

مهندسی نانوذرات

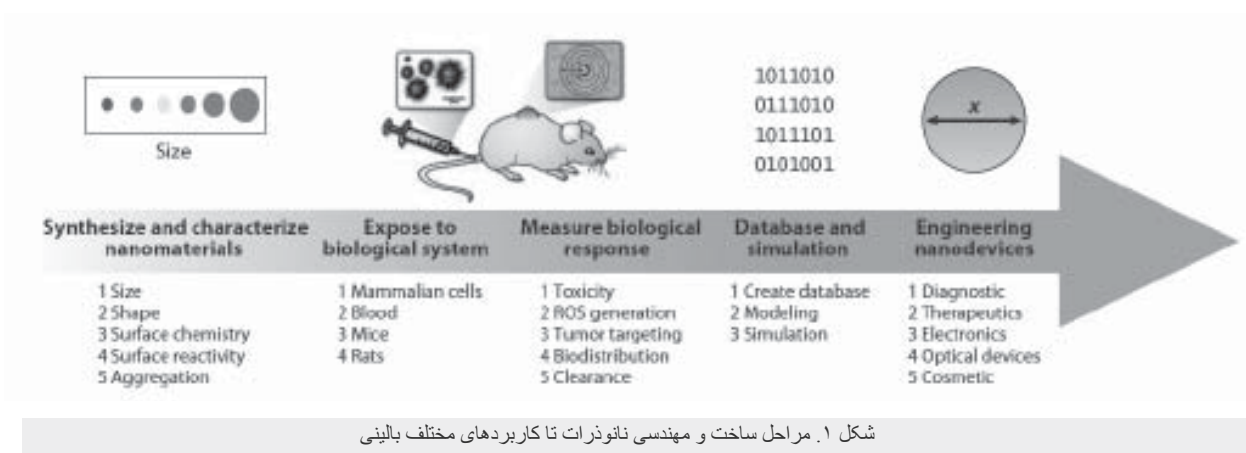
متنوع علم فراهم آورده است. این مقاله به بررسی نکات پایه‌ای برای کشف حقایقی که دانشمندان حوزه‌ی نانو تکنولوژی به آن‌ها دست پیدا کرده‌اند، اختصاص یافته است. تمایل اصلی علم نانو بیوتکنولوژی را می‌توان بررسی و بهینه‌سازی میزان برهمکنش نانوذرات و بافت‌های زنده دانست. به‌طور تجربی، پژوهشگران دسته‌ای از نانوذرات را طراحی کرده‌اند که همه‌ی پارامترهای آن‌ها به‌جز یکی ثابت نگه‌داشته شده باشد تا از این طریق بتوانند به اثر فاکتورهای مختلف در مهندسی نانوذرات پی ببرند. سپس این نانوذرات در معرض سلول‌ها و یا بافت‌های گیاهی و جانوری قرار می‌گیرند تا خروجی‌های بیولوژیکی همچون سمیت بر سلول‌ها اندازه‌گیری شوند. با آنالیز نانوذرات مختلف می‌توان دریافت که چگونه یک یا ترکیبی از پارامترهای مختلف می‌تواند در بروز پاسخ‌های بیولوژیکی مؤثر باشد. به‌موجب چنین دستاوردهای می‌توان تحلیل‌هایی برای رسیدن به ویژگی‌های اختصاصی، نانوذرات را مهندسی کرد.

استدلال

مولکول‌ها، ویروس‌ها، باکتری‌ها و سایر ساختارهای بیولوژیکی شامل خصوصیت‌های همچون شکل، اندازه و شیمی خاص خود هستند که کیفیت، نوع برهمکنش و عملکرد آن‌ها را تعیین می‌کند. شاخه‌ی FAB آنتی‌بادی بخش مکمل خود را

درک چگونگی برهم‌کنش میان نانوذرات و سیستم‌های طبیعی از موارد بسیار جالب‌توجه در حوزه‌ی مهندسی پزشکی محسوب می‌شود. مطالعات بسیاری به تلاش برای برقراری ارتباط میان خصوصیات یک نانوذره همچون شکل، اندازه، خصوصیات شیمیایی سطح و بار سطحی با سیگنالینگ‌های زیست مولکولی، سینتیک واکنش‌های شیمیایی، فعل‌وانفعالات سلولی، سمیت در محیط کشت سلول‌ها و یا آزمایش‌های حیوانی اختصاص پیدا کرده است. این مقاله به بررسی امکان مهندسی نانوذرات پرداخته است.

