مجله پژوهش های معاصر در علوم و تحقیقات
سال هشتم، شماره۸۳، خرداد ۱۴۰۵
ISSN: 2676-5764
www.jocrisar.ir

استفاده از نانوفناوری در تشخیص پارکینسون

فاطمه براتی [۱] ، محمد جواد هادی [۱] ، هاجر زارعی [۲] ، الهام افجه دانا [۳]

[۱] گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] گروه علوم و فناوری های تصویربرداری پزشکی (تصویربرداری سلولی-مولکولی)، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات بیولوژی پرتو، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)
elham_dana@sbmu.ac.ir

چکیده

بیماری پارکینسون (PD) یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده است که تشخیص آن به‌ویژه در مراحل اولیه و پیش‌بالینی بیماری به دلیل حساسیت پایین روش‌های متداول بالینی و تصویربرداری عصبی با چالش‌های جدی مواجه است. این مقاله مروری، نقش کلیدی فناوری نانو را در افزایش حساسیت و اختصاصیت ابزارهای تشخیصی موجود با تمرکز بر پایش نشانگرهای مولکولی نظیر آلفا-سینوکلئین و دوپامین بررسی می‌کند. در این راستا، جدیدترین سامانه‌های تشخیصی مبتنی بر نانومواد شامل زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی و نوری، پلتفرم‌های میکروفلوئیدیکی برای جداسازی اگزوزوم‌ها و راهبردهای پیشرفته تصویربرداری مولکولی مبتنی بر نانوذرات مغناطیسی مورد بررسی و بحث قرار گرفته‌اند. مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از نانوساختارهایی مانند نانوذرات طلا، نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس و صفحات گرافنی، با افزایش نسبت سطح به حجم و امکان تقویت سیگنال، حد تشخیص زیست‌نشانگرها را تا سطح تک‌مولکول و غلظت‌های آتومولار بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، تراشه‌های میکروفلوئیدیکی عامل‌دارشده با نانوذرات مغناطیسی زویتریونی توانسته‌اند اگزوزوم‌های مشتق از نورون را از ماتریس‌های زیستی پیچیده‌ای مانند خون و بزاق با بازدهی بیش از ۹۰ درصد جداسازی کنند. همچنین، نانوپروب‌های مهندسی‌شده در تصویربرداری عصبی با موفقیت از سد خونی–مغزی عبور کرده و با افزایش چشمگیر وضوح و کنتراست تصاویر MRI، امکان پایش زودهنگام آسیب‌شناسی پروتئینی و تغییرات سلولی را فراهم کرده‌اند. در مجموع، فناوری نانو ظرفیت بالایی برای ایجاد تحول در رویکردهای تشخیص بیماری پارکینسون و حرکت به سمت ابزارهای کم‌هزینه، غیرتهاجمی و قابل استفاده در محل مراقبت (Point-of-Care; POC) دارد. با این حال، استانداردسازی فرایندهای سنتز صنعتی و بهبود تکرارپذیری این سامانه‌ها در جمعیت‌های واقعی بالینی، همچنان از الزامات اساسی برای تجاری‌سازی موفق آن‌ها در آینده به شمار می‌رود.

واژه‌های کلیدی: بیماری پارکینسون، فناوری نانو، زیست‌حسگر، آلفا-سینوکلئین، دوپامین، میکروفلوئیدیک.

مقدمه

بیماری پارکینسون[1] یکی از بیماری‌های تحلیل‌برنده‌ی عصبی است که از نظر تعدد ابتلا دومین بیماری تحلیل‌برنده‌ی عصبی در جهان می باشد. بیماری‌زایی پارکینسون به دلیل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت فشرده‌ی جسم سیاه[2] و تشکیل توده‌های پروتئینی داخل نورونی که به نام اجسام لوئی[3] شناخته می‌شوند، می‌باشد [۱]. این تغییرات آسیب‌شناختی منجر به کمبود دوپامین در اجسام مخطط یا استریاتوم[4] می شوند که زمینه‌ی نشانه‌های حرکتی شاخص پارکینسون است. در گذشته معمولا این بیماری را به عنوان یک اختلال حرکتی طبقه‌بندی می‌کردند، اما امروزه پارکینسون به عنوان یک بیماری پیچیده‌ی چندگانه همراه با علائم غیرحرکتی مختلف و روندهای بالینی متفاوت در بیماران شناخته می‌شود [۲].

بیومارکرها به‌عنوان شاخص‌های عینی و قابل اندازه‌گیری زیستی، نقش فزاینده‌ای در تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی بیماران، پیش‌بینی سیر بیماری و پایش پاسخ به درمان ایفا می‌کنند. بیومارکرهای ژنتیکی، بیوشیمیایی و تصویربرداری، به‌ویژه آن‌هایی که از نمونه‌های زیستی در دسترس مانند خون استخراج می‌شوند، توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. استفاده از نمونه‌های زیستی مایع به دلیل غیرتهاجمی بودن، تکرارپذیری و هزینه کمتر، به‌عنوان جایگزینی مناسب برای بیوپسی بافتی مطرح شده است [۳]. در سطوح مولکولی، آسیب‌شناسی پارکینسون به شدت با تاخوردگی[5] نادرست، توده شدن و تجمع درون سلولی آلفا-سینوکلئین[6] در ارتباط است. این مولکول یک پروتئین پیش سیناپسی نورونی می‌باشد که جز اصلی سازنده‌ی اجسام لوئی است. تصور می‌شود که گونه‌های الیگومری و رشته‌ای آلفا-سینوکلئین به دلیل القا چند فرایند از جمله اختلال سیناپسی، اختلال در تجزیه‌ی پروتئین، نقص میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو و التهاب نورونی برای نورون‌ها سمی هستند. مهمترین عاملی که خطر ابتلا به پارکینسون را افزایش می‌دهد پیری است، اما عوامل ژنتیکی و محیطی نیز بر بروز بیماری موثر هستند [۴]. جهش‌ها در ژن‌هایی مانند SNCA و LRRK2 شواهد مستقیمی فراهم می‌کنند که زیست‌شناسی آلفا-سینوکلئین و مسیرهای پیام‌رسانی کینازی را به پاتوژنز بیماری‌زایی پارکینسون مرتبط می‌سازند [۱].

از منظر بالینی، پارکینسون با مجموعه‌ای از علائم حرکتی اصلی از جمله کندی حرکت، لرزش در حالت استراحت، سفتی عضلانی و ناتوانی در نگه داشتن بدن تعریف می‌شود که معمولا شروع دریجی و پیشرفتی آهسته دارد. اما نشانه‌های غیرحرکتی مانند کاهش بویایی، یبوست، اختلالات خلقی، نوروپاتی اتونومیک یا دیس اتونومیا و اختلالات شناختی اغلب قبل از بروز نشانه‌های حرکتی آغاز می‌شوند و نقش مهمی در افزایش شدت و مشکلات ناشی از بیماری دارند [۱, ۵]. این علائم نشان‌دهنده‌ی تحلیل عصبی فراتر از مسیرهای نیگروستریتال[7] هستند، از جمله دستگاه عصبی خودکار محیطی و نواحی قشری

[1] Parkinson’s disease (PD)

[2] substantia nigra pars compacta

[3] Lewy bodies (LBs)

[4] striatum

[5] Fold

[6] α-synuclein

[7] nigrostriatal

مغز. نکته حائز اهمیت این است که در بیماری‌شناسی اجسام لوئی تنها منحصرا در پارکینسون دیده نمی‌شوند و می‌توانند در دیگر بیماری‌های سینوکلئوپاتی و حتی در افراد مسن بدون علامت دیده شوند. این خود باعث پیچیدگی زیستی و بالینی پارکینسون می‌شود [۲].

به رغم پیشرفت‌هایی که در شناخت پارکینسون شده است، تشخیص آن همچنان تنها از طریق بالینی و بر اساس الگوهای علائم، پیشرفت بیماری و پاسخی که به درمان‌های دوپامینرژیک می‌دهند، ممکن است [۲]. گوناگونی فرایندهای بیماری‌زایی و فنوتیپ‌های بالینی بر اهمیت استفاده از بیومارکرهای اختصاصی که بتوان با آن‌ها پارکینسون را در مراحل ابتدایی یا پروترومال تشخیص داد می‌افزاید. این نیاز باعث شده تا تحقیقات گسترده‌ای در خصوص مارکرهایی همچون آلفا-سینوکلئین صورت بگیرد که پایه‌ای برای توسعه‌ی استراتژی‌های تشخیصی از جمله روش هایی بر پایه‌ی تکنولوژی نانو شده است که متعاقبا توضیح داده خواهند شد.

روش‌های تشخیص پارکینسون

تشخیص پارکینسون غالبا به صورت بالینی است و پزشک بر اساس علائم حرکتی مشخص، پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان دوپامینرژیک وضعیت بیمار را تعیین می‌کند. کندی حرکت به همراه لرزش در حال استراحت و یا سختی حرکت اندام‌ها از علائم اصلی برای تشخیص هستند و موارد دیگر معمولا برای تایید درستی تشخیص استفاده می‌شوند [۲]. پاسخ مثبت و پایدار به لوودوپا معمولا به عنوان یک تایید منطقی در نظر گرفته می‌شود، در حالی که پاسخدهی ضعیف به آن یا علائم غیرمعمول زودهنگام می‌تواند نشان‌دهنده‌ی دیگر انواع پارکینسونیسم باشد [۱].

با این حال، مطالعات آسیب‌شناسی عصبی نشان داده‌اند که دقت تشخیص بالینی، به‌ویژه در مراحل اولیه یا پیش‌نشانگانی بیماری، محدود بوده و به دلیل هم‌پوشانی علائم با سایر اختلالات حرکتی، میزان خطای تشخیصی همچنان قابل توجه است.

تکنیک‌های تصویربرداری نورونی به عنوان یک ابزار تشخیصی مکمل برای تایید تشخیص اولیه و رد کردن بیماری‌های مشابه استفاده می‌شوند. توموگرافی محاسبه‌ای تک فوتونی انتقال‌دهنده‌ی دوپامین که به اختصار DaT SPECT[۸] خوانده می‌شود، امکان ارزیابی درون بدنی یکپارچگی دوپامینرژیک پیش سیناپسی نیگروستریاتال را فراهم می‌کند و مخصوصا در تمایز پارکینسون تحلیل‌برنده‌ی عصبی از اختلالات غیرتحلیل‌برنده مثل لرزش اساسی یا پارکینسونیسم روانی موثر است [۶]. با این حال، با DaT SPECT با قاطعیت امکان تمایز پارکینسون از سندرم‌های پارکینسونیسم غیرتیپیک نیست و به همین دلیل روشی جهت تایید بیشتر محسوب می شود، تا یک روش برای تشخیص قطعی. علاوه بر این، هزینه‌ی بالا، دسترسی محدود، مواجهه با پرتوهای یونیزان و محدودیت استفاده در برخی گروه‌های بیمار، کاربرد گسترده‌ی این روش را به‌ویژه در غربالگری یا پیگیری طولانی‌مدت محدود می‌کند.

