

کاربرد نانوپلتفرم های نوین در درمان بیماری آلزایمر

آتوسا حمیدی^۱، نسرین حسینی^۲، مانیا اصغریور^۳، الهام افجه دانا^۴

^۱ گروه علوم پرتویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳ گروه روانشناسی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

^۴ مرکز تحقیقات بیولوژی پرتو، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

Elham_dana@sbmu.ac.ir

چکیده

بیماری آلزایمر از شایع ترین بیماری نورودژنراتیو و مهم ترین علت زوال عقل در سالمندان است. وجود سد خونی-مغزی، فراهم زیستی پایین بسیاری از داروها و ماهیت چندعاملی بیماری، درمان مؤثر آلزایمر را با چالش های فراوانی مواجه کرده است. در سال های اخیر، نانوفناوری به عنوان یکی از امیدبخش ترین راهکارها برای بهبود انتقال دارو به مغز و افزایش اثربخشی درمانی مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه مروری با هدف بررسی جدیدترین نانوپلتفرم های مورد استفاده در درمان بیماری آلزایمر، مکانیسم عملکرد، مزایا، محدودیت ها و نتایج مطالعات پیش بالینی انجام شد. بررسی مطالعات نشان داد که نانوحامل های لیپیدی شامل نانوذرات لیپیدی جامد، حامل های لیپیدی نانوساختار و لیپوزوم ها، با افزایش پایداری دارو، بهبود عبور از سد خونی-مغزی و آزادسازی کنترل شده، موجب افزایش کارایی درمانی ترکیبات مختلف شده اند. همچنین نانوذرات فلزی به ویژه نانوذرات طلا، علاوه بر انتقال هدفمند دارو، قادر به مهار تجمع آمیلوئید β ، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش فسفریلاسیون پروتئین Tau بوده اند. از سوی دیگر، نانوذرات پلیمری نظیر PLGA، کیتوسان، PEG و دندیرمها به دلیل زیست سازگاری بالا، قابلیت عامل دارسازی سطحی و آزادسازی کنترل شده دارو، یکی از انعطاف پذیرترین سامانه های دارورسانی محسوب می شوند. بطور کلی می توان نتیجه گرفت که نانوفناوری ظرفیت قابل توجهی برای غلبه بر محدودیت های درمان های متداول آلزایمر دارد و می تواند انتقال هدفمند دارو به مغز را بهبود بخشد. با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات پیش بالینی، هنوز چالش هایی مانند ایمنی بلندمدت، سمیت احتمالی، مقیاس پذیری تولید و کمبود کارآزمایی های بالینی وجود دارد. بنابراین، انجام مطالعات بالینی با طراحی مناسب و توسعه نانوپلتفرم های هوشمند و چندمنظوره می تواند مسیر ورود این فناوری ها به درمان بالینی بیماری آلزایمر را هموار سازد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، نانوپلتفرم، دارورسانی هدفمند

۱. مقدمه

بیماری آلزایمر یکی از شایع ترین علت زوال عقل و یکی از مهم ترین بیماری های تحلیل برنده دستگاه عصبی مرکزی است که با اختلال تدریجی حافظه، یادگیری، تفکر و عملکردهای شناختی همراه می شود. این بیماری معمولاً به صورت تدریجی آغاز شده و در نهایت توانایی انجام فعالیت های روزمره و استقلال فردی را به شدت کاهش می دهد. با افزایش امید به زندگی و رشد جمعیت سالمندان، شیوع آلزایمر به طور مداوم در حال افزایش است و این بیماری به یکی از مهم ترین چالش های سلامت تبدیل شده است (۱). بر اساس گزارش های جهانی، میلیون ها نفر در سراسر جهان با دمانس زندگی می کنند و بیماری آلزایمر حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد دمانس را تشکیل می دهد. پیش بینی ها نشان می دهد که در صورت ادامه روند کنونی سالمندی، تعداد مبتلایان طی دهه های آینده به طور چشمگیری افزایش خواهد یافت (۲).

اهمیت بالینی آلزایمر تنها به شیوع بالای آن محدود نمی شود، بلکه به دلیل ماهیت پیشرونده و غیرقابل برگشت بیماری، کیفیت زندگی بیماران به تدریج کاهش می یابد و وابستگی آنان به مراقبت های مداوم افزایش پیدا می کند. با وجود پیشرفت های قابل توجه در شناخت پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر، درمان قطعی و مؤثری برای این بیماری تاکنون معرفی نشده است. داروهای مورد تأیید عمدتاً با هدف کنترل علائم شناختی یا کاهش سرعت پیشرفت بیماری تجویز می شوند و تأثیر محدودی بر روند تخریب نورونی دارند. در حال حاضر، مهارکننده های آنزیم استیل کولین استراز از رایج ترین داروهای مورد استفاده در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر هستند (۳، ۴). این داروها با افزایش انتقال عصبی کولینرژیک یا کاهش سمیت ناشی از گلوتامات، می توانند بهبود نسبی و موقتی در عملکرد شناختی بیماران ایجاد کنند، اما قادر به توقف یا معکوس کردن فرآیندهای نورودژنراتیو نیستند. از این رو، اثربخشی آن ها عمدتاً به مراحل ابتدایی یا متوسط بیماری محدود می شود و با پیشرفت بیماری، کارایی آن ها به تدریج کاهش می یابد (۵، ۶).

یکی از مهم ترین دلایل ناکارآمدی بسیاری از عوامل درمانی، وجود سد خونی-مغزی است. این سد از سلول های اندوتلیال متصل به یکدیگر توسط اتصالات محکم، غشای پایه، پریسیت ها و زوائد آستروسیتی تشکیل شده و نقش اساسی در حفظ هموستاز سیستم عصبی مرکزی ایفا می کند (۷). اگرچه سد خونی-مغزی از ورود عوامل بیماری زا و ترکیبات سمی به بافت مغز جلوگیری می کند، اما همین ویژگی سبب می شود که بخش عمده ای از داروهای درمانی نیز نتوانند به غلظت درمانی مناسب در مغز دست یابند. ارزیابی ها نشان می دهند که بیش از ۹۸ درصد مولکول های کوچک و تقریباً تمام داروهای زیستی، از جمله پروتئین ها، پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک، توانایی عبور مؤثر از سد خونی-مغزی را ندارند و این موضوع یکی از بزرگ ترین چالش های درمان بیماری های نورودژنراتیو محسوب می شود (۸). همچنین بسیاری از داروهای ضدآلزایمر با مشکلاتی نظیر حلالیت پایین، پایداری محدود در گردش خون، نیمه عمر کوتاه، متابولیسم سریع و توزیع غیراختصاصی در بافت های مختلف بدن مواجه هستند. در نتیجه، برای دستیابی به غلظت درمانی مطلوب در مغز، اغلب به دوزهای بالاتر دارو نیاز است که این امر احتمال بروز عوارض جانبی سیستمیک را افزایش می دهد (۹، ۱۰). از سوی دیگر، ماهیت چندعاملی بیماری آلزایمر موجب شده است که هدف قرار دادن تنها یک مسیر مولکولی، مانند آمیلوئید β ، نتواند روند پیشرفت بیماری را به طور مؤثر متوقف کند. بنابراین، توسعه سامانه هایی که بتوانند به صورت هم زمان چندین مسیر بیماری زا را هدف قرار دهند، به یکی از اولویت های اصلی تحقیقات تبدیل شده است.

در دو دهه اخیر، پیشرفت های چشمگیر در حوزه نانوفناوری، افق های جدیدی را در تشخیص و درمان بیماری های عصبی گشوده است. نانوپلتفرم ها به دلیل ابعاد نانومتری، قابلیت اصلاح ویژگی های فیزیکیوشیمیایی و امکان طراحی سامانه های هوشمند، به عنوان یکی از امیدبخش ترین فناوری ها برای غلبه بر محدودیت های درمان بیماری های سیستم عصبی مرکزی

شناخته می‌شوند (۱۱). برخلاف داروهای متداول که اغلب با فراهمی زیستی پایین، توزیع غیراختصاصی و ناتوانی در عبور از سد خونی-مغزی مواجه هستند، نانوپلتفرم‌ها قادرند انتقال عوامل درمانی به بافت مغز را بهبود بخشیده و اثربخشی درمان را افزایش دهند (۱۲). در بیماری آلزایمر، نانوپلتفرم‌ها تنها به عنوان حامل دارو عمل نمی‌کنند، بلکه می‌توانند با بهبود عبور دارو از سد خونی-مغزی، افزایش پایداری مولکول‌های درمانی، کاهش تخریب دارو در گردش خون و هدف‌گیری اختصاصی نورون‌ها یا سلول‌های گلیال، کارایی درمان را افزایش دهند (۱۳، ۱۴). همچنین برخی از نانوپلتفرم‌های نسل جدید قابلیت حمل هم‌زمان چند عامل درمانی یا ترکیب درمان و تصویربرداری را دارند که این ویژگی‌ها آن‌ها را به گزینه‌ای ارزشمند برای درمان بیماری‌های پیچیده و چندعاملی مانند آلزایمر تبدیل کرده است (۱۵).

نانوپلتفرم‌های مورد استفاده در درمان آلزایمر از نظر جنس و ساختار به گروه‌های متنوعی شامل نانوذرات فلزی، نانوذرات پلیمری، سامانه‌های لیپیدی، نانومواد کربنی، نانوکامپوزیت‌ها، نانوپلتفرم‌های مبتنی بر اگزوزوم و سایر سامانه‌های زیست‌تقلیدکننده تقسیم می‌شوند. هر یک از این سامانه‌ها دارای ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، ظرفیت بارگذاری دارو و قابلیت‌های هدف‌گیری متفاوتی هستند که آن‌ها را برای کاربردهای خاص مناسب می‌سازد (۱۶، ۱۷).

با توجه به محدودیت‌های درمان‌های رایج، پیشرفت سریع نانوفناوری و توسعه نانوپلتفرم‌های نوین برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، ارائه یک مرور جامع و به‌روز از کاربرد این پلتفرم‌ها در بیماری آلزایمر ضروری است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی انواع نانوپلتفرم‌ها، مکانیسم‌های عملکرد، نقش آن‌ها در بهبود انتقال دارو از سد خونی-مغزی، مزایا، محدودیت‌ها و چالش‌ها است. همچنین، فناوری‌های نوظهوری مانند نانوکامپوزیت‌ها، نانوپلتفرم‌های مبتنی بر مکسن، اگزوزوم‌ها و سامانه‌های ترانزستیک به عنوان راهکارهای آینده‌نگر در درمان آلزایمر مورد بحث قرار خواهند گرفت.

۱.۱. پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر و چالش‌های درمانی

بیماری آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده و پیچیده است که در نتیجه برهم‌کنش مجموعه‌ای از عوامل مولکولی، سلولی و ژنتیکی ایجاد می‌شود (۱۸). این بیماری با تخریب تدریجی نورون‌ها، کاهش ارتباطات سیناپسی و آتروفی نواحی مختلف مغز، به‌ویژه هیپوکامپ و قشر مخ، همراه است که در نهایت به اختلال حافظه، کاهش توانایی‌های شناختی و افت عملکردهای اجرایی منجر می‌شود. برخلاف دیدگاه‌های اولیه که آلزایمر را عمدتاً ناشی از تجمع پروتئین آمیلوئید β می‌دانستند، مطالعات دو دهه اخیر نشان داده‌اند که این بیماری حاصل تعامل شبکه‌ای از فرآیندهای پاتولوژیک شامل تجمع آمیلوئید β ، هیپرفسفریلاسیون پروتئین تاو، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، آسیب سد خونی-مغزی، اختلال در هموستاز فلزات و نقص سیستم پاکسازی پروتئین‌ها است (۱۹، ۲۰). این فرآیندها به‌صورت متقابل یکدیگر را تقویت کرده و چرخه‌ای معیوب ایجاد می‌کنند که پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند.

درک دقیق این مکانیسم‌ها نه تنها برای شناخت روند ایجاد و پیشرفت بیماری اهمیت دارد، بلکه مبنای توسعه راهکارهای درمانی نوین، به‌ویژه سامانه‌های هدفمند مبتنی بر نانوفناوری، محسوب می‌شود. از این رو، در این فصل مهم‌ترین مسیرهای پاتوفیزیولوژیک بیماری آلزایمر و چالش‌های درمانی مرتبط با آن بررسی می‌شوند.

۱.۱.۱. آمیلوئید β

یکی از شاخص ترین ویژگی های آسیب شناختی بیماری آلزایمر، تجمع خارج سلولی پپتیدهای آمیلوئید β در قالب پلاک های آمیلوئیدی است. فرضیه آبشار آمیلوئید که نخستین بار در اوایل دهه ۱۹۹۰ مطرح شد، بیان می کند که تجمع غیرطبیعی $A\beta$ یکی از رویدادهای اولیه در آغاز بیماری بوده و مجموعه ای از تغییرات سلولی و مولکولی را فعال می کند که در نهایت به تخریب نورون ها و اختلال عملکرد شناختی منجر می شود. اگرچه امروزه آلزایمر به عنوان یک بیماری چندعاملی شناخته می شود، اما شواهد ژنتیکی، پاتولوژیک و بالینی همچنان نقش کلیدی آمیلوئید β را در مراحل اولیه بیماری تأیید می کنند (۲۱). پپتید $A\beta$ از پروتئین پیش ساز آمیلوئید^۱ منشأ می گیرد. این پروتئین یک گلیکوپروتئین غشایی است که در نورون ها و بسیاری از سلول های دیگر بیان می شود و تحت شرایط طبیعی عمدتاً از طریق مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک متابولیزه می شود. در این مسیر، آنزیم α -secretase APP را در ناحیه ای برش می دهد که از تشکیل $A\beta$ جلوگیری می کند و فرآورده هایی با اثرات نوروتروفیک ایجاد می شود. در مقابل، در مسیر آمیلوئیدوژنیک، پروتئین پیش ساز آمیلوئید ابتدا توسط β -secretase ($BACE^1$) و سپس توسط کمپلکس γ -secretase شکسته می شود و پپتیدهای $A\beta^{40}$ و $A\beta^{42}$ تولید می شوند. اگرچه $A\beta^{40}$ فراوان ترین ایزوform است، اما $A\beta^{42}$ به دلیل دو اسیدآمینو اضافی در انتهای C، آبگریزی بیشتری داشته و تمایل بالاتری برای تجمع و تشکیل الیگومرها و فیبریل های آمیلوئیدی دارد (۲۲-۲۴).

مطالعات اخیر نشان داده اند که برخلاف تصور اولیه، پلاک های آمیلوئیدی بزرگ الزاماً سمی ترین شکل $A\beta$ نیستند. امروزه الیگومرهای محلول $A\beta$ به عنوان مهم ترین عامل نورو توكسیسیته شناخته می شوند. این الیگومرها با اتصال به گیرنده های غشایی نورون ها، از جمله گیرنده های NMDA و AMPA، تعادل همئوستاز کلسیم را بر هم می زنند، انتقال پیام های سیناپسی را مختل می کنند و فرآیند تقویت درازمدت سیناپسی (Long-Term Potentiation; LTP) را کاهش می دهند. اختلال در این فرآیند یکی از نخستین تغییرات عملکردی در آلزایمر است که به کاهش حافظه و یادگیری منجر می شود (۲۰). علاوه بر اثرات مستقیم بر نورون ها، تجمع $A\beta$ موجب فعال شدن سلول های میکروگلیا و آستروسیت ها نیز می شود. فعال شدن مزمن این سلول ها با ترشح سایتوکاین های التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ ، التهاب عصبی را تشدید می کند (۲۵). از سوی دیگر، افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS)، آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین ها و DNA را افزایش داده و عملکرد میتوکندری را مختل می کند. در نتیجه، کاهش تولید ATP، افزایش استرس اکسیداتیو و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز، روند مرگ نورونی را تسریع می کنند. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می دهد تجمع $A\beta$ می تواند با تحریک کینازهایی نظیر $GSK-3\beta$ و $CDK5$ ، هیپرفسفریلاسیون پروتئین Tau را نیز افزایش دهد و از این طریق ارتباط نزدیکی میان دو مشخصه اصلی پاتولوژیک آلزایمر برقرار کند (۲۶).

با وجود آنکه فرضیه آمیلوئید در سال های اخیر مورد بازنگری قرار گرفته و مشخص شده است که تجمع $A\beta$ تنها عامل ایجاد بیماری نیست، اما همچنان یکی از نخستین تغییرات مولکولی قابل شناسایی در آلزایمر محسوب می شود و نقش مهمی در آغاز و تشدید سایر فرآیندهای آسیب شناختی ایفا می کند. به همین دلیل، تنظیم تولید، جلوگیری از تجمع یا افزایش پاکسازی آمیلوئید β همچنان یکی از مهم ترین اهداف توسعه درمان های ضدآلزایمر به شمار می رود.

^۱ Amyloid Precursor Protein; APP

۱/۱/۲. پروتئین Tau

پروتئین Tau یکی از مهم ترین پروتئین های مرتبط با اسکلت سلولی نورون ها است که نقش اساسی در پایداری و سازمان دهی میکروتوبول ها، انتقال آکسونی و حفظ عملکرد طبیعی نورون ها ایفا می کند. در شرایط فیزیولوژیک، Tau با اتصال به میکروتوبول ها موجب حفظ ساختار آن ها و تسهیل انتقال اندامک ها، وزیکول های سیناپسی و سایر مولکول های ضروری در طول آکسون می شود. با این حال، در بیماری آلزایمر این پروتئین دچار تغییرات ساختاری و عملکردی شده و به یکی از مهم ترین عوامل پیشرفت نورودژنراسیون تبدیل می شود (۲۷).

مهم ترین تغییر ایجاد شده در Tau، هیپر فسفریلاسیون آن است. در شرایط طبیعی، فسفریلاسیون Tau فرآیندی برگشت پذیر و ضروری برای تنظیم عملکرد آن محسوب می شود، اما در آلزایمر، فعالیت بیش از حد کینازهایی مانند $GSK-3\beta$ ، $CDK5$ و کاهش فعالیت فسفاتازهایی نظیر $PP2A$ ، موجب افزایش غیرطبیعی فسفریلاسیون Tau می شود. در نتیجه، میل اتصال Tau به میکروتوبول ها کاهش یافته و این پروتئین از اسکلت سلولی جدا می شود. پیامد این فرایند، ناپایداری میکروتوبول ها، اختلال در انتقال آکسونی و کاهش عملکرد نورون ها است. Tau هیپر فسفریله شده به تدریج تجمع یافته و ابتدا الیگومرهای محلول و سپس رشته های مارپیچی جفت شده را تشکیل می دهد. این رشته ها در نهایت به کلافه های نوروفیبریلاری تبدیل می شوند که یکی از مشخصه های اصلی آسیب شناسی آلزایمر هستند. برخلاف پلاک های آمیلوئیدی که عمدتاً در فضای خارج سلولی تشکیل می شوند، کلافه های نوروفیبریلاری در داخل نورون تجمع یافته و عملکرد طبیعی سلول را مختل می کنند. مطالعات آسیب شناسی نشان داده اند که میزان گسترش کلافه های نوروفیبریلاری در نواحی مختلف مغز، به ویژه هیپوکامپ و قشر مخ، ارتباط مستقیمی با شدت اختلالات شناختی و پیشرفت بالینی بیماری دارد (۲۸-۳۰).

افزون بر اختلال در انتقال آکسونی، تجمع Tau غیرطبیعی موجب اختلال در عملکرد میتوکندری، کاهش انعطاف پذیری سیناپسی، فعال شدن مسیرهای التهابی و افزایش حساسیت نورون ها به استرس اکسیداتیو می شود. همچنین شواهد جدید نشان می دهد که Tau پاتولوژیک می تواند به صورت Prion-like از یک نورون به نورون دیگر منتقل شود و از این طریق، روند گسترش آسیب در نواحی مختلف مغز را تسریع کند. این ویژگی، یکی از دلایل اصلی پیشرفت تدریجی بیماری آلزایمر در مراحل مختلف محسوب می شود (۳۱، ۳۲).

اگرچه در گذشته تجمع آمیلوئید β به عنوان رویداد آغازین بیماری مورد توجه قرار می گرفت، اما امروزه مطالعات تصویربرداری و آسیب شناسی نشان داده اند که بار پاتولوژیک Tau ارتباط نزدیک تری با شدت زوال شناختی، کاهش حجم مغز و افت عملکرد حافظه دارد. به همین دلیل، بسیاری از پژوهشگران معتقدند که ارزیابی Tau می تواند شاخص دقیق تری برای پیش بینی پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان باشد (۳۳). با توجه به نقش محوری پروتئین Tau در تخریب نورونی و ارتباط مستقیم آن با شدت علائم بالینی، مهار هیپر فسفریلاسیون، جلوگیری از تجمع و انتشار Tau پاتولوژیک و افزایش پاکسازی آن، از مهم ترین اهداف توسعه درمان های ضد آلزایمر به شمار می روند.

^۲ Glycogen Synthase Kinase- 3β

^۵ Cyclin-Dependent Kinase

۱/۱/۳. التهاب عصبی

التهاب عصبی یکی از مهم ترین فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک در بیماری آلزایمر است که نقش دوگانه‌ای در حفظ هموستاز و پیشرفت بیماری ایفا می‌کند. در شرایط طبیعی، پاسخ التهابی سیستم عصبی مرکزی بخشی از مکانیسم دفاعی بدن محسوب می‌شود و با حذف عوامل آسیب‌رسان، بقای نورون‌ها را تضمین می‌کند. با این حال، در بیماری آلزایمر، فعال شدن مزمن و کنترل نشده سلول‌های ایمنی مغز، به ویژه میکروگلیا و آستروسیت‌ها، موجب ایجاد یک محیط التهابی پایدار می‌شود که به جای محافظت از نورون‌ها، روند تخریب آن‌ها را تسریع می‌کند. امروزه التهاب عصبی نه تنها به عنوان پیامد تجمع آمیلوئید β و پروتئین Tau، بلکه به عنوان یکی از عوامل مؤثر در پیشرفت بیماری شناخته می‌شود (۳۴).