به‌طور عامیانه "نانو تکنولوژی" را می‌توان دانش طراحی، شناسایی، تولید و کاربرد سازه‌ها و سیستم‌ها با استفاده از کنترل شکل و اندازه‌ی آن‌ها در مقیاس نانو ($> 100\text{nm}$) تعریف کرد. در طول سه دهه‌ی گذشته، علم نانو تکنولوژی استراتژی‌های امیددهنده‌ای را برای غلبه بر مشکلات و سدهای پیش رو در زمینه‌ی علوم پزشکی، مهندسی، رهایش دارو و سایر شاخه‌های



شکل ۱. مراحل ساخت و مهندسی نانوذرات تا کاربردهای مختلف بالینی

در یک آنتی ژن شناسایی کرده و از همین طریق با برهمکنش غیر کووالانسی به آن متصل می‌شود. ویروس‌ها به صورت بیست وجهی، گلوله شکل، و یا میله شکل یا با مورفولوژی غیرمقارن قابل شناسایی هستند این اشکال مختلف، آن‌ها را در ورود به سلول و آلوده کردن آن‌ها و نیز مدت زمان مانایی و تکثیر آن‌ها کمک می‌کند. همچنین تجمعات پروتئینی در کمپلکس‌های مختلف مانند ریوزوم‌ها، زیستایی و عملکرد سلول‌های شامل آن‌ها را تنظیم می‌کند. تمامی این مولکول‌ها و سازه‌های بیولوژیکی در اندازه‌ی نانو هستند. با وجود اینکه هنوز به طور کامل واضح نیست که چگونه خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانو ساختارها بر عملکرد آن‌ها اثرگذار است، اما روشن است که این ساختارها دارای معماری و طراحی اختصاصی هستند. برای مثال یک پروتئین می‌تواند توالی خاصی در طراحی خود داشته باشد که آن را قادر کند تا از طریق منافذ پوسته هسته وارد آن شود. همچنین سایر توالی‌های آمینواسیدی بتواند آبشارهای سیگنالی را ایجاد کرده و به انتقال پروتئین به سیتوزول کمک کند یا بخش درون سلولی خاصی را مورد هدف قرار دهد. اگر بخواهیم نانو ساختاری را طراحی کنیم که بتواند به سمت بدن هدایت شود سپس سلول‌ها را تحت تأثیر قرار داده و وارد آن شود یا سلول بیمار و غیرطبیعی را شناسایی کند لازم است تا به درک عمیقی از اینکه چگونه خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات می‌تواند نوع برهمکنش آن‌ها را با بافت زنده تعیین کند، دست پیدا کنیم. در حال حاضر پژوهشگران می‌توانند نانو ساختارهایی با اندازه، شکل و خصوصیات شیمیایی ویژه را مهندسی کرده و مولکول‌های بیولوژیکی خاص مانند پروتئین‌ها و یا الیگونوکلوئوتیدهای مختلف بسازند؛ همچنین نانوذرات را اصلاح سطحی کرده و در معرض محیط بیولوژیک گذاشته یا آن‌ها را در سایر وسایل پزشکی بکار بگیرند. مطالعات صورت گرفته تنها به کاربرد نهایی نانوذرات و طراحی آن‌ها اختصاص پیدا نکرده است، بلکه تمرکز اصلی اساساً بر روی مهندسی مواد بکار گرفته شده و نیز خصوصیات ویژه فیزیکی و شیمیایی آن‌ها نیز است. برای مثال هنگامی که به بررسی پتانسیل نانوذرات در زمینه‌ی شناسایی تومورها پرداخته شد، پارامترهایی چون خواص اپتیکی و مغناطیسی نیز برای افزایش حساسیت تشخیص مورد بررسی قرار گرفتند. آنچه در تعیین شدت سیگنال ایجاد شده اثرگذار است راندمان رهایش این مواد به موضع مورد نظر است. با درک اینکه چگونه اندازه، شکل و خصوصیات شیمیایی می‌تواند بر پروسه‌ی رهایش اثرگذار باشد، می‌توان به طراحی بهینه‌ای از نانوذرات برای رسیدن به بیشینه‌ی رسانش و تجمع آن‌ها در توده‌ی سرطانی دست پیدا کرد.