استفاده از روش‌های معمول تصویربرداری تشدید مغناطیسی یا همان MRI نیز در مراحل اولیه پارکینسون رایج است اما نقش حیاتی در رد کردن علل ساختاری یا عروقی و تشخیص علائمی که می‌توانند نشان‌دهنده‌ی پارکینسونیسم اتیپیک باشند،

[8] Dopamine transporter single-photon emission computed tomography

دارد [۷]. تکنیک‌های MRI پیشرفته مثل توالی‌های حساس به آهن، می‌توانند تغییرات نیگروستریاتال مانند از دست دادن «علامت دم پرستویی[9]» نیگروزوم یک را نشان دهند که نشانه‌ای از تجمع آهن و از دست دادن نورون‌های دوپامنیرژیک است [۸]. با این وجود، این یافته‌ها اگرچه از اختصاصیت بالایی برخوردارند، در مراحل اولیه‌ی بیماری حساسیت محدودی داشته و در بسیاری از بیماران مبتلا به پارکینسون اولیه قابل شناسایی نیستند.

سونوگرافی ترانس‌کرانیال (TCS[10]) به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی و مقرون‌به‌صرفه، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. اساس این روش تشخیصی افزایش اکوژنیسیته ناحیه سابستنشیا نیگرا است. این افزایش اکوژنیسیته احتمالا بازتابی از تغییرات پاتولوژیک از جمله تجمع آهن، فعال‌شدن میکروگلیا و از دست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد. در این روش، از پنجره‌ی تمپورال جمجمه برای تصویربرداری استفاده می‌شود و ناحیه اکوژنیک سابستنشیا نیگرا به‌صورت دوطرفه اندازه‌گیری می‌گردد. مطالعه‌ی انجام‌شده در جمعیت ایرانی نشان داد که ناحیه اکوژنیک سابستنشیا نیگرا در بیماران مبتلا به پارکینسون به‌طور معنی‌داری بزرگ‌تر از افراد سالم است. مقدار آستانه‌ی ۲۰ میلی‌متر مربع با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۷٪ تعیین شد که بیانگر دقت بالای سونوگرافی ترانس‌کرانیال در افتراق بیماران پارکینسونی از افراد سالم است [۹]. در مقایسه با روش‌هایی مانند MRI و DaT SPECT که با محدودیت‌هایی نظیر حساسیت پایین‌تر در مراحل اولیه، هزینه‌ی بالا و مواجهه با پرتو همراه‌اند، TCS روشی غیرتهاجمی، کم‌هزینه و قابل تکرار محسوب می‌شود. با وجود مزایایی مانند سادگی انجام و عدم نیاز به مواد حاجب، این روش به مهارت اپراتور وابسته بوده و در برخی بیماران به دلیل محدودیت پنجره صوتی قابل اجرا نیست؛ ازاین‌رو TCS به‌عنوان ابزار مکمل تشخیص بالینی در بهبود دقت تشخیص پارکینسون به‌ویژه در مراحل اولیه مطرح می‌شود.

تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون (PET[11]) یکی از دقیق‌ترین روش‌ها برای ارزیابی عملکرد سیستم دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون محسوب می‌شود و امکان بررسی مستقیم فرآیندهای مولکولی مرتبط با سنتز، ذخیره، آزادسازی و اتصال دوپامین را فراهم می‌کند. برخلاف DAT-SPECT که عمدتاً سلامت ناقل دوپامین پیش‌سیناپسی را نشان می‌دهد، PET با استفاده از رادیولیگاندهای اختصاصی قادر است جنبه‌های مختلف عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک را با تفکیک‌پذیری بالاتر مورد ارزیابی قرار دهد. اگرچه PET از نظر حساسیت در تشخیص زودهنگام، پایش پیشرفت بیماری و ارزیابی پاسخ به مداخلات درمانی ارزش بالایی دارد اما به‌دلیل هزینه بالا، دسترسی محدود و نیاز به سیکلوترون عمدتاً در محیط‌های پژوهشی استفاده می‌شود [۳].

در کنار پیشرفت‌های تصویربرداری تلاش زیادی نیز برای شناسایی بیومارکرهای قابل اعتماد برای پارکینسون در مایعات بدن شده، که در این دسته آلفا-سینوکلئین به دلیل نقش بالایی که در بیماری‌زایی پارکینسون دارد بیش از همه بررسی شده است. تغییرات در مقدار کلی، الیگومری و فسفریله شدن آلفا-سینوکلئین در مایع مغزی نخاعی، خون و سایر مایعات بدن گزارش شده اما تفاوت بین مطالعات مختلف باعث شده کاربرد بالینی فوری این یافته‌ها محدود باشد [۱۰]. مایع مغزی-نخاعی یا

[9] swallow-tail sign

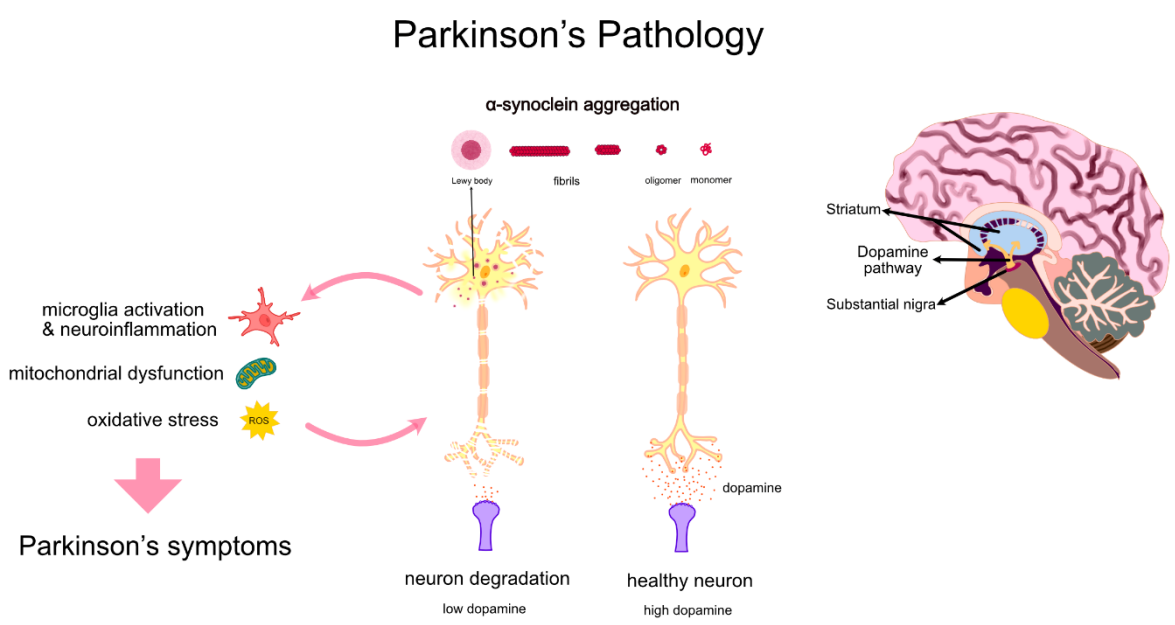
[10] Transcranial Sonography

[11] Position Emission Tomography

CSF[12] منبعی پر از اطلاعات است زیرا توسط آن می‌توان مستقیم‌تر آسیب شناسی سیستم عصبی مرکزی را بررسی کرد با این حال نمونه‌گیری نخاعی روشی تهاجمیست و برای غربالگری وسیع مناسب نیست. افزون بر این عوامل پیش‌تحلیلی مانند نحوه‌ی نمونه‌گیری، شرایط نگهداری و تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری، بازتولیدپذیری و استانداردسازی این بیومارکرها را با چالش مواجه کرده‌اند. در سال‌های اخیر آلفا-سینوکلئین‌های اگزوزومی به عنوان یک مارکر زیستی قابل اعتماد بررسی شده و نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده شده‌است زیرا پایداری و اختصاصیت بیشتری نسبت به آلفا-سینوکلئین و سایر پروتئین‌های نشانگر که آزادانه در مایعات بدن گردش می‌کنند، دارد [۱۱]. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های عصبی از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیا با عبور از سد خونی–مغزی و حمل پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک مرتبط با پاتولوژی بیماری، پتانسیل بالایی برای تشخیص زودهنگام و غیرتهاجمی پارکینسون نشان داده‌اند [۳]. همچنین پروتئین‌ها تنها محموله‌ی قابل تشخیص اگزوزم‌ها نیستند. آن‌ها حامل انواع RNA های کوچک به‌ویژه microRNA ها نیز هستند که در تنظیم بیان ژن نقش دارند. برخی microRNA های اگزوزومی مانند miR-1، miR-153، miR-19b-3p، miR-10a-5p و miR-409-3p در مایع مغزی-نخاعی یا سایر مایعات زیستی بیماران مبتلا به پارکینسون تغییر بیان نشان می‌دهند و می‌توانند در تمایز این بیماری از سایر اختلالات نورودژنراتیو کمک‌کننده باشند [۱۲].

به طور کلی استراتژی‌های تشخیصی جاری در واقع ادغام چندین روش تشخیص هستند از جمله ارزیابی‌های بالینی، تصویربرداری از نورون‌ها و ارزیابی شناساگرهای زیستی در مایعات بدن (شکل ۱ و جدول ۱) که مورد آخر روشی در حال توسعه است. با اینکه روش‌های تصویربرداری مثل DaT SPECT، MRI و سونوگرافی ترانس کرانیال دقت تشخیص را در موارد خاصی بالا می‌برند اما هیچ کدام قابلیت تشخیص قاطعانه در اوایل بیماری را ندارند. در مقابل شناساگرهایی که براساس آلفا-سینوکلئین هستند امیدوارکننده هستند، اما محدودیت‌های تکنیکی و اختلاف نتایج بین مطالعات مختلف همچنان موانعی جدی می‌باشند. این محدودیت‌ها نشان می‌دهند که تشخیص پارکینسون هنوز به روش‌هایی نیاز دارد که حساس تر، با اختصاصیت بیشتر و کمتر تهاجمی باشند. این نیاز زمینه را برای بررسی عملکرد نانوتکنولوژی در تشخیص پارکینسون فراهم می‌کند.

