

نقش نانوذرات در درمان هپاتیت C

بازداری از ورود از طریق بازداری از پیوند ویروسی به سلولها و بازداری بعد از پیوند بوده است. همراه با هم CO_NPs می تواند چندین مرحله را در سیکل حیاتی ویروسی HCV هدفگیری نماید و مانع از عفونت HCV هم در مرحله اتصال و هم در مرحله ورود شود. ذرات نانوفلزی مثل نقره و ذرات نانو طلا، توجه زیادی را به عنوان عوامل ضد میکروبی جلب نموده اند (۸ و ۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲).

اندازه ذرات نانوفلزی می تواند روی فعالیت ضد ویروسی تاثیر بگذارد. در ذرات نانو نقره AgNPs کوچک تر منجر به بازداری فعال تر عفونت زایی ویروسی شده است، زیرا Ag-NPs در یک مجموعه از ۱ تا ۱۰ نانومتر راحت تر به ویروس متصل می شود (۱۳ و ۱۴). با این وجود AgNPs بزرگ تر هنوز هم یک توانایی ثابت را برای کاهش عفونت زایی ویروسی نشان می دهد (۱۵). در رابطه با ذرات نانو طلا، ذرات با اندازه بزرگ تر می توانند مانع از عفونت ویروسی نسبت به ذرات کوچکتر شوند که این مکانیسم های مختلفی از بازداری ویروسی را نشان می دهد (۱۶). ذرات نانو طلای بزرگتر به صورت اتصال دهنده های عرضی موثر بین ویرونها عمل می نمایند، درحالیکه ذرات نانو طلای کوچکتر روی سطح ذرات ویروس وجود دارند (۱۲ و ۱۷ و ۱۸).

کارایی ضد ویروسی CO_NPs، تنها به علت یونهای مسی موجود در محلول نیست. اکسید مس حالت جامد پروتئین های بیشتری جذب و دناتوره می نماید (۱۹). CO_NPs با قطره های بیشتر از ویروس HCV مانع از اتصال سلول به ویروس به وسیله اتصال چند ظرفیتی ویرونها می شوند. CO_NPs فقط اتصال HCV را به سلول های میزبان مهار نموده است، بلکه مانع از ورود ویروس به سلول های هدف نیز می شود.

ویروس هپاتیت C عامل اولیه هپاتیت مزمن است. اخیرا بیش از ۱۸۵ میلیون نفر در سراسر دنیا به HCV مبتلا شده اند که می تواند منجر به سیروز کبدی و کارسینوم سلول کبدی شود. در این مقاله ما به بررسی اثر یکسری از نانوذرات مانند CO_NPs و نانوذراتی مانند نقره و اثر SLN که یک نانوذره لیپیدی جامد است، به همراه RNA مداخله گر و همچنین اثر ShRNA و نانوذرات بر عملکرد HCV پرداختیم.

عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) یک چالش سلامت عمومی اصلی است، زیرا نزدیک به ۸۰ درصد از عفونت ها به طور مزمن باقی می ماند و می تواند منجر به سیروز کبدی و کارسینوم سلول کبدی شوند. گزینه های درمانی بر پایه ی آنتیفرئون همراه با عوارض جانبی سمی است و تنها در یک زیر مجموعه از بیماران موثر است (۱).

اثر نانوذرات بر HCV

◀ نانوذره اکسید مس و نقره

ذرات نانو اکسید مس CO_NPs کارایی مختلفی از جمله تجزیه نوری و کاتالیز ارائه می دهند (۲ و ۳ و ۴). طبق یک سری آزمایش ها CO_NPs ممکن است از عوامل قوی برای مهار رگزایی از طریق غیرفعال سازی بیان VEGFR2 باشد (۵) و چندین گروه گزارش نموده اند که CO_NPs ممکن است قادر به القا مرگ برنامه ریزی شده در سلول های سرطانی خاص باشد (۶). CO_NPs مرحله اتصال و ورود ذرات HCV آلوده را به سلول های کبدی هدفگیری می کند.

HCV در هپاتوسیت ها در سراسر عمرش منتشر می شود، که شامل مراحل اتصال، ورود، پوشش زدایی، ترجمه، همانندسازی ژنوم، جمع شدن، جوانه زدن و انتشار است. CO_NPs مانع از مراحل اتصال و ورود در طول عمر HCV می شود. (۷)

CO_NPs می‌تواند با سطح ویریون تداخل ایجاد نماید، و این ارتباط متقابل می‌تواند منجر به مهار شدن مکان پیوند به رسپتور روی گلیکو پروتئین پوشش HCV و بازداری از اتصال و ورود ویروس شود. بر خلاف طلا، نقره و اکسید سیلیسیوم، مس یک عنصر کمیاب اساسی در بدن انسان است، که نقش مهمی را در بیوشیمی همه ارگانسیم‌های زنده انجام می‌دهد (۲۰). مس برای انسان‌ها بی‌خطر است (۲۱ و ۲۲).