میکروگلیا، سلول‌های ایمنی مقیم سیستم عصبی مرکزی، نخستین سلول‌هایی هستند که به تجمع آمیلوئید β یا Tau غیرطبیعی پاسخ می‌دهند. در مراحل اولیه بیماری، این سلول‌ها با فاگوسیتوز پلاک‌های آمیلوئیدی و ترشح فاکتورهای محافظتی، نقش سودمندی در حفظ هموستاز عصبی دارند. با ادامه روند بیماری و افزایش بار آمیلوئید، تحریک مداوم گیرنده‌های شناسایی الگو مانند TLRs و TREM۲ موجب فعال شدن پایدار میکروگلیا می‌شود. در این وضعیت، مسیرهای پیام‌رسانی نظیر NF- κ B و inflammasome NLRP۳ فعال شده و تولید سایتوکاین‌های التهابی شامل TNF- α ، IL-۱، IL-۶ و همچنین کموکاین‌ها افزایش می‌یابد. این واسطه‌های التهابی علاوه بر آسیب مستقیم به نورون‌ها، موجب جذب بیشتر سلول‌های ایمنی و تشدید التهاب در بافت مغز می‌شوند (۳۵) (۳۶). آستروسیت‌ها نیز در پاسخ به تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی دچار تغییر فنوتیپ شده و به آستروسیت‌های واکنشی تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها با کاهش توانایی پاکسازی گلوتامات، اختلال در تنظیم یون‌ها، کاهش حمایت متابولیک از نورون‌ها و ترشح واسطه‌های التهابی، محیط مناسبی برای پیشرفت آسیب عصبی ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، تعامل متقابل میان میکروگلیا و آستروسیت‌ها موجب تقویت پاسخ التهابی و ایجاد یک چرخه خودتقویت‌شونده می‌شود که در آن التهاب، تجمع پروتئین‌های پاتولوژیک را افزایش داده و این پروتئین‌ها نیز مجدداً التهاب را تشدید می‌کنند (۳۷). التهاب مزمن در نهایت با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، اختلال عملکرد میتوکندری، آسیب به سد خونی-مغزی، کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی و القای مرگ نورونی همراه است. مطالعات ژنتیکی نیز نشان داده‌اند که جهش یا تغییر در ژن‌های مرتبط با عملکرد میکروگلیا، از جمله TREM۲ و CD۳۳، خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی، یکی از عوامل کلیدی در شروع و پیشرفت بیماری است و التهاب عصبی تنها یک پاسخ ثانویه به آسیب نورونی نیست، بلکه به طور فعال در پاتوژنز آلزایمر مشارکت دارد (۳۸).

با توجه به نقش گسترده التهاب عصبی در تشدید آسیب نورونی و ارتباط متقابل آن با سایر مسیرهای پاتولوژیک، تنظیم فعالیت میکروگلیا و آستروسیت‌ها، کاهش تولید واسطه‌های التهابی و مهار مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با التهاب، از مهم ترین اهداف توسعه درمان‌های ضدآلزایمر محسوب می‌شوند.

۱/۱/۴. اختلال عملکرد میتوکندری

میتوکندری‌ها اندامک‌های کلیدی در تأمین انرژی سلولی هستند و علاوه بر تولید آدنوزین تری فسفات (ATP)، در تنظیم هموستاز کلسیم، متابولیسم اکسیداتیو، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کنترل مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول نیز نقش اساسی دارند. نورون‌ها به دلیل نیاز بالای انرژی برای حفظ پتانسیل غشایی، انتقال آکسونی و برقراری ارتباطات سیناپسی،

وابستگی شدیدی به عملکرد طبیعی میتوکندری دارند. به همین دلیل، اختلال در عملکرد این اندامک یکی از مهم ترین رویدادهای پاتوفیزیولوژیک در بیماری آلزایمر محسوب می شود و شواهد نشان می دهد که این تغییرات حتی در مراحل اولیه بیماری نیز قابل مشاهده هستند (۳۹).

در بیماری آلزایمر، تجمع آمیلوئید β و پروتئین Tau غیرطبیعی به طور مستقیم و غیرمستقیم عملکرد میتوکندری را تحت تأثیر قرار می دهد. آمیلوئید β می تواند وارد میتوکندری شده و با پروتئین هایی مانند A β -binding alcohol dehydrogenase و Cyclophilin D برهم کنش کند. این برهم کنش موجب اختلال در زنجیره انتقال الکترون، کاهش فعالیت کمپلکس های تنفسی و افزایش نشت الکترون می شود که در نهایت تولید گونه های فعال اکسیژن را افزایش می دهد. از سوی دیگر، Tau هیپرفسفریله با اختلال در انتقال آکسونی میتوکندری ها، توزیع مناسب این اندامک ها را در طول آکسون و دندریت ها مختل کرده و دسترسی سیناپس ها به انرژی را کاهش می دهد (۴۰). اختلال عملکرد میتوکندری پیامدهای گسترده ای برای نورون ها به همراه دارد. کاهش تولید ATP موجب اختلال در عملکرد پمپ های یونی وابسته به انرژی، کاهش انتقال سیناپسی و ناتوانی نورون در حفظ هموستاز سلولی می شود. هم زمان، افزایش تولید ROS و آسیب به DNA میتوکندریایی، عملکرد زنجیره انتقال الکترون را بیش از پیش مختل کرده و یک چرخه معیوب ایجاد می کند که در آن آسیب میتوکندری موجب افزایش استرس اکسیداتیو شده و استرس اکسیداتیو نیز آسیب بیشتری به میتوکندری وارد می کند. علاوه بر این، افزایش نفوذپذیری غشای داخلی میتوکندری و باز شدن Mitochondrial Permeability Transition Pore منجر به آزاد شدن سیتوکروم C و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز می شود که در نهایت مرگ نورون ها را به دنبال دارد (۴۱، ۴۲). یکی دیگر از ویژگی های مهم آلزایمر، اختلال در پویایی میتوکندری است. در شرایط طبیعی، میتوکندری ها به طور مداوم تحت فرآیندهای همجوشی و شکافت قرار دارند که برای حفظ عملکرد آن ها ضروری است. در آلزایمر، افزایش فعالیت پروتئین های دخیل در شکافت مانند Drp^۱ و کاهش فعالیت پروتئین های همجوشی نظیر Mfn^۱، Mfn^۲ و OPA^۱ موجب قطعه قطعه شدن میتوکندری ها و کاهش کارایی آن ها می شود. علاوه بر این، نقص در فرآیند میتوفاژی باعث تجمع میتوکندری های آسیب دیده در نورون ها شده و آسیب سلولی را تشدید می کند (۴۳).

مطالعات متعدد نشان داده اند که اختلال عملکرد میتوکندری ارتباط نزدیکی با کاهش عملکرد شناختی، پیشرفت تخریب نورونی و شدت بیماری آلزایمر دارد. از آنجا که این اختلال با فرآیندهایی مانند تجمع آمیلوئید β ، هیپرفسفریلاسیون Tau، التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو در ارتباط متقابل قرار دارد، حفظ عملکرد میتوکندری، بهبود متابولیسم انرژی و تقویت کیفیت کنترل میتوکندری، از مهم ترین اهداف توسعه درمان های ضد آلزایمر محسوب می شوند.

۱،۱،۵. اختلال عملکرد سیناپسی

اختلال عملکرد سیناپسی یکی از نخستین و مهم ترین تغییرات عملکردی در بیماری آلزایمر است و ارتباط مستقیمی با بروز اختلالات شناختی و کاهش حافظه دارد. برخلاف تصور گذشته که مرگ نورونی را عامل اصلی کاهش عملکرد مغز می دانست، مطالعات جدید نشان داده اند که کاهش عملکرد سیناپس ها و از دست رفتن ارتباطات بین نورون ها، پیش از مرگ سلولی رخ می دهد و همبستگی بیشتری با شدت زوال شناختی بیماران دارد. از آنجا که انتقال اطلاعات در سیستم عصبی مرکزی از طریق سیناپس ها انجام می شود، هرگونه اختلال در ساختار یا عملکرد این اتصالات می تواند یادگیری، حافظه و سایر عملکردهای شناختی را تحت تأثیر قرار دهد (۴۴).

در شرایط طبیعی، انتقال پیام عصبی به آزادسازی ناقل های عصبی، فعال شدن گیرنده های پس سیناپسی و تغییرات وابسته به انعطاف پذیری سیناپسی وابسته است. یکی از مهم ترین این فرآیندها، تقویت درازمدت سیناپسی است که نقش اساسی در تثبیت حافظه و یادگیری دارد. در بیماری آلزایمر، الیگومرهای محلول آمیلوئید β با اتصال به گیرنده های NMDA و AMPA، ورود کلسیم به نورون را مختل کرده و تعادل انتقال تحریکی را بر هم می زنند. این تغییرات موجب کاهش LTP و تقویت فرآیند تضعیف درازمدت سیناپسی شده و در نتیجه کارایی ارتباطات سیناپسی کاهش می یابد (۴۵). پروتئین Tau غیرطبیعی نیز از طریق اختلال در انتقال آکسونی و کاهش انتقال میتوکندری و وزیکول های سیناپسی به انتهای آکسون، عملکرد سیناپس ها را مختل می کند. علاوه بر این، التهاب عصبی و افزایش گونه های فعال اکسیژن موجب آسیب به پروتئین های پیش سیناپسی و پس سیناپسی، کاهش تراکم خارهای دندریتی و تخریب تدریجی شبکه های عصبی می شوند. کاهش بیان پروتئین های مانند Synaptophysin، PSD-۹۵ و SNAP-۲۵ که برای حفظ عملکرد طبیعی سیناپس ضروری هستند، از دیگر تغییرات مشاهده شده در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است (۴۶).

اختلال عملکرد سیناپسی همچنین با کاهش فعالیت سیستم کولینرژیک همراه است. نورون های کولینرژیک ناحیه قاعده مغز که نقش مهمی در فرآیندهای یادگیری و حافظه دارند، در طول پیشرفت بیماری به تدریج از بین می روند. کاهش آزادسازی استیل کولین و کاهش فعالیت آنزیم کولین استیل ترانسفراز موجب تضعیف انتقال پیام های عصبی و تشدید اختلالات شناختی می شود (۴۷). این تغییرات مبنای استفاده از مهارکننده های استیل کولین استراز به عنوان یکی از درمان های علامتی آلزایمر است، هرچند این داروها تنها بهبود موقتی در علائم ایجاد می کنند و قادر به جلوگیری از پیشرفت بیماری نیستند. مطالعات تصویربرداری و آسیب شناسی نشان داده اند که کاهش تراکم سیناپسی، بیش از تعداد پلاک های آمیلوئیدی یا کلافه های نوروفیبریلاری، با شدت اختلالات شناختی بیماران ارتباط دارد. این یافته ها نشان می دهد که حفظ عملکرد سیناپس ها یکی از عوامل تعیین کننده در حفظ عملکرد مغز است و تخریب تدریجی این اتصالات، مهم ترین علت بروز علائم بالینی بیماری محسوب می شود (۴۸).

با توجه به نقش محوری سیناپس ها در عملکرد شناختی و ارتباط مستقیم اختلال عملکرد آن ها با پیشرفت بیماری، حفظ ساختار و عملکرد سیناپسی، تقویت انعطاف پذیری سیناپسی و جلوگیری از کاهش ارتباطات نورونی، از مهم ترین اهداف توسعه درمان های ضد آلزایمر به شمار می روند.

۲. چالش های درمان بیماری آلزایمر

۲.۱. سد خونی-مغزی

سد خونی-مغزی یکی از مهم ترین موانع فیزیولوژیک در درمان بیماری های سیستم عصبی مرکزی، از جمله آلزایمر، محسوب می شود. این سد که از سلول های اندوتلیال مویرگ های مغزی، غشای پایه، پری سیت ها و زوائد پایانه ای آستروسیت ها تشکیل شده است، با ایجاد اتصالات محکم میان سلول های اندوتلیال، عبور بسیاری از مولکول ها را از جریان خون به بافت مغز محدود می کند. وظیفه اصلی BBB حفظ هموستاز محیط عصبی، تأمین مواد مغذی مورد نیاز نورون ها و جلوگیری از ورود عوامل بیماری زا، سموم و ترکیبات بالقوه آسیب رسان به مغز است (۴۹).

عبور مولکول‌ها از BBB به ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی آن‌ها، از جمله اندازه مولکولی، میزان چربی‌دوستی، بار الکتریکی و توانایی استفاده از ناقل‌های اختصاصی وابسته است. تنها مولکول‌های کوچک، نسبتاً لیپوفیل و بدون بار می‌توانند به‌صورت انتشار غیرفعال از این سد عبور کنند، در حالی که انتقال بسیاری از مواد ضروری مانند گلوکز، اسیدهای آمینه و برخی پپتیدها از طریق ناقل‌های اختصاصی یا فرآیندهای انتقال وابسته به گیرنده انجام می‌شود. علاوه بر این، وجود پروتئین‌های انتقال‌دهنده خروجی مانند P-gp^۴، BCRP^۵ و اعضای خانواده MRPs^۶ موجب بازگرداندن بسیاری از ترکیبات دارویی به جریان خون شده و از تجمع آن‌ها در بافت مغز جلوگیری می‌کند (۵۰).

در بیماری آلزایمر، اگرچه ساختار سد خونی-مغزی در بسیاری از بیماران دچار تغییرات عملکردی می‌شود، اما این تغییرات به معنای افزایش مؤثر نفوذپذیری داروها نیست. برعکس، اختلال در عملکرد انتقال‌دهنده‌ها، کاهش پاکسازی آمیلوئید^۷، تغییر در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و افزایش التهاب عروقی، انتقال مؤثر عوامل درمانی را با دشواری بیشتری مواجه می‌کند. برآوردها نشان می‌دهد که بیش از ۹۸ درصد مولکول‌های کوچک و تقریباً تمامی داروهای زیستی شامل پروتئین‌ها، آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک، توانایی عبور مؤثر از سد خونی-مغزی را ندارند. در نتیجه، حتی داروهایی که در شرایط آزمایشگاهی اثرات مطلوبی نشان می‌دهند، در بسیاری از موارد قادر به رسیدن به غلظت درمانی مناسب در مغز نیستند (۵۱). یکی دیگر از چالش‌های مهم، ناهمگونی تغییرات سد خونی-مغزی در مراحل مختلف بیماری است. در برخی بیماران، اختلال عملکرد سد خونی-مغزی در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد، در حالی که در برخی دیگر، این تغییرات در مراحل پیشرفته مشاهده می‌شود. این تفاوت‌ها می‌تواند بر پاسخ بیماران به درمان تأثیر بگذارد و طراحی راهبردهای درمانی را پیچیده‌تر کند. علاوه بر این، افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی در برخی نواحی مغز ممکن است ورود سلول‌های التهابی محیطی را تسهیل کرده و به تشدید التهاب عصبی و پیشرفت بیماری منجر شود (۵۲).

بنابراین، سد خونی-مغزی نه تنها یک سد محافظ فیزیولوژیک، بلکه یکی از مهم‌ترین عوامل محدودکننده انتقال مؤثر دارو به مغز محسوب می‌شود. به همین دلیل، غلبه بر محدودیت‌های ناشی از سد خونی-مغزی یکی از اساسی‌ترین اهداف در توسعه درمان‌های نوین برای بیماری آلزایمر به شمار می‌رود.

۲.۲. سمیت داروها

یکی از چالش‌های مهم در درمان بیماری آلزایمر، بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف طولانی‌مدت داروها است. داروهای مورد استفاده در درمان آلزایمر عمدتاً با هدف کنترل علائم شناختی یا کاهش سرعت پیشرفت بیماری تجویز می‌شوند، اما به دلیل توزیع غیراختصاصی در بدن، علاوه بر بافت هدف، بر سایر اندام‌ها نیز اثر گذاشته و می‌توانند موجب بروز عوارض ناخواسته شوند. از آنجا که بیماران مبتلا به آلزایمر اغلب سالمندان هستند و هم‌زمان از چندین دارو برای درمان بیماری‌های زمینه‌ای استفاده می‌کنند، احتمال تداخلات دارویی و افزایش سمیت نیز بیشتر است (۵۳).

^۴ P-glycoprotein

^۵ Breast Cancer Resistance Protein

^۶ Multidrug Resistance-associated Proteins

مهارکننده های استیل کولین استراز مانند دونپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین از رایج ترین داروهای مورد استفاده در آلزایمر هستند. این داروها با افزایش غلظت استیل کولین در فضای سیناپسی، عملکرد شناختی را تا حدودی بهبود می بخشد، اما افزایش فعالیت کولینرژیک در سایر بافت های بدن می تواند موجب تهوع، استفراغ، اسهال، کاهش اشتها، برادی کاردی و اختلالات خواب شود. همچنین ممانتین، به عنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA، اگرچه نسبت به داروهای کولینرژیک عوارض کمتری دارد، اما در برخی بیماران با سرگیجه، سردرد، گیجی و اختلال تعادل همراه است (۴، ۵).

در سال های اخیر، آنتی بادی های مونوکلونال ضد آمیلوئید نیز وارد عرصه درمان آلزایمر شده اند. اگرچه این داروها توانایی کاهش رسوبات آمیلوئیدی را نشان داده اند، اما استفاده از آنها با عوارضی مانند ناهنجاری های تصویربرداری مرتبط با آمیلوئید ARIA^۷، شامل ادم مغزی و خونریزی های میکروسکوپی، همراه بوده است. بروز این عوارض، نیاز به پایش مداوم بیماران و انتخاب دقیق افراد واجد شرایط برای درمان را ضروری می سازد (۵۴).

در مجموع، سمیت سیستمیک، عوارض وابسته به دوز، نیاز به مصرف طولانی مدت و احتمال تداخلات دارویی، از مهم ترین محدودیت های درمان های دارویی فعلی محسوب می شوند. از این رو، کاهش عوارض جانبی و افزایش اختصاصیت درمان، یکی از اهداف اصلی توسعه درمان های ضد آلزایمر به شمار می رود.

۲/۳. تخریب سریع دارو

یکی دیگر از موانع مهم در درمان بیماری آلزایمر، ناپایداری بسیاری از عوامل درمانی در گردش خون است. بسیاری از ترکیبات دارویی، به ویژه پپتیدها، پروتئین ها، آنتی بادی ها و اسیدهای نوکلئیک، پیش از رسیدن به بافت مغز در معرض تخریب آنزیمی، متابولیسم کبدی یا حذف توسط سیستم رتیگولوآندوتلیال قرار می گیرند. این فرآیندها موجب کاهش غلظت مؤثر دارو در محل هدف شده و اثربخشی درمان را محدود می کنند (۱۲). علاوه بر تخریب آنزیمی، بسیاری از داروها دارای نیمه عمر کوتاه هستند و برای حفظ غلظت درمانی مناسب، نیاز به تجویز مکرر دارند. این موضوع نه تنها احتمال بروز عوارض جانبی را افزایش می دهد، بلکه پایبندی بیماران به درمان را نیز کاهش می دهد. از سوی دیگر، ناپایداری برخی مولکول های زیستی در شرایط فیزیولوژیک، توسعه بسیاری از درمان های نوین را با چالش مواجه کرده است (۵۵).

در نتیجه، افزایش پایداری دارو در گردش خون، محافظت از ترکیبات حساس در برابر تخریب و افزایش مدت حضور آنها در بدن، از مهم ترین اهداف توسعه درمان های ضد آلزایمر محسوب می شوند.

۲/۴. فراهمی زیستی پایین

فراهمی زیستی پایین یکی از عوامل مهم محدودکننده اثربخشی درمان های دارویی در بیماری آلزایمر است. بسیاری از داروهای ضد آلزایمر پس از تجویز خوراکی یا تزریقی، تنها بخش اندکی از دوز مصرفی را به صورت فعال به گردش خون و در نهایت به بافت مغز می رسانند. عواملی مانند حلالیت پایین، جذب ناکافی از دستگاه گوارش، متابولیسم عبور اول کبدی، اتصال به پروتئین های پلاسما و حذف سریع از بدن، همگی در کاهش فراهمی زیستی دارو نقش دارند (۵۶).

^۷ Amyloid-Related Imaging Abnormalities

کاهش فراهمی زیستی موجب می شود برای دستیابی به غلظت درمانی مطلوب، از دوزهای بالاتر دارو استفاده شود. این مسئله احتمال بروز عوارض جانبی را افزایش داده و در برخی موارد امکان استفاده طولانی مدت از دارو را محدود می کند. علاوه بر این، بسیاری از داروهای زیستی مانند آنتی بادی ها، RNAها و پپتیدها به دلیل ویژگی های ساختاری خود، فراهمی زیستی بسیار پایینی دارند و انتقال مؤثر آن ها به مغز با دشواری همراه است (۵۷).

بنابراین، افزایش فراهمی زیستی و بهبود فارماکوکینتیک داروها، یکی از مهم ترین اهداف در توسعه راهبردهای درمانی جدید برای بیماری آلزایمر محسوب می شود.

