‌زای مثبت موادی هستند که با حضور خود تصاویر را روشنتر نمایان می‌کنند. گادولینیوم عنصری خاکی کمیاب باعدد اتمی ۶۴ و از لانتانیدها است. این عنصر به صورت Gd^{3+} یک ماده‌ی پارامغناطیسی مطلوب است و گشتاور مغناطیسی بزرگی دارد، ولی بسیار سمی است. بنابر این از این ماده به صورتشلات استفاده می‌شود. شلات ها موادی هستند که دارای میل ترکیبی بالایی با یون‌های فلزی هستند. از ویژگی‌های مهم این ماده برخلاف SPIO که برای اندام‌های ویژه مانند کبد، کاربرد دارد، برای تصویربرداری کل بدن نیز استفاده می‌شود.

اگر از نانوذرات در ابعاد مولکولی استفاده شود، کارکرد آن افزایش می‌یابد. ویژگی‌هایی که سبب افزایش کارآیی نانوذرات می‌شود، عبارتند از: ۱) نسبت سطح به حجم بیشتر که بر این اساس تعداد اتم‌های بیشتر در سطح نسبت به حجم خود، ۲) اندازه کوچک آن‌ها که در اندازه‌ی ساختارهای زیستی مانند پروتئین‌ها است و بنابراین توانایی نفوذ به فضای بین سلولی و درون سلول‌ها. کاربرد نانوذرات در MRI و در تصویربرداری مولکولی، تحت عنوان تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی می‌باشد. در این‌حالت با افزایش حساسیت تصویربرداری در ابعاد سلولی امکان‌پذیر می‌شود و آشکارسازی و پیشگیری زودتر ممکن می‌گردد و فرآیند "آشکارسازی و پیشگیری"، جایگزین "دیدن و درمان"می‌شود.

نانوذرات مورد استفاده درMRI باید زیست‌سازگار، آب‌دوست، غیرسمی و دارای آسودگی بالایی باشند. اگر ماده زیست‌سازگار و آب‌دوست باشد، می‌تواند ماندگاری بالایی درسامانه‌ی گردش خون داشته‌باشد و بنابراین زمان طولانی‌تری برای تصویربرداری ایجاد کند.

زیست‌سازگاری، آب‌دوستی و جلوگیری از تجمع نانوذرات با پوشش‌دهی ممکن می‌شود. براساس بررسی‌های انجام شده استفاده از پلیمرها می‌تواند این کاستی را رفع کند. بنابراین معرفی و بررسی پوشش‌دهی‌های گوناگون ضروری می‌باشد.

علاوه بر زیست‌سازگاری و آب‌دوستی ، سمیت سلولی نیز یک عامل حیاتی است که باید در استفاده ازنانوذرات کنتراست‌زا درنظرگرفته‌شود، چون این مواد در اندام‌ها ذخیره می‌شوند، لازم است که اثرات جانبی حاد این مواد با آزمایشات سمیت سلولی قبل ازتزریق بررسی شود.