◀ RNA مداخله گر و نانوذره لیپیدی SLN

RNA مداخله گر (RANi) یک راهکار برای درمان عفونت مزمن به وسیله ویروس هپاتیت C (HCV) است. هدف این کار ایجاد یک ناقل غیرویروسی بر اساس ذرات نانو لیپیدی جامد SLN و irNA برای مهار مکانیسم ورودی ریبوزوم داخلی ires مربوط به HCV است (۲۳). (IRES مکانیسمی برای تکثیر و همانند سازی RNA ویروس است) فقط یک بخش از افراد آلوده می‌توانند این ویروس را به وسیله ایجاد ایمنی و پاسخ دادن به درمان سه گانه اینترفرون آلفا (INT- α) یا PEGYLATED اینترفرون آلفا (PEG-INT- α), ribavirin استاندارد مراقبت برای درمان عفونت HCV است، پاک سازند.

◀ نانوذره لیپیدی SLN

این سیستم‌ها که شامل ذرات نانو لیپیدی جامد SLN است، یکی از امیدوارکننده ترین سیستم‌های تحویل غیرویروسی برای irNA به علت سازگاری زیستی، ایمنی نسبی و سادگی تولید شان، تشخیص داده شده اند. به علاوه SLNS می‌تواند مزین به اجزایی مثل پروتامین، دکستران، الیگوچیروزان‌ها یا هیالوریک اسید برای بهبود کارایی آنها در محیط کشت و همچنین در سلول زنده باشد. (۲۵).

محدودیت اصلی ذرات نانولیپیدی توانایی آنها در القای یک پاسخ التهابی حاد است. به هر حال پوشاندن سطح ذره با یک لایه peg به طور قابل توجهی پاسخ‌های التهابی را کاهش داده است.

شایان ذکر است که فعالیت بازدارنده HA1077's ROCK2 نیز می‌تواند در مهار کردن ورود HCV مفید باشد. (۲۶ و ۲۷ و ۲۸). PRK2-SiRNA (که یک مهارگر بروزجن تکثیر ویروس هپاتیت C در سلول میزبان است) در ترکیب با نانو پارتیکل های لیپیدی (به عنوان حامل نانویی) می‌تواند به لحاظ کلینیکی به عنوان یک درمان بالقوه هپاتیت C قابل

کاربرد باشد. برای استفاده بالینی از این ترکیب کار بیشتری در زمینه آنالیز جذب، توزیع، متابولیسم و ترشح مورد نیاز است (۲۹).

مطالعات جدید نشان داده است که ناقل نانو نیز قادر به بازداری از همانندسازی در سلول‌های کبدی انسان با حمایت از یک HCV replicon زیرژنومی (Huh-7 NS3-3') بوده است (۳۰). اندوسیتوز با واسطه کلاترین و تا حد کمتری اندوسیتوز با واسطه مجموعه لیپیدی/کاونول به صورت مکانیسم‌های اندوسیتوزی درگیر در جذب سلول شناسایی شده اند. خوشبختانه ناقل نانو لیپیدی، همولیز یا هموگلویتیناسیون سلول‌های خونی را در محیط کشت القا ننموده است که این نشان دهنده سازگاری زیستی خوب است و نشانگر توانایی یک ناقل غیرویروسی بر اساس SLN برای غیرفعالسازی HCV replicon است (۳۱).

مهار HCV IRES به عنوان یک درمان ضد ویروسی با واسطه irNA در نظر گرفته شده است. (۳۲). از میان انواع مختلفی از ملکول‌های irNA استفاده شده، short hairpin RNA یک راهکار جذاب در مقابل HCV در نظر گرفته می‌شود. (۳۳).

ShRNA نیاز به ورود به سلول دارد و باید به هسته برای موثر بودن دسترسی یابد و یک مشکل عمده برای مصرف درمانیاش، ایجاد یک سیستم تحویل مناسب است. در این جهت، ذرات نانو لیپیدی جامد SLNS به طور فزاینده‌ای به صورت یکی از امیدوارکننده ترین ناقل‌های غیر ویروسی برای درمان ژن به علت سازگاری زیستی خوب و سهولت تولید در مقیاس بالا شناخته شده‌اند (۳۴ و ۳۵). قابلیت ناقل‌های غیرویروسی شامل پروتامین، SLN و اسید هیالورونیک و دکستران برای غیرفعال سازی HCV IRES در سلول‌های HEPG2 ثابت شده هستند. کارایی ناقل‌های تهیه شده با هیالورونیک اسید می‌تواند نسبت به ناقل‌های تهیه شده با دکستران بیشتر باشد.