[12] Cerebro-spinal fluid



شکل ۱خلاصه گرافیکی سازوکارهای آسیب‌شناختی و استراتژی‌های تشخیصی بیماری پارکینسون (*PD*). بخش بالایی آبشار تحلیل عصبی ناشی از تجمع پاتولوژیک آلفا-سینوکلئین، استرس اکسیداتیو و التهاب میکروگلیا را نشان می‌دهد که منجر به از دست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در مسیر نیگروستریاتال می‌شود. بخش پایینی ارکان سه‌گانه رویکردهای تشخیصی جاری شامل ارزیابی علائم بالینی، تکنیک‌های تصویربرداری مغزی و سنجش بیومارکرهای مولکولی را به تصویر کشیده است.

جدول ۱ روش‌های تشخیص معمول بیماری پارکینسون

روش تشخیص	پاتوفیزیولوژی/هدف تشخیص	کاربرد بالینی	محدودیت‌ها
تشخیص بالینی (ارزیابی علائم حرکتی و پاسخ به	تخریب مسیر عصبی نیگرو–استریاتال دوپامینرژیک که از طریق علائم حرکتی اصلی	روش اصلی تشخیص PD، در دسترس و کم‌هزینه، مناسب برای پایش طولی، پاسخ به	وابسته به تجربه بالینی پزشک، اختصاصیت پایین، نرخ بالای تشخیص اشتباه در مراحل اولیه،

لوودوپا)	استنباط می‌شود.	لوودوپا به‌عنوان معیار حمایتی.	همپوشانی با پارکینسونیسم‌های آتیپیک و ثانویه، دقت پایین در فاز ابتدایی، وابستگی به بروز علائم به‌جای پاتولوژی زمینه‌ای.
تصویربرداری DaT SPECT	کاهش ناقل دوپامین پیش‌سیناپسی (DAT) در استریاتوم	ابزار حمایتی در موارد تشخیصی نامشخص، افتراق پارکینسونیسم دژنراتیو از ترمور اساسی و پارکینسونیسم دارویی، حساسیت بالا.	محدودیت در افتراق PD از پارکینسونیسم‌های آتیپیک، عدم تمایز علت تخریب دوپامینرژیک، نتایج منفی کاذب، مواجهه با پرتو یونیزان، هزینه بالا و دسترسی محدود.
تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)	تغییرات ساختاری و میکروساختاری مغز، تجمع آهن و از بین رفتن نیگروزوم-۱، بررسی تغییرات غیرمستقیم و دیرظاهر شونده نسبت به شروع پاتولوژی.	علل ساختاری، عروقی یا ثانویه، کمک به افتراق پارکینسونیسم‌های آتیپیک.	طبیعی بودن MRI معمولی در مراحل اولیه، محدود به تشخیص افتراقی، حساسیت پایین علائم اختصاصی، ارزش محدود برای تشخیص زودهنگام.
سونوگرافی ترانس‌کرانیال (TCS)	افزایش اکوژنیسیته سابستنشیا نیگرا به‌دلیل تغییرات پاتولوژیک از جمله تجمع آهن و فعال‌شدن میکروگلیا در مسیر نیگرواستریاتال.	ابزار مکمل تشخیص بالینی، مفید در مراحل اولیه بیماری، کم‌هزینه، غیرتهاجمی و قابل تکرار، مناسب برای غربالگری و افزایش دقت تشخیص.	وابستگی به مهارت اپراتور، محدودیت پنجره صوتی تمپورال در برخی بیماران، حساسیت کمتر در افتراق انواع پارکینسونیسم‌های آتیپیک، نبود استانداردسازی کامل بین مراکز.
تصویربرداری PET	کاهش عملکرد دوپامینرژیک در مسیر نیگرو–استریاتال، بررسی فعالیت گیرنده‌ها یا سنتز دوپامین بسته به نوع رادیولایگاند (FDOPA-PET، D2/D3 receptor PET، VMAT2 PET).	ابزار کمکی برای موارد تشخیصی پیچیده، بررسی کاهش عملکرد دوپامینرژیک presynaptic، افتراق ترمور اسنشال از پارکینسونیسم دژنراتیو، پایش پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان در مطالعات پژوهشی.	هزینه بسیار بالا، دسترسی محدود، استفاده از رادیوتریسرها و نیاز به سیکلوترون در برخی موارد، مواجهه با پرتو یونیزان، عدم اختصاصیت کامل برای افتراق PD از پارکینسونیسم‌های آتیپیک، تأثیرپذیری از وضعیت دارویی، حساسیت وابسته به نوع لایگاند.
بیومارکرهای آلفا-سینوکلئین	تجمع و تاخوردگی نادرست	بازتاب مستقیم پاتولوژی مولکولی بیماری، پتانسیل	نیازمند ابزارهای فوق‌حساس و استانداردشده برای کاربرد بالینی،

(CSF، خون، اگزوزوم‌ها)	آلفا-سینوکلئین	تشخیص زودهنگام و پرودرمال، بازتاب مستقیم پاتولوژی مولکولی، مناسب برای توسعه روش‌های تشخیصی نوین.	تغییرپذیری بالا بین مطالعات، وابستگی به نوع و حساسیت آزمون، عوامل پیش‌تحلیلی، تهاجمی بودن CSF، نبود آستانه استاندارد.

عملکرد نانوذرات در تشخیص بیماری پارکینسون

محدودیت‌های تشخیص بیماری پارکینسون مخصوصا کمبود حساسیت و ابزارهای استاندارد و با کمترین تهاجم که توانایی تشخیص آسیب‌شناسی در مراحل اولیه و پیش‌نشانگانی را داشته باشند، باعث شده توجه به روش‌های تشخیصی بر پایه‌ی نانوذرات جذب شود. نانوذرات ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی بی‌همتایی دارند، از جمله نسبت سطح به حجم بالا، رفتار نوری و الکتریکی قابل تنظیم و گروه‌های عاملدار سطحی متنوع که به محققان امکان توسعه زیست‌حسگرهایی با حساسیت بالا را می‌دهد. این ویژگی‌ها به سامانه‌های مبتنی بر نانو توانایی تشدید سیگنال زیاد و تشخیص مولکولی را می‌دهند که می‌تواند بر محدودیت روش‌های تشخیصی متداول بالینی، تصویربرداری و نمونه‌گیری نخاعی غلبه کند، مثل غلظت پایین شناساگر غلبه و امکان ارزیابی غیرمستقیم بیمار [۱۳].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که طیف وسیعی از زیست‌حسگرهای مبتنی بر نانوذرات می‌توانند در تشخیص پارکینسون موثر باشند، مخصوصا برای تشخیص آلفا-سینوکلئین که یک نشانه‌ی مولکولی کلیدی این بیماریست. نانوذرات طلا، نقاط کوانتومی و سایر نانومواد فلزی در زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی، نوری و پلاسمونیک به کار گرفته شده‌اند و امکان شناسایی آلفا-سینوکلئین را در مایع مغزی-نخاعی، خون و دیگر نمونه‌های زیستی را با حساسیت بالا فراهم کرده‌اند [۱۳]. در این میان، استفاده از ساختارهای مختلف نانو در حسگرها کمک می‌کند تا سیگنال‌های الکتروشیمیایی، الکتریکی و نوری به شدت تقویت شوند [۱۴, ۱۵]. نانومواد پیشرفته مثل نانولوله‌های کربنی، صفحات گرافن و نانوستاره‌های فلزی، به دلیل داشتن سطح تماس بسیار بالا، فضای زیادی را برای چسبیدن آنتی‌بادی‌ها یا آپتامرها فراهم می‌کنند [۱۶-۱۸]. علاوه بر این، این نانوساختارهای رسانا سرعت انتقال الکترون را بالا می‌برند و باعث می‌شوند حسگر بتواند مزاحمت‌های مواد دیگر را حذف کند؛ مثلا می‌توانند دوزهای بسیار ناچیز دوپامین را از میان مقدار زیادی اسید اوریک و اسید اسکوربیک در نمونه‌های واقعی بیماران به راحتی تشخیص دهند [۱۵, ۱۹]. به این ترتیب، هرگونه اتصال بیومارکر در مقیاس تک‌مولکول، به راحتی به یک سیگنال دیجیتال، دقیق و تکرارپذیر تبدیل می‌شود [۲۰].

علاوه بر این برخی مطرح می‌کنند که نانوذراتی مانند نانوذرات مغناطیسی، فلزی و نانوذرات عامل‌دار شده می‌توانند به‌عنوان عوامل کنتراست و حامل‌های هدفمند در تصویربرداری‌های MRI، PET و SPECT عمل کنند و با عبور موثرتر از سد خونی–مغزی و افزایش نسبت سیگنال به نویز، دقت تصویربرداری از نواحی درگیر در بیماری پارکینسون را بهبود بخشند [۵]. استفاده از نانومواد در روش‌های تصویربرداری داخل بدن (In vivo) یک تحول بزرگ ایجاد کرده و محدودیت‌های وضوح تصاویر را از بین برده است. برای نمونه، نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs) به دلیل ویژگی‌های مغناطیسی

خاص خود، وقتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند و دور تجمعات اولیه آلفا-سینوکلئین یا سلول‌های ملتهب میکروگلیا جمع می‌شوند، میدان مغناطیسی آن ناحیه را تغییر می‌دهند. این اتفاق در دستگاه‌های MRI پیشرفته و قوی (مثل T۷ و T۹.۴)، سرعت تصویربرداری را بالا برده و تغییرات مولکولی خیلی کوچک را به شکل تصاویر واضح با کنتراست بالا نشان می‌دهد [۲۱, ۲۲]. علاوه بر این، نانوذرات صفر بعدی مثل نقاط کوانتومی گرافنی (GQDs)، مرز بین تشخیص و درمان را از بین برده‌اند و روش‌های «تترانوستیک» (تشخیص و درمان همزمان) را به وجود آورده‌اند. این نقاط کوانتومی کوچک (زیر ۱۰ نانومتر)، علاوه بر اینکه به خاطر نورافشانی پایدارشان برای ردیابی زودهنگام پروتئین‌ها عالی هستند، می‌توانند به توده‌های آلفا-سینوکلئین بچسبند، جلوی بزرگ‌تر شدن آن‌ها را بگیرند و حتی رشته‌های سمی تشکیل‌شده را از هم باز کنند؛ یعنی همزمان هم کار تشخیص را انجام می‌دهند و هم از سلول‌های عصبی محافظت می‌کنند [۲۳]. در مجموع این رویکردهای مبتنی بر نانوذرات پایه‌ای برای توسعه ابزارهای تشخیصی قابل حمل، با عملکرد بالا و احتمالا اقتصادی هستند. خلاصه ای از تحقیقات انجام شده بر روی نانوذرات برای بهبود تشخیص پارکینسون در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲ خلاصه عملکرد، راهبردها و مکانیسم‌های نانومواد مختلف در تشخیص بیماری پارکینسون