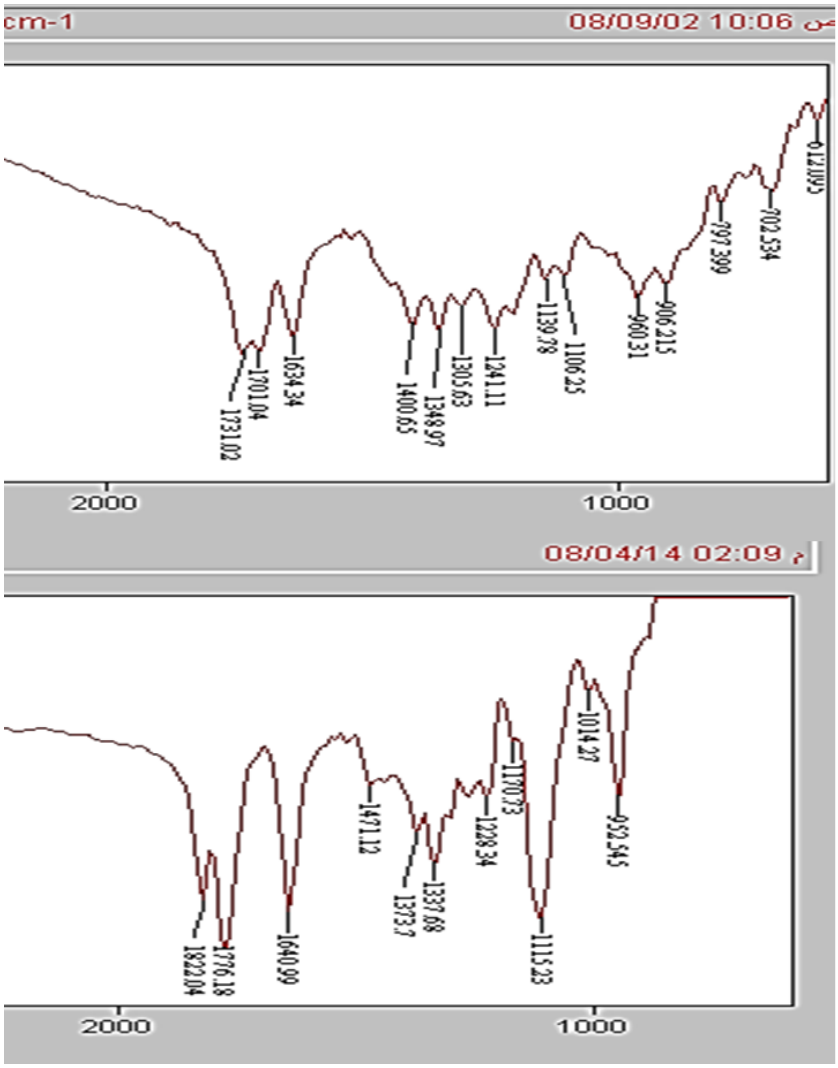
استفاده از پلیمر **,DEG, mPEG (different MW), Liposome, DGlucose MOF,Dextran**به عنوان عوامل زیست‌سازگار می‌تواند در کنار نانوذره‌ی گادولینیوم ویژگی منحصربفردی به ماده از دید تصویربرداری بدهد.

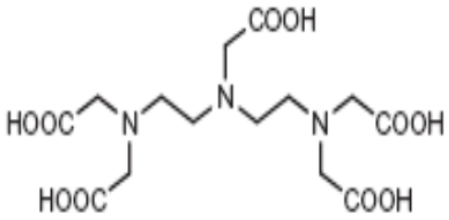
یکی از ویژگی های بیوشیمیایی سلولهای سرطانی بدخیم افزایش متابولیسم گلوکز است. بر این مبنا رادیوداروی مورد استفاده در PET، فلویورو داکسی گلوکز یا FDG می باشد که به عنوان یکی از پرکاربردترین ترکیبات در تشخیص بیماری سرطان بکار می رود. رادیوداروی FDG دارای هزینه تولید بسیار زیادی بوده، نیمه عمر کوتاهی دارد ، رادیواکتیو بوده و نیاز به دو دستگاه گران قیمت cyclotron و PET دارد. که این محدودیتها باعث شده است تا محققین به فکر جایگزینی روشهای جدید باشند . بنابراین در این طرح روش تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی بر مبنای ماده کنتراست جدید یعنی نانو ذره گلی کوزیله گادولنیوم (با الگوبرداری از ۲- فلوریو- ۲-

داکسی گلوکز) که ضمن عدم استفاده از اشعه های یونیزان دارای قدرت تفکیک فضایی بالا می باشد، مطرح گردیده است. بنابراین با شبیه سازی مکانیسم جذب FDG در سلول از طریق گادولنیوم گلی کوزیله شده می‌توان مسیر متابولیسم گلوکز و بافتهای سرطانی در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی را نشان داد، که با اندازه گیری آهنگهای آسایش ترکیبات گلی کوزیله شده و مقایسه ای که از نظر شدت سیگنال و کنتراست بافت توموری انجام می‌شود، می‌توان برتری روش تصویربرداری مولکولی که توزیع مکانی و زمانی پروسه های سلولی مانند متابولیسم و عملکرد سلولی را به تصویر می کشد به روشهای معمول نشان داد.