ناقل HA-SLN (ترکیب هیالورونیک اسید با ناقل نانو لیپیدی) بدون بروز سمیت سلولی برای میزبان کار انتقال SiRNA انجام می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که ناقل SLN دارای ShRNA Δ به عنوان یک روش درمانی برای مهار کردن همانندسازی HCV است. بازداری از IRES از طریق ShRNA Δ در مقابل دوزنوتیپ HCV موثر است که همواره مقاومتی را به درمان ترکیبی اینترفرون و ریبویرین ایجاد می‌نمایند (۳۶ و ۳۷).

تحویل درون سلولی ShRNA یک چالش اصلی به علت

تجمع ذرات نانو بر اساس لیپید را در کبد حتی بدون لیگاندهای طراحی شده برای هدفگیری REGENT های تحویل SiRNA به بافت‌های کبد تسهیل نماید.

منابع

1. Tai, A.W., Chung, R.T., 2009. Treatment failure in hepatitis C: mechanisms of non-response. *J. Hepatol.* 50, 412–420.
2. Won, Y.H., Stanciu, L.A., 2012. Cu2O and Au/Cu2O particles: surface properties and applications in glucose sensing. *Sensors (Basel)* 12, 13019–13033.
3. Singh, J., Srivastava, M., Roychoudhury, A., Lee, D.W., Lee, S.H., Malhotra, B.D., 2013. Bienzyme-functionalized monodispersed biocompatible cuprous oxide/chitosan nanocomposite platform for biomedical application. *J. Phys. Chem. B* 117, 141–152.
4. Deng, S., Tjoa, V., Fan, H.M., Tan, H.R., Sayle, D.C., Olivo, M., Mhaisalkar, S., Wei, J., Sow, C.H., 2012. Reduced graphene oxide conjugated Cu2O nanowire mesocrystals for high-performance NO2 gas sensor. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 4905–4917.
5. Song, H., Wang, W., Zhao, P., Qi, Z., Zhao, S., 2014. Cuprous oxide nanoparticles inhibit angiogenesis via down regulation of VEGFR2 expression. *Nanoscale* 6, 3206–3216.
6. Wang, Y., Zi, X.Y., Su, J., Zhang, H.X., Zhang, X.R., Zhu, H.Y., Li, J.X., Yin, M., Yang, F., Hu, Y.P., 2012. Cuprous oxide nanoparticles selectively induce apoptosis of tumor cells. *Int. J. Nanomed.* 7, 2641–2652.
7. Mohammed, Fayaz, A., Ao, Z., Girilal, M., Chen, L., Xiao, X., Kalachelvan, P., Yao, X., 2012. Inactivation of microbial infectiousness by silver nanoparticles-coated condom: a new approach to inhibit HIV- and HSV-transmitted infection. *Int. J. Nanomed.* 7, 5007–5018.
8. Xiang, D.X., Chen, Q., Pang, L., Zheng, C.L., 2011. Inhibitory effects of silver nanoparticles on H1N1 influenza A virus in vitro. *J. Virol. Methods* 178, 137–142.
9. Lara, H.H., Ayala-Nunez, N.V., Ixtapan-Turrent, L., Rodriguez-Padilla, C., 2010. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J. Nanobiotechnol.* 8, 1.
10. Vijayakumar, S., Ganesan, S., 2012. Gold nanoparticles as an HIV entry inhibitor. *Curr. HIV Res.* 10, 643–646.
11. Lu, L., Sun, R.W., Chen, R., Hui, C.K., Ho, C.M., Luk, J.M., Lau, G.K., Che, C.M., 2008. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antivir. Ther.* 13, 253–262.
12. Khandelwal, N., Kaur, G., Chaubey, K.K., Singh, P., Sharma, S., Tiwari, A., Singh, S.V., Kumar, N., 2014. Silver nanoparticles impair Peste des petits ruminants virus replication. *Virus Res.* 190, 1–7.
13. Rai, M., Kon, K., Ingle, A., Duran, N., Galdiero, S., Galdiero, M., 2014. Broad-spectrum bioactivities of silver nanoparticles: the emerging trends and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 98, 1951–1961.
14. Elechiguerra, J.L., Burt, J.L., Morones, J.R., Camacho-Bragado, A., Gao, X., Lara, H.H., Yacamán, M.J., 2005. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. Nanobiotechnol.* 3, 6.
15. Orlowski, P., Tomaszewska, E., Gniadek, M., Baska, P., Nowakowska, J., Sokolowska, J., Nowak, Z., Donten, M., Celichowski, G., Grobelny, J., Krzyzowska, M., 2014. Tannic acid modified silver nanoparticles show antiviral activity in herpes simplex virus type 2 infection. *PLOS ONE* 9, e104113.
16. Vonnemann, J., Sieben, C., Wolff, C., Ludwig, K., Böttcher, C., Herrmann, A., Haag, R., 2014. Virus inhibition induced by polyvalent nanoparticles of different sizes. *Nanoscale* 6, 2353–2360.
17. Zhang, J., Nie, X., Ji, Y., Liu, Y., Wu, X., Chen, C., Fang, X., 2014. Quantitative biokinetics and systemic translocation of various gold nanostructures are highly dependent on their size and shape. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 14, 4124–4138.
18. Guisbiers, G., Abudukelimu, G., Hourlier, D., 2011. Size-dependent catalytic and melting properties of platinum-palladium nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett.* 6, 396.
19. Sunada, K., Minoshima, M., Hashimoto, K., 2012. Highly efficient antiviral and antibacterial activities of solid-state cuprous compounds. *J. Hazard. Mater.* 235–236, 265–270.
20. Turnlund, J.R., 1998. Human whole-body copper metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 67, 960S–964S.