۲/۵. هدفمند نبودن درمان

بیشتر درمان های موجود برای بیماری آلزایمر بر پایه تجویز سیستمیک داروها استوار هستند. در این روش، دارو پس از ورود به جریان خون در سراسر بدن توزیع شده و تنها بخش محدودی از آن به ناحیه مورد نظر در مغز می رسد. این توزیع غیراختصاصی نه تنها غلظت درمانی دارو را در بافت هدف کاهش می دهد، بلکه احتمال بروز عوارض جانبی در سایر اندام ها را نیز افزایش می دهد (۵۵).

علاوه بر این، آلزایمر یک بیماری چندعاملی است که مسیرهای متعددی از جمله تجمع آمیلوئید β ، هیپرفسفریلاسیون Tau، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش عملکرد سیناپسی در پیشرفت آن نقش دارند. بسیاری از درمان های موجود تنها یکی از این مسیرها را هدف قرار می دهند و در نتیجه، تأثیر محدودی بر روند کلی بیماری دارند. از سوی دیگر، تفاوت های فردی در مراحل بیماری، عوامل ژنتیکی و وضعیت بالینی بیماران نیز می تواند پاسخ به درمان را تحت تأثیر قرار دهد.

بنابراین، توسعه راهکارهایی که بتوانند دارو را به طور اختصاصی به بافت مغز یا حتی به نوع خاصی از سلول های عصبی منتقل کرده و به طور همزمان چندین مسیر آسیب شناختی را تحت تأثیر قرار دهند، یکی از مهم ترین اهداف درمانی در بیماری آلزایمر محسوب می شود.

۳. نانوپلتفرم ها در درمان بیماری آلزایمر

با وجود پیشرفت های چشمگیر در شناخت پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر، درمان مؤثر این بیماری همچنان یکی از بزرگ ترین چالش های پزشکی محسوب می شود. همان طور که در بخش قبل بیان شد، وجود سد خونی-مغزی، فراهمی زیستی پایین بسیاری از داروها، تخریب سریع ترکیبات درمانی، توزیع غیراختصاصی داروها و بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف طولانی مدت، موجب شده است که بسیاری از عوامل درمانی، علی رغم نتایج امیدوارکننده در مطالعات آزمایشگاهی، در کارآزمایی های بالینی موفقیت محدودی داشته باشند. از این رو، توسعه سامانه هایی که بتوانند این محدودیت ها را برطرف کنند، به یکی از مهم ترین محورهای پژوهش در درمان بیماری های نورودژنراتیو، به ویژه آلزایمر، تبدیل شده است.

در سال های اخیر، پیشرفت های حاصل شده در حوزه نانو فناوری، افق های جدیدی را برای درمان بیماری های سیستم عصبی مرکزی گشوده است. نانوپلتفرم ها به سامانه هایی اطلاق می شوند که حداقل یکی از اجزای آن ها در مقیاس نانومتر، معمولاً بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر، طراحی شده باشد و بتواند مولکول های درمانی، عوامل تصویربرداری یا ترکیبی از هر دو را به صورت

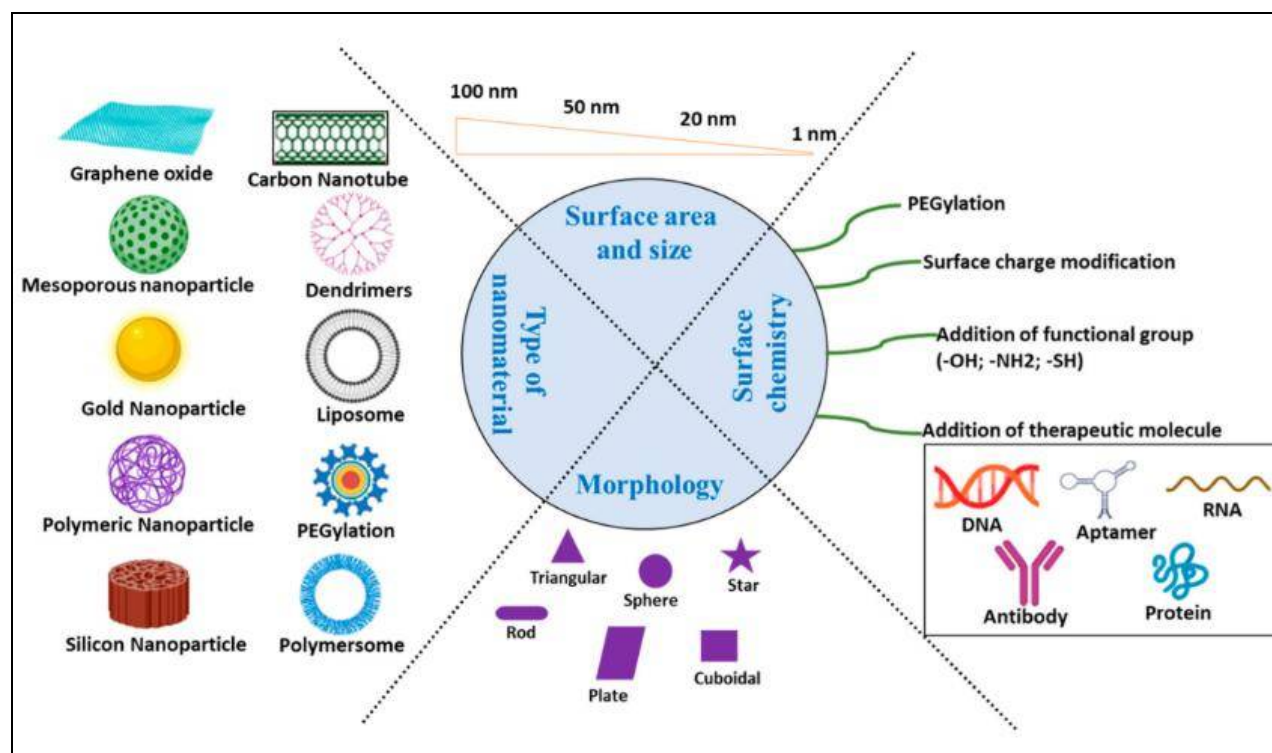
کنترل شده به بافت هدف منتقل کند. کوچک بودن ابعاد، نسبت بالای سطح به حجم، قابلیت اصلاح سطحی و امکان بارگذاری طیف وسیعی از ترکیبات درمانی، موجب شده است که این سامانه‌ها نسبت به روش‌های متداول دارورسانی، عملکرد مطلوب‌تری در انتقال عوامل درمانی به مغز از خود نشان دهند (۵۸).

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های نانوپلتفرم‌ها، افزایش کارایی دارورسانی به سیستم عصبی مرکزی است. بسیاری از نانوحامل‌ها با استفاده از مکانیسم‌هایی مانند Transcytosis وابسته به گیرنده، Transcytosis وابسته به جذب یا اصلاح سطح با لیگاندهای اختصاصی، می‌توانند احتمال عبور از سد خونی-مغزی را افزایش دهند. علاوه بر این، کپسوله کردن دارو در ساختار نانوذرات، از تخریب زودهنگام آن در گردش خون جلوگیری کرده، نیمه‌عمر دارو را افزایش می‌دهد و امکان آزادسازی کنترل‌شده در محل هدف را فراهم می‌سازد. در نتیجه، می‌توان با دوزهای پایین‌تر، غلظت درمانی مناسب‌تری در بافت مغز ایجاد کرد و هم‌زمان احتمال بروز عوارض جانبی سیستمیک را کاهش داد (۵۹).

ویژگی مهم دیگر نانوپلتفرم‌ها، انعطاف‌پذیری بالای آن‌ها در طراحی است. بسته به نوع ماده سازنده، این سامانه‌ها می‌توانند برای انتقال داروهای کوچک، پروتئین‌ها، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک، عوامل آنتی‌اکسیدانی و حتی ترکیبات تصویربرداری مورد استفاده قرار گیرند. همچنین اصلاح سطح نانوذرات با لیگاندهایی مانند پپتیدها، آنتی‌بادی‌ها، آپتامرها یا مولکول‌های هدفمندکننده، امکان شناسایی اختصاصی گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌های اندوتلیال سد خونی-مغزی یا نورون‌ها را فراهم کرده و انتقال انتخابی عوامل درمانی به نواحی آسیب‌دیده مغز را تسهیل می‌کند (۶۰).

علاوه بر نقش دارورسانی، بسیاری از نانوپلتفرم‌های جدید دارای عملکردهای درمانی ذاتی نیز هستند. برای مثال، برخی نانومواد قادرند گونه‌های فعال اکسیژن را حذف کرده، التهاب عصبی را کاهش دهند، از تجمع آمیلوئید β جلوگیری کنند یا از نورون‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت نمایند. از سوی دیگر، قابلیت هم‌زمان حمل دارو و عامل تصویربرداری، توسعه سامانه‌های ترانوستیک را امکان‌پذیر ساخته است؛ سامانه‌هایی که می‌توانند به‌طور هم‌زمان در تشخیص، پایش و درمان بیماری نقش داشته باشند. این ویژگی‌ها موجب شده‌اند که نانوپلتفرم‌ها به یکی از امیدبخش‌ترین راهکارها برای توسعه درمان‌های نسل جدید آلزایمر تبدیل شوند (۶۱، ۶۲).

با وجود این مزایا، هر گروه از نانوپلتفرم‌ها دارای ویژگی‌های ساختاری، مزایا و محدودیت‌های خاص خود هستند و عملکرد آن‌ها به عواملی مانند جنس نانوذره، اندازه، بار سطحی، زیست‌سازگاری، ظرفیت بارگذاری دارو و نوع اصلاح سطحی بستگی دارد. از این‌رو، شناخت ویژگی‌های هر دسته از نانوپلتفرم‌ها برای انتخاب مناسب‌ترین سامانه دارورسانی در درمان آلزایمر ضروری است. در ادامه این فصل، مهم‌ترین نانوپلتفرم‌های مورد استفاده در درمان بیماری آلزایمر شامل نانوذرات فلزی، نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی و نانومواد کربنی از نظر ویژگی‌های ساختاری، کاربردهای درمانی و شواهد حاصل از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی مورد بررسی قرار خواهند گرفت.



شکل ۱: نمایی کلی از نانوذرات مورد استفاده به عنوان حامل های دارورسانی در مدیریت و درمان بیماری آلزایمر (۴۲)

۳.۱. نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی یکی از نخستین و پرمطالعه ترین گروه های نانومواد مورد استفاده در پزشکی و نانودارورسانی هستند. این نانوذرات معمولاً از فلزات خالص یا اکسیدهای فلزی با ابعادی در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر ساخته می شوند و به دلیل ویژگی های فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد خود، در تشخیص و درمان بسیاری از بیماری ها، از جمله بیماری های نورودژنراتیو، مورد توجه قرار گرفته اند (۶۳). در میان انواع مختلف نانوذرات فلزی، نانوذرات طلا و نانوذرات نقره بیشترین کاربرد را در مطالعات مرتبط با بیماری آلزایمر داشته اند. این نانوذرات علاوه بر نقش به عنوان حامل دارو، در برخی موارد دارای فعالیت زیستی ذاتی بوده و می توانند بر مسیرهای مولکولی دخیل در بیماری نیز اثر بگذارند (۴۲).

یکی از مهم ترین مزایای نانوذرات فلزی، قابلیت بالای اصلاح سطحی است. اتصال لیگاندهایی مانند Transferrin، Lactoferrin، ApoE peptide یا آنتی بادی های اختصاصی به سطح این نانوذرات، می تواند انتقال آن ها از سد خونی-مغزی را از طریق انتقال وابسته به گیرنده افزایش دهد. همچنین، این نانوذرات قادرند داروهای کوچک، پپتیدها، RNA، پروتئین ها و حتی ترکیبات تصویربرداری را به طور همزمان حمل کنند. این ویژگی موجب شده است که نانوذرات فلزی به یکی از امیدوارکننده ترین سامانه های دارورسانی در درمان بیماری آلزایمر تبدیل شوند (۴۲).

۳/۱/۱. نانوذرات طلا

نانوذرات طلا به دلیل زیست سازگاری بالا، سمیت نسبتاً کم، پایداری شیمیایی مناسب و قابلیت اصلاح آسان سطح، از پرکاربردترین نانوحامل‌ها در درمان بیماری‌های عصبی محسوب می‌شوند. سطح این نانوذرات را می‌توان با انواع لیگاندها، پپتیدها، آنتی‌بادی‌ها، پلیمرها یا مولکول‌های هدفمندکننده اصلاح کرد تا انتقال اختصاصی آن‌ها به مغز یا سلول‌های عصبی افزایش یابد. علاوه بر این، ویژگی‌های نوری و پلاسمونیک نانوذرات طلا، امکان استفاده هم‌زمان از آن‌ها در تصویربرداری، تشخیص و درمان را فراهم کرده است؛ ویژگی‌ای که توسعه سامانه‌های ترانوستیک را تسهیل می‌کند (۴۲).

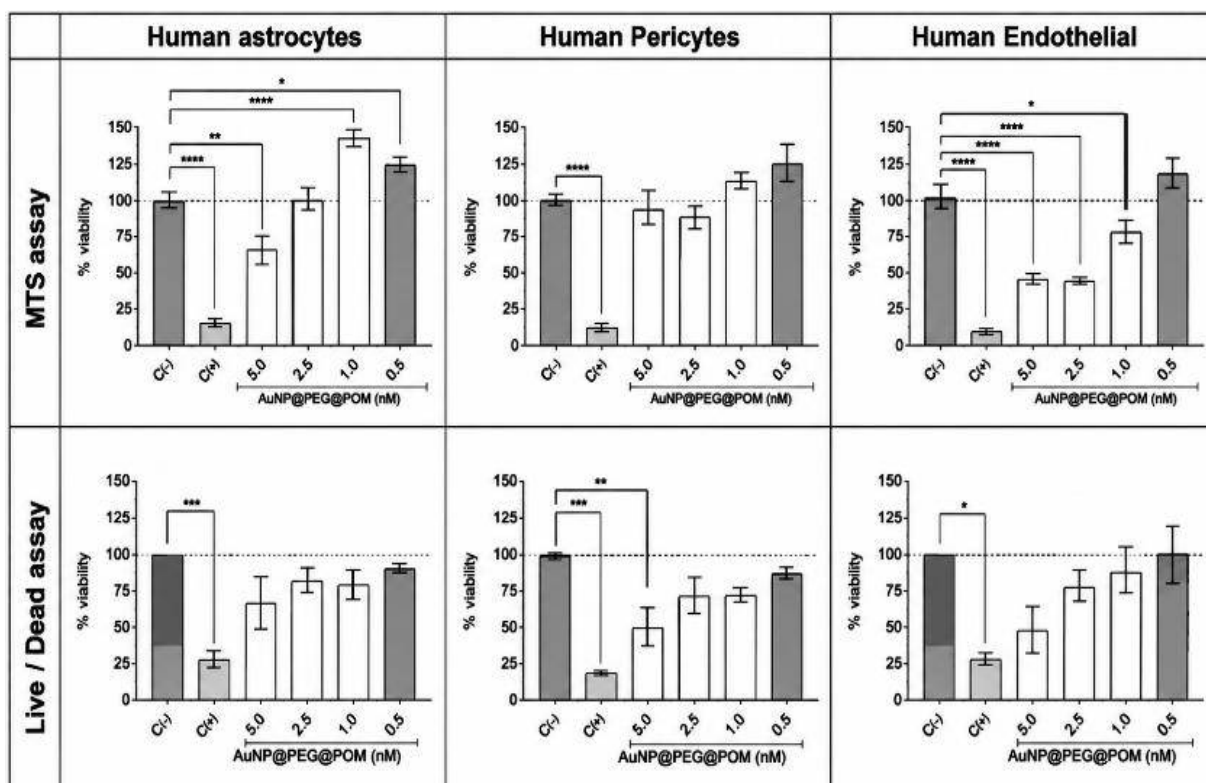
یکی از مطالعات شاخص در زمینه استفاده درمانی از نانوذرات طلا، توسط Gao و همکاران انجام شد و در سال ۲۰۲۰ منتشر گردید. در این مطالعه، پژوهشگران نانوذرات طلای بسیار کوچک (حدود ۳٫۳ نانومتر) را با دو ایزومر فضایی گلوکاتایون (D-Glutathione و L-Glutathione) اصلاح سطحی کردند و توانایی آن‌ها را در مهار تجمع آمیلوئید β و درمان آلزایمر بررسی نمودند. هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی تأثیر کیرالیت‌ه سطح نانوذره بر عبور از سد خونی-مغزی و اثربخشی درمانی بود. آزمایش‌های *in vitro* نشان داد که هر دو نوع نانوذره قادر به مهار فیبریل‌اسیون $A\beta^{42}$ هستند، اما نانوذرات پوشش داده‌شده با D-گلوکاتایون ($D^{3,3}$) میل اتصال بیشتری به پپتید آمیلوئید داشته و تشکیل فیبریل‌ها را مؤثرتر مهار می‌کنند. همچنین این نانوذرات سمیت سلولی ناشی از آمیلوئید β را به‌طور قابل توجهی کاهش دادند (۶۴).

در ادامه، کارایی این سامانه در مدل موشی آلزایمر بررسی شد. نتایج نشان داد که نانوذرات $D^{3,3}$ پس از تزریق وریدی توانستند از سد خونی-مغزی عبور کرده، در بافت مغز تجمع یابند و میزان رسوبات آمیلوئید را کاهش دهند. علاوه بر این، آزمون‌های رفتاری مانند Morris Water Maze نشان دادند که عملکرد حافظه و یادگیری در موش‌های دریافت‌کننده این نانوذرات به‌طور معنی‌داری بهبود یافته است، بدون آنکه شواهد قابل توجهی از سمیت سیستمیک مشاهده شود. این نتایج نشان می‌دهد که ویژگی‌های سطحی نانوذرات طلا می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در کارایی درمانی آن‌ها داشته باشد (۶۴).

یکی دیگر از مطالعات مهم در زمینه کاربرد نانوذرات طلا در آلزایمر توسط Anand و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد. در این پژوهش، نانوذرات طلا با اسیدآمینه گیاهی میموزین^۸ عامل‌دار شدند تا علاوه بر افزایش توانایی عبور از سد خونی-مغزی، مستقیماً با پپتید آمیلوئید β برهم‌کنش داشته باشند. هدف مطالعه بررسی اثر این سامانه بر تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی و محافظت از نورون‌ها در برابر سمیت ناشی از $A\beta$ بود. نتایج آزمون‌های Thioflavin T، میکروسکوپ الکترونی و فلورسانس نشان داد که این نانوذرات تشکیل فیبریل‌های $A\beta^{42}$ را به‌طور چشمگیری مهار می‌کنند. بررسی‌های مولکولی نشان داد که Mimo-AuNP ها با اتصال به ناحیه آب‌گریز پپتید $A\beta^{42}$ ، از تغییر ساختار آن به صفحات β جلوگیری کرده و پپتید را در حالت مونومری پایدار نگه می‌دارند. علاوه بر این، این نانوذرات توانستند بخشی از فیبریل‌های تشکیل‌شده را نیز تجزیه کنند. در مطالعات سلولی نیز، استفاده از Mimo-AuNP ها موجب افزایش بقای نورون‌ها، کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش فسفریلاسیون پروتئین Tau شد. این یافته‌ها نشان داد که نانوذرات طلا تنها بر مسیر آمیلوئید اثر نمی‌گذارند، بلکه می‌توانند به‌طور هم‌زمان چندین مسیر پاتولوژیک آلزایمر را تحت تأثیر قرار دهند (۶۵).

^۸ Mimosine

در مطالعه‌ای دیگر، پژوهشگران نانوذرات طلای پوشش داده شده با Polyoxometalates (POM-AuNPs) را سنتز کردند. هدف از طراحی این سامانه، تولید نانوذراتی بود که علاوه بر توانایی عبور از سد خونی-مغزی، قادر به مهار تجمع پپتید آمیلوئید β نیز باشند. در ابتدا، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات با استفاده از روش‌هایی نظیر میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، پراکندگی دینامیکی نور (DLS)، طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی (UV-Vis) و اندازه‌گیری پتانسیل زتا مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این بررسی‌ها نشان داد که نانوذرات سنتز شده از اندازه یکنواخت، پایداری مناسب و بار سطحی مطلوب برخوردار هستند. در ادامه، توانایی این نانوذرات در مهار تجمع $A\beta_{42}$ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمون Thioflavin-T به همراه تصاویر حاصل از TEM نشان داد که حضور POM-AuNP ها به‌طور معنی‌داری از تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی جلوگیری کرده و موجب کاهش اندازه تجمعات آمیلوئیدی می‌شود. به‌منظور ارزیابی توانایی عبور از سد خونی-مغزی، از یک مدل BBB-on-a-chip استفاده شد. نتایج نشان داد که POM-AuNP ها بدون ایجاد آسیب قابل توجه به سلول‌های اندوتلیال، قادر به عبور از این سد بوده و در بخش مغزی مدل تجمع می‌یابند. در نهایت، ارزیابی سمیت سلولی نشان داد که این نانوذرات در غلظت‌های درمانی، اثر سمی قابل توجهی بر سلول‌های مورد بررسی ندارند. این یافته‌ها بیانگر زیست‌سازگاری مناسب POM-AuNP ها و ظرفیت بالای آن‌ها به‌عنوان یک نانوپلتفرم امیدبخش برای انتقال به مغز و مهار پاتولوژی آمیلوئید در بیماری آلزایمر است (شکل ۲) (۶۶).