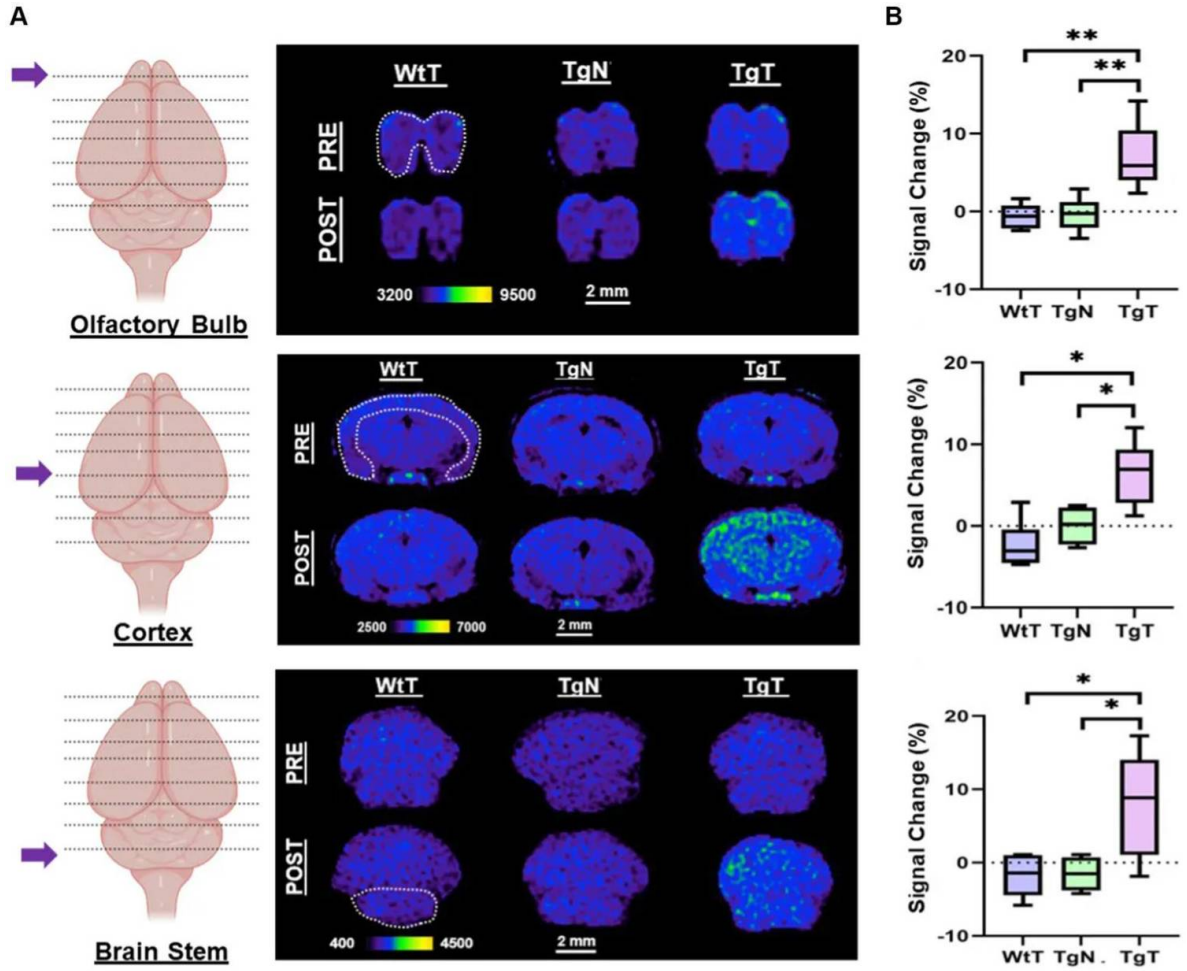
نوع نانوذره / نانوساختار	استراتژی تشخیصی	نقش فیزیکوشیمیایی و عملکردی نانوذره	نشانگر هدف (آنالیت)	مرجع
نانوذرات طلا (AuNPs / AuNSs)	زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی و نوری	افزایش مساحت سطح موثر، تسریع انتقال الکترون، تشدید میدان الکترومغناطیسی موضعی (اثر پلاسمونیک)	آلفا-سینوکلئین (α-Syn)	[17, 18, 24]
اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs / مگنتیت)	تصویربرداری تشدید مغناطیسی درون‌تنی (In vivo MRI)	عبور از سد خونی-مغزی (BBB)، ایجاد ناهمگونی مغناطیسی موضعی و تولید کنتراست مثبت/منفی شدید	تجمعات پاتولوژیک α-Syn و سلول‌های میکروگلیا	[21, 22]
مهره‌های نانومغناطیسی با پوشش زویتریونیک	جداسازی میکروفلوئیدیکی (آزمایشگاه روی تراشه)	به دام‌اندازی فعال تحت میدان مغناطیسی، سپر دفاعی ضد رسوب (Anti-fouling) برای حذف پروتئین‌های مزاحم	اگزوزوم‌های با منشأ عصبی (L1CAM-positive)	[25]
صفحات گرافن و گرافن لیزری (LIG)	زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی	رسانایی الکتریکی فوق‌العاده بالا، تخلخل ساختاری بالا جهت تثبیت متراکم آنتی‌بادی‌ها و آپتامرها	فرم فسفریله‌شده α-Syn و دوپامین	[14, 15, 17]
نانولوله‌های کربنی چنددیواره (MWCNTs)	حسگرهای الکتروشیمیایی بدون پروب	طول زیاد و رسانایی بالا جهت افزایش مساحت موثر سنسور و حذف مزاحمت‌های اسید اوریک/اسکوربیک	کینولینیک اسید و α-Syn	[16]
نقاط کوانتومی گرافنی (GQDs)	سامانه‌های تترانوستیک (تشخیص و درمان همزمان)	نورافشانی (لومینسانس) پایدار جهت ردیابی نوری زودهنگام همزمان با مهار رشته‌های سمی	تجمعات و فیبریل‌های α-Syn	[23]

نانوساختارهای هیبریدی (ZnO@Ag)	طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطحی (SERS)	ایجاد داربست فیزیکی یک‌بعدی (ZnO) و ایجاد نقاط داغ الکترومغناطیسی (Ag) جهت تقویت سیگنال رامان	دوپامین در مایع مغزی-نخاعی مصنوعی	[26]
نانوذرات اکسید تنگستن / اکسید گرافن (GO/WO3)	حسگرهای الکتروشیمیایی اصلاح‌شده	پوشش‌دهی سطحی ذرات مکعبی بر بستر گرافن جهت ایجاد پاسخ خطی وسیع در نمونه‌های االدرار واقعی	دوپامین	[27]

رویکردهای نوین تصویربرداری تشخیصی با استفاده از فناوری نانو

ادغام نانوذرات سوپرپارامغناطیس با روش های معمول تصویربرداری عصبی درون‌تنی، می تواند محدودیت‌های کیفیت، وضوح و تشخیصی را دور بزند. استراتژی‌های تصویربرداری مولکولی مدرن از نانوهسته‌های اکسید آهن عامل‌دار برای عبور از سد خونی-مغزی (BBB) محدودکننده استفاده می‌کنند تا علائم پاتولوژیک اولیه را به صورت زنده نقشه‌برداری و نمایان کنند. به عنوان مثال، نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIONs) با هسته‌های مگنتیت کریستالی (Fe_3O_4) که بین ۸ تا ۱۰ نانومتر هستند، به دلیل مغناطش اشباع بالا، گزینه‌ای مناسب برای تصویربرداری هدفمند محسوب می‌شوند. در یک مطالعه با اتصال کووالانسی این نانوذرات به لیگاندهای پپتیدی نظیر R_8 از طریق پوشش‌های آب‌دوست پلی‌اتیلن گلیکول(PEG) ، عبور از سد خونی–مغزی (BBB) تسهیل شد و امکان هدف‌گیری تجمعات اولیه آلفا-سینوکلئین را فراهم کرد [۲۱]. نتیجه آزمایش‌ها در سیستم MRI T7 موش‌های تراریخته نشان داد که تجمع این نانوذرات پپتیدی در ناحیه جسم سیاه، میدان مغناطیسی موضعی را تغییر داده و با کاهش ۴۵ درصدی سیگنال، تصاویر تاریک (کنتراست منفی) با دقت زیر میلی‌متر ایجاد می‌کند، که این امر ثابت می‌کند می‌توان توزیع ریزترین توده‌های پروتئینی را قبل از نابودی نورون‌ها به صورت غیرتهاجمی ردیابی کرد.

از آنجا که پاتولوژی آلفا-سینوکلئین همواره با فعال شدن سلول‌های ایمنی مغز (میکروگلیا) و پاسخ التهابی مزمن همراه است، سون و همکاران (۲۰۲۴) [۲۲] این فناوری را به یک سیستم چندهدفه ارتقا دادند تا همزمان از تجمعات پروتئینی و التهاب تصویربرداری کنند. آن‌ها نانوذرات مگنتیت ساخته‌شده به روش تجزیه حرارتی را درون یک پوسته دولایه فسفولیپیدی قرار داده و سطح آن را همزمان ب آنتی‌بادی‌های ضد آلفا-سینوکلئین و قطعات آنتی‌بادی ضد نشانگر CD11b میکروگلیا متصل کردند. نتیجه تست این نانوذره دوهدفه در مدل موش پارکینسون با تصویربرداری با دستگاه فوق‌قوی MRI T9.4 ، کوتاه شدن شدید زمان واپاشی عرضی را نشان داد؛ به طوری که نرخ تغییر سیگنال نسبت به نانوذرات تک‌هدفه ۳ برابر افزایش یافت. این نتیجه‌گیری حیاتی ثابت کرد که ترکیب دو عامل هدف‌گیری روی یک نانوذره، با ایجاد یک اثر تجمعی و خوشه‌ای شدن متراکم‌تر در فضاهای آسیب‌دیده، ناهمگونی مغناطیسی را به حداکثر می‌رساند و قوی‌ترین کنتراست ممکن را برای نظارت دقیق روند تخریب عصبی فراهم می‌کند (شکل ۲). در نهایت، بررسی این دو پلتفرم نشان می‌دهد که مهندسی هوشمند سطح نانوذرات مغناطیسی نه‌تنها حساسیت تصویربرداری را در میدان‌های بالا ($T^{۷}$ و $T^{۹/۴}$) به شدت افزایش می‌دهد، بلکه با ردیابی همزمان تلاقی پروتئین پاتولوژیک و التهاب سلولی، ابزاری دقیق برای تشخیص در مراحل بسیار اولیه بیماری به دست می‌دهد.