ناتوانی ملکول‌های بزرگ و منفی برای عبور از غشای سلولی است. جذب سلول زمانی بیشتر است که ناقل با بار کمتری تهیه شود. نتایج نشان می‌دهند که هر چه بار ShRNA در ناقل نانو بیشتر باشد، درجه تراکم کمتر است. به علاوه با گذشت زمان (چهار ساعت بعد از ورود به داخل سلول)، ShRNA به صورت کمتر فشرده و نزدیک تر به هسته ظاهر می‌شود. فرایند غیرمتراکم سازی ShRNA به علت تاثیر هیالورونیک اسید و نیز فعالیت لیزوزومی می‌باشد. که همانطوری که قبلاً نشان داده شده هر دو می‌توانند آزادسازی انرا از ذره نانو تسهیل نمایند (۳۹).

بحث و نتیجه گیری

ایجاد عوامل ضد ویروسی یکی از چالش‌های مهم در علم پزشکی است. یافته‌هایمان نشان می‌دهند که CO_NPS در یک غلظت غیرسمی یک تاثیر بازدارنده قابل توجه را روی عفونت HCVCC نشان می‌دهند که نشان دهنده پتانسیل آن در عوامل درمانی ضد ویروسی در مقابل HCV است. ذرات نانو فلزی توجه زیادی را به خاطر فعالیت‌های ضدویروسی شان دریافت نموده اند که مکانیسم دقیق مربوط به فعالیت ضدویروسی شان باید تعیین شود. بسیاری از بیماران آلوده به استاندارد مراقبت برای HCV پاسخ نمی‌دهند. در این خصوص استفاده از اهداف ویروسی چندگانه، هدف گیری ترکیبی فاکتورهای میزبان و ویروسی، یا ترکیب درمان‌های پیشرفته با درمان‌های معمول می‌تواند یک گزینه خوب برای دستیابی به بهترین تاثیر درمانی باشد. از میان راهکارهای ضدویروسی جدید، RNAi یک روش درمانی قوی برای یک تنوعی از بیماری‌های ویروسی است و می‌تواند به طور خاصی برای درمان HCV مزمن جالب باشد. تفاوت‌ها در جذب سلول بسته به نسبت ShRNA74 به SLN می‌تواند، حداقل تا حدی نرخ غیرفعالسازی بیشتر ناقل‌های تهیه شده در نسبت ShRNA74 به SLN معادل ۱:۵ را توجیه نمایند برای درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن نتایج مان نشان می‌دهند که ShRNA ادغام شده در یک سیستم تحویل بر اساس SLN، HA، یک راهکار درمانی امیدوارکننده برای درمان عفونت HCV مزمن است. برای کاربرد کلینیکی درمان‌های RNAi، تحویل خاص بافت هدف SiRNA یک مشکل مهم است و از اهداف اصلی برای دستیابی عوامل تحویل دهنده SiRNA است. عملکرد درونی کبد در رابطه با متابولیسم لیپید و ماهیت ناپیوسته عروق کبدی می‌تواند