شکل ۲: ارزیابی سمیت سلولی^۹ نانوذرات AuNPs@POM@PEG با استفاده از آزمون MTS و رنگ آمیزی سلول‌های زنده/مرده (Live/Dead) در آستروسیت‌های انسانی، پری‌سیت‌های انسانی و سلول‌های اندوتلیال انسانی

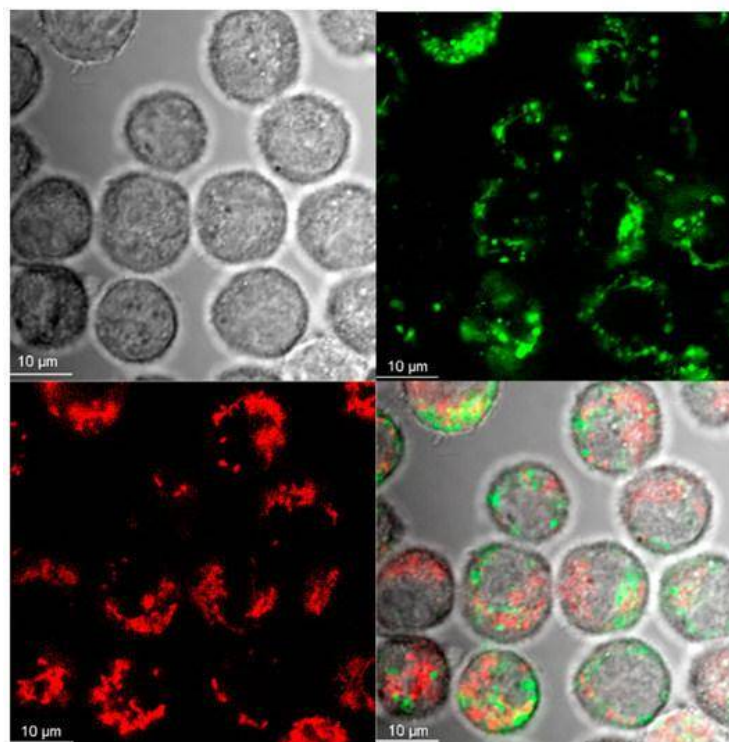
^۹ Cytotoxicity

۳/۱/۲. نانوذرات نقره

در مقابل، نانوذرات نقره بیشتر به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد میکروبی شناخته می شوند. برخی مطالعات نشان داده اند که AgNP ها می توانند با کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن و تعدیل پاسخ های التهابی، از آسیب نورونی جلوگیری کنند. با این حال، کاربرد درمانی آن ها با چالش هایی نظیر سمیت وابسته به دوز، آزاد شدن یون های نقره و احتمال تجمع در بافت های مختلف همراه است؛ بنابراین ارزیابی دقیق زیست سازگاری و ایمنی این نانوذرات، پیش از ورود به مطالعات بالینی، ضروری است (۶۷).

نانوذرات نقره به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد میکروبی، یکی از نانومواد مورد توجه در درمان بیماری های نورودژنراتیو هستند. این نانوذرات دارای نسبت سطح به حجم بالا بوده و امکان اصلاح سطحی آن ها با پلیمرها، پپتیدها و لیگاند های هدفمند کننده وجود دارد. مطالعات اخیر نشان داده اند که نانوذرات نقره می توانند از طریق کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن، تعدیل پاسخ های التهابی و کاهش آسیب اکسیداتیو، از نورون ها در برابر آسیب های ناشی از بیماری آلزایمر محافظت کنند. با این حال، استفاده درمانی از این نانوذرات همچنان با نگرانی هایی درباره سمیت وابسته به دوز، آزاد سازی یون های نقره و احتمال تجمع در بافت های مختلف بدن همراه است. به همین دلیل، توسعه فرمولاسیون های زیست سازگار و تعیین دوز ایمن، از مهم ترین محورهای پژوهشی در این حوزه محسوب می شود (۶۸).

یکی از مطالعات در زمینه کاربرد نانوذرات نقره در بیماری آلزایمر توسط Penders و همکاران انجام شد و در سال ۲۰۲۰ منتشر گردید. هدف این پژوهش، بررسی تأثیر نانوذرات نقره بر عملکرد سلول های میکروگلیا و توانایی آن ها در برداشت و پاکسازی پپتید آمیلوئید β بود. از آنجا که میکروگلیا نقش اساسی در حذف رسوبات آمیلوئیدی و حفظ هموستاز سیستم عصبی مرکزی دارد، هر عاملی که عملکرد این سلول ها را تغییر دهد، می تواند در روند پیشرفت یا کنترل بیماری آلزایمر مؤثر باشد. در این مطالعه، از سلول های BV-۲ microglia به عنوان مدل *in vitro* استفاده شد و پس از تیمار سلول ها با نانوذرات نقره، میزان بیان گیرنده های دخیل در برداشت آمیلوئید β شامل MSR^۱، CD^{۳۶}، RAGE و CD^{۳۳} مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین توانایی سلول های میکروگلیا در جذب پپتید آمیلوئید β و میزان بقای سلولی نیز بررسی شد. نتایج نشان داد که نانوذرات نقره به راحتی توسط سلول های میکروگلیا جذب می شوند و می توانند بیان برخی گیرنده های مسئول برداشت آمیلوئید β را تغییر دهند. این تغییرات باعث کاهش توانایی میکروگلیا در فاگوسیتوز و پاکسازی آمیلوئید β شد. علاوه بر این، در غلظت های بالاتر، نانوذرات نقره موجب افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد طبیعی سلول های میکروگلیا شدند. پژوهشگران نتیجه گرفتند که ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات نقره، از جمله اندازه و پوشش سطحی، نقش تعیین کننده ای در اثرات زیستی آن ها دارد و طراحی مناسب این نانوذرات می تواند برای کاهش عوارض احتمالی ضروری باشد. اگرچه این مطالعه اثر درمانی مستقیمی برای نانوذرات نقره گزارش نکرد، اما نشان داد که نانوذرات نقره قادرند مسیرهای مرتبط با پاکسازی آمیلوئید β را تحت تأثیر قرار دهند. این یافته اهمیت بررسی دقیق زیست سازگاری و اصلاح سطحی نانوذرات نقره را پیش از استفاده درمانی در بیماری آلزایمر برجسته می کند (شکل ۳) (۶۹).



شکل ۳: هم مکانی پپتید آمیلوئید β (سبز) با لیزوزومها (قرمز) در سلولهای میکروگلیای BV-۲ کاهش هم مکانی در حضور نانوذرات نقره نشان دهنده اختلال در انتقال آمیلوئید β به لیزوزومها و کاهش ظرفیت فاگوسیتوز میکروگلیا است

با وجود مزایای فراوان، استفاده از نانوذرات فلزی همچنان با محدودیت هایی همراه است. اندازه، شکل، بار سطحی و نوع پوشش نانوذره می توانند بر توزیع زیستی، میزان عبور از سد خونی-مغزی و سمیت آن تأثیر بگذارند. علاوه بر این، تجمع طولانی مدت برخی نانوذرات فلزی در کبد، طحال یا حتی بافت مغز، نگرانی هایی درباره ایمنی بلندمدت آن ها ایجاد کرده است. از این رو، توسعه نانوذرات فلزی با زیست سازگاری بیشتر و قابلیت تجزیه یا دفع مناسب، یکی از محورهای اصلی تحقیقات اخیر محسوب می شود (۶۷).

۳/۲. نانوذرات پلیمری

۳/۲/۱. معرفی نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری یکی از پرکاربردترین سامانه های دارورسانی در نانوفناوری پزشکی محسوب می شوند و در سال های اخیر توجه گسترده ای را برای درمان بیماری های نورودژنراتیو، به ویژه بیماری آلزایمر، به خود جلب کرده اند. این نانوحامل ها از پلیمرهای طبیعی یا سنتزی زیست سازگار و زیست تخریب پذیر ساخته می شوند و می توانند طیف وسیعی از ترکیبات درمانی شامل داروهای کوچک، پپتیدها، پروتئین ها، RNA و ترکیبات آنتی اکسیدانی را درون خود کپسوله کرده و به صورت کنترل شده در بافت هدف آزاد کنند. مهم ترین مزیت این سامانه ها، محافظت از دارو در برابر تخریب آنزیمی، افزایش نیمه عمر، بهبود فراهمی زیستی و افزایش انتقال دارو به مغز از طریق عبور از سد خونی-مغزی است (۷۰).

از میان پلیمرهای مورد استفاده، $PLGA^{۱۰}$ ، $PEG^{۱۱}$ ، کیتوسان^{۱۲} و دندریمرها^{۱۳} بیشترین کاربرد را در مطالعات مرتبط با آلزایمر داشته‌اند. $PLGA$ به دلیل تأیید توسط سازمان غذا و داروی آمریکا، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب و قابلیت آزادسازی کنترل‌شده دارو، یکی از رایج‌ترین پلیمرها در طراحی نانوذرات است. در مقابل، کیتوسان به دلیل بار مثبت سطحی و خاصیت موکوپسبندگی، گزینه‌ای مناسب برای دارورسانی از راه بینی به مغز محسوب می‌شود. همچنین PEG با افزایش پایداری نانوذرات در گردش خون و کاهش برداشت آن‌ها توسط سیستم فاگوسیتی، زمان ماندگاری نانوذرات را افزایش می‌دهد. دندریمرها نیز به دلیل ساختار شاخه‌دار و تعداد زیاد گروه‌های عاملی، ظرفیت بالایی برای اتصال هم‌زمان چندین مولکول درمانی یا لیگاند هدفمند دارند (۷۱).

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های نانوذرات پلیمری، قابلیت اصلاح سطحی آن‌ها با لیگاندهایی مانند ترانسفرین، لاکتوفرین، پپتید $ApoE$ و پپتیدهای هدفمندکننده گیرنده $LAT^{۱۵}$ است. این اصلاحات موجب افزایش عبور نانوذرات از سد خونی-مغزی و تجمع اختصاصی آن‌ها در بافت مغز می‌شود. علاوه بر این، امکان کنترل اندازه، بار سطحی و سرعت آزادسازی دارو، نانوذرات پلیمری را به یکی از انعطاف‌پذیرترین سامانه‌های دارورسانی در درمان آلزایمر تبدیل کرده است (۷۰).

در یکی از مطالعات شاخص، Alonso و همکاران سامانه‌ای مبتنی بر نانوذرات $PLGA$ را برای انتقال مورین هیدرات^{۱۴} به مغز طراحی کردند. مورین یک فلاونوئید طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآمیلوئیدی است که پتانسیل بالایی برای درمان بیماری آلزایمر دارد، اما فراهمی زیستی پایین و ناتوانی در عبور از سد خونی-مغزی، کاربرد درمانی آن را محدود کرده است. به‌منظور غلبه بر این محدودیت، پژوهشگران سطح نانوذرات $PLGA$ را با دی‌پپتید فنیل‌آلانیل-فنیل‌آلانیل ($Phe-Phe$) عامل‌دار کردند تا از ناقل $LAT^{۱۵}$ موجود در سد خونی-مغزی برای انتقال هدفمند نانوذرات به مغز استفاده شود (شکل ۴).

^{۱۰} Poly(lactic-co-glycolic acid)

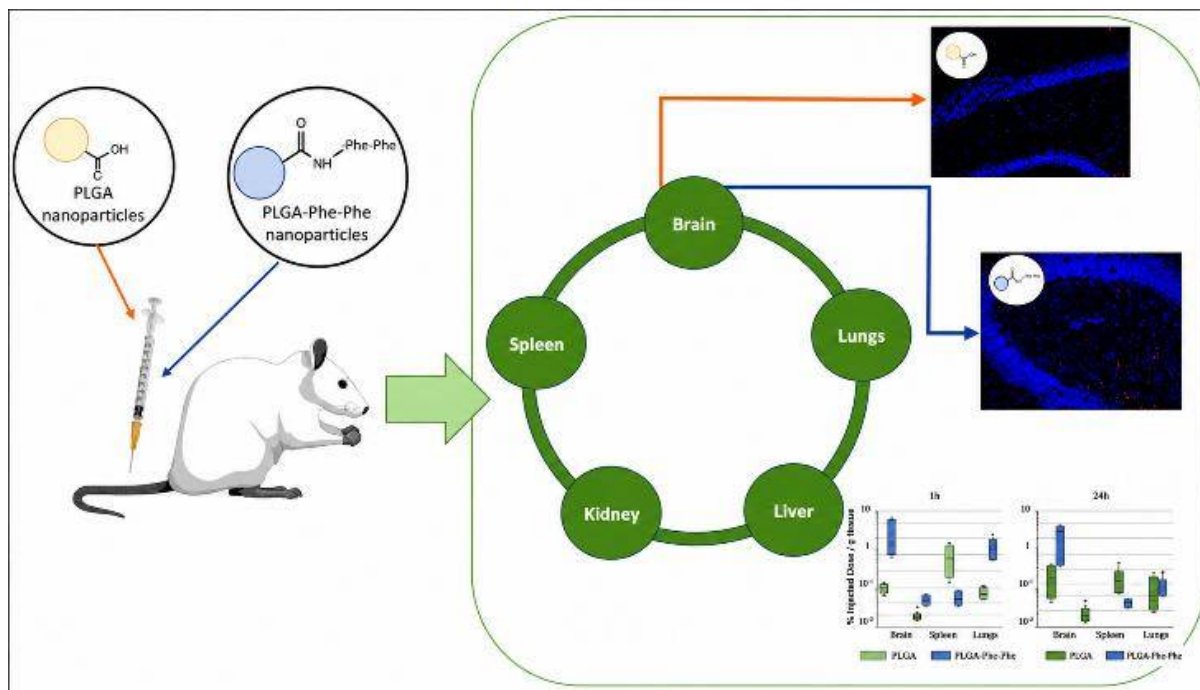
^{۱۱} Polyethylene glycol

^{۱۲} Chitosan

^{۱۳} Dendrimers

^{۱۴} Morin Hydrate; MH

^{۱۵} Large Amino Acid Transporter-۱

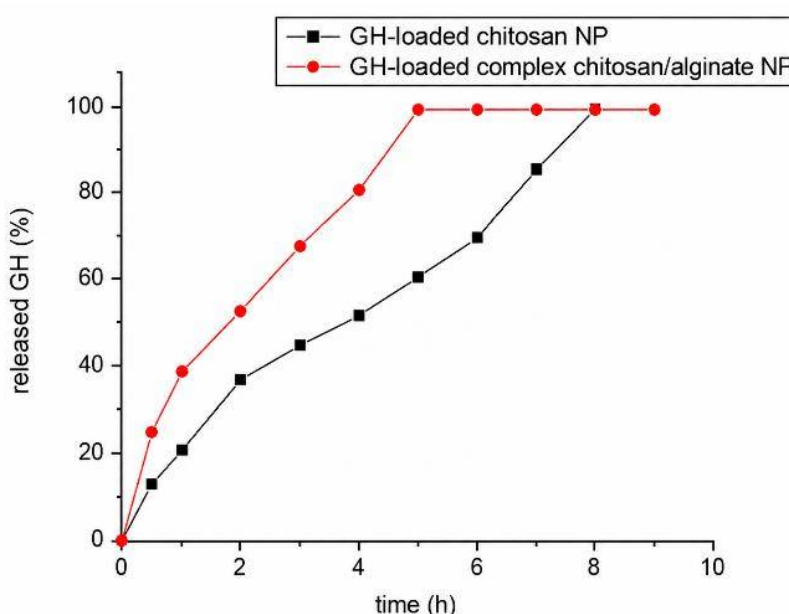


شکل ۴. شکل شماتیکی عامل دار کردن سطح نانوذرات PLGA با دی پپتید فنیل آلانین-فنیل آلانین (Phe-Phe) به منظور عبور از سد خونی مغزی با استفاده از ناقل ^{۱۶} LAT.

ابتدا نانوذرات عامل دار شده (NPphe-MH) و نانوذرات بدون عامل دار سازی (NP-MH) از نظر اندازه، مورفولوژی، بار سطحی و راندمان کپسوله سازی مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که هر دو فرمولاسیون دارای اندازه ای در محدوده نانومتری، توزیع یکنواخت و راندمان بالای بارگذاری مورین بودند و فرآیند عامل دار سازی با دی پپتید، تأثیر منفی بر ویژگی های فیزیکوشیمیایی نانوذرات نداشت. به منظور بررسی توانایی عبور از سد خونی-مغزی، پژوهشگران از نانوذرات حاوی رودامین B به عنوان ردیاب فلورسنت استفاده کرده و مطالعات توزیع زیستی را در موش های ویستار انجام دادند. نتایج نشان داد که نانوذرات عامل دار شده با دی پپتید فنیل آلانین پس از تزریق، قادر به عبور از سد خونی-مغزی بوده و حداقل تا دو ساعت در بافت مغز باقی می ماند. این یافته نشان می دهد که هدف گیری ناقل LAT^{۱۶} می تواند راهبرد مؤثری برای افزایش انتقال نانوذرات پلیمری به سیستم عصبی مرکزی باشد. در مقابل، نانوذرات فاقد عامل دار سازی عمدتاً در طحال تجمع یافتند، در حالی که عامل دار سازی باعث تغییر الگوی توزیع زیستی و افزایش تمایل نانوذرات به مغز، کبد و ریه شد. به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که عامل دار سازی نانوذرات PLGA با دی پپتید فنیل آلانین، بدون کاهش ظرفیت بارگذاری دارو، قابلیت انتقال نانوذرات به مغز را افزایش می دهد و می تواند راهبردی امیدبخش برای دارورسانی هدفمند ترکیبات نورومحافظ، از جمله مورین، در درمان بیماری آلزایمر باشد. با این حال، پژوهشگران تأکید کردند که برای ارزیابی اثربخشی درمانی این سامانه، انجام مطالعات بیشتر در مدل های حیوانی آلزایمر و کارآزمایی های پیش بالینی ضروری است (۷۲).

^{۱۶} Large Amino Acid Transporter-۱

در مطالعه‌ای که توسط Georgieva و همکاران در سال ۲۰۲۳ منتشر شد، پژوهشگران نانوذرات مبتنی بر کیتوسان را به‌عنوان سامانه‌ای برای انتقال گالانتامین هیدروبروماید^{۱۷} از مسیر بینی به مغز طراحی کردند. گالانتامین یکی از داروهای تأییدشده برای درمان علامتی بیماری آلزایمر است، اما مصرف خوراکی آن با عوارضی نظیر تهوع، استفراغ و اختلالات گوارشی همراه بوده و همچنین عبور محدودی از سد خونی-مغزی دارد. از این رو، هدف این مطالعه طراحی یک نانوحامل پلیمری بود که بتواند از طریق مسیر مستقیم بینی-مغز، فراهمی زیستی دارو را افزایش داده و عوارض سیستمیک آن را کاهش دهد. پژوهشگران نانوذرات کیتوسان را با روش ژل شدن یونی^{۱۸} سنتز کردند و برای مقایسه، بخشی از نانوذرات را با سدیم آلژینات پوشش دادند. ارزیابی‌های فیزیکوشیمیایی نشان داد که نانوذرات کیتوسان حاوی گالانتامین دارای اندازه متوسط حدود ۲۴۰ نانومتر بودند، در حالی که نانوذرات پوشش داده شده با آلژینات اندازه‌ای در حدود ۲۸۶ نانومتر داشتند. همچنین راندمان بارگذاری دارو در نانوذرات کیتوسان و کیتوسان/آلژینات به ترتیب ۶۷٪ و ۷۰٪ گزارش شد که بیانگر ظرفیت مناسب این سامانه برای حمل دارو است (شکل ۵).



شکل ۵. پروفایل آزادسازی گالانتامین از نانوذرات کیتوسان و کیتوسان/آلژینات

بررسی پروفایل آزادسازی دارو نشان داد که نانوذرات کیتوسان، گالانتامین را به‌صورت آزادسازی پایدار و در مدت حدود ۸ ساعت آزاد می‌کنند، در حالی که نانوذرات پوشش داده شده با آلژینات، آزادسازی سریع‌تری داشتند. این ویژگی می‌تواند باعث حفظ غلظت درمانی دارو در مدت طولانی‌تر و کاهش دفعات تجویز شود. علاوه بر این، فرمولاسیون تهیه شده پس از یک سال نگهداری در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد همچنان از پایداری فیزیکی و شیمیایی مطلوبی برخوردار بود که نشان‌دهنده قابلیت

^{۱۷} Galantamine Hydrobromide; GH

^{۱۸} Ionic Gelation

مناسب آن برای توسعه دارویی است. به طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که نانوذرات کیتوسان می توانند گزینه ای مناسب برای انتقال غیرتهاجمی گالاتامین از مسیر بینی به مغز باشند. اگرچه این مطالعه مستقیماً کاهش پلاک های آمیلوئیدی یا بهبود عملکرد شناختی را ارزیابی نکرد، اما طراحی موفق یک سامانه پایدار با راندمان بارگذاری بالا و آزادسازی کنترل شده، زمینه را برای مطالعات پیش بالینی و بالینی آینده در درمان بیماری آلزایمر فراهم می کند. (۷۳)

۳،۳. نانوپلتفرم های لیپیدی

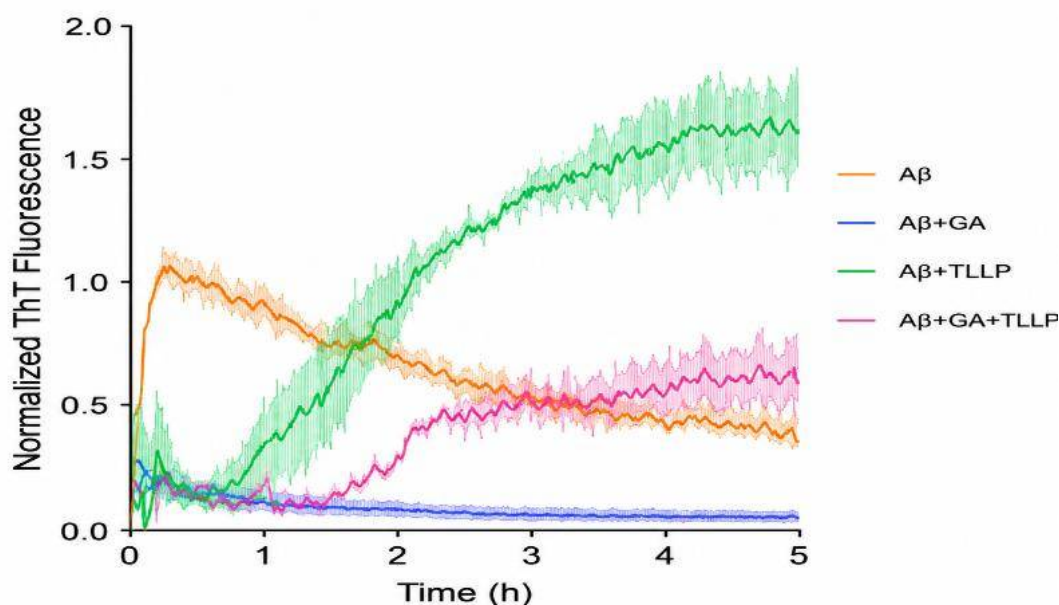
نانوپلتفرم های لیپیدی، به ویژه لیپوزوم ها و نانوحامل های مبتنی بر لیپیدهای جامد، یکی از قدیمی ترین و در عین حال موفق ترین سامانه های دارورسانی در حوزه نانومدیسین محسوب می شوند که در سال های اخیر توجه ویژه ای در درمان بیماری آلزایمر به خود جلب کرده اند. این نانوحامل ها به دلیل ساختار دو لایه ای فسفولیپیدی مشابه غشای سلولی، زیست سازگاری بالا، سمیت پایین و قابلیت بارگذاری طیف وسیعی از ترکیبات آب دوست و چربی دوست، گزینه ای بسیار مناسب برای انتقال دارو به سیستم عصبی مرکزی به شمار می روند (۷۴).