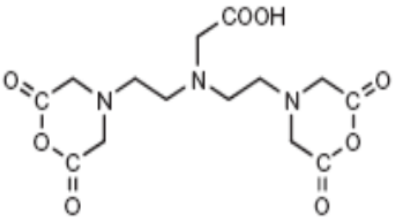
بیناب فروسرخ تبدیل فوریه فروسرخ (FTIR) نانوذرات GD-DTPAپوشش دار شده با گلوکز

بیناب فروسرخ از تمامی نمونه ها توسط دستگاه بیناب سنج تبدیل فوریه انجام شد. مطالعه از دستگاه FTIR (Tensor27, Bruker, Germany) استفاده شد





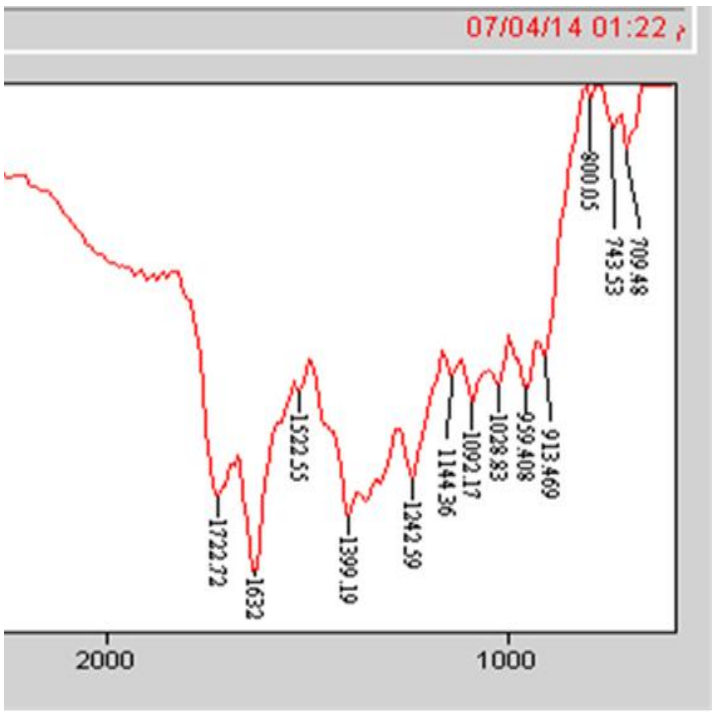
A

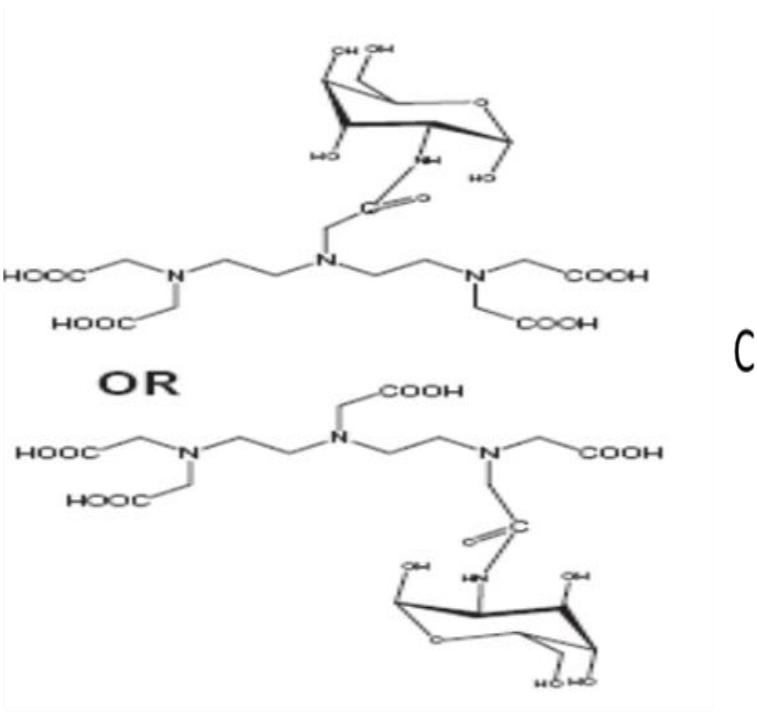


B

مشاهده پیک در ناحیه ۱۸۰۰ نشاندهنده تشکیل انیدرید است.

