



نقاط کوانتومی کادمیم تلورید / کادمیم سولفید نشاندار شده رادیونوکلید گالیوم-۶۸: نانوبلورهای فلورسنت امیدبخش برای تشخیص تومورهای سرطانی

فضائلی، سید یوسف*^(۱) - زارع، حکیمه^(۲) - کریمی، شکوفه^(۲) - فیضی شهزاد^(۱)

۱ پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، تهران

۲ دانشکده علوم پایه، دانشگاه یزد، گروه فیزیک، یزد

چکیده:

پیشرفت‌های سال‌های اخیر در حوزه سنتز نقاط کوانتومی جدید (QDs) راه را برای توسعه نانوکامپوزیت‌های جدید که دارای خواص بیولوژیکی بالایی هستند، هموار نموده است. در این تحقیق نقاط کوانتومی هسته / پوسته، کادمیوم تلورید / کادمیوم سولفید (QDs CdTe/CdS) سنتز شد و قابلیت تصویربرداری هسته‌ای آنها در تشخیص تومورهای فیبرو سارکوما مورد مطالعه قرار گرفت. با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی گاما (γ-PC)، خواص فیزیکی و شیمیایی نقاط کوانتومی نشاندار شده بررسی شد. پوسته CdS روی سطح هسته CdTe مقاومت نانوذرات را در برابر اشعه‌های با انرژی بالا افزایش داد. @ 68Ga QDs CdTe / CdS جذب سریع در تومور را نشان داد (کمتر از ۱۰ دقیقه). با توجه به نیمه عمر کم رادیونوکلید گالیوم-۶۸، خروج سریع نانوکامپوزیت نشاندار شده از بدن و جذب عالی در تومور، @ 68Ga CdTe / CdS QDs به عنوان ترکیب نشاندار نانو امیدبخش در تشخیص و درمان سرطان معرفی می‌شود.

کلمات کلیدی: نقاط کوانتومی، هسته / پوسته، کادمیوم تلورید / کادمیوم سولفید، تصویربرداری هسته‌ای.

مقدمه:

در طول چند دهه‌ی گذشته، از مواد رادیواکتیو برای تصویربرداری پزشکی به‌طور گسترده استفاده شده است. از این مواد، علاوه بر تعیین مسیرهای متابولیکی در بدن در بسیاری از تصویربرداری‌ها به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. علت استفاده گسترده از این مواد به دلیل آشکارسازی آسان اشعه‌ی گاما و اندازه‌گیری راحت میزان اکتیویته آنها است. خواص نوری بی‌نظیر نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید همراه با ویژگی‌های دیگر مانند زیست‌حسگری و عکس‌برداری از تومور در داخل بدن، امکان استفاده از آنها برای دارو رسانی هدفمند را فراهم کرده است. در این بین وجود خصوصیات منحصر به فرد نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید مانند بازدهی نورتابی بیش از ۸۰ درصد، پایداری نوری بالا، ناحیه جذبی پهن، ماندگاری منحصربه‌فرد و طولانی مدت در سلول سرطانی و ورود هدفمند به تومور در داخل بدن سبب شده است تا این ذرات قابلیت استفاده در زمینه‌های متنوع بیولوژیکی مانند نشان‌دار کردن DNA، عکس‌برداری مولکولی و سلولی در داخل بدن، ایمونوهیستوشیمی (ایمنی‌شناسی شیمیایی بافت و سلول) کمی، تشخیص مولکولی سرطان و عکس‌برداری از گره لنفاوی نگهبان را دارا باشد. در سال‌های اخیر، مطالعه و پژوهش بر روی



نانومواد نشان‌دار شده با مواد پرتوزا و کاربردهای پزشکی آن‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۲۰۱]. اشپز و همکاران از نقاط کوانتومی نشان‌دار شده با $Cu-64$ برای بررسی توزیع زیستی به صورت کمی در موش استفاده کردند [۳]. در این پژوهش شناسایی و ردیابی رفتار زیستی نقاط کوانتومی $CdTe/CdS$ نشان‌دار شده با $Ga-68$ در تومور فیروسارکوما بررسی شد. برای این منظور نقاط کوانتومی با کیفیت بالاتر محیط آبی سنتز و سپس با $Ga-68$ نشان‌دار شدند. نانوترکیب ساخته شده بعد از تزریق به موش در دوره‌های زمانی مختلف عکس برداری توزیع زیستی آن بررسی شد.