مطالعات درون تنی (In vivo)

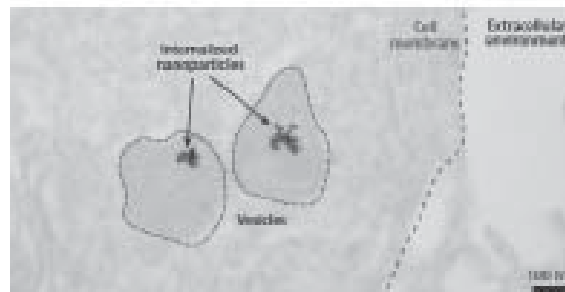
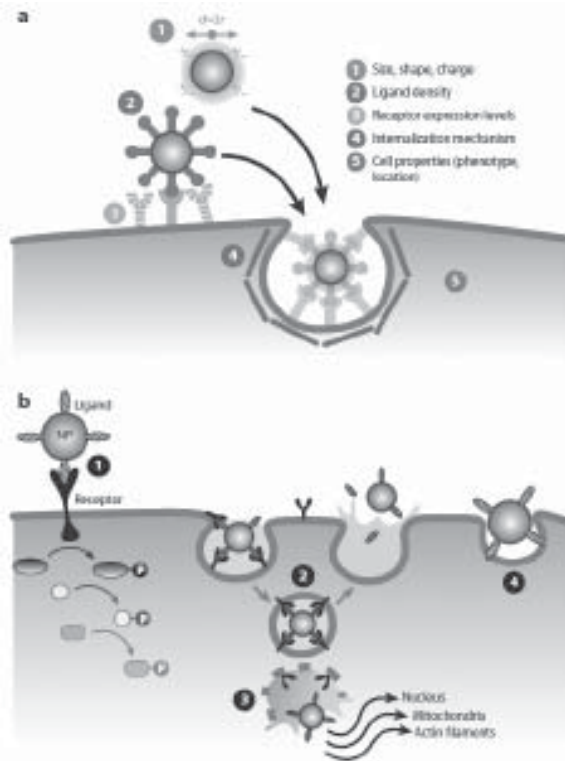
نانوذرات پروتوتاپیک با روش شیمیایی ساخته می‌شوند سپس با پلیمرها، داروها، فلوروفورزها، پپتیدها، پروتئین‌ها یا الیگونوکلوئوتیدها پوشانده شده و به محیط کشت سلول و یا مدل حیوانی وارد می‌شوند. در ابتدا تنها تصور بر این بود که نانوذرات می‌توانند حامل عوامل بیولوژیکی باشند اما مطالعات چندگانه نشان داد که برهمکنش این دسته از مواد با پروتئین‌های سرم و گیرنده‌های سلول با نوع طراحی سلول ارتباط داشته و بر بارگیری سلول، بیان ژن و سمیت آن‌ها اثرگذار است. نانو ذرات می‌توانند طی سناریوهای مختلفی که در شکل ۲ نشان داده شده است با سطح سلول وارد برهمکنش شوند. برهمکنش میان لیگاندهای نانوذرات و گیرنده‌های سلولی به مهندسی هندسه و تعداد این لیگاندها در نانوذرات بستگی دارد. نانوذرات در واقع مانند داربستی هستند که طراحی آن‌ها شمار لیگاندهایی را که می‌تواند با بخش پذیرنده‌ی هدف اتصال برقرار کند را دیکته کند. گاهی با برقراری چندین لیگاند میان نانوذره و رسپتور می‌توان شاهد اثرات چندگانه بود. استحکام لیگاندهای ایجاد شده در این حالت از حالتی که یک لیگاند با یک رسپتور اتصال برقرار کرده است قوی‌تر بوده و به عنوان معیاری برای تمایل دو جز متصل شونده به یکدیگر ارزیابی می‌شوند. چنین حالتی در آنتی‌بادی‌هایی که حداقل دارای دو جایگاه برای اتصال به سلول میزبان هستند مشاهده می‌شود. همچنین در مورد نانوذرات، چنانچه این لیگاندها در واحد سطح مقعر نانوذره از تعداد خاصی بیشتر باشد می‌توان آن را دال بر تمایل "احتمالی" آن نانوذره به برقراری اتصال با رسپتورهای بیشتری از سلول میزبان دانست. پس می‌توان چنین استنباط کرد که با افزایش نسبی اندازه‌ی نانوذره می‌توان تمایل آن را نسبت به یک پذیرنده‌ی خاص افزایش داد، چراکه در این حالت تعداد لیگاندهای موجود در واحد سطح به ازای همین افزایش نسبی سایز افزایش پیدا می‌کند. با این حال فاکتورهای بسیار مهم دیگری نیز بر این تمایل اثرگذار است.