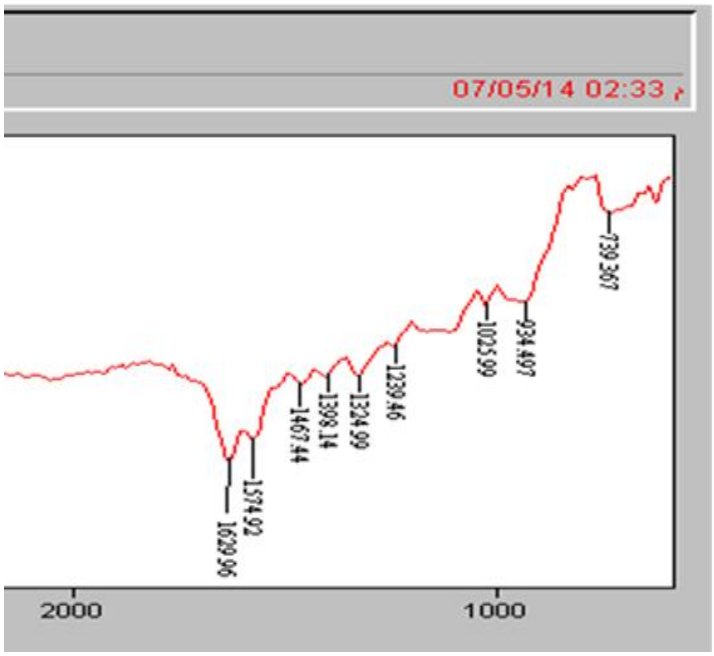
شکل ۱-۳بیناب فروسرخ و پیوند شیمیایی به ترتیب برای (a DTPA (b, DTPA-bis(anhydrate)





C

مشاهده پیک در ناحیه ۱۶۰۰و ۳۴۰۰ نشاندهنده تشکیل پیوند آمیدی بین قند و DTPA-bis(anhydrate) است.

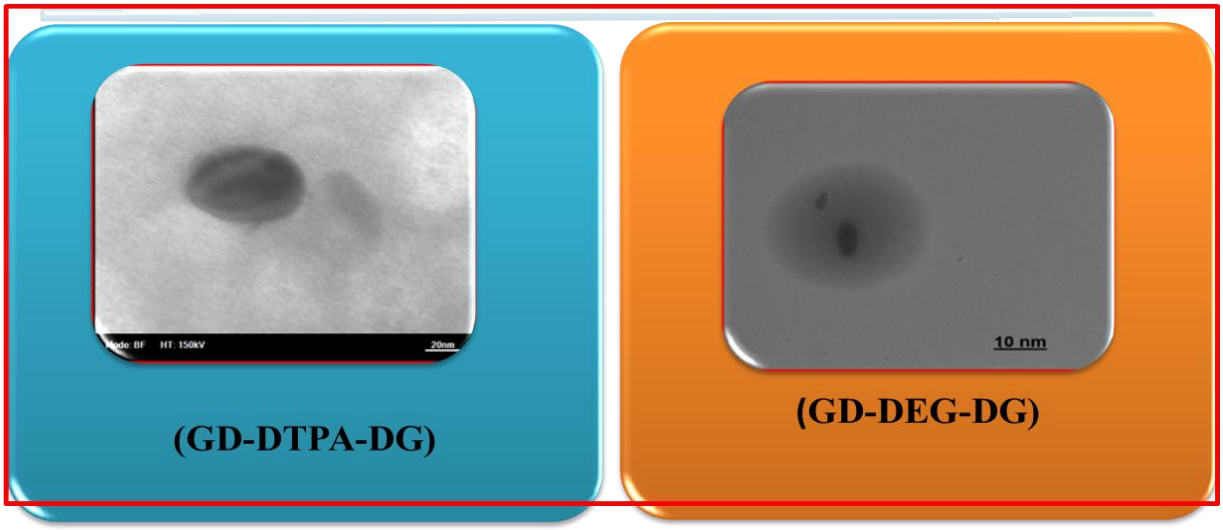


d

شکل ۱-٤-بیناب فروسرخ و پیوند شیمیایی به ترتیب براي (c, DTPA-DG (d, Gd-DTPA-DG

از بیناب‌سنجی فروسرخ FTIR برای شناسایی باندهای مشخصه بعد از تشکیل پیوند بین ترکیبات استفاده می‌شود. شکل ۴–۸ مقایسه‌ای بین DTPA و بیناب DTPA-DG می‌باشد. مشاهده پیک در ناحیه ۱۸۰۰ نشان دهنده تشکیل پیوند اندرید است (شکل ۴–۸–b). مشاهده پیک در ناحیه ۱۶۰۰ و ۱۷۰۰ نشان دهنده تشکیل پیوند آمیدی بین قند و DTPA-bisanhydrate است

سایز و مورفولوژی ساختار نانو ذرات بوسیله Transmission Electronic Microscope(TEM)تعیین شد.



DLS size and PdI measurements

Nanoparticle	Hydrodynamic diameter(nm)	PdI
(GD-DEG-DG)	*320*±13.7	*0.41*
(GD-DTPA-DG)	*79.2*±4.5	*0.39*