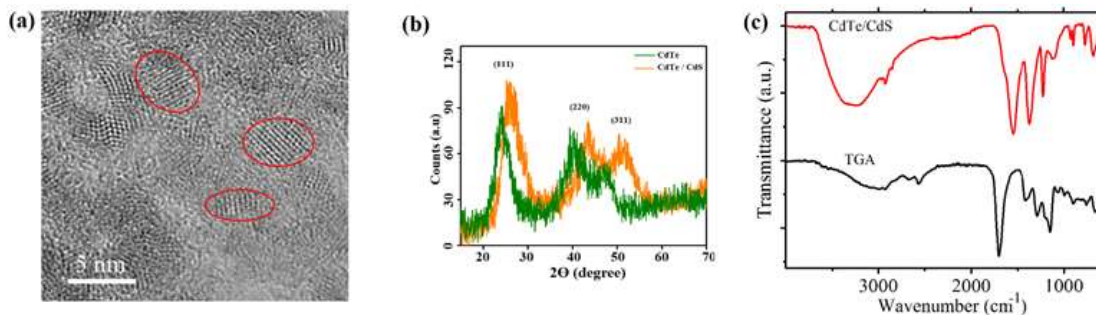
روش کار :

ساخت نقاط کوانتومی هسته/پوسته‌ای کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید: 0.252 گرم از پودر کادمیم سولفات با 0.275 گرم از تیوگولیکولیک اسید (TGA) و 100 میلی‌لیتر آب مقطر ترکیب شده و پس از آن که با استفاده از سدیم هیدروکسید، کادمیم در آب حل شده و pH آن به ۹ رسانده شد، 0.1 گرم از پودر تیواستامید به آن اضافه شد و به مدت نیم ساعت تحت گاز آرگون قرار گرفت، 50 میلی‌لیتر از نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید شست و شو داده شده به آن اضافه شد و تحت گاز آرگون به مدت ۲ ساعت در دمای 100 درجه سانتی‌گراد رشد داده شد. نقاط کوانتومی هسته/پوسته‌ای کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید با استون شسته شده و در آن در دمای 40 درجه سانتی‌گراد خشک شد. $50 \mu l$ از نقاط کوانتومی با غلظت 1 mg/ml محلول اولیه (تقریباً $208/32$ نانو مول) به $[^{68}Ga]GaCl_3 100 \text{ MBq}$ (تقریباً $9/48 \times 10^{-4}$ نانو مول) و 2 cm^3 از بافر استات سدیم با $pH=5.5$ اضافه شد. سوسپانسیون به مدت نیم ساعت رفلاکس شد. سپس محلول نهایی از فیلتر $0.22 \mu m$ گذرانده شد. بدین ترتیب نقاط کوانتومی با گالیوم- 68 نشان‌دار شد. سپس رادیو دارو به موش‌های صحرایی توموری تزریق شدند. بعد از نیم، یک، یک و نیم و دو ساعت، به وسیله سیستم اسپکت دوگانه از موشها تصویربرداری هسته‌ای به عمل آمد.

نتایج :

در ابتدا برای بررسی ساختار بلوری نقاط کوانتومی و شکل‌گیری ساختار هسته/پوسته‌ای کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید از پراش پرتوی ایکس (MPD Philips X'Pert Pro) کمک گرفته شد. شکل ۱ مربوط به نمودار XRD از نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید و نقاط کوانتومی هسته/پوسته‌ای کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید است. در ابتدا با توجه به زوایای پیک پراش و صفحاتی که در شکل مشخص شده‌اند، واضح می‌شود که نقاط کادمیم تلوراید در ساختار بلند روی تبلوریافته است. بر طبق شکل، قله‌ی مجزایی از کادمیم سولفاید ایجاد نشده است. سه قله اصلی نقاط کوانتومی، به سمت زوایای بلندتر جابجا شده است. این نشان می‌دهد با رشد پوسته کادمیم سولفاید، محل قله‌های پراش به سمت قله‌های اصلی ساختار مکعبی کادمیم سولفاید جابجا شده و ساختار هسته/پوسته شکل گرفته است. طیف FTIR از TGA و نقاط کوانتومی

هسته/پوسته‌ی کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید پایدار شده با TGA را نشان می‌دهد. نوار ارتعاشی S-H در 2563 cm^{-1} مولکول‌های آزاد TGA به وضوح مشاهده می‌شود ولی زمانی که این مولکول‌ها به سطح کادمیم تلوراید متصل شده‌اند این نوار ارتعاشی در طیف نقاط کوانتومی کمتر شده است که گواهی تشکیل پیوند S-Cd بین مولکول لیگاند TGA و سطح نقاط کوانتومی هسته/پوسته‌ی کادمیم تلوراید/کادمیم سولفاید است. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری با رزولوشن بالا از CdTe/CdSQDs نیز اندازه ذرات را در حدود ۴ نانومتر نشان می‌دهد.