تمایل اصلی علم نانو بیوتکنولوژی
را می‌توان بررسی و بهینه‌سازی
میزان برهم‌کنش نانوذرات و
بافت‌های زنده دانست

با وجود لیگاندهای متنوع و متعدد بر روی آن‌ها نه تنها تمایل اتصال آن را با سلول میزبان افزایش داد بلکه بر سیگنال‌های درونی آن نیز اثر گذاشت. تغییرات ایجادشده در سیگنالینگ‌های درون‌سلولی همچنین می‌تواند بر عملکرد فاکتورهای رشد و در نتیجه بر ماهیت اصلی بافت تغییرات خاصی ایجاد کند که به موجب آن سایر وقایع سلولی یا بافتی تقویت یا تضعیف شود. مطلب جالب توجه دیگر این است که گاهی برقراری اتصالات بین یک نانوذره و سلول می‌تواند سبب دناتورده شدن پروتئین‌ها شود. این تغییر منفی می‌تواند بر روی لیگاندها اثر گذاشته و بر همکنش‌های غیراختصاصی لیگاند-رِسپتور را افزایش دهد که در نهایت سبب بروز التهاب می‌شود. برای مثال لیزوزوم‌ها هنگامی که با نانوذرات طلا باند می‌شوند دناتورده شده و پس از اتصال با سایر لیزوزوم‌ها در سلول تجمع یافته و سمیت ایجاد می‌کنند. همچنین فیبرینوژن هنگامی که در معرض نانوذرات طلای پوشش داده‌شده با آکرلیک اسید قرار می‌گیرند، آنفولد مس شوند. رشته‌های فیبرینوژن تغییر شکل یافته سپس به گیرنده‌ی اینتگرین متصل شده و التهاب ایجاد می‌کنند.

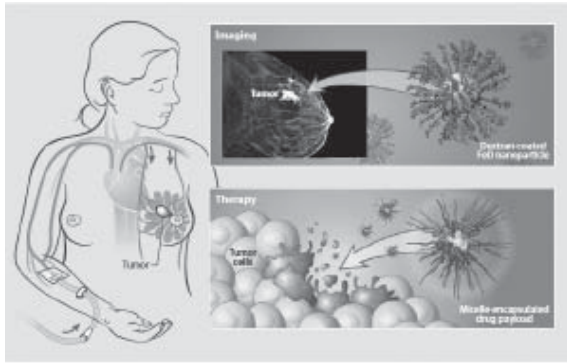
فاکتورهای بسیاری همچون شکل نانوذره بر رفتار آن در فصل مشترک با سلول اثر می‌گذارد (شکل ۲). برای مثال اشکال میله مانند بالاترین میزان ورود به سلول را دارند. اشکال کروی، استوانه‌ای، و مکعبی در ادامه بیشترین تا کمترین میزان دخول به سلول را دارا هستند. در مطالعه‌ای به بررسی ورود نانوذرات میله‌ای شکل پوشیده شده با لیگاند پرداخته شد. نتایج این پژوهش نشان داد که در مقایسه با محور کوتاه‌تر (محور در راستای قطر میله)، میله بلندتر (میله‌ی در راستای ارتفاع میله) کنش بیشتری با سلول از خود نشان داد. برای نانسازه‌های میخ مانند مثل نانوکرات سوزنی طلا (Golden Nanourchin) قرار گرفتن لیگاندها در هر قسمتی از سازه، بر روی نحوه‌ی ورود آن به سلول اثرگذار است. در مهندسی نانوذرات، ساخت سازه‌های غیرمقارن، رویکرد متفاوت دیگری را در زمینه‌ی عرضه‌ی آن ذره به سلول میزبان ارائه می‌دهد.