شکل ۲ تصاویر *MRI* درون‌تنی پیش و پس از تجویز عامل کنتراست؛ در این تصویر گروه‌ها عبارتند از: *TgT* (موش‌های تراریخته مدل پارکینسون که پروب نانویی را دریافت کرده‌اند)، *TgN* (موش‌های تراریخته مدل پارکینسون که پروب نانویی را دریافت نکرده‌اند) و *WtT* (موش‌های کنترل سالم و طبیعی از نوع وحشی که پروب نانویی را دریافت کرده‌اند). اسکن‌ها افزایش معنی‌دار و از نظر آماری قابل توجه شدت سیگنال را در موش‌های گروه *TgT* نسبت به هر دو گروه کنترل (*TgN* و *WtT*) نشان می‌دهند. (*A*) مقایسه برش‌های ۱،۲ میلی‌متری حاصل از تصویربرداری اسپین‌اکو در روز چهارم پس از تجویز نانوذرات پاک‌کننده (*Nano Scavenger*)، در نواحی پیاز بویایی (*Olfactory Bulb*)، قشر مغز (*Cortex*) و ساقه مغز (*Brainstem*) موش‌های مسن (بیش از ۱۶ ماه) ارائه شده است. این مقایسه میان گروه‌های (*n=6*) *TgT*، (*n=6*) *TgN* و (*n=6*) *WtT* نشان می‌دهد که شدت سیگنال در تمامی نواحی مغزی مورد بررسی در گروه *TgT* به‌طور چشمگیری بیشتر از گروه‌های *TgN* و *WtT* است. (*B*) نمودارهای جعبه‌ای (*Box-and-Whisker Plots*) درصد افزایش سیگنال در سه ناحیه مغزی را نمایش می‌دهند و افزایش میانگین شدت سیگنال در گروه *TgT* را در مقایسه با گروه‌های *TgN* و *WtT* تأیید می‌کنند. تحلیل آماری با استفاده از آزمون کروسکال–والیس (*Kruskal–Wallis*) و مقایسه‌های زوجی به روش بونفرونی انجام شده است (*$p < 0.05$ و **$p < 0.005$؛ تصویر برگرفته از سان و همکاران [۲۲].

حسگرهای بر پایه نانوفناوری

محدودیت‌های روش‌های متداول تشخیص بیماری پارکینسون، به‌ویژه حساسیت و اختصاصیت پایین تکنیک‌های تصویربرداری بالینی و همچنین هزینه‌بر یا تهاجمی بودن برخی روش‌های پایش عصبی در مراحل اولیه و پیش‌نشانگانی، ضرورت توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق‌تر را آشکار کرده است. در این راستا، زیست‌حسگرهای مبتنی بر فناوری نانو به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانومواد، به‌عنوان یکی از امیدبخش‌ترین راهکارهای تشخیص زودهنگام پارکینسون مطرح شده‌اند.

نانوساختارهایی مانند نانوذرات فلزی، نانولوله‌های کربنی و صفحات گرافنی، به واسطه نسبت سطح به حجم بالا امکان تثبیت مؤثر عناصر شناسایی زیستی و تقویت سیگنال را فراهم می‌کنند. این ویژگی‌ها موجب افزایش حساسیت و دقت زیست‌حسگرها

در شناسایی مقادیر بسیار اندک بیومارکرهای کلیدی پارکینسون، از جمله گونه‌های پاتولوژیک آلفا-سینوکلئین و دوپامین، در نمونه‌هایی نظیر خون، بزاق و مایع مغزی–نخاعی می‌شود. در نتیجه، این فناوری زمینه را برای توسعه سامانه‌های تشخیصی سریع، کم‌تهاجمی و قابل استفاده در محل مراقبت (POC) فراهم کرده است.

حسگرهای الکتروشیمیایی

حسگرهای الکتروشیمیایی به دلایل فنی مثل دقت و حساسیت بالا و همچنین هزینه کم و سادگی برای تشخیص و سنجش میزان مواد در محیط‌های بیولوژیکی بویژه دوپامین مورد توجه محققان قرار گرفتند. عملکرد این حسگرها به این صورت است که در مواجهه با آنالیت مدنظر سیگنال الکتریکی‌ای را متناسب با غلظت آن آنالیت تولید می‌کنند.[۲۸]

یکی از انواع حشگرهای الکتروشیمیایی، ایمونوسنسورها هستند که سیگنال الکتریکی را در پاسخ به برهمکنش آنتی‌بادی با آنتی‌ژن تولید می‌کند.[۲۹] پایش سطح α-Syn در مایعات بدن یکی از رویکردهای تشخیص زودهنگام پارکینسون می باشد. در سال ۲۰۲۴ سعادتی و همکاران یک ایمونوسنسور الکتروشیمیایی کاغذی برای بررسی α-Syn طراحی کردند. در این ساختار، کاغذ عکاسی آغشته به نانوجوهر نقره رسانا به عنوان پایه سه‌الکترودی به کار رفت. سپس آنتی‌بادی متصل به بیوتین کپسوله شده در نانوذرات سیلیکایی با ساختار الیافی و دندریتی روی سطح این کاغذ نشانده شد. با اتصال α-Syn به عنوان آنتی ژن سطح گوگرد افزایش می یابد و این افزایش به عنوان سیگنال سنسور تشخیص داده می شود. [۳۰] یکی از مزایای کلیدی این ساختار، بهره‌گیری از تخلخل بالای نانوذرات مزوپور سیلیکا است که با افزایش نسبت سطح به حجم، حساسیت حسگر را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد. این حسگر در محدوده غلظتی بسیار گسترده از ۰.۰۰۲ تا ۱۲۸ ng/mL با یک رابطه خطی بین جریان و غلظت آنتی‌ژن عمل کرد.

در مطالعه دیگری، آریشتا و همکاران (۲۰۲۵) [۳۱] یک حسگر الکتروشیمیایی بدون پروب (probe-less) برای شناسایی همزمان α-Syn و کینولینیک اسید طراحی کردند. در این سیستم از الکترودهای کربنی چاپ‌شده (SPCEs) که با نانولوله‌های کربنی چنددیواره (MWCNT) اصلاح‌شده بودند، به صورت پراکنده در محیط SDS استفاده شد. ویژگی‌های منحصربه‌فردMWCNT ها از جمله رسانایی الکتریکی بالا و طول زیاد آن‌ها که مساحت موثر سطح سنسور را افزایش می‌دهد، اساس طراحی این پلتفرم را تشکیل داد. نتایج نشان داد که این پلتفرم در سرم انسانی مصنوعی کینولینیک اسید را از طریق ولتامتری چرخه‌ای (CV) با یک پیک اکسیداسیون مشخص در حدود صفر ولت تشخیص می‌دهد. همچنین در آزمون ولتامتری پالس افتراقی (DPV)، پاسخ وابسته به غلظت در محدوده ۰.۰۱ تا ۱۰۰ mM با ضریب همبستگی $R^2=0.98$ به دست آمد که نشان‌دهنده حساسیت و تکرارپذیری بالای حسگر است. نکته قابل توجه این پژوهش، تأیید نقش محوری یون مس در تجمع α-Syn و ارتباط مستقیم آن با پاتوژنز پارکینسون بود که این پلتفرم توانست آن را به‌صورت کمّی اندازه‌گیری کند.

آپتاسنسورها به جای آنتی بادی از توالی های آپتامری استفاده می کنند. Tao Dan و همکاران (۲۰۲۱) [۱۸] یک آپتاسنسور الکتروشیمیایی پیشرفته با ترکیب پلی‌تیونین (pTH) و نانوستاره‌های طلا (AuNSs) برای تشخیص الیگومرهای α-Syn ساختند. این ترکیب از طریق افزایش رسانایی الکتریکی و تسریع انتقال الکترون، اثر هم‌افزایی قابل توجهی با آپتامرهای ssDNAایجاد کرد که باعث افزایش اتصال اختصاصی به α-Syn شد. این حسگر به حد تشخیص بی‌سابقه‌ای در حدود ۰.۰۷