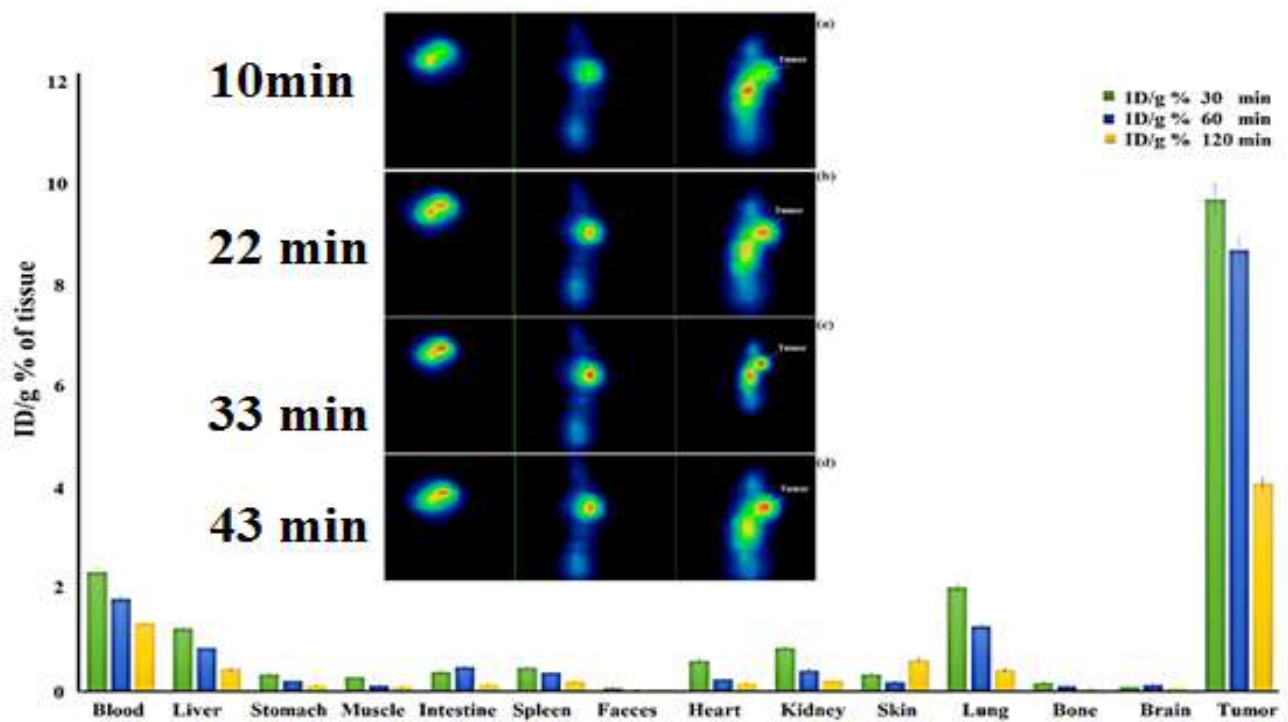
شکل ۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری با رزولوشن بالا از CdTe/CdSQDs (a)، الگوی پراش اشعه ایکس CdTe/CdSQDs و CdTeQDs و طیف IR از ترکیب CdTe/CdSQDs و TGA.

بحث و نتیجه گیری :

لیگاند مرکاپتو در مواجهه با یون‌های گالیم به صورت لیگاند دودندانه رفتار می‌کند. کمپلکس‌های پایدار کربوکسیلاتوگالیوم (III) کلیت شده تشکیل می‌دهند. توزیع نقاط کوانتومی نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو، بین اعضای بدن موش برای اسپراگ داوولی نر (معمولی و توموری) فوراً بعد از تصویربرداری محاسبه شد (شکل ۳). به دلیل ویژگی چربی دوستی متوسط و تمایل نانوذرات به جذب در تومور، فعالیت اصلی نانو ساختار در نیم ساعت بعد از تزریق در تومور یافت شد علاوه بر آن در کبد، خون، ریه و کلیه‌ها نیز مشاهده شد (شکل ۳).



شکل ۲. مکانیسم تشکیل نانوذرات نشاندار



شکل ۳. نمودار توزیع زیستی نانوذرات نشاندار در زمان‌های ۶۰، ۳۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق و تصویربرداری هسته‌ای در زمان‌های ۱۰، ۲۲، ۳۳ و ۴۳ دقیقه بعد از تزریق



تجمع چشم‌گیر این رادیودارو در تومور نیم ساعت بعد از تزریق، توانایی آن را به‌عنوان یک عامل تشخیصی چندمنظوره در ترکیب روش‌های تشخیصی مختلف با توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) را نشان می‌دهد. در این مطالعه نقاط کوانتومی به صورت موفقیت‌آمیز برای تصویربرداری هسته‌ای در موش در پژوهشکده کاربرد پرتوها (مرکز کرج) استفاده شد و به‌عنوان یک عامل تشخیص تومور پیشنهاد می‌شود.

مراجع :

- [1] M. Sun, G. Sundaresan, P. Jose, L. Yang, D. Hoffman, N. Lamichhane, J. Zweit, Highly stable intrinsically radiolabeled indium-111 quantum dots with multidentate zwitterionic surface coating: dual modality tool for biological imaging. *J. Mater. Chem. B* 2, 4456–4466 (2014).
- [2] H.S. Choi, W. Liu, Renal clearance of quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 25, 1165–1170 (2007).
- [3] M.L. Schipper, G. Iyer, A.L. Koh, Z, Particle size, surface coating, and PEGylation influence the biodistribution of quantum dots in living mice. *Small* 5, 126–134 (2009).