اندازه‌ی قطر پارامتر مهم دیگری در مهندسی نانوذرات محسوب می‌شود. برای نانوذرات کروی طلا، نانوذرات سیلیکا، نانولوله‌های کربن تک دیواره و کوانتوم دات‌ها، بهینه‌ی اندازه‌ی قطر ۵۰ نانومتر است که با این مقدار شاهد بیشینه‌ی بارگیری سلول نسبت به نانو ساختارها خواهیم بود. علاوه بر قطر، ترکیب شیمیایی نانوذرات در بارگیری سلولی آن‌ها اثر ویژه دارد. برای مثال نانولوله‌های کربنی تک دیواره و نانوذرات طلا با وجود یکسانی قطر (۵۰ نانومتر) میزان اندوسیتوز متفاوتی دارند به طوری که میزان ورود سلولی نانولوله کربن ۱۰۰ برابر بیشتر از نانوذرات طلا است. این تفاوت به تفاوت‌های ذاتی این دو نانوذره بازمی‌گردد. همچنین اینکه کدام لیگاند سطحی نانوذره به رسپتور سطح سلول میزبان نزدیک شده و در اتصال با آن قرار می‌گیرد نیز بر بارگیری سلولی آن نانوذره اثرگذار است. برای مثال هنگامی که یک نانوذره با دو نوع پروتئین پوشش داده



شکل ۲. به ترتیب شکل‌های a، b و c نحوه‌ی برقراری اتصال بین نانوذره و سطح سلول، وارد شدن آن به سلول و نمای واقعی نانوذرات واردشده به سلول را نشان می‌دهد.

طراحی نانوذرات همچنین می‌تواند سیگنالینگ‌های درون‌سلولی را تحت تأثیر قرار دهد. برای مثال نوعی از نانوذرات پوشش داده‌شده با طلا می‌تواند پیام‌های آپ‌پتوزی سلول را با اثرگذاری بر آنزیم‌های خاص تغییر بدهد. به‌طور مشابه، پپتیدهای پذیرنده‌ی خاص، پس از اتصال نانوذره با سلول میزبان، می‌تواند باعث تغییراتی در نانوذره شوند که به موجب آن در آن بافت رگ زایی القا می‌گردد. چنین یافته‌هایی نشان می‌دهد که وجود لیگاند در سطح نانوذرات نسبت به حالتی که آن‌ها در محلول آزادانه حرکت می‌کنند و فاقد لیگاندهای اتصال‌دهنده باشند به‌طور کارآمدتری می‌تواند در موارد مختلف اثرگذار باشد. پس می‌توان به‌طور کلی چنین گفت که سطح نانوذرات ناحیه‌ای را فراهم می‌آورد تا بتوان



شکل ۳. رسانش هدفمند نانوذره به تومور سرطانی سینه و نابود کردن آن

طراحی نانوذرات

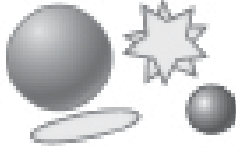
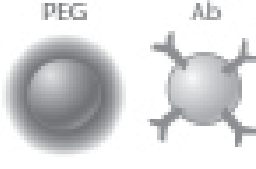
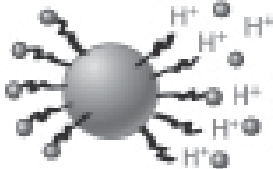
نتایج حاصل از مطالعات گسترده بر روی نانوذرات و نیز نانو زیست برهم کنش آن‌ها در طول دهه‌ی اخیر اثرات شایان توجهی بر مقوله‌ی طراحی نانوذرات داشته است. امروزه سه نسل از نانوذرات مهندسی شده برای کاربردهای زیست پزشکی ارائه شده‌اند: نخستین نسل از زیست مواد برای اثبات پتانسیل کاربرد مواد خاص در تحقیقات زیست پزشکی معرفی شدند. تا پیش از معرفی نسل اول، مبنای تحقیقات جامع تر در زمینه‌ی مواد نانو ساینز بر روی لیپوزوم‌ها گذاشته شد. لیپوزوم‌ها کیسه‌های لیپیدی با قطر ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند. مقالات منتشر شده در زمینه‌ی نسل اول نانوذرات، به بحث پیرامون اصلاح سطحی کوانتوم دات‌های ارگانیک و نانوذرات مغناطیسی اختصاص داده شد. هدف از این اصلاح سطحی پایدار کردن این ساختارها در محیط بیولوژیکی بدن و انحلال پذیر کردن آن‌ها در آب بود. به علاوه این کار سبب کاهش سمیت سلولی و افزایش بارگیری سلولی می‌شود. مطالعات انجام شده بر روی نانوذرات نسل اول در محیط خالی از سرم و هرگونه پروتئین‌های موجود در خون انجام شد که از نقاط ضعف این مطالعات به حساب می‌آید. نانوذرات نسل اول به علت اینکه با پلی اتیلن نشدند زدایش سریعی در بدن از خود نشان داده و در محیط کشت سلول نیز پایداری بسیار کمی داشتند. نتیجه‌ی اصلی مطالعات بر روی نانوذرات نسل اول اثبات زیست سازگاری آن‌ها بود. نسل دوم نانوذرات به جهت بهینه‌سازی نسل اول و باهدف افزایش