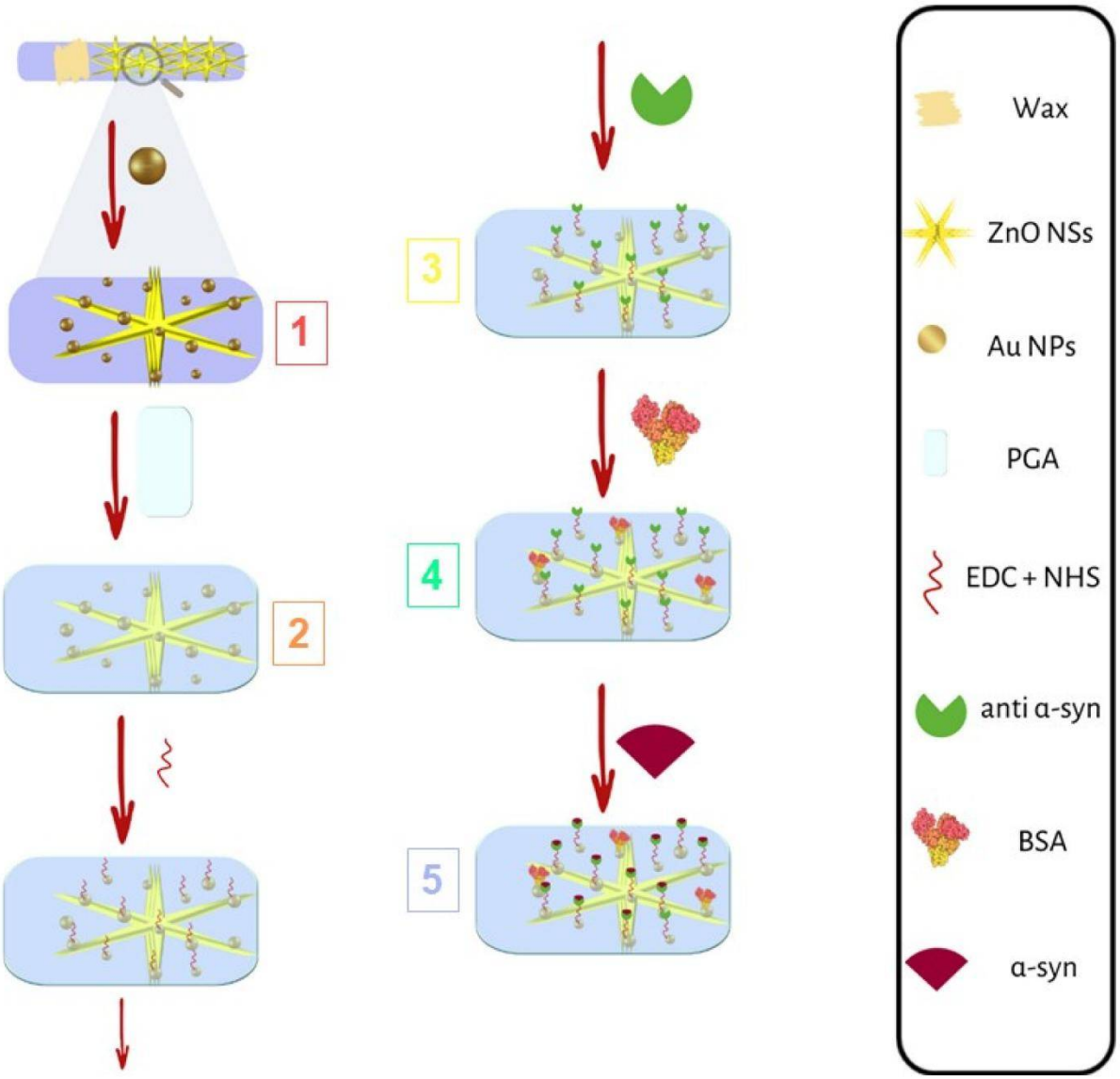
aM دست یافت که از مطالعات پیشین به مراتب پایین‌تر بود. در نمونه پلاسمای انسانی رقیق‌شده (۱:۴۰۰۰)، LOD برابر ۰.۰۹ aM به دست آمد. پاسخ حسگر در محدوده غلظتی ۰.۱ aM تا ۱۰ fM خطی و قابل‌تفسیر بود که کاربرد آن را در نمونه‌های بالینی واقعی نشان می‌دهد.

جونگ و همکاران (۲۰۲۵) [۱۷] با رویکردی متفاوت، بر توسعه بیوسنسوری برای تشخیص فرم فسفریله‌شده α-Syn تمرکز کردند. از گرافن لیزری (LIG) به عنوان پایه رسانای حسگر استفاده شد که سطح آن با نانوذرات طلا پوشش داده و سپس با آنتی‌بادی اختصاصی ضد α-Syn فسفریله عامل‌دار کردند. سطح وسیع و متخلخل گرافن لیزری تثبیت بهتر نانوذرات طلا و آنتی‌بادی‌ها را ممکن ساخت و نانوذرات طلا خود باعث انتقال بهتر الکترون شدند. با اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، تغییر امپدانس قابل اندازه‌گیری در طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی (EIS) ایجاد می شود. این حسگر قادر به تشخیص α-Syn در محدوده ۰.۰۱ تا ۱۰۰ ng/mL با حد تشخیص بسیار پایین ۰.۲۳۷ pg/mL بود. مهم‌تر از آن، حسگر توانست به‌صورت معنادار نمونه‌های بیماران مبتلا به پارکینسون (PD) را از افراد سالم (NC) از طریق تغییرات مقاومت انتقال بار (Rct) تمییز دهد. حساسیت بالا و سرعت تشخیص این پلتفرم، آن را به یک کاندیدای جذاب برای آزمایش‌های بالینی آینده تبدیل کرده است.

دی ماری و همکاران (۲۰۲۴) [۲۴] نیز سیستمی نوین با نانوساختارهای ZnO با مورفولوژی نانوستاره معرفی کردند. آن‌ها نانوذرات طلا را روی این ساختارها نشاندند و سپس لایه‌ای از گلوتامیک اسید الکتروپلیمریزه‌شده حامل آنتی‌بادی ضد α-Syn را بر سطح آن تثبیت کردند (شکل ۳). نسبت سطح به حجم بالا و زیست‌سازگاری ZnO جذب بیومولکول‌ها را تقویت کرد، در حالی که اثرات پلاسمون سطحی نانوذرات طلا میدان الکتریکی موضعی را تشدید و انتقال بار را بهبود بخشید. این دو ویژگی با هم اثر هم‌افزایی مطلوبی در عملکرد حسگر ایجاد کردند. ارزیابی عملکرد با CV و EIS نشان داد که تغییر مقاومت انتقال بار پس از اتصال α-Syn در بازه ۰.۵ تا ۱۰ pg/mL خطی است و حد تشخیص برابر ۰.۰۸ pg/mL به دست آمد. با دقت و تکرارپذیری حدود ۵٪، این حسگر توانست نمونه‌های بیماران سالم و بیماران پارکینسون را با موفقیت تفکیک کند و به عنوان ابزاری سریع و بسیار حساس برای غربالگری غیرتهاجمی در دستگاه‌های POC پیشنهاد شد.

α-Syn تنها نشانگری نیست که برای تشخیص پارکینسون مطالعه شده است. دوپامین به عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی کلیدی که در بیماری پارکینسون سطح آن به طور چشمگیری کاهش می‌یابد، هدف مهم دیگری برای توسعه حسگرهای الکتروشیمیایی بوده است. در این حوزه نیز پیشرفت‌های قابل توجهی در سال‌های اخیر صورت گرفته است.

شینده و همکاران (۲۰۲۵) [۳۲] یک حسگر انعطاف‌پذیر الکتروشیمیایی برای اندازه‌گیری دوپامین در دستگاه‌های POC معرفی کردند. در این طرح، گرافن لیزری روی فیلم Pyralux ساخته شد و سپس سطح آن با یک نانوکامپوزیت چندجزئی شامل $Nb_4C_3T_x$ MXene، پلی‌پیرول (PPy) و نانوذرات آهن (FeNPs) اصلاح گردید. این حسگر توانست دوپامین را در بازه خطی گسترده ۱ nM تا ۱ mM با حد تشخیص ۷۰ pM در PBS و ۹۰ pM در ادرار مصنوعی اندازه‌گیری کند. قابلیت تمایز انتخابی دوپامین از ترکیبات مزاحم نظیر اوریک اسید، اسکوربیک اسید، گلوکز و NaCl از دیگر مزایای این پلتفرم بود. انعطاف‌پذیری ساختار و توانایی تشخیص در محیط‌های بیولوژیکی پیچیده، این حسگر را برای ارزیابی غیرتهاجمی دوپامین در محیط ادرار و کاربردهای بالینی مناسب ساخته است.



شکل ۳ مراحل اصلی ساخت زیست‌حسگر دی ماری و همکاران [۲۴]: (۱) رسوب‌دهی الکتروشیمیایی نانوذرات طلا؛ (۲) الکتروپلیمریزاسیون GA؛ (۳) تثبیت آنتی‌آلفا-سینوکلئین؛ (۴) تثبیت BSA؛ و (۵) شناسایی و اتصال آلفا-سینوکلئین. تصویر برگرفته شده از دی ماری و همکاران (۲۰۲۴) [۲۴].

حسگرهای دیگری نیز برای تشخیص دوپامین به طور کلی طراحی شده‌اند که می توان از آن‌ها برای تشخیص پارکینسون بهره برد. از جمله یک حسگر الکتروشمیایی بر اساس نانوکامپوزیت اکسید گرافن/اکسید که در آن نانوذرات مکعبی WO3 ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر سطح GO را پوشاندند. سپس الکترود کربن شیشه‌ای (GCE) با این نانوکامپوزیت اصلاح شد. باتوجه به نتایج این حسگر توانست پاسخ خطی وسیعی در بازه غلظتی 0.3 میکرومولار تا ۱۲۴۵ دوپامین و تشخیص انتخابی در نمونه های برجسته ادرار نشان دهد [۲۷].

تکنیک‌های میکروفلوئیدیک جهت جداسازی و خالص‌سازی بیومارکرهای محیطی

توسعه پلتفرم‌های میکروفلوئیدیک یا آزمایشگاه روی تراشه(LOC[13]) رویکردی نوین و مکمل برای جداسازی و خالص‌سازی وزیکول‌های خارج‌سلولی و اگزوزوم‌های با منشأ عصبی از ماتریکس‌های پیچیده زیستی موجود در نمونه های مایع مانند خون و بزاق است. چالش اصلی در خصوص استفاده از این روش، راندمان پایین روش‌های کلاسیک جداسازی مانند اولتراسانتریفیوژ است که اغلب مرحله‌ای از آماده‌سازی نمونه پیش از میکروفلوئیدیک هستند. این روش‌ها علاوه بر زمان‌بر بودن، می‌توانند موجب آسیب به ساختار غشایی اگزوزوم‌ها شوند. در همین راستا، شرافالدین و همکاران (۲۰۲۳) [۲۵] یک تراشه میکروفلوئیدیک مجهز به میدان مغناطیسی متناوب (AC) طراحی کردند که از نانوذرات زویتریونیک برای به دام‌اندازی اگزوزوم‌های موجود در نمونه‌های خونی بهره می‌برد. این سامانه با ایجاد آشفتگی‌های هیدرودینامیکی ناشی از میدان AC احتمال برخورد اگزوزوم‌های هدف با نانوذرات مغناطیسی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داد. این نانوساختار از مهره‌های نانومغناطیسی تشکیل شده که هسته‌ای از جنس اکسید آهن دارند تا بتوان به راحتی حرکات آن‌ها را از خارج تراشه کنترل کرد. روی این هسته مغناطیسی با یک لایه پلیمر زویتریونیک (Zwitterionic) پوشانده شده است که بار الکتریکی خنثی و خاصیت آب‌دوستی شدیدی دارد؛ این پوشش پلیمری مثل یک سپر دفاعی ضد رسوب (Anti-fouling) عمل کرده و مانع از چسبیدن ناخواسته پروتئین‌های مزاحم خون به سطح ذره می‌شود. در نهایت، با چسباندن آنتی‌بادی‌های اختصاصی (مانند anti-L1CAM) به این پوسته پلیمری، نانوذرات فقط به اگزوزوم‌های عصبی متصل می‌شوند و آن‌ها را با خلوص بالای ۹۰ درصد و در کمتر از ۲۰ دقیقه به کمک آهنربا شکار می‌کنند.