یکی از مهم ترین چالش های درمان آلزایمر، عبور مؤثر داروها از سد خونی-مغزی و رسیدن به غلظت درمانی در بافت مغز است. نانوپلتفرم های لیپیدی با قابلیت اصلاح سطحی، می توانند از طریق اتصال لیگاندهایی مانند ترانسفرین، آپولیپوپروتئین E (ApoE) و سایر مولکول های هدف گیرنده، انتقال هدفمند به مغز را تسهیل کنند. علاوه بر این، این سامانه ها قادرند پایداری دارو در گردش خون را افزایش داده، از تخریب زودهنگام آن جلوگیری کرده و آزادسازی کنترل شده و طولانی مدت دارو را فراهم کنند (۷۵).

در مجموع، نانوپلتفرم های لیپیدی با ترکیب ویژگی های زیست سازگاری، قابلیت هدف گیری مغز و امکان حمل ترکیبات درمانی مختلف، به عنوان یکی از امیدبخش ترین رویکردها در توسعه درمان های نوین بیماری آلزایمر مطرح هستند.

در مطالعه ای که توسط Andrade و همکاران در سال ۲۰۲۲ منتشر شد، پژوهشگران یک سامانه دارورسانی مبتنی بر لیپوزوم های PEGylated عامل دار شده با ترانسفرین را برای انتقال هدفمند اسید گالیک به مغز طراحی کردند. اسید گالیک یک ترکیب پلی فنولی طبیعی با خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آمیلوئیدی است، اما به دلیل فراهمی زیستی پایین و عبور محدود از سد خونی-مغزی، استفاده درمانی از آن با محدودیت مواجه است. پژوهشگران با اتصال ترانسفرین به سطح لیپوزوم ها، از گیرنده های ترانسفرین موجود در سلول های اندوتلیال سد خونی-مغزی برای افزایش انتقال هدفمند دارو به مغز استفاده کردند. در ابتدا، لیپوزوم های حاوی اسید گالیک با استفاده از روش Reverse-Phase Evaporation تهیه شدند و سپس سطح آن ها با ترانسفرین عامل دار شد. ارزیابی ویژگی های فیزیکوشیمیایی نشان داد که نانوحامل های تولید شده دارای قطری در حدود ۱۳۰ نانومتر، شاخص پراکندگی پایین (PdI) و بار سطحی نزدیک به خنثی بودند که برای دارورسانی به مغز مناسب است. همچنین مطالعات پایداری نشان داد که این لیپوزوم ها حداقل یک ماه بدون تغییر قابل توجه در اندازه یا ویژگی های فیزیکی پایدار باقی می مانند. علاوه بر این، پروفایل آزادسازی دارو نشان داد که اسید گالیک به صورت آزادسازی کنترل شده و تدریجی طی حدود پنج روز از لیپوزوم ها آزاد می شود که می تواند موجب حفظ غلظت درمانی دارو در مدت طولانی تر شود. به منظور ارزیابی اثر درمانی، پژوهشگران برهم کنش این نانوحامل ها را با پپتید $A\beta_{1-42}$ بررسی کردند. نتایج آزمون های تجمع آمیلوئید نشان داد که لیپوزوم های عامل دار شده با ترانسفرین به طور مؤثری با مونومر های آمیلوئید β

برهم کنش داشته و روند تبدیل مونومرها به الیگومر و سپس فیبریل را مهار می کنند. این سامانه توانست تعداد فیبریل های تشکیل شده را حدود ۵۶ درصد کاهش دهد. علاوه بر این، در آزمایش های مربوط به فیبریل های از پیش تشکیل شده، لیپوزوم ها موفق شدند حدود ۳۰ درصد از فیبریل های آمیلوئیدی را تجزیه کنند. این یافته ها نشان می دهد که این نانوپلتفرم علاوه بر جلوگیری از تشکیل پلاک های جدید، توانایی نسبی در کاهش تجمعات آمیلوئیدی موجود را نیز دارد. در مجموع، این مطالعه نشان داد که لیپوزوم های عامل دار شده با ترانسفرین می توانند با بهبود انتقال اسید گالیک به مغز، افزایش پایداری دارو و مهار مستقیم تجمع پپتید آمیلوئید β ، به عنوان یک سامانه امیدوارکننده برای درمان بیماری آلزایمر مطرح شوند. با این حال، پژوهشگران تأکید کردند که برای تأیید اثربخشی این نانوپلتفرم، انجام مطالعات *in vivo* در مدل های حیوانی آلزایمر و در نهایت کارآزمایی های بالینی ضروری است (شکل ۶) (۷۶).



شکل ۶. فلورسانس نرمال شده ی ThT مربوط به $A\beta^{1-42}$ (داده های نارنجی) به عنوان تابعی از زمان (ساعت) در طی انکوباسیون با GA (داده های آبی)، لیپوزوم های عامل دار شده با ترانسفرین (Tf) (داده های سبز)، و لیپوزوم های عامل دار شده با ترانسفرین بارگذاری شده با GA (داده های صورتی). نشان دهنده توانایی لیپوزوم ها در تجزیه فیبریل های از پیش تشکیل شده آمیلوئید β و جلوگیری از تشکیل پلاک های جدید

در مطالعه ای که توسط Shivananjegowda و همکاران در سال ۲۰۲۳ انجام شد، نانوذرات لیپیدی جامد^{۱۹} برای انتقال همزمان ممانتین هیدروکلراید^{۲۰} و ترامپروسات^{۲۱} طراحی شدند. ممانتین با مهار گیرنده های NMDA از سمیت گلوتامات

^{۱۹} Solid Lipid Nanoparticles; SLNs

جلوگیری می‌کند، در حالی که ترامپروسات با اتصال به پپتید آمیلوئید β ($A\beta$) از تجمع و تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی پیشگیری می‌کند. با این حال، هر دو دارو به دلیل عبور محدود از سد خونی-مغزی، نیمه‌عمر کوتاه و فراهمی زیستی پایین، اثربخشی محدودی دارند. هدف این مطالعه، طراحی یک نانوحامل لیپیدی برای افزایش انتقال به مغز، آزادسازی کنترل‌شده و ایجاد اثر هم‌افزای این دو دارو بود. نانوذرات با روش همگن‌سازی داغ همراه با اولتراسونیکیشن تهیه شدند و بهینه‌سازی فرمولاسیون با استفاده از طراحی آماری BBD^{22} انجام گرفت. نتایج فیزیکوشیمیایی نشان داد نانوذرات بهینه دارای اندازه حدود ۱۶۰ نانومتر، شاخص پراکندگی (PDI) برابر ۱۴۹/۰ و پتانسیل زتا حدود ۴/۶- میلی‌ولت بودند که نشان‌دهنده یکنواختی و پایداری مناسب سامانه است. راندمان به‌دام‌اندازی نیز برای MeHCl برابر ۲۴٪/۹۹ و برای TMPS برابر ۹۹٪/۸۹ گزارش شد. تصاویر TEM و AFM نیز مورفولوژی کروی و یکنواخت نانوذرات را تأیید کردند. بررسی داکینگ مولکولی نشان داد هر دو دارو توانایی اتصال به $A\beta$ را دارند. همچنین، آزمون‌های تشکیل فیبریل نشان دادند که فرمولاسیون نانویی به‌طور مؤثری از تجمع آمیلوئید β جلوگیری می‌کند. در آزمون‌های سلولی بر روی SH-SY^{5Y}، نانوذرات نسبت به داروهای آزاد، محافظت بیشتری در برابر سمیت القاشده توسط $A\beta$ ایجاد کرده و بقای سلولی را به‌طور معنی‌داری افزایش دادند. پروفایل آزادسازی نیز نشان داد SLNs داروها را به‌صورت پایدار طی حدود ۴۸ ساعت آزاد می‌کنند، در حالی که داروهای آزاد طی حدود ۳ ساعت آزاد می‌شوند.

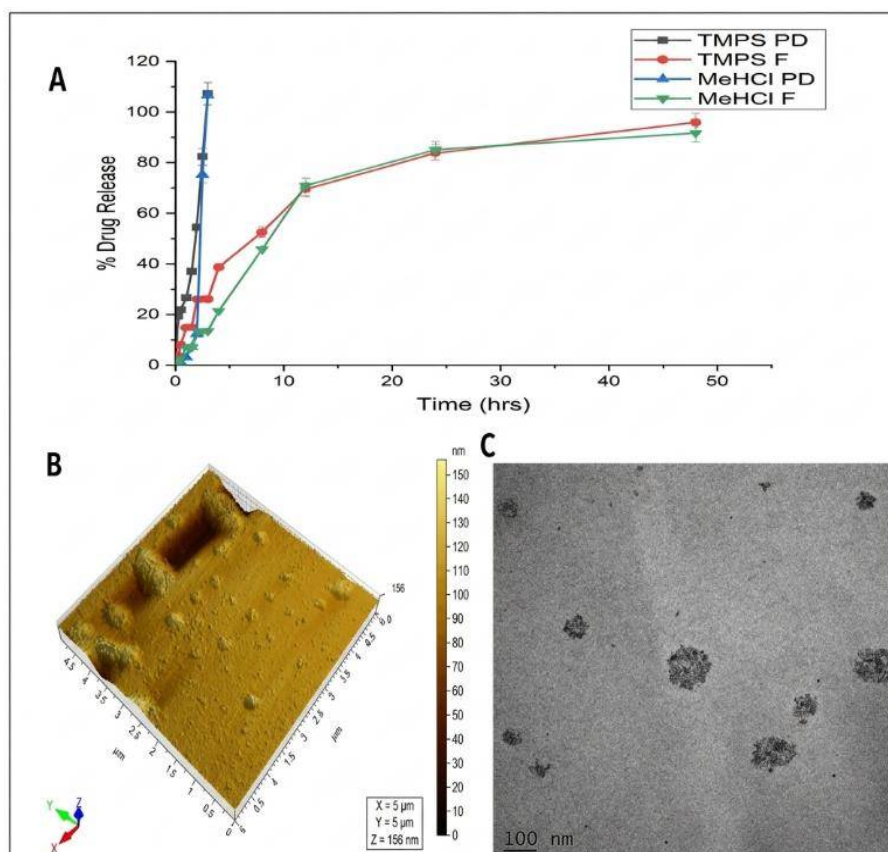
در مدل حیوانی القاشده با کلرید آلومینیوم ($AlCl_3$)، گروه دریافت‌کننده نانوذرات عملکرد شناختی بهتری در آزمون‌های حافظه و یادگیری نشان داد و کاهش قابل‌توجهی در تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی و سطح $A\beta$ در هیپوکامپ مشاهده شد. مطالعات فارماکوکینتیکی نیز افزایش زمان ماندگاری دارو در خون، بهبود فراهمی زیستی و حدود ۴ برابر افزایش غلظت دارو در مغز را نشان داد که بیانگر عبور مؤثرتر از سد خونی-مغزی است.

در مجموع، این مطالعه نشان داد SLNs می‌توانند به‌عنوان یک سامانه مؤثر برای انتقال هم‌زمان ممانتین و ترامپروسات عمل کنند. این نانوحامل با بهبود عبور از سد خونی-مغزی، آزادسازی کنترل‌شده، مهار تجمع $A\beta$ و بهبود عملکرد شناختی، اثربخشی درمانی بالاتری نسبت به داروهای آزاد ایجاد کرد؛ هرچند تأیید نهایی ایمنی و کارایی آن نیازمند مطالعات بالینی است (شکل ۷) (۷۷).

²⁰ Memantine Hydrochloride; MeHCl

²¹ Tramiprosate; TMPS

²² Box-Behnken Design



شکل ۷. پروفایل رهایش دارویی MeHCl و TMPS در حالت خالص و در قالب نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs)؛ داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نمایش داده شده‌اند

در مطالعه‌ای که توسط Petrov و همکاران در سال ۲۰۲۳ در منتشر شد، پژوهشگران لیپوزوم‌های کاتیونی هدفمند شده برای میتوکندری را به منظور انتقال هم‌زمان دونپزیل هیدروکلراید و α -توکوفرول طراحی کردند. هدف این مطالعه، افزایش انتقال دارو به مغز، بهبود عملکرد میتوکندری نورون‌ها و کاهش تغییرات پاتولوژیک مرتبط با بیماری آلزایمر بود. به همین منظور، سطح لیپوزوم‌ها با تترادسیل‌تری‌فنیل فسفونیوم بروماید (TPPB-۱۴) اصلاح شد تا تجمع نانوحامل در میتوکندری سلول‌های عصبی افزایش یابد. در ابتدا، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی لیپوزوم‌ها شامل اندازه ذره، شاخص چندپختی، پتانسیل زتا، راندمان بارگذاری و الگوی آزادسازی دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که لیپوزوم‌های تهیه شده دارای اندازه‌ای در حدود ۱۰۵ تا ۱۱۵ نانومتر، توزیع اندازه یکنواخت و پایداری مناسب بودند و آزادسازی دونپزیل به صورت کنترل شده انجام می‌شد. همچنین اصلاح سطحی با TPPB-۱۴ موجب افزایش بار مثبت نانوذرات و بهبود تعامل آن‌ها با سلول‌های عصبی شد. به منظور بررسی کارایی درمانی، پژوهشگران از مدل موشی APP/PS^۱ استفاده کردند و لیپوزوم‌ها را از طریق مسیر داخل بینی تجویز نمودند. نتایج نشان داد که این سامانه توانست به طور مؤثر وارد مغز شده و در نورون‌ها و میتوکندری تجمع یابد. پس از ۲۱ روز درمان، آزمون‌های رفتاری بهبود معنی‌دار یادگیری و حافظه را نشان دادند. علاوه بر این، بررسی‌های بافت‌شناسی کاهش رسوبات آمیلوئید β در هیپوکامپ و قشر انتورینال و همچنین بهبود عملکرد میتوکندری را نشان داد. این

یافته‌ها بیانگر آن است که لیپوزوم‌های هدفمند شده برای میتوکندری می‌توانند به‌عنوان یک نانوپلتفرم امیدوارکننده برای افزایش کارایی درمان آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند (۷۸).

در مجموع، نانوپلتفرم‌های لیپیدی شامل لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد و حامل‌های لیپیدی نانو ساختاری از امیدبخش‌ترین سامانه‌های دارورسانی برای درمان بیماری آلزایمر به شمار می‌روند. این سامانه‌ها به دلیل زیست‌سازگاری بالا، سمیت پایین، توانایی بارگذاری هم‌زمان ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز، محافظت از دارو در برابر تخریب و امکان آزادسازی کنترل‌شده، نسبت به بسیاری از نانوحامل‌های دیگر مزیت دارند. علاوه بر این، اصلاح سطح این نانوذرات با لیگاندهایی نظیر ترانسفرین، لاکتوفرین، آپولیپوپروتئین E (ApoE) و پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) می‌تواند عبور آن‌ها از سد خونی-مغزی را افزایش داده و تجمع انتخابی آن‌ها را در بافت مغز بهبود بخشد. مطالعات پیش‌بالینی نیز نشان داده‌اند که نانوپلتفرم‌های لیپیدی قادرند فراهمی زیستی داروهای ضدآلزایمر را افزایش دهند، تجمع آمیلوئید β و فسفریلاسیون پروتئین Tau را کاهش دهند، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را مهار کنند و در نهایت موجب بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های حیوانی شوند. با وجود این نتایج امیدوارکننده، انتقال این فناوری به عرصه بالینی همچنان با چالش‌هایی نظیر پایداری فرمولاسیون، مقیاس‌پذیری تولید، کنترل دقیق ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، ارزیابی ایمنی درازمدت و اثبات اثربخشی در کارآزمایی‌های بالینی همراه است. بنابراین، توسعه نانوپلتفرم‌های لیپیدی هوشمند با قابلیت هدفمندسازی اختصاصی و حمل هم‌زمان چندین عامل درمانی، یکی از مهم‌ترین مسیرهای آینده در درمان بیماری آلزایمر محسوب می‌شود (۷۹، ۷۰).

۳،۴. نانومواد کربنی

نانومواد کربنی یکی از پیشرفته‌ترین گروه‌های نانوپلتفرم‌های مورد استفاده در پزشکی و نانودارورسانی هستند که در سال‌های اخیر توجه فراوانی را برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، به‌ویژه بیماری آلزایمر، به خود جلب کرده‌اند. این نانومواد به دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد، از جمله نسبت بالای سطح به حجم، استحکام مکانیکی مناسب، هدایت الکتریکی و حرارتی مطلوب، قابلیت اصلاح آسان سطح و امکان برهم‌کنش با طیف وسیعی از مولکول‌های زیستی، به‌عنوان حامل‌های امیدبخش برای انتقال عوامل درمانی به سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شوند. علاوه بر نقش دارورسانی، بسیاری از نانومواد کربنی دارای فعالیت زیستی ذاتی بوده و می‌توانند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل التهاب عصبی، مهار تجمع پپتید آمیلوئید β و محافظت از نورون‌ها، در بهبود روند بیماری آلزایمر نقش ایفا کنند (۸۰).

در میان انواع مختلف نانومواد کربنی، گرافن و مشتقات آن، نقاط کوانتومی کربنی^{۲۳} و Graphene Quantum Dots، نانولوله‌های کربنی^{۲۴} و در سال‌های اخیر مکسن‌های کربنی بیشترین توجه را در پژوهش‌های مرتبط با بیماری آلزایمر به خود اختصاص داده‌اند. این نانومواد علاوه بر قابلیت بارگذاری انواع داروها، پروتئین‌ها، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی، امکان اصلاح سطح با لیگاندهای هدفمندکننده را نیز فراهم می‌کنند؛ ویژگی‌ای که موجب افزایش عبور آن‌ها از سد خونی-مغزی و تجمع اختصاصی در بافت مغز می‌شود. همچنین، برخی از این نانومواد به دلیل خواص نوری و

^{۲۳} Carbon Dots

^{۲۴} Carbon Nanotube, CNT

الکتروشیمیایی خود، قابلیت استفاده هم‌زمان در تصویربرداری، تشخیص و درمان را داشته و توسعه سامانه‌های ترانوستیک را امکان‌پذیر ساخته‌اند (۸۰، ۸۱).