می‌شود میزان سمیت و بارگیری سلولی آن به‌طور ویژه‌ای تغییر می‌کند. پروسه‌ای که به واسطه‌ی آن نانوذره وارد سلول می‌شود اندوسیتوز وابسته به لیگاند نامیده می‌شود. هنگامی که لیگاند با سطح سلول برقرار می‌شود، سطح انرژی آزاد گیبس کاهش یافته و غشای سلولی دورتادور نانوذره را احاطه کرده و ساختار کیسه‌مانندی موسوم به وزیکول به سلول وارد می‌شود. سپس این وزیکول با سایر وزیکول‌ها ادغام شده و ساختار بزرگ‌تری به نام اندوزوم تشکیل می‌دهند. در ادامه لیپوزوم به آن ملحق شده و با آزاد شدن محتویات آن به درون اندوزوم ممکن است تخریب محتویات درون آن رخ دهد. مسلماً هرچه اندازه‌ی نانوذره بزرگ‌تر باشد، وزیکول تشکیل شده برای سیستم دفاعی و لیپوزوم قابل تشخیص‌تر است. لذا باید برای پارامتر اندازه‌ی نانوذرات بهینه‌ی خاصی را مدنظر قرار داد تا ضمن افزایش ورود به سلول، فرار اندوزومی نیز صورت پذیرد.

رفتار نانوذرات در بافت زنده

نزدیک به ۲۰ سال است که از مدل‌های حیوانی برای بررسی سینتیک دارویی و توزیع بافتی نانوذرات با فرمول‌های مختلف استفاده می‌شود. برای مثال میزان گردش نانوذرات خنثی در خون بالاست، درحالی‌که نانوذرات دارای بار مثبت مشکلاتی نظیر همولیز و تجمع پلاکتی را حادث می‌شوند. چنانچه نانوذرات با بارهای مختلف داشته باشیم، به علت برهمکنش نامتعادل این نانو ذرات با پروتئین‌های سرم خون مانند ایمونوگلوبین و لیپوپروتئین‌های فاز حاد و یا یون‌های فلزی، مشکلات متعددی ایجاد می‌شود. پروتئین‌های ذکر شده درحالی‌که در معرض نانوذره‌ی مهندسی شده قرار بگیرند به آن متصل شده و مانایی سیستمیک ایجاد می‌کنند؛ همچنین باعث می‌شوند که این نانوذرات به‌صورت کاملاً نرمال تحت متابولیسم قرار بگیرند. معماری و نحوه‌ی قرارگیری این پروتئین‌ها بر روی نانوذرات می‌تواند بسیار ساده و یا پیچیده باشد و لایه‌های ویژه‌ای را روی سطح آن پدید بیاورد. هنگامی که نانوذرات در بدن قرار می‌گیرند ظرف مدت چند دقیقه تا چند ساعت با سلول‌های فاگوسیتوز کننده محاصره می‌شوند. این پروسه را می‌توان با پوشش نانوذرات با زنجیره‌های پلی اتیلن گلیکول کاهش داد. علاوه بر کاهش اپسونیزه شدن، افزودن PEG سبب افزایش سیستمیک نانوذره می‌شود. شکل نانوذرات بر میزان گردش در خون آن‌ها نیز مؤثر است. برای مثال گردش نانوذرات میله مانند در خون ۱۰ برابر بیشتر از نانوذرات کروی است. نانوذرات همچنین می‌توانند برای شناسایی تومورهای سرطانی و رهایش هدفمند داروهای ضد سرطان مورد استفاده قرار بگیرند (شکل ۳). علاوه بر متابولیسم، دما و رگ زایی بالای منطقه‌ی آلوده به تومورهای سرطانی، با قرار دادن لیگاندهای اختصاصی بر سطح نانوذرات می‌توان آن‌ها را به‌طور اختصاصی‌تر به سمت تومور هدایت کرد.