در روش‌های میکروفلوئیدیک، تنظیم دقیق نیروهای هیدرودینامیکی عامل تعیین‌کننده در افزایش خلوص بیومارکرهای جداشده است. لی و همکاران (۲۰۲۴) [۳۳] یک تراشه میکروفلوئیدیک ترکیبی از شیشه و PDMS توسعه دادند که بر اساس «گیراندازی در حالت ساکن و شستشوی هیدرودینامیکی» عمل می‌کند .در این پلتفرم، کانال‌های میکرونی پس از اصلاح شیمیایی (سیلان‌سازی)، با آرایه‌ای از آنتی‌بادی‌های ضد L1CAM پوشش داده شدند تا اگزوزوم‌های با منشا مغزی به‌طور اختصاصی به سطح تراشه متصل شوند. سپس اعمال یک جریان کنترل‌شده نیروی برشی کافی برای حذف حدود ۹۵٪ از آلودگی‌های غیراختصاصی را فراهم می‌کند بدون آنکه اتصال اگزوزوم‌های هدف دچار اختلال شود.

خالص سازی با روش میکرو.فلوئیدیک برای نمونه‌های غیرتهاجمی مانند بزاق که غلظت کمی از نشانگر زیستی مورد نظر را دارند نیز بررسی شده است. راستوگی و همکاران (۲۰۲۳) یک راهبرد غنی‌سازی متوالی برای جداسازی اگزوزوم‌های کوچک بزاقی (sEVs) حاوی آلفا-سینوکلئین پاتولوژیک ارائه کردند .[Paper 11] با توجه به غلظت پایین این اگزوزوم‌ها، از غشاهای نانوفیلتراسیون با منافذ یکنواخت (۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر) استفاده شد. سطح این غشاها به‌گونه‌ای مهندسی شده بود که حداقل چسبندگی پروتئینی را ایجاد کرده و از گرفتگی منافذ جلوگیری کند، در نتیجه اگزوزوم‌ها بدون تغییر ساختاری و به‌صورت سالم تغلیظ شدند. این یافته‌ها نشان داد که بزاق می‌تواند با کمک فناوری نانوفیلتراسیون به یک منبع قابل‌اعتماد برای تشخیص بیومارکرهای پاتولوژیک تبدیل شود.

[13] Lab On Chip

در مجموع، این سه رویکرد نشان می‌دهند که ترکیب فناوری‌های میکروفلوئیدیک و نانوفیلتراسیون می‌تواند با حذف مراحل پیچیده پیش‌پردازش و افزایش خلوص وزیکول‌های خارج‌سلولی، زیرساخت مناسبی برای پلتفرم‌های تشخیصی پیشرفته فراهم کند.

انواع دیگر حسگرها

انواع دیگر سامانه‌ها با بهره‌گیری از اثرات پلاسمونیکی، تقویت الکترومغناطیسی و فناوری نانوحفره‌ها، ضمن دستیابی به حساسیت و اختصاصیت بسیار بالا، امکان تحلیل ساختاری بیومارکرها را بدون نیاز به تخریب یا پردازش گسترده نمونه‌های زیستی فراهم می‌کنند؛ قابلیتی که آن‌ها را به گزینه‌هایی بسیار ارزشمند برای توسعه نسل آینده ابزارهای تشخیص بالینی تبدیل کرده است.

رویکردهای تشخیصی مبتنی بر فناوری‌های نوری و فوتونیکی به دلیل اینکه توانایی تشخیص بدون لیبل (label-free)، پاسخ‌دهی آنی و حساسیت بسیار بالا دارند به یکی از امیدبخش‌ترین راهکارها برای شناسایی بیومارکرهای مرتبط با بیماری پارکینسون تبدیل شده‌اند. با این حال، یکی از محدودیت‌های اصلی حسگرهای نوری متداول کاهش کارایی در تشخیص مقادیر بسیار اندک مولکول‌های هدف است. محققان با ادغام این سامانه‌ها با نانوساختارهای فلزی و بهره‌گیری از پدیده‌های پلاسمونیکی، در تلاشند بر این چالش غلبه کرده و حساسیت این روش را افزایش دهند.

در این راستا، ماندالا و همکاران (۲۰۲۱) [۳۴] نشان دادند که استفاده از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن می‌تواند عملکرد حسگرهای رزونانس پلاسمون سطحی (SPR) را به‌طور قابل‌توجهی ارتقا دهد. در این سامانه، نانوذرات اکسید آهن با افزایش جرم و ایجاد تغییرات موضعی در ضریب شکست محیط، موجب تقویت پاسخ پلاسمونیکی سطح طلا شده و حساسیت حسگر را در سیگنال‌دهی برهم‌کنش‌های زیستی افزایش می‌دهند. هو و همکاران (۲۰۲۲) [۳۵] نیز یک پلتفرم SPR مبتنی بر نانوزیم‌های سوپرامولکولی آهن–پورفیرین برای شناسایی انواع نیتراته و سمی آلفا-سینوکلئین طراحی کردند. در این سامانه، مراکز آهن موجود در ساختار پورفیرینی فعالیت شبه‌پراکسیدازی از خود نشان داده و با القای یک واکنش رنگ‌سنجی در مجاورت سطح پلاسمونیک، موجب افزایش شدت سیگنال نوری می‌شوند. این مطالعات نشان می‌دهند که نانوساختارهای فلزی و مغناطیسی نه‌تنها به‌عنوان عناصر شناسایی، بلکه به‌عنوان تقویت‌کننده‌های فعال سیگنال نیز عمل کرده و محدودیت‌های ذاتی سامانه‌های SPR را تا حد زیادی برطرف می‌کنند.

علاوه بر سامانه‌های مبتنی بر تراشه، تلفیق فناوری نانو با فیبرهای نوری و روش‌های طیف‌سنجی پیشرفته امکان آشکارسازی مستقیم بیومارکرها را در نمونه‌های زیستی پیچیده و دست‌نخورده فراهم کرده است. آپایدین و همکاران (۲۰۲۴) [۳۶] یک حسگر فیبر نوری-U شکل مبتنی بر نانومیله‌های طلا (AuNRs) برای شناسایی الیگومرهای سمی آلفا-سینوکلئین توسعه دادند. در این طراحی، خمیدگی U -شکل باعث نفوذ بخشی از میدان نوری به محیط اطراف فیبر شده و حضور نانومیله‌های طلا در این ناحیه، همراه با اصلاح سطحی توسط کیتوزان، منجر به ایجاد رزونانس پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) می‌شود. حساسیت بالای این پدیده به تغییرات ضریب شکست ناشی از اتصال الیگومرها امکان آشکارسازی دقیق تجمعات پروتئینی را فراهم می‌کند. علاوه بر این، هندسه ناهمسانگرد نانومیله‌های طلا در مقایسه با نانوذرات کروی، پاسخ پلاسمونیکی قوی‌تری ایجاد کرده و دقت تشخیص را افزایش می‌دهد.

در حوزه طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطحی(SERS) ، کولنیتا و همکاران (۲۰۲۴) [۲۶] از نانوساختارهای هیبریدی ZnO@Ag برای توسعه یک حسگر فوق‌حساس برای تشخیص دوپامین استفاده کردند. در این ساختار، نانوساختارهای یک‌بعدی ZnO به‌عنوان داربست فیزیکی عمل کرده و نانوذرات نقره با ایجاد نواحی متمرکز میدان الکترومغناطیسی موسوم به نقاط داغ(hotspots) موجب تقویت چشمگیر سیگنال رامان شدند. این ویژگی امکان شناسایی دوپامین را در غلظت‌های بسیار پایین فراهم می‌سازد. همچنین، کین و همکاران (۲۰۲۵) [۳۷] با انحلال کنترل‌شده نانوذرات نقره یک روش تشخیص بر اساس لومینسانس طراحی کردند که در آن نانوذرات به‌عنوان تگ‌های قربانی شونده عمل کرده و آزادسازی یون‌های نقره به تولید سیگنال فلورسانس تقویتی منجر می‌شود. این راهبرد حساسیت و تکرارپذیری بالایی را در سنجش بیومارکرهای هدف فراهم کرد.

بالاترین سطح حساسیت در میان فناوری‌های تشخیصی نوین به سامانه‌های تشخیص تک‌مولکولی تعلق دارد. در این زمینه، لیو و همکاران (۲۰۲۳) از نانوحفره‌های جامد کوارتزی برای تعیین اندازه و غلظت الیگومرهای آلفا-سینوکلئین در مایع مغزی–نخاعی (CSF) استفاده کردند[۲۰]. در این روش، اعمال اختلاف پتانسیل در دو سوی نانوحفره موجب ایجاد جریان یونی پایدار می‌شود و عبور هر مولکول یا الیگومر از حفره، افت گذرای مشخصی در شدت جریان ایجاد می‌کند. تحلیل ویژگی‌های این انسدادهای جریان، اطلاعات دقیقی درباره ابعاد، حجم و ویژگی‌های ساختاری ذرات عبوری فراهم می‌آورد و امکان تمایز میان مونومرهای غیرسمی و الیگومرهای پاتولوژیک را در سطح تک‌مولکولی مهیا می‌سازد.

نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

تشخیص بیماری پارکینسون در حال حاضر به شدت وابسته به ارزیابی‌های بالینی و بروز علائم حرکتی شاخص است. مراحلی که معمولاً زمانی آشکار می‌شوند که بخش عمده‌ای از نورون‌های دوپامینرژیک مسیر نیگروستریتال از بین رفته‌اند. اگرچه تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته مانند DaT SPECT و MRI ساختاری یا سونوگرافی ترانس‌کرانیال (TCS) دقت تشخیص‌های افتراقی را بهبود بخشیده‌اند، اما محدودیت‌هایی نظیر هزینه‌های بالا، عدم دسترسی همگانی، وابستگی به مهارت اپراتور و به‌ویژه حساسیت پایین در فازهای ابتدایی (پروترومال)، مانع از کاربرد وسیع آن‌ها در غربالگری‌های اولیه شده است. از سوی دیگر، پایش بیومارکرهای مولکولی مایعات زیستی (مانند آلفا-سینوکلئین اگزوزومی و کینولینیک اسید) پتانسیل بالایی برای تغییر این رویکرد دارند، اما غلظت بسیار ناچیز این مارکرها در نمونه‌های محیطی مانند خون یا بزاق، یک چالش فنی جدی به شمار می‌رود.