با وجود مزایای متعدد، کاربرد نانومواد کربنی با چالش‌هایی نیز همراه است. عواملی مانند اندازه، شکل، تعداد لایه‌ها، نوع گروه‌های عاملی سطح، بار الکتریکی و میزان زیست‌تخریب‌پذیری می‌توانند بر زیست‌سازگاری، توزیع زیستی، عبور از سد خونی-مغزی و سمیت احتمالی این نانومواد تأثیرگذار باشند. از این‌رو، طراحی نانومواد کربنی با ایمنی بالا، قابلیت تجزیه مناسب و هدفمندسازی مؤثر، یکی از مهم‌ترین محورهای تحقیقات اخیر در حوزه نانودارورسانی محسوب می‌شود. در ادامه این بخش، مهم‌ترین نانومواد کربنی مورد استفاده در درمان بیماری آلزایمر شامل گرافن و مشتقات آن، نقاط کوانتومی کربنی، نانولوله‌های کربنی و مکسن از نظر ویژگی‌های ساختاری، کاربردهای درمانی و شواهد حاصل از مطالعات پیش‌بالینی مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

۳، ۴، ۱. گرافن اکسید

در مطالعه‌ای که توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۲۳ منتشر شد، پژوهشگران اثر نانولایه‌های گرافن اکسید را بر سمیت ناشی از تجمع پپتید آمیلوئید $A\beta^{42}$ بررسی کردند. هدف این مطالعه، ارزیابی توانایی گرافن اکسید در کاهش تجمع آمیلوئید و روشن شدن مکانیسم‌های سلولی مؤثر در محافظت از سلول‌ها در برابر سمیت ناشی از این پپتید بود. به همین منظور، از *Saccharomyces cerevisiae* به‌عنوان مدل سلولی بیماری آلزایمر استفاده شد تا اثرات درون‌سلولی گرافن اکسید بر تجمع $A\beta^{42}$ و پاسخ‌های استرسی سلول مورد بررسی قرار گیرد. در ابتدا، پژوهشگران ورود نانولایه‌های گرافن اکسید به سلول‌ها و برهم‌کنش آن‌ها با تجمعات آمیلوئیدی را ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که گرافن اکسید به‌راحتی وارد سلول‌ها شده و بدون ایجاد سمیت قابل توجه، میزان الیگومرهای سمی $A\beta^{42}$ را کاهش می‌دهد. بررسی‌های پروتئومیکس و آزمایش‌های تکمیلی نیز نشان داد که تیمار با گرافن اکسید موجب تغییر در مسیرهای متابولیکی مرتبط با پاسخ به استرس، افزایش مقاومت سلول در برابر استرس اکسیداتیو و بهبود توانایی سلول در حذف پروتئین‌های تاخوردۀ نادرست می‌شود. علاوه بر این، گرافن اکسید با جلوگیری از تجمع بیشتر $A\beta^{42}$ و تسهیل تجزیه تجمعات موجود، بار پروتئین‌های سمی را درون سلول کاهش داد. در ادامه، اثر محافظتی گرافن اکسید بر بقای سلولی نیز بررسی شد. نتایج نشان داد که کاهش تجمع آمیلوئید با افزایش معنی‌دار بقای سلول‌ها و کاهش آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو همراه است. همچنین پژوهشگران نشان دادند که این اثر تنها به مدل آلزایمر محدود نبوده و گرافن اکسید توانست سمیت پروتئین HTT^{103Q} را نیز در مدل بیماری هانتینگتون کاهش دهد؛ موضوعی که بیانگر ظرفیت بالقوه این نانوماده در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط با تجمع پروتئین‌ها است. بر اساس این یافته‌ها، نویسندگان نتیجه گرفتند که گرافن اکسید علاوه بر مهار مستقیم تجمع آمیلوئید $A\beta$ ، از طریق تقویت مسیرهای دفاعی سلول و افزایش مقاومت در برابر استرس پروتئینی و اکسیداتیو، می‌تواند به‌عنوان یک نانوپلتفرم امیدبخش برای درمان بیماری آلزایمر مطرح شود (۸۲).

در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکاران در سال ۲۰۲۱ منتشر شد، پژوهشگران یک نانوپلتفرم مبتنی بر گرافن اکسید را برای انتقال دائورسین (Dauricine) طراحی کردند تا از اثرات هم‌افزای این ترکیب گیاهی و گرافن اکسید در درمان بیماری آلزایمر بهره ببرند. دائورسین یک آلکالوئید طبیعی با خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کننده عصبی است، اما فراهمی زیستی پایین و عبور محدود آن از سد خونی-مغزی، کاربرد درمانی آن را محدود می‌کند. در این مطالعه، گرافن

اکسید علاوه بر ایفای نقش به عنوان حامل دارو، به دلیل توانایی ذاتی خود در مهار تجمع پپتید آمیلوئید ($A\beta$) نیز به عنوان یک عامل درمانی مورد استفاده قرار گرفت. نانوفرمولاسیون حاصل از طریق مسیر داخل بینی تجویز شد تا انتقال مستقیم آن به مغز افزایش یابد. در مرحله نخست، ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوفرمولاسیون شامل اندازه ذرات، مورفولوژی، ظرفیت بارگذاری دارو و پایداری مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس اثرات زیستی آن در مدل های سلولی القا شده با $A\beta_{1-42}$ بررسی شد. نتایج نشان داد که نانوپلتفرم گرافن اکسید/دائورسین توانست به طور معنی داری میزان گونه های فعال اکسیژن و مالون دی آلدئید را کاهش داده و در مقابل، فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را افزایش دهد. همچنین این سامانه از آپوپتوز سلول های عصبی جلوگیری کرده و آسیب اکسیداتیو ناشی از آمیلوئید β را به میزان قابل توجهی کاهش داد. برای ارزیابی اثربخشی درمانی در شرایط *in vivo*، از مدل موشی آلزایمر القا شده با $A\beta_{1-42}$ استفاده شد. نتایج آزمون های رفتاری نشان داد که تجویز داخل بینی نانوپلتفرم گرافن اکسید/دائورسین موجب بهبود قابل توجه عملکرد شناختی و حافظه حیوانات شد. علاوه بر این، بررسی های بافت شناسی کاهش فعال شدن سلول های گلیال، کاهش التهاب عصبی و محافظت از نورون های مغزی را نشان داد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که اثر درمانی این سامانه ناشی از عملکرد هم زمان گرافن اکسید در مهار تجمع آمیلوئید β و اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دائورسین است و این نانوپلتفرم می تواند به عنوان یک راهبرد چند هدفه امیدبخش برای درمان بیماری آلزایمر مطرح شود (۸۳).

۳، ۴، ۲. نقاط کوانتومی کربنی

در مطالعه ای که توسط Tang و همکاران در سال ۲۰۲۲ منتشر شد، پژوهشگران اثر نقاط کوانتومی گرافن (Graphene Quantum Dots; GQDs) را بر مهار سمیت ناشی از تجمع پپتید آمیلوئید ($A\beta$) بررسی کردند. هدف این مطالعه، ارزیابی توانایی نقاط کوانتومی گرافن در جلوگیری از برهم کنش آمیلوئید β با غشای نورون ها و تبیین مکانیسم مولکولی این اثر بود. برای این منظور، از سلول های نوروبلاستوم انسانی SH-SY⁵Y، آزمون های فلورسانس، تصویربرداری کانفوکال و شبیه سازی دینامیک مولکولی استفاده شد. نتایج نشان داد که GQDs با اتصال مستقیم به مونومرها، الیگومرها و فیبریل های $A\beta$ ، از تجمع بیشتر آن ها جلوگیری کرده و پایداری ساختارهای سمی را کاهش می دهند. همچنین حضور GQDs موجب کاهش اتصال الیگومرهای آمیلوئیدی به غشای سلولی و حفظ سیالیت طبیعی غشا شد؛ تغییری که نقش مهمی در کاهش سمیت نورونی دارد. مطالعات شبیه سازی مولکولی نیز نشان داد که برهم کنش های $\pi-\pi$ و پیوندهای هیدروژنی میان نقاط کوانتومی گرافن و پپتیدهای آمیلوئیدی، مانع تشکیل تجمعات پایدار $A\beta$ می شود. علاوه بر این، بررسی های سلولی نشان داد که تیمار با نقاط کوانتومی گرافن به طور معنی داری زنده ماندن سلول های SH-SY⁵Y را افزایش داده و آسیب ناشی از الیگومرهای آمیلوئیدی را کاهش می دهد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که نقاط کوانتومی گرافن نه تنها از تشکیل تجمعات سمی آمیلوئید β جلوگیری می کنند، بلکه با حفظ یکپارچگی غشای نورون ها و کاهش اختلالات ناشی از $A\beta$ ، می توانند به عنوان یک نانوپلتفرم درمانی امیدوارکننده برای بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند (۸۴).

در مطالعه ای که توسط Mohebichamkhorami و همکاران در سال ۲۰۲۳ منتشر شد، پژوهشگران یک نانوپلتفرم مبتنی بر نقاط کوانتومی گرافن و کیتوسان را با استفاده از فناوری میکروفلوئیدیک طراحی کردند تا امکان انتقال مستقیم دارو از مسیر داخل بینی به مغز فراهم شود. هدف این مطالعه، توسعه یک سامانه نانودارورسانی با قابلیت عبور مؤثر از سد خونی-مغزی، کاهش التهاب عصبی و بهبود عملکرد شناختی در بیماری آلزایمر بود. نانوذرات حاصل دارای اندازه بسیار کوچک، توزیع

یکنواخت و زیست‌سازگاری مناسب بودند که آن‌ها را برای انتقال به سیستم عصبی مرکزی مناسب می‌ساخت. در ابتدا، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات شامل اندازه، مورفولوژی، پایداری و سمیت سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این نانوذرات به‌خوبی توسط سلول‌های C⁶ glioma جذب شده و حتی در غلظت‌های نسبتاً بالا نیز سمیت قابل توجهی ایجاد نمی‌کنند. همچنین به دلیل خاصیت فلورسانس نقاط کوانتومی گرافن، امکان ردیابی و تصویربرداری از توزیع نانوذرات در بافت مغز فراهم شد. برای ارزیابی اثر درمانی، از مدل رت مبتلا به آلزایمر القا شده با استرپتوزوتوسین (STZ) استفاده شد. نتایج آزمون Radial Arm Water Maze (RAWM) نشان داد که تجویز داخل‌بینی این نانوپلتفرم موجب بهبود معنی‌دار یادگیری و حافظه فضایی حیوانات شد. مطالعات تصویربرداری نیز حضور گسترده نانوذرات را در هیپوکامپ و آکسون‌های میلین‌دار نشان داد که بیانگر انتقال موفق آن‌ها به مغز بود. اگرچه این سامانه کاهش قابل توجهی در پلاک‌های آمیلوئید β ایجاد نکرد، پژوهشگران پیشنهاد کردند که بهبود عملکرد شناختی احتمالاً ناشی از کاهش التهاب عصبی، تنظیم ریزمحیط بافت مغز و افزایش محافظت نورونی است. بر این اساس، این نانوپلتفرم می‌تواند به‌عنوان یک سامانه امیدبخش برای انتقال داخل‌بینی عوامل درمانی در بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد (۸۵).

در مطالعه‌ای، پژوهشگران با استفاده از شبیه‌سازی‌های Docking و Molecular Dynamics، برهم‌کنش دو نوع Graphene Quantum Dots شامل GQD^۷ و GQD^{۲۸} را با اشکال مختلف پروتئین Tau شامل مونومرها، SFs^{۲۵} و PHFs^{۲۶} بررسی کردند. هدف این مطالعه، شناسایی محل‌های اتصال نقاط کوانتومی گرافن و ارزیابی توانایی آن‌ها در مهار تشکیل و پایداری تجمعات Tau مرتبط با بیماری آلزایمر بود. نتایج نشان داد که GQD^{۲۸} تمایل بیشتری برای اتصال به ناحیه پاتولوژیک PHF^۶ داشته، در حالی که GQD^۷ علاوه بر PHF^۶، با ناحیه PHF^۶ نیز برهم‌کنش مؤثری برقرار می‌کند. همچنین هر دو نانوذره در نواحی کلیدی فیبریل‌های Tau دارای انرژی اتصال مطلوب بودند که می‌تواند به ناپایداری ساختار فیبریل‌ها و جلوگیری از گسترش تجمعات پروتئینی منجر شود. پژوهشگران نتیجه گرفتند که نقاط کوانتومی گرافن، علاوه بر قابلیت استفاده در تصویربرداری، می‌توانند به‌عنوان یک نانوپلتفرم ترانزستیک برای شناسایی و مهار تجمعات Tau در بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گیرند (۸۶).

۳، ۴، ۳. نانولوله‌های کربنی

در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، پژوهشگران یک نانوپلتفرم مبتنی بر نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره^{۲۷} را با نانوذرات مغناطیسی زیستی^{۲۸} ترکیب کردند تا سامانه‌ای با فعالیت شبه‌پراکسیدازی برای مهار آسیب‌های ناشی از پپتید آمیلوئید β (A β) ایجاد کنند. هدف این مطالعه، بررسی توانایی این نانوکامپوزیت در جلوگیری از تجمع آمیلوئید β و کاهش سمیت نورونی مرتبط با بیماری آلزایمر بود. در ابتدا، نانولوله‌های کربنی پس از عامل‌دار شدن، به‌صورت کووالانسی به نانوذرات مغناطیسی متصل شدند و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی،

^{۲۵} Straight Filaments

^{۲۶} Paired Helical Filaments

^{۲۷} Single-Walled Carbon Nanotubes; SWCNTs

^{۲۸} Bacterial Magnetic Nanoparticles; BMPs

طیف‌سنجی و آزمون‌های فعالیت آنزیمی ارزیابی شد. نتایج نشان داد که نانوکامپوزیت حاصل دارای فعالیت شبه‌پراکسیدازی قابل توجهی بوده و در حضور پراکسید هیدروژن، گونه‌های فعال اکسیژن را به‌طور مؤثر حذف می‌کند. همچنین این سامانه توانست فرآیند خودتجزیه نانولوله‌های کربنی را نیز تسهیل کند که از نظر زیست‌تخریب‌پذیری و ایمنی زیستی اهمیت بالایی دارد. برای ارزیابی اثرات زیستی، از سلول‌های نوروبلاستوم انسانی SH-SY⁵Y در معرض پپتید A β ₁₋₄₂ استفاده شد. نتایج نشان داد که نانوکامپوزیت SWCNT-BMP به‌طور معنی‌داری تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی را مهار کرده، زنده‌مانی سلول‌ها را افزایش داده و سمیت ناشی از آمیلوئید β را کاهش می‌دهد. تصاویر میکروسکوپی و آزمون‌های فلورسانس نیز کاهش چشمگیر تجمع فیبریل‌های آمیلوئیدی را در حضور این نانوپلتفرم نشان دادند. پژوهشگران نتیجه گرفتند که نانولوله‌های کربنی عامل‌دارشده، علاوه بر ایفای نقش به‌عنوان حامل، می‌توانند از طریق فعالیت کاتالیزوری و مهار تجمع آمیلوئید β ، به‌عنوان یک نانوپلتفرم درمانی امیدوارکننده برای بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند (۸۷).

۳.۴.۴. مکسن^{۲۹}

در مطالعه‌ای پژوهشگران یک نانوپلتفرم مبتنی بر مکسن^{۳۰} از نوع نیوبیوم کاربرد^{۳۰} را به‌عنوان یک MXenzyme طراحی کردند تا به‌صورت هم‌زمان یون‌های مس (Cu^{2+}) را شلاته کرده، گونه‌های فعال اکسیژن را حذف کند و انتقال نانوذرات به مغز را افزایش دهد. از آنجا که تجمع یون‌های فلزی به‌ویژه Cu^{2+} و افزایش استرس اکسیداتیو از عوامل مهم در تشکیل تجمعات پپتید آمیلوئید (A β) و پیشرفت بیماری آلزایمر هستند، هدف این مطالعه توسعه یک نانوکاتالیست چندمنظوره برای مداخله هم‌زمان در این مسیرهای پاتولوژیک بود. پژوهشگران همچنین از تابش فروسرخ نزدیک نوع دوم (NIR-II) برای افزایش نفوذپذیری سد خونی-مغزی و بهبود انتقال نانوذرات به بافت مغز استفاده کردند. در ابتدا، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی MXene شامل مورفولوژی، اندازه، پتانسیل زتا، ظرفیت شلاته کردن یون‌های Cu^{2+} و فعالیت شبه‌آنزیمی آن مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که Nb₂C MXene دارای ظرفیت بالایی برای اتصال به یون‌های مس بوده و به‌طور مؤثر تولید گونه‌های فعال اکسیژن را مهار می‌کند. همچنین این نانوپلتفرم فعالیت شبه‌سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز از خود نشان داد و توانست به‌طور قابل توجهی استرس اکسیداتیو سلول‌های عصبی را کاهش دهد. مطالعات شبیه‌سازی مولکولی نیز نشان داد که برهم‌کنش قوی میان MXene و یون‌های Cu^{2+} مانع از تسریع تجمع پپتیدهای آمیلوئید β می‌شود. برای بررسی اثربخشی درمانی، از مدل موشی آلزایمر استفاده شد. نتایج نشان داد که پس از تابش NIR-II، نفوذ نانوذرات از سد خونی-مغزی افزایش یافته و تجمع آن‌ها در بافت مغز به‌طور محسوسی بیشتر شد. این نانوپلتفرم موجب کاهش رسوبات آمیلوئید β ، مهار التهاب عصبی، کاهش سطح گونه‌های فعال اکسیژن و محافظت از نورون‌ها شد. علاوه بر این، آزمون‌های رفتاری بهبود معنی‌دار یادگیری و حافظه حیوانات را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. پژوهشگران نتیجه گرفتند که Nb₂C MXene به دلیل قابلیت شلاته کردن یون‌های فلزی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و امکان افزایش عبور از سد خونی-مغزی، می‌تواند به‌عنوان یک نانوپلتفرم چندهدفه امیدبخش برای درمان بیماری آلزایمر مطرح شود (۸۸).

^{۲۹} MXene

^{۳۰} Nb₂C MXene

۴. مکانیسم های عملکرد نانوپلتفرم ها در درمان بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو پیچیده با پاتوفیزیولوژی چندعاملی است که در ایجاد و پیشرفت آن فرآیندهایی نظیر تجمع خارج سلولی پلاک های آمیلوئید ($A\beta$)، تشکیل کلافه های نوروفیبریلاری ناشی از پروتئین Tau، استرس اکسیداتیو، التهاب مزمن عصبی، اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش انتقال دهنده های عصبی و در نهایت مرگ نورونی نقش دارند. به دلیل درگیر بودن هم زمان چندین مسیر مولکولی، درمان های متداول که تنها یک هدف درمانی را دنبال می کنند، غالباً اثربخشی محدودی داشته اند. در مقابل، نانوپلتفرم های درمانی با بهره گیری از ویژگی هایی نظیر اندازه نانومتری، سطح ویژه بالا، قابلیت عامل دار شدن، توانایی حمل هم زمان چندین دارو و امکان عبور از سد خونی-مغزی، رویکردی چندهدفه برای درمان آلزایمر فراهم کرده اند. این نانوپلتفرم ها علاوه بر افزایش غلظت دارو در بافت مغز، قادرند به طور مستقیم یا غیرمستقیم مسیرهای اصلی پاتولوژیک بیماری را تعدیل کرده و موجب افزایش کارایی درمان و کاهش عوارض جانبی شوند.

۴.۱. عبور از سد خونی-مغزی

یکی از مهم ترین چالش های درمان بیماری آلزایمر، وجود سد خونی-مغزی است. این سد که از سلول های اندوتلیال با اتصالات محکم، آستروسیت ها، پری سیت ها و غشای پایه تشکیل شده است، نقش اساسی در حفظ هموستازی سیستم عصبی مرکزی ایفا می کند. بنابراین، بسیاری از ترکیبات درمانی که در شرایط آزمایشگاهی اثربخشی مناسبی نشان می دهند، به دلیل ناتوانی در عبور از سد خونی-مغزی در مرحله بالینی موفقیت چندانی کسب نمی کنند. استفاده از نانوپلتفرم ها به عنوان حامل های دارویی یکی از موفق ترین راهکارها برای غلبه بر این محدودیت محسوب می شود، زیرا اندازه کوچک، قابلیت اصلاح سطح و امکان هدفمند کردن آن ها سبب افزایش انتقال دارو به مغز می شود.

مطالعات انجام شده بر روی نانوذرات فلزی، لیپوزوم ها، نانوذرات پلیمری، گرافن اکسید، نقاط کوانتومی گرافن و مکسن نشان داده اند که عبور از سد خونی-مغزی عمدتاً از طریق سه مکانیسم اصلی شامل ترانس سیتوز وابسته به گیرنده، ترانس سیتوز وابسته به جذب و عبور مستقیم از مسیر داخل بینی صورت می گیرد. در میان این روش ها، اتصال لیگاندهایی نظیر ترانسفرین، لاکتوفرین، ApoE، پپتید RVG و TAT به سطح نانوذرات موجب شناسایی آن ها توسط گیرنده های اختصاصی موجود بر سطح سلول های اندوتلیال شده و انتقال فعال نانوذرات به بافت مغز را تسهیل می کند. این راهبرد نه تنها ورود دارو را افزایش می دهد، بلکه موجب کاهش تجمع آن در سایر اندام ها و در نتیجه کاهش سمیت سیستمیک می شود.

در فصل پیشین این مقاله نیز مشاهده شد که تقریباً تمامی نانوپلتفرم های مورد بررسی از راهبردهای مختلفی برای افزایش عبور از سد خونی-مغزی استفاده کرده اند. برای مثال، لیپوزوم های عامل دار شده با ترانسفرین و لاکتوفرین، نانوذرات پلیمری بر پایه PLGA و کیتوسان، سامانه های مبتنی بر گرافن کوانتومی و همچنین مکسن های اصلاح شده، توانسته اند میزان تجمع دارو در هیپوکامپ و قشر مغز را به طور قابل توجهی افزایش دهند. علاوه بر این، استفاده از مسیر داخل بینی در برخی مطالعات، به ویژه برای نانوذرات گرافنی و نقاط کربنی، امکان انتقال مستقیم به سیستم عصبی مرکزی از طریق مسیرهای بویایی و سه قلو را فراهم کرده و وابستگی به عبور از سد خونی-مغزی را تا حد زیادی کاهش داده است. این یافته ها نشان می دهد که انتخاب نوع نانوپلتفرم و نحوه اصلاح سطح آن نقش تعیین کننده ای در موفقیت درمان های مبتنی بر نانوفناوری در بیماری آلزایمر دارد.

۴،۲. مهار تجمع آمیلوئید β و پروتئین Tau

مطالعات انجام شده نشان داده اند که بسیاری از نانوپلتفرم ها علاوه بر ایفای نقش به عنوان حامل دارو، خود نیز قادر به برهم کنش مستقیم با تجمعات آمیلوئیدی هستند. برای مثال، نانوذرات طلا، گرافن اکسید، نقاط کوانتومی گرافن، نقاط کربنی و مکسن با اتصال به مونومرها یا الیگومرهای $A\beta$ ، از رشد فیبریل های آمیلوئیدی جلوگیری کرده و در برخی موارد موجب ناپایداری و تجزیه تجمعات موجود می شوند. این برهم کنش عمدتاً از طریق نیروهای هیدروفوب، برهم کنش های $\pi-\pi$ و پیوندهای هیدروژنی میان سطح نانومواد و اسیدهای آمینه موجود در پپتید آمیلوئید صورت می گیرد. در نتیجه، تشکیل ساختارهای سمی کاهش یافته و سمیت سلولی ناشی از $A\beta$ به طور قابل توجهی مهار می شود.