میزان گردش نانوذرات خنثی در خون بالاست، درحالی‌که نانوذرات دارای بار مثبت مشکلاتی نظیر همولیز و تجمع پلاکتی را حادث می‌شوند

	1 st generation	2 nd generation	3 rd generation
			
Nano-materials	<ul style="list-style-type: none"> • Material design • Water solubility • Biocompatibility 	<ul style="list-style-type: none"> • Maximize delivery • Stealth (passive) • Active targeting 	<ul style="list-style-type: none"> • Environment-responsive • Dynamic properties • Biological or external cues • Theranostic abilities
Biological challenges	<ul style="list-style-type: none"> • Unstable • Removal by MPS • Poor tumor targeting 	<ul style="list-style-type: none"> • Overreliance on EPR effect • No "universal" antigen • Active targeting is disappointing • < 10% dose in tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • To be determined

شکل ۴. نسل‌های مختلف نانوذرات تولیدشده

می‌توان به نانوذراتی غیرسمی و سازگار با شرایط بدن دست پیدا کرد. در مرحله‌ی بعد لازم است به مطالعه‌ی درون‌تنی و اثرات درون‌تنی این نانوذرات بر مدل‌های حیوانی پرداخته شود تا بتوان آن را به شرایط فیزیولوژیک محیط بدن تعمیم داد. پیشرفت‌های صورت گرفته در حوزه‌ی نانوزیست مواد و نیز شبیه‌سازی کامپیوتری در این زمینه می‌تواند گواهی برای کاربردهای وسیع این مواد در حال و آینده باشد.

منابع:

[1] A. Albanese, P. S. Tang, and W. C. W. Chan, "The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–16, 2012.

[2] Hauck TS, Anderson RE, Fischer HC, Newbigging S, Chan WCW. 2010. In vivo quantum-dot toxicity assessment. *Small* 6:138–44.

[3] Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC. 2009. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Lett.* 9:1909–15

رهایش هدفمند آن و نیز میزان مانایی آن در جریان خون معرفی شدند. در این نسل از نانوذرات از پوشش پلی‌اتیلن گلیکول بر روی نانوذرات استفاده شد. همچنین بخش‌های پروتئینی ویژه‌ای که می‌توانست بنا به رابطه‌ی مکملی با رسپتور دیگر اتصال برقرار کند، بر روی آن قرار داده شد تا رسانش و در ادامه رهایش هدفمندتری داشته باشد. نسل سوم نانوذرات، حامل‌هایی بودند که نسبت به تغییرات محیط از خود پاسخ نشان می‌دادند.

در این مولکول‌های دینامیک از راهبرهای بیولوژیکی، فیزیکی و یا شیمیایی خاص‌تر برای مورد هدف قرار دادن بافت استفاده شد. خصوصیات این دسته از نانوذرات بسته به محیطی که در آن قرار می‌گرفتند قابل‌تغییر بود. برای رهایش بهتر و هدفمندتر دارو به تومورها دو رویکرد را می‌توان بررسی کرد؛ نخست می‌توان از خصوصیات خود بافت تومور همچون رگ‌زایی زیاد، pH کم، محتوای اکسیژن کم به علت متابولیسم زیاد، دمای بالا و فعالیت آنزیم آلوپروتئیناز استفاده کرد. در حالت دوم می‌توان از راهبرهای فرسوخ در داخل بافت میزان استفاده کرد.

توانایی مهندسی ساختارهایی در محدوده‌ی نانو (۱–۱۰۰ نانومتر) چشم‌انداز وسیع و امیدبخش را در زمینه‌ی کاربرد این دسته از مواد در علوم پزشکی، الکترونیک و اپتیک به ارمغان می‌آورد. پیش از آنکه نانو تکنولوژی بتواند به‌طور خاص علم پزشکی را تحت تأثیر قرار دهد، لازم است به شناسایی هرگونه اثر نانوذرات با سلول و بافت و همچنین اثر خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات بر این برهمکنش پرداخت. با در دست داشتن چنین اطلاعاتی در نهایت