ظهور فناوری نانو و ادغام آن با سامانه‌های تشخیصی، پنجره جدیدی را برای غلبه بر این چالش‌ها گشوده است. ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانومواد از جمله نسبت سطح به حجم بالا در نانولوله‌های کربنی و صفحات گرافن، رسانایی الکتریکی عالی، و پدیده‌های پلاسمونیکی در نانوذرات و نانوستاره‌های طلا، بستری فوق‌حساس برای تقویت سیگنال‌های الکتروشیمیایی و نوری فراهم کرده‌اند. همان‌طور که در این مقاله مرور شد، زیست‌حسگرهای مبتنی بر نانوذرات و آپتاسنسورها می‌توانند با افزایش نرخ انتقال الکترون و حذف مزاحمت‌های محیطی، دوزهای ناچیز آلفا-سینوکلئین و دوپامین را در مقیاس تک‌مولکولی و با حد تشخیص‌های بی‌سابقه (در محدوده اتومولار و پیکوگرام) اندازه‌گیری کنند. علاوه بر این، ابزارهای میکروفلوئیدیک و

نانوفیلتراسیون با تکیه بر ذرات مغناطیسی عامل‌دار، امکان جداسازی، تغلیظ و خالص‌سازی اگزوزوم‌های با منشأ عصبی را از ماتریکس‌های پیچیده زیستی در کمترین زمان و با خلوص بالا فراهم آورده‌اند.

منابع

.۱ Munhoz, R.P., et al., The clinical diagnosis of Parkinson's disease. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2024. **82**(06): p. 001-010.

.۲ Frank, C., R. Chiu, and J. Lee, Parkinson disease primer, part 1: diagnosis. Canadian Family Physician, 2023. **69**(1): p. 20-.۲٤

.۳ Shahverdi, M., et al., The Potency of Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Parkinson’s Disease and

Alzheimer’s Disease. Shefa Neuroscience Journal (Uloom-e Asab-e Shefa-ye Khatam), 2022. **10**(2): p. 91-103.

.٤ Adam, H., et al., An update on pathogenesis and clinical scenario for Parkinson’s disease: diagnosis and treatment. 3 Biotech, 2023. **13**(5): p. 142.

.٥ Yadav, V.K., et al., Recent advances in nanotechnology for Parkinson’s disease: diagnosis, treatment, and future perspectives. Frontiers in Medicine, 2025. **12**: p. 1535682.

.٦ Akdemir, Ü.Ö., H.A.T. Bora, and L.Ö. Atay, Dopamine transporter spect imaging in Parkinson's disease and parkinsoniandisorders. Turkish journal of medical sciences, 2021. **51**(2): p. 400-410.

.۷ Otani, R.T.V., et al., Magnetic resonance and dopamine transporter imaging for the diagnosis of Parkinson’s disease: a narrative review. Arquivos de Neuro-psiquiatria, 2022. **80**(S 05): p. 116-125.

.۸ Aludin, S. and L.-P.A. Schmill. MRI signs of Parkinson’s disease and atypical parkinsonism. in RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2021. Georg Thieme Verlag KG.

.۹ Ghorashi, A., et al., Diagnostic Value of Transcranial Sonography in Parkinson’s

Disease Among Iranian Patients. Mazandaran University of Medical Sciences Journal, 2025. **35**(251): p. 75-88.

.۱۰ Aghakhani, N., et al., Early Diagnosis of Parkinson's Disease Pathogenesis Using Biofluidic Biomarkers with a Focus on α-synuclein. Brain Disorders, 2025: p. 100297.

.۱۱ Shi, Q., et al., The role of exosomes in the diagnosis of Parkinson's disease. Heliyon, 2023. **9**(10).

.۱۲ Moradi, H.R., S. Abdollahinejad, and S. Heydarian, The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson’s and

Alzheimer’s Diseases. Shefa Neuroscience Journal (Uloom-e Asab-e Shefa-ye Khatam), 2024. **12**(2): p. 87-101.

.۱۳ Mobed, A., et al., Biosensors in Parkinson’s disease. Clinica chimica acta, 2021. **518**: p. 51-58.

.۱٤ Aminabad, E.D., et al., Sensitive immunosensing of α-synuclein protein in human plasma samples using gold nanoparticles conjugated with graphene: an innovative immuno-platform towards early stage identification of Parkinson's disease using point of care (POC) analysis. RSC advances, 2022. **12**(7): p. 4346-4357.

.۱۵ Shinde, M. and G. Slaughter, Advanced nanocomposite-based electrochemical sensor for ultra-sensitive dopamine detection in physiological fluids. Frontiers in Lab on a Chip Technologies, 2025. **4**: p. 1549365.

.۱۶ Asritha, B., A. Tharak, and S.V. Mohan, Electrochemical Biosensing Platform based on Dual Detection of α-Synuclein and Quinolinic Acid as Neurological Diseases Biomarkers: Probe-less Point-of-Care Diagnostics of Early-Stage Parkinson's Disease. medRxiv, 2025: p. 2025.05. 15.25327680.

.۱۷ Jeong, S., et al., Electrochemical biosensor based on gold nanoparticles/laser induced graphene for diagnosis of Parkinson's disease by detecting phosphorylated α-synuclein in human blood. Chemical Engineering Journal, 2025. **509**: p. 161329.

.۱۸ Tao, D., et al., Polythionine and gold nanostar-based impedimetric aptasensor for label-free detection of α-synuclein oligomers. Journal of Applied Electrochemistry, 2021. **51**(11): p. 1523-1533.

.۱۹ Kujawska, M., et al., Using graphene-based biosensors to detect dopamine for efficient parkinson's disease diagnostics. Biosensors, 2021. **11**(11): p. 433.

.۲۰ Liu, Y., et al., Single-molecule detection of α-synuclein oligomers in Parkinson's disease patients using nanopores. Acs Nano, 2023. **17**(22): p. 22999-23009.

.۲۱ Pan, H., et al., Liganded magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging of α-synuclein. npj Parkinson's Disease, 2025. **11**(1): p. 88.

.۲۲ Sun, X., et al., A dual target molecular magnetic resonance imaging probe for noninvasive profiling of pathologic alpha-synuclein and microgliosis in a mouse model of Parkinson's disease. Frontiers in neuroscience, 2024. **18**: p. 1428736.

.۲۳ Sherin, F., et al., Quantum Dots in Parkinson's Disease: A Nanotechnological Leap Towards Early Detection and Neuroprotective Therapy. Materials Today Communications, 2025: p. 114551.

.۲۴ Di Mari, G.M., et al., Pain-Free Alpha-Synuclein Detection by Low-Cost Hierarchical Nanowire Based Electrode. Nanomaterials, 2024. **14**(2): p. 170.

.۲۵ Sharafeldin, M., et al., Alternating magnetic field-promoted nanoparticle mixing: the on-chip immunocapture of serum neuronal exosomes for Parkinson's disease diagnostics. Analytical Chemistry, 2023. **95**(20): p. 7906-7913.

.۲۶ Colniță, A., et al., SERS detection of dopamine in artificial cerebrospinal fluid and in Parkinson's disease-induced mouse cortex using a hybrid ZnO@ Ag nanostructured platform. Microchemical Journal, 2024. **206**: p. 111589.

.۲۷ Anbumannan, V., R.R. Kumar, and K. Suresh, Enhanced electrochemical detection of dopamine by graphene oxide/tungsten trioxide nanocomposite. Materials Science in Semiconductor Processing, 2021. **127**: p. 105696.

.۲۸ Hammond, J.L., et al., Electrochemical biosensors and nanobiosensors. Essays Biochem, 2016. **60**(1): p. 69-80.

.۲۹ Felix, F.S. and L. Angnes, Electrochemical immunosensors – A powerful tool for analytical applications. Biosensors and Bioelectronics, 2018. **102**: p. 470-478.

.۳۰ Saadati, A., et al., An innovative transportable immune device for the recognition of α-synuclein using KCC-1-nPr-CS2 modified silver nano-ink: integration of pen-on-paper technology with biosensing toward early-stage diagnosis of Parkinson's disease††Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: https://doi.org/10.1039/d3ra07058a. RSC Advances, 2024. **14**(13): p. 8810-8818.

.۳۱ Asritha, B., A. Tharak, and S.V. Mohan. Electrochemical Biosensing Platform based on Dual Detection of Î±-Synuclein and Quinolinic Acid as Neurological Diseases

Biomarkers: Probe-less Point-of-Care Diagnostics of Early-Stage Parkinson's Disease. in medRxiv. 2025.

.۳۲ Shinde, M. and G. Slaughter, Advanced nanocomposite-based electrochemical sensor for ultra-sensitive dopamine detection in physiological fluids. Frontiers in Lab on a Chip Technologies, 2025. **Volume 4 - 2025**.

.۳۳ Li, D., et al., Isolation and quantification of L1CAM-positive extracellular vesicles on a chip as a potential biomarker for Parkinson's Disease. Journal of Extracellular Vesicles, 2024. **13**(6): p. e12467.

.۳٤ Mandala, S.H.S., et al., Enhanced plasmonic biosensor utilizing paired antibody and label-free Fe3O4 nanoparticles for highly sensitive and selective detection of Parkinson’s α-synuclein in serum. Biosensors, 2021. **11**(10): p. 402.

.۳٥ Hu, X., et al., Nanozyme-based cascade SPR signal amplification for immunosensing of nitrated alpha-synuclein. Microchimica Acta, 2022. **189**(10): p. 367.

.۳٦ Apaydın, B.B., et al., Chitosan-enhanced sensitivity of mercaptoundecanoic acid (MUA)-capped gold nanorod based localized surface plasmon resonance (LSPR) biosensor for detection of alpha-synuclein oligomer biomarker in Parkinson’s disease. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2025. **72**(1): p. 150-163.

.۳۷ Qin, C., et al., A new immunofluorescence determination of Parkinson's disease biomarkers using silver nanoparticles. Alexandria Engineering Journal, 2025. **111**: p. 404-414.