علاوه بر مهار مستقیم تجمع آمیلوئید β ، برخی نانوپلتفرم ها قادر به تأثیر بر مسیرهای تنظیم کننده متابولیسم پروتئین Tau نیز هستند. مطالعات نشان داده اند که نانوذراتی مانند نقاط کوانتومی گرافن و برخی نانومواد دوبعدی با اتصال به نواحی کلیدی پروتئین Tau، از تشکیل فیبریل های نوروفیبریلاری جلوگیری کرده و پایداری تجمعات پروتئینی را کاهش می دهند. از سوی دیگر، سامانه های دارورسان مبتنی بر لیپوزوم ها و نانوذرات پلیمری با انتقال هدفمند مهارکننده های فسفریلاسیون Tau یا مولکول های RNA، می توانند به طور غیرمستقیم از تشکیل کلافه های نوروفیبریلاری جلوگیری کنند. این رویکردها نشان می دهند که نانوفناوری علاوه بر حذف پلاک های آمیلوئیدی، توانایی مداخله در یکی دیگر از مسیرهای اصلی پیشرفت بیماری را نیز دارد.

با وجود تفاوت در ترکیب شیمیایی و ساختار نانوپلتفرم ها، نتایج مطالعات نشان می دهد که اکثر آن ها از طریق مکانیسم های مشترکی نظیر مهار هسته زایی، جلوگیری از رشد فیبریل ها، افزایش پاکسازی تجمعات پروتئینی و کاهش سمیت الیگومرهای محلول، در کنترل پاتولوژی آلزایمر نقش دارند. علاوه بر این، زمانی که این نانوپلتفرم ها به عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار می گیرند، امکان انتقال هدفمند ترکیبات ضدآمیلوئیدی، مهارکننده های Tau و عوامل ژن درمانی به مغز نیز فراهم می شود که اثربخشی درمان را نسبت به داروهای آزاد به طور قابل توجهی افزایش می دهد. بنابراین، هدف قرار دادن همزمان دو پروتئین کلیدی $A\beta$ و Tau، یکی از مهم ترین مزایای نانوپلتفرم های نسل جدید در مقایسه با درمان های متداول محسوب می شود.

۴،۳. کاهش استرس اکسیداتیو و حذف گونه های فعال اکسیژن

یکی از مهم ترین مزایای نانوپلتفرم های درمانی، توانایی آن ها در کاهش استرس اکسیداتیو از طریق حذف مستقیم گونه های فعال اکسیژن یا تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی سلول است. برخی نانوذرات مانند اکسید سریم (CeO_2)، نانوذرات سلنیوم و مکسن به دلیل ویژگی های ذاتی خود، رفتار شبه آنزیمی از خود نشان می دهند و عملکرد آنزیم های آنتی اکسیدانی طبیعی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) را تقلید می کنند. این ویژگی موجب تجزیه گونه های فعال اکسیژن، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و محافظت از نورون ها در برابر آسیب اکسیداتیو می شود. در مقابل، برخی نانوپلتفرم ها نظیر لیپوزوم ها و نانوذرات پلیمری با انتقال هدفمند ترکیبات آنتی اکسیدانی مانند کورکومین، رسوراترول و کوئرستین به مغز، به طور غیرمستقیم ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی سلول را افزایش می دهند.

مطالعات بررسی شده در فصل سوم نیز نشان دادند که نانوپلتفرم های مختلف از مکانیسم های متنوعی برای کنترل استرس اکسیداتیو استفاده می کنند. به عنوان مثال، نانوذرات سلنیوم با افزایش فعالیت گلوکاتایون پراکسیداز و کاهش تولید رادیکال های

آزاد، از آسیب نورونی جلوگیری می کنند. همچنین گرافن اکسید و نقاط کوانتومی گرافن با کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن، حفظ عملکرد میتوکندری و جلوگیری از آسیب اکسیداتیو ناشی از تجمع آمیلوئید β ، بقای سلول های عصبی را افزایش می دهند. از سوی دیگر، مکسن علاوه بر حذف مستقیم گونه های فعال اکسیژن، با شلاته کردن یون های فلزی نظیر Cu^{2+} که در تولید رادیکال های آزاد و تجمع آمیلوئید نقش دارند، به صورت هم زمان چندین مسیر پاتولوژیک بیماری را هدف قرار می دهد. این ویژگی ها نشان می دهد که بسیاری از نانومواد جدید، علاوه بر نقش حامل دارو، خود نیز دارای اثرات درمانی ذاتی هستند.

کاهش استرس اکسیداتیو علاوه بر محافظت مستقیم از نورون ها، پیامدهای درمانی گسترده تری نیز به همراه دارد. مهار تولید گونه های فعال اکسیژن موجب کاهش فعال سازی مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B، کاهش آسیب میتوکندری، جلوگیری از فعال شدن مسیرهای آپوپتوز و حفظ عملکرد سیناپسی می شود. در نتیجه، حذف گونه های فعال اکسیژن نه تنها از مرگ نورونی جلوگیری می کند، بلکه از طریق کاهش التهاب عصبی، مهار تجمع پروتئین های پاتولوژیک و حفظ عملکرد نورون ها، روند پیشرفت بیماری آلزایمر را نیز کند می سازد. به همین دلیل، امروزه کنترل استرس اکسیداتیو یکی از مهم ترین اهداف در طراحی نانوپلتفرم های نسل جدید برای درمان بیماری آلزایمر محسوب می شود.

۴، ۴. تعدیل التهاب عصبی

مطالعات مختلف نشان داده اند که نانوپلتفرم ها از طریق مکانیسم های گوناگون قادر به تعدیل التهاب عصبی هستند. یکی از مهم ترین این مکانیسم ها، کاهش فعال سازی میکروگلیا و مهار ترشح سایتوکاین های پیش التهابی نظیر TNF- α ، IL- 1β و IL- 6 است. علاوه بر این، بسیاری از نانوذرات با کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن، به صورت غیرمستقیم از فعال شدن مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B جلوگیری می کنند. مهار این مسیر موجب کاهش بیان ژن های التهابی، محدود شدن پاسخ ایمنی بیش از حد و در نهایت حفظ بقای نورون ها می شود. این اثرات در مطالعات مربوط به نانوذرات فلزی، لیپیدی، پلیمری و نانومواد کربنی به طور مکرر گزارش شده است.

برخی نانوپلتفرم های نسل جدید علاوه بر انتقال دارو، دارای اثرات ضدالتهابی ذاتی نیز هستند. برای مثال، نانوذرات سلنیوم و اکسید سریم با کاهش استرس اکسیداتیو، از فعال شدن میکروگلیا جلوگیری کرده و تولید واسطه های التهابی را کاهش می دهند. همچنین، نقاط کوانتومی گرافن، نقاط کربنی و مکسن با حذف گونه های فعال اکسیژن و تعدیل محیط التهابی مغز، موجب کاهش آسیب نورونی و بهبود عملکرد شناختی در مدل های حیوانی آلزایمر شده اند. از سوی دیگر، لیپوزوم ها و نانوذرات پلیمری نیز با انتقال هدفمند داروهای ضدالتهابی یا ترکیبات طبیعی نظیر کورکومین و رسوراترول به بافت مغز، اثربخشی درمان را نسبت به شکل آزاد دارو افزایش داده اند.

امروزه شواهد فزاینده ای نشان می دهد که کاهش التهاب عصبی نه تنها موجب حفظ نورون ها می شود، بلکه با کاهش تجمع آمیلوئید β ، محدود کردن فسفریلاسیون پروتئین Tau، بهبود عملکرد سیناپسی و کاهش مرگ سلولی نیز همراه است. بنابراین، بسیاری از نانوپلتفرم های طراحی شده برای درمان آلزایمر به گونه ای توسعه یافته اند که بتوانند به طور هم زمان التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و سایر فرآیندهای پاتولوژیک را هدف قرار دهند. این رویکرد چندهدفه یکی از مهم ترین مزیت های نانوفناوری نسبت به درمان های متداول محسوب می شود و می تواند اثربخشی درمان را در مراحل مختلف بیماری افزایش دهد.

۴,۵. محافظت نورونی، حفظ عملکرد میتوکندری و افزایش نورژنز

نانوپلتفرم های معرفی شده در این مقاله از طریق مکانیسم های مختلفی به حفظ عملکرد نورون ها کمک می کنند. نانوذرات فلزی نظیر سلنیوم و اکسید سرب، به دلیل خواص آنتی اکسیدانی ذاتی، با کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن و حفظ پتانسیل غشای میتوکندری، از آسیب اکسیداتیو و فعال شدن مسیرهای آپوپتوز جلوگیری می کنند. همچنین، نانومواد کربنی از جمله نقاط کوانتومی گرافن، نقاط کربنی و مکسن علاوه بر حذف گونه های فعال اکسیژن، موجب حفظ عملکرد میتوکندری، کاهش آسیب DNA و افزایش بقای سلول های عصبی شده اند. از سوی دیگر، نانوذرات لیپیدی و پلیمری نیز با انتقال هدفمند ترکیبات نورومحافظت کننده و عوامل آنتی اکسیدانی، شرایط مناسبی برای حفظ ساختار و عملکرد نورون ها فراهم می کنند. این یافته ها نشان می دهد که نانوپلتفرم ها علاوه بر ایفای نقش به عنوان حامل دارو، دارای اثرات نورومحافظتی مستقلی نیز هستند.

علاوه بر محافظت از نورون های موجود، شواهد فزاینده ای نشان می دهد که برخی نانوپلتفرم ها قادرند فرآیند نورژنز و انعطاف پذیری عصبی را نیز تقویت کنند. این سامانه ها با انتقال هدفمند فاکتورهای رشد، داروهای نوروتروفیک، ژن ها و مولکول های زیست فعال به سیستم عصبی مرکزی، شرایط مناسبی برای تکثیر سلول های پیش ساز عصبی، تمایز آن ها به نورون های بالغ و افزایش تشکیل ارتباطات سیناپسی فراهم می کنند. همچنین، کاهش التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو توسط نانوذرات، محیط مناسبی برای بازسازی بافت عصبی ایجاد کرده و از کاهش بیشتر نورون ها جلوگیری می کند. مطالعات پیش بالینی نشان داده اند که این تغییرات با بهبود عملکرد حافظه، یادگیری و سایر شاخص های شناختی همراه است.

در مجموع، نانوپلتفرم های درمانی با حفظ عملکرد میتوکندری، کاهش آسیب اکسیداتیو، جلوگیری از مرگ برنامه ریزی شده سلول ها، افزایش بقای نورون ها و تقویت نورژنز، نقش مهمی در حفظ عملکرد شبکه های عصبی ایفا می کنند. اگرچه بخش عمده شواهد موجود از مطالعات آزمایشگاهی و مدل های حیوانی به دست آمده است، اما نتایج امیدوارکننده این مطالعات نشان می دهد که تلفیق ویژگی های نورومحافظتی، آنتی اکسیدانی و بازسازی عصبی در یک نانوپلتفرم می تواند راهبردی مؤثر برای توسعه درمان های چندهدفه بیماری آلزایمر باشد. با این حال، انجام مطالعات بالینی گسترده برای ارزیابی ایمنی، اثربخشی و قابلیت انتقال این فناوری ها به عرصه درمان ضروری است.

جدول ۱: مقایسه قابلیت های درمانی نانوپلتفرم های مورد استفاده در درمان بیماری آلزایمر

نوع نانوپلتفرم	عبور از سد خونی-مغزی	مهار $A\beta$	مهار Tau	کاهش گونه های فعال اکسیژن	کاهش التهاب عصبی	محافظت نورونی/میتوکندری	نورژنز و بازسازی عصبی	مزیت اصلی
نانوذرات طلا (AuNPs)	✓	✓	اثر متوسط	✓	✓	✓	اثر متوسط	مهار تجمع $A\beta$ و انتقال هدفمند دارو
نانوذرات نقره (AgNPs)	اثر متوسط	اثر متوسط	✗	✓	✓	اثر متوسط	✗	خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی
لیپوزوم ها	✓	✓	✓	اثر متوسط	✓	✓	✓	دارورسانی هدفمند و زیست سازگاری بالا
نانوذرات پلیمری	✓	✓	✓	اثر متوسط	✓	✓	✓	رهایش کنترل شده و هدفمندسازی دارو
گرافن اکسید (GO)	✓	✓	✓	✓	اثر متوسط	✓	اثر متوسط	مهار مستقیم تجمع آمیلوئید
نقاط کوانتومی گرافن (GQDs)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	اندازه کوچک و اثر درمانی ذاتی
Carbon Dots	✓	✓	اثر متوسط	✓	✓	✓	✓	سمیت پایین و عبور مناسب از سد خونی-مغزی
نانولوله های کربنی (CNTs)	✓	اثر متوسط	✗	✓	اثر متوسط	✓	اثر متوسط	ظرفیت بالای حمل دارو
MXene	✓	✓	اثر متوسط	✓	✓	✓	اثر متوسط	حذف گونه های فعال اکسیژن، شلاته کردن Cu^{2+} و درمان چندهدفه

۵. محدودیت های نانوپلتفرم ها در درمان بیماری آلزایمر

با وجود پیشرفت های چشمگیر، استفاده از نانوپلتفرم ها همچنان با چالش های متعددی روبه رو است. یکی از مهم ترین محدودیت ها، نبود اطلاعات کافی درباره ایمنی بلندمدت این نانومواد است. تجمع تدریجی برخی نانوذرات در مغز یا سایر اندام ها، احتمال ایجاد سمیت مزمن، پاسخ های ایمنی ناخواسته و اختلال در عملکرد طبیعی سلول ها را مطرح کرده است. علاوه بر این، ویژگی های فیزیوشیمیایی نانوذرات مانند اندازه، شکل، بار سطحی و نوع پوشش سطحی می توانند بر میزان زیست تخریب پذیری، توزیع زیستی و سمیت آن ها تأثیر قابل توجهی داشته باشند؛ بنابراین، ارزیابی جامع ایمنی پیش از ورود به مطالعات بالینی ضروری است.

از دیگر چالش های مهم می توان به دشواری تولید انبوه نانوپلتفرم ها با کیفیت یکنواخت، هزینه بالای فرایندهای ساخت، محدودیت پایداری در شرایط فیزیولوژیک و تفاوت نتایج حاصل از مدل های حیوانی با شرایط بالینی انسان اشاره کرد. بسیاری از نانوپلتفرم هایی که در مدل های حیوانی نتایج امیدوارکننده ای نشان داده اند، هنوز وارد مراحل کارآزمایی بالینی نشده اند یا شواهد کافی برای اثبات اثربخشی آن ها در انسان وجود ندارد. این موضوع بیانگر شکاف قابل توجه میان مطالعات پیش بالینی و کاربرد بالینی نانوفناوری در درمان آلزایمر است.

۶. خلأهای پژوهشی نانوپلتفرم ها در درمان بیماری آلزایمر

با وجود افزایش چشمگیر مطالعات مرتبط با نانوپلتفرم های درمانی، هنوز خلأهای پژوهشی متعددی وجود دارد که مانع از انتقال این فناوری ها به عرصه درمان بالینی شده است. نخست، بیشتر مطالعات موجود بر مدل های سلولی و حیوانی متمرکز بوده و تعداد کارآزمایی های بالینی بسیار محدود است. از این رو، اطلاعات کافی درباره ایمنی، فارماکوکینتیک، دوز بهینه و اثربخشی بلندمدت این سامانه ها در بیماران مبتلا به آلزایمر در دسترس نیست. علاوه بر این، تاکنون هیچ نانوپلتفرمی نتوانسته است به طور همزمان تمام جنبه های پاتولوژی بیماری آلزایمر را با موفقیت هدف قرار دهد. بسیاری از مطالعات تنها بر یکی از مکانیسم های بیماری، مانند مهار تجمع آمیلوئید β یا کاهش استرس اکسیداتیو، تمرکز داشته اند؛ در حالی که آلزایمر یک بیماری چندعاملی است و درمان مؤثر آن نیازمند طراحی سامانه هایی است که بتوانند مسیرهای مختلف بیماری را به صورت همزمان تعدیل کنند. توسعه نانوپلتفرم های هوشمند، پاسخگو به محرک ها و شخصی سازی شده می تواند یکی از مهم ترین مسیرهای پژوهشی آینده در این حوزه باشد.

در نهایت، استانداردسازی روش های سنتز، مشخصه یابی، ارزیابی سمیت و طراحی مطالعات پیش بالینی از دیگر نیازهای اساسی این حوزه است. تفاوت در نوع نانوذرات، روش های تهیه، مدل های حیوانی و شاخص های ارزیابی باعث شده است که مقایسه مستقیم نتایج مطالعات مختلف دشوار باشد. بنابراین، تدوین دستورالعمل های استاندارد برای طراحی و ارزیابی نانوپلتفرم ها، در کنار انجام کارآزمایی های بالینی چندمرکزی، می تواند مسیر ترجمه این فناوری از آزمایشگاه به بالین را هموارتر سازد.

۷. نتیجه گیری

بیماری آلزایمر همچنان یکی از پیچیده ترین بیماری های نورودژنراتیو محسوب می شود که به دلیل ماهیت چندعاملی خود، درمان قطعی و مؤثری برای آن در دسترس نیست. تجمع پپتید آمیلوئید β ، تشکیل کلافه های نوروفیبریلاری ناشی از پروتئین Tau، استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش ارتباطات سیناپسی، همگی به صورت هم زمان در پیشرفت بیماری نقش دارند. از این رو، درمان های متداول که تنها یک مسیر پاتولوژیک را هدف قرار می دهند، در بسیاری از موارد نتوانسته اند نتایج درمانی مطلوبی ایجاد کنند. در این میان، نانوفناوری با فراهم کردن امکان طراحی سامانه های درمانی چندهدفه، افق جدیدی را برای مقابله با این بیماری گشوده است.

در این مقاله، انواع مختلف نانوپلتفرم ها شامل نانوذرات فلزی، لیپوزوم ها، نانوذرات پلیمری و نانومواد کربنی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعات نشان داد که هر یک از این سامانه ها دارای ویژگی های منحصر به فردی هستند، اما هدف مشترک همه آن ها افزایش کارایی درمان از طریق عبور مؤثر از سد خونی-مغزی، انتقال هدفمند عوامل درمانی، افزایش فراهمی زیستی داروها و کاهش عوارض جانبی سیستمیک است. علاوه بر نقش حامل دارو، بسیاری از این نانوپلتفرم ها دارای فعالیت درمانی ذاتی نیز هستند و می توانند به طور مستقیم در مهار تجمع آمیلوئید β ، کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل التهاب عصبی، حفظ عملکرد میتوکندری و افزایش بقای نورون ها نقش ایفا کنند. این ویژگی ها سبب شده است که نانوپلتفرم ها به یکی از امیدوارکننده ترین راهبردها برای درمان چندهدفه بیماری آلزایمر تبدیل شوند.

بررسی مطالعات اخیر همچنین نشان داد که توسعه نانوپلتفرم های نسل جدید، به ویژه سامانه های هوشمند پاسخگو به محرک، نانوپلتفرم های چندمنظوره، و نانومواد نوظهوری مانند نقاط کوانتومی گرافن، نقاط کربنی و مکسن، توانسته است محدودیت های بسیاری از سامانه های قدیمی را برطرف کند. این نانوپلتفرم ها علاوه بر انتقال هدفمند دارو، قابلیت تصویربرداری، پایش پاسخ درمانی و تنظیم آزادسازی دارو را نیز فراهم می کنند و از این رو می توانند نقش مهمی در توسعه پزشکی دقیق در درمان بیماری آلزایمر ایفا کنند.

با وجود این پیشرفت ها، انتقال نتایج امیدوارکننده مطالعات آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی همچنان با چالش های متعددی همراه است. اطلاعات محدود درباره ایمنی بلندمدت، احتمال تجمع برخی نانومواد در بافت های مختلف، نبود استانداردهای یکسان برای ارزیابی سمیت و اثربخشی، دشواری تولید در مقیاس صنعتی و کمبود کارآزمایی های بالینی از مهم ترین موانع توسعه این فناوری ها به شمار می روند. بنابراین، پیش از ورود گسترده نانوپلتفرم ها به درمان بالینی، انجام مطالعات جامع فارماکوکینتیک، ارزیابی ایمنی بلندمدت و کارآزمایی های بالینی چندمرکزی ضروری است.

در مجموع، شواهد موجود نشان می دهد که نانوفناوری می تواند نقش مهمی در تغییر رویکرد درمان بیماری آلزایمر از درمان های تک هدفه به درمان های چندهدفه و شخصی سازی شده ایفا کند. انتظار می رود که در آینده، تلفیق نانوپلتفرم های هوشمند با فناوری هایی مانند ژن درمانی، RNA درمانی، ویرایش ژن، زیست حسگرها و هوش مصنوعی، زمینه را برای توسعه نسل جدیدی از سامانه های تشخیص و درمان فراهم سازد. هرچند هنوز مسیر دستیابی به کاربردهای بالینی گسترده نیازمند تحقیقات بیشتر است، اما روند رو به رشد مطالعات نشان می دهد که نانوپلتفرم ها می توانند به یکی از ارکان اصلی درمان های آینده بیماری آلزایمر تبدیل شوند.

۱. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms, diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Front Med* ۱۱: ۱۴۷۴۰-۴۳. ۲۰۲۴.
۲. Qin R, Zhao H, Gao H, Liu H. Global trends in Alzheimer's disease and other dementias: A comprehensive analysis of incidence, socio-demographic variations, and future projections. *Plos one*. ۲۰۲۵;۲۰(۱۲):e۰۳۳۸۰۱۸.
۳. Tenchov R, Sasso J, Zhou Q. Alzheimer's disease: exploring the landscape of cognitive decline. *ACS Chem Neurosci* ۱۵ (۲۱): ۳۸۰۰-۳۸۲۷. ۲۰۲۴.
۴. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۲۱;۲۲(۱۷):۹۲۹۰.
۵. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. ۲۰۱۸;۱۴۱(۷):۱۹۱۷-۳۳.
۶. Puranik N, Song M. Glutamate: molecular mechanisms and signaling pathway in Alzheimer's disease, a potential therapeutic target. *Molecules*. ۲۰۲۴;۲۹(۲۳):۵۷۴۴.
۷. He Y, Qu M, Yu L, He L, Lu Y, Hong J, et al. Blood-Brain Barrier: Structure, Function, Diseases, and Drug Delivery Systems. *MedComm*. ۲۰۲۶;۷(۴):e۷۰۷۱۲.
۸. Mohammad H, Darwish M, Katona G, Csóka I. Functionalized albumin nanoparticles: A multifunctional platform for enhanced brain drug delivery. *Materials Today Bio*. ۲۰۲۵:۱۰۲۶۱۶.
۹. Alnsour L, Al-Samydai A, Sadek B, Akour A. Repurposing antidiabetics for Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders: Translational challenges and role of nanoparticle-mediated CNS targeting. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. ۲۰۲۶;۲۰۰:۱۱۹۶۱۴.
۱۰. Abd El-Fattah MA. Challenges and Opportunities of Drug Delivery for Treatment of Alzheimer's Disease. *AAPS PharmSciTech*. ۲۰۲۶;۲۷(۱):۷۸.
۱۱. Farheen, Khan MA, Ashraf GM, Bilgrami AL, Rizvi MMA. New horizons in the treatment of neurological disorders with tailorable gold nanoparticles. *Current Drug Metabolism*. ۲۰۲۱;۲۲(۱۲):۹۳۱-۸.
۱۲. Kochman U, Sitka H, Kuźniar J, Czaja M, Kozubek P, Beszlej JA, et al. Targeted Nanoparticles for Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier in Early and Late Stages of Alzheimer's Disease: A Review. *Molecular Neurobiology*. ۲۰۲۶;۶۳(۱):۷۵.
۱۳. Le H, Vu GT, Abioye A, Adejare A. Recent Advances in Nanoparticle-Based Drug Delivery Strategies to Cross the Blood-Brain Barrier in Targeted Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۶;۱۸(۲):۱۹۲.
۱۴. Bhukta P, Sahu PK, Acharya B. Nanomedicine approaches for Alzheimer's disease: Advances in drug delivery and theranostic applications. *Next Nanotechnology*. ۲۰۲۶;۹:۱۰۰۴۹۵.
۱۵. Sathuvan M, Narayanan K, Cheong K-L, Thangam R. Nanoplatforams for Multimodal Imaging and Targeted Cancer Therapy: Recent Advances and Future Perspectives. *Bioengineering*. ۲۰۲۶;۱۳(۲):۱۷۴.
۱۶. Zorkina Y, Abramova O, Zubkov E, Gurina O, Ushakova V. Theranostic Nanoplatforams for Alzheimer's Disease: A Critical Analysis of Conceptual Contradictions. *International Journal of Molecular Sciences*. ۲۰۲۶;۲۷(۸):۳۵۶۰.

۱۷. Zhou H, Yin X, Zhang G, Yang Z, Zhou R. Advancing nanomaterial-based strategies for Alzheimer's disease: a perspective. *JACS Au*. ۲۰۲۵;۵(۴):۱۵۱۹-۳۷.
۱۸. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European journal of neurology*. ۲۰۱۸;۲۵(۱):۵۹-۷۰.
۱۹. Tang G, Tam W, Short NJ, Bose P, Wu D, Hurwitz SN, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with FLT γ rearrangement. *Modern Pathology*. ۲۰۲۱;۳۴(۹):۱۶۷۳-۸۵.
۲۰. Abdulkhaliq AA, Kim B, Almoghrabi YM, Khan J, Ajoolabady A, Ren J, et al. Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. *Cell Death & Disease*. ۲۰۲۶;۱۷(۱):۲۱.
۲۱. Behl C. In ۲۰۲۴, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. *Frontiers in Aging Neuroscience*. ۲۰۲۴;۱۶:۱۴۵۹۲۲۴.
۲۲. Pfundstein G, Nikonenko AG, Sytnyk V. Amyloid precursor protein (APP) and amyloid β (A β) interact with cell adhesion molecules: Implications in Alzheimer's disease and normal physiology. *Frontiers in cell and developmental biology*. ۲۰۲۲;۱۰:۹۶۹۵۴۷.
۲۳. Siegel G, Gerber H, Koch P, Bruestle O, Fraering PC, Rajendran L. The Alzheimer's disease γ -secretase generates higher ϵ Y: ϵ X ratios for β -amyloid than for p γ peptides. *Cell reports*. ۲۰۱۷;۱۹(۱۰):۱۹۶۷-۷۶.
۲۴. Chen J, Chen J-S, Li S, Zhang F, Deng J, Zeng L-H, et al. Amyloid precursor protein: a regulatory hub in Alzheimer's disease. *Aging and disease*. ۲۰۲۴;۱۵(۱):۲۰۱.
۲۵. Deng Q, Wu C, Parker E, Liu T, Duan R, Yang L. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: significance and summary of recent advances. *Aging Dis*. ۲۰۲۳. Preprint <https://doi.org/10.14236/AD>. ۲۰۲۳.
۲۶. Sayas CL, Ávila J. GSK- γ and tau: a key duet in Alzheimer's disease. *Cells*. ۲۰۲۱;۱۰(۴):۷۲۱.
۲۷. Tabeshmehr P, Eftekharpour E. Tau; one protein, so many diseases. *Biology*. ۲۰۲۳;۱۲(۲):۲۴۴.
۲۸. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۲۲;۲۳(۲۱):۱۲۸۴۱.
۲۹. Yu Y, Run X, Liang Z, Li Y, Liu F, Liu Y, et al. Developmental regulation of tau phosphorylation, tau kinases, and tau phosphatases. *Journal of neurochemistry*. ۲۰۰۹;۱۰۸(۶):۱۴۸۰-۹۴.
۳۰. Alonso AD, Cohen LS, Corbo C, Morozova V, ElIdrissi A, Phillips G, et al. Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. *Frontiers in cellular neuroscience*. ۲۰۱۸;۱۲:۳۳۸.
۳۱. Pavani B, Tiwari G, Borra R, Vahora S, Vashi A, Mukherjee R. Mechanistic insights into tau protein-mediated regulation of oxidative stress. *Chin J Appl Physiol*. ۲۰۲۴;۴۰:e۲۰۲۴۰۰۲۸.
۳۲. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and α -synuclein in neurodegeneration. *Brain*. ۲۰۱۷;۱۴۰(۲):۲۶۶-۷۸.
۳۳. Aslanyan A, Foiani MS, Giovannucci TA, McDade E, Duff KE, Mummery CJ, et al. Targeting tau in Alzheimer's Disease: rationale, approach and challenges. *Molecular Neurodegeneration*. ۲۰۲۶.
۳۴. Cáceres C, Heusser B, Garnham A, Moczko E. The major hypotheses of Alzheimer's disease: related nanotechnology-based approaches for its diagnosis and treatment. *Cells*. ۲۰۲۳;۱۲(۲۳):۲۶۶۹.
۳۵. Qi X, Zhu K, Ke W, Wang J, Mao S, Chen G. Roles of TREM γ in Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*. ۲۰۲۵;۱۴(۱):۵۵.

۳۶. Valiukas Z, Tangalakakis K, Apostolopoulos V, Feehan J. Microglial activation states and their implications for Alzheimer's Disease. The journal of prevention of Alzheimer's disease. ۲۰۲۵;۱۲(۱):۱۰۰۰۱۳.
۳۷. Wang S, Zhang Z, Liu Y, Gao S, Wang L, Yang J, et al. Phytochemicals as modulators of Astrocytes in Alzheimer's disease: A therapeutic perspective. Phytomedicine. ۲۰۲۵;۱۵۷۳۴۷.
۳۸. Fakorede S, Lateef OM, Garuba WA, Akosile PO, Okon DA, Aborode AT. Dual impact of neuroinflammation on cognitive and motor impairments in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease Reports. ۲۰۲۵;۹:۲۵۴۲۴۸۲۳۲۵۱۳۴۱۸۷۰.
۳۹. Kural I, M Mombeek LM, Wilson III DM. Role of mitochondria in neuronal function and survival in the enteric and central nervous systems. Cellular and Molecular Life Sciences. ۲۰۲۶;۸۳(۱):۱۲۹.
۴۰. Hu J, Lai J, Zhang B, Jiang X, Ma H, Liu Y. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: connecting pathophysiology with neuroimaging. Frontiers in Aging Neuroscience. ۲۰۲۶;۱۸:۱۷۴۸۲۲۷.
۴۱. Nabi SU, Khan A, Siddiqui EM, Rehman MU, Alshahrani S, Arafah A, et al. Mechanisms of mitochondrial malfunction in Alzheimer's disease: new therapeutic hope. Oxidative medicine and cellular longevity. ۲۰۲۲;۲۰۲۲(۱):۴۷۵۹۹۶۳.
۴۲. Puranik N, Yadav D, Song M. Advancements in the application of nanomedicine in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective. International journal of molecular sciences. ۲۰۲۳;۲۴(۱۸):۱۴۰۴۴.
۴۳. Percy KCM, Liu Z, Qi X. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Guiding the path to targeted therapies. Neurotherapeutics. ۲۰۲۵;۲۲(۳):e۰۰۵۲۵.
۴۴. Pelucchi S, Gardoni F, Di Luca M, Marcello E. Synaptic dysfunction in early phases of Alzheimer's Disease. Handbook of clinical neurology. ۲۰۲۲;۱۸۴:۴۱۷-۳۸.
۴۵. Azargoonjahromi A. The duality of amyloid- β : its role in normal and Alzheimer's disease states. Molecular Brain. ۲۰۲۴;۱۷(۱):۴۴.
۴۶. Yadav B, Gangwar P, Kumari K, Yadav A, Rao R, Kumar K, et al. Mechanistic insights into the synaptic damage-repair and regeneration processes in neurodegenerative Alzheimer's disease: phytochemicals as neuroprotective agents. Frontiers in Synaptic Neuroscience. ۲۰۲۶;۱۸:۱۸۳۵۷۷۸.
۴۷. Chen Z-R, Huang J-B, Yang S-L, Hong F-F. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. Molecules. ۲۰۲۲;۲۷(۶):۱۸۱۶.
۴۸. DiFilippo AH, Jonaitis EM, Ennis GE, McVea AK, McLachlan M, Bettcher B, et al. Examining the association between synaptic density and neurofibrillary tau among cognitively impaired and unimpaired older adults with and without Alzheimer's disease pathology. Alzheimer's & Dementia. ۲۰۲۵;۲۱(۶):e۷۰۳۲۱.
۴۹. Yu T, Wang Z, Chen Y, Xiang Y, Wu M, Zhang M, et al. Blood-brain barrier (BBB) dysfunction in CNS diseases: paying attention to pericytes. CNS Neuroscience & Therapeutics. ۲۰۲۵;۳۱(۵):e۷۰۴۲۲.
۵۰. Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters-and cytochrome P- ξ ۵۰-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. Life sciences. ۲۰۱۱;۸۸(۲۱-۲۲):۹۵۹-۷۱.
۵۱. Alkhalifa AE, Al-Ghraiyyah NF, Odum J, Shunnarah JG, Austin N, Kaddoumi A. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease: mechanisms and targeted strategies. International journal of molecular sciences. ۲۰۲۳;۲۴(۲۲):۱۶۲۸۸.
۵۲. Rust R, Yin H, Achón Buil B, Sagare AP, Kisler K. The blood-brain barrier: a help and a hindrance. Brain. ۲۰۲۵;۱۴۸(۷):۲۲۶۲-۸۲.

۵۳. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Fazlollahi A, Morsali S, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Frontiers in Medicine*. ۲۰۲۴;۱۱:۱۴۷۴۰۴۳.
۵۴. Elamin SA, Al Shibli AN, Shaito A, Al-Maadhadi MJ, Zolezzi M, Pedersen S. Anti-amyloid monoclonal antibody therapies in Alzheimer's disease—a scoping review. *Neuroscience*. ۲۰۲۵.
۵۵. Miculas DC, Negru PA, Bungau SG, Behl T, Hassan SSu, Tit DM. Pharmacotherapy evolution in Alzheimer's disease: current framework and relevant directions. *Cells*. ۲۰۲۲;۱۲(۱):۱۳۱.
۵۶. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۲۲;۲۳(۲۲):۱۳۹۵۴.
۵۷. Achar A, Myers R, Ghosh C. Drug delivery challenges in brain disorders across the blood–brain barrier: novel methods and future considerations for improved therapy. *Biomedicines*. ۲۰۲۱;۹(۱۲):۱۸۳۴.
۵۸. Kurul F, Turkmen H, Cetin AE, Topkaya SN. Nanomedicine: How nanomaterials are transforming drug delivery, bio-imaging, and diagnosis. *Next Nanotechnology*. ۲۰۲۵;۷:۱۰۰۱۲۹.
۵۹. Hersh AM, Alomari S, Tyler BM. Crossing the blood-brain barrier: advances in nanoparticle technology for drug delivery in neuro-oncology. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۲۲;۲۳(۸):۴۱۵۳.
۶۰. R N, S k, K K, R G, M K. Advanced nanostructures for drug delivery: Integrating design, mechanisms, and translational potential. *Next Materials*. ۲۰۲۶;۱۲:۱۰۲۲۷۶.
۶۱. Wang Y-H, Lang X-L, Qing X-L. Nanomaterial strategies for mitigating protein misfolding and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Zoological Research*. ۲۰۲۶;۴۷(۱):۱۵۵.
۶۲. Hu Y, Yang Z, Wang X, Li X, Wei M. Oxidative Stress and Lysosomal Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: Underlying Mechanisms and Nanotherapeutic Targeting Strategies. *Antioxidants*. ۲۰۲۶;۱۵(۱):۷۳.
۶۳. Islam S, Ahmed MMS, Islam MA, Hossain N, Chowdhury MA. Advances in nanoparticles in targeted drug delivery—A review. *Results in Surfaces and Interfaces*. ۲۰۲۵;۱۹:۱۰۰۵۲۹.
۶۴. Hou K, Zhao J, Wang H, Li B, Li K, Shi X, et al. Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature communications*. ۲۰۲۰;۱۱(۱):۴۷۹۰.
۶۵. Anand BG, Wu Q, Karthivashan G, Shejale KP, Amidian S, Wille H, et al. Mimosine functionalized gold nanoparticles (Mimo-AuNPs) suppress β -amyloid aggregation and neuronal toxicity. *Bioactive Materials*. ۲۰۲۱;۶(۱۲):۴۴۹۱-۵۰۵.
۶۶. Perxés Perich M, Palma-Florez S, Solé C, Goberna-Ferrón S, Samitier J, Gómez-Romero P, et al. Polyoxometalate-Decorated Gold Nanoparticles Inhibit β -Amyloid Aggregation and Cross the Blood–Brain Barrier in a μ physiological Model. *Nanomaterials*. ۲۰۲۳;۱۳(۱۹):۲۶۹۷.
۶۷. Mir Najib Ullah SN, Afzal O, Altamimi ASA, Ather H, Sultana S, Almalki WH, et al. Nanomedicine in the Management of Alzheimer's Disease: State-of-the-Art. *Biomedicines*. ۲۰۲۳;۱۱(۶):۱۷۵۲.
۶۸. Behera A, Sa N, Pradhan SP, Swain S, Sahu PK. Metal nanoparticles in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*. ۲۰۲۳;۷(۱):۷۹۱-۸۱۰.

۶۹. Sikorska K, Grądzka I, Wasyk I, Brzóska K, Stępkowski TM, Czerwińska M, et al. The impact of Ag nanoparticles and CdTe quantum dots on expression and function of receptors involved in amyloid- β uptake by BV-2 microglial cells. *Materials*. ۲۰۲۰;۱۳(۱۴):۳۲۲۷.
۷۰. Poudel P, Park S. Recent advances in the treatment of Alzheimer's disease using nanoparticle-based drug delivery systems. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۲;۱۴(۴):۸۳۵.
۷۱. Tagit O. Nanomedicine Formulations Based on PLGA Nanoparticles for Diagnosis, Monitoring and Treatment of Disease: From Bench to Bedside: MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute; ۲۰۲۲.
۷۲. Alonso M, Barcia E, González J-F, Montejo C, García-García L, Villa-Hermosilla M-C, et al. Functionalization of morin-loaded PLGA nanoparticles with phenylalanine dipeptide targeting the brain. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۲;۱۴(۱۱):۲۳۴۸.
۷۳. Georgieva D, Nikolova D, Vassileva E, Kostova B. Chitosan-based nanoparticles for targeted nasal galantamine delivery as a promising tool in Alzheimer's disease therapy. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۳;۱۵(۳):۸۲۹.
۷۴. Hu L, Tao Y, Jiang Y, Qin F. Recent progress of nanomedicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. ۲۰۲۳;۱۱:۱۲۲۸۶۷۹.
۷۵. Priya S, Desai VM, Singhvi G. Surface modification of lipid-based nanocarriers: a potential approach to enhance targeted drug delivery. *ACS omega*. ۲۰۲۲;۸(۱):۷۴-۸۶.
۷۶. Andrade S, Loureiro JA, Pereira MC. Transferrin-functionalized liposomes for the delivery of gallic acid: A therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۲;۱۴(۱۰):۲۱۶۳.
۷۷. Shivananjegowda MG, Hani U, Osmani RAM, Alamri AH, Ghazwani M, Alhamhoom Y, et al. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles for the clearance of A β in Alzheimer's disease. *Pharmaceutics*. ۲۰۲۳;۱۵(۱):۲۲۱.
۷۸. Vasileva L, Gaynanova G, Valeeva F, Belyaev G, Zueva I, Bushmeleva K, et al. Mitochondria-targeted delivery strategy of dual-loaded liposomes for Alzheimer's disease therapy. *International journal of molecular sciences*. ۲۰۲۳;۲۴(۱۳):۱۰۴۹۴.
۷۹. Constantinou C, Meliou K, Skouras A, Sifaka P, Christodoulou P. Liposomes against Alzheimer's disease: current research and future prospects. *Biomedicines*. ۲۰۲۴;۱۲(۷):۱۵۱۹.
۸۰. Bai M, Shao X, Wang C, Wang J, Wang X, Guan P, et al. Application of carbon-based nanomaterials in Alzheimer's disease. *Materials Horizons*. ۲۰۲۵;۱۲(۳):۶۷۳-۹۳.
۸۱. Zarepour A, Karasu C, Mir Y, Nematollahi MH, Irvani S, Zarrabi A. Graphene-and MXene-based materials for neuroscience: diagnostic and therapeutic applications. *Biomaterials Science*. ۲۰۲۳;۱۱(۲۰):۶۶۸۷-۷۱۰.
۸۲. Chen X, Pandit S, Shi L, Ravikumar V, Køhler JB, Svetlicic E, et al. Graphene Oxide Attenuates Toxicity of Amyloid- β Aggregates in Yeast by Promoting Disassembly and Boosting Cellular Stress Response. *Advanced Functional Materials*. ۲۰۲۳;۳۳(۴۵):۲۳۰۴۰۵۳.
۸۳. Wang K, Wang L, Chen L, Peng C, Luo B, Mo J, et al. Intranasal administration of dauricine loaded on graphene oxide: multi-target therapy for Alzheimer's disease. *Drug Delivery*. ۲۰۲۱;۲۸(۱):۵۸۰-۹۳.
۸۴. Tang H, Li Y, Kakinien A, Andrikopoulos N, Sun Y, Kwak E, et al. Graphene quantum dots obstruct the membrane axis of Alzheimer's amyloid beta. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*. ۲۰۲۱;۲۴(۱):۸۶.
۸۵. Mohebihamkhorami F, Faizi M, Mahmoudifard M, Hajikarim-Hamedani A, Mohseni SS, Heidari A, et al. Microfluidic synthesis of ultrasmall chitosan/graphene quantum dots particles for intranasal delivery in Alzheimer's disease treatment. *Small*. ۲۰۲۳;۱۹(۴۰):۲۲۰۷۶۲۶.

۸۶. Walton-Raaby M, Woods R, Kalyaanamoorthy S. Investigating the theranostic potential of graphene quantum dots in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. ۲۰۲۳;۲۴(۱۱):۹۴۷۶.
۸۷. Shin J, Lee S, Cha M. Neuroprotective effect of single-wall carbon nanotubes with built-in peroxidase-like activity against β -amyloid-induced neurotoxicity. *Medchemcomm*. ۲۰۱۷;۸(۳):۶۲۵-۳۲.
۸۸. Du C, Feng W, Dai X, Wang J, Geng D, Li X, et al. Cu^{۲+}-Chelatable and ROS-Scavenging MXenzyme as NIR-II-Triggered Blood-Brain Barrier-Crossing Nanocatalyst against Alzheimer's Disease. *Small*. ۲۰۲۲;۱۸(۳۹):۲۲۰۳۰۳۱.