



نام و نام خانوادگی: دکتر مهدی خوبی شورکایی	مقطع/ارشته: دکترای تخصصی داروشناسی
شماره تماس: ۰۹۱۲۸۴۵۳۴۲۱ ۰۲۱-۶۴۱۲۱۵۱۰	ایمیل: m-khoobi@tums.ac.ir

عنوان طرح پژوهشی: نانومواد هافنیوم اصلاح شده با منگنز جهت رادیوتراپی تقویت شده با اثر هم افزایی نانوانزیمی و تصویربرداری چندگانه هدفمند سرطان

محل اجرای طرح پژوهشی: دانشکده داروسازی

رشته فارغ التحصیلی مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری: رشته های نانو تکنولوژی دارویی، زیست مواد دارویی، فارماسیوتیکس، شیمی آلی، شیمی معدنی، پلیمر، نانوشیمی و یا رشته های مرتبط با نانو تکنولوژی

مهارت های مورد نظر برای داوطلب دوره پسادکتری:

داشتن تجربه پژوهشی مرتبط در حوزه سنتز ترکیبات آلی و نانومواد

خلاصه ضرورت اجرای طرح پژوهشی: با توجه به شیوع روزافزون سرطان و محدودیت های درمان های رایج، به ویژه در رادیوتراپی، توسعه ی نانو ساختارهای هوشمند و چندمنظوره برای ارتقای اثربخشی درمان و تشخیص زودهنگام، ضرورتی حیاتی یافته است. رادیوتراپی همچنان یکی از ارکان اصلی درمان سرطان به شمار می رود؛ با این حال، محدودیت هایی نظیر دوز بالای مورد نیاز برای نفوذ پرتو در بافت های نرم و آسیب به بافت های سالم، چالش های عمده ای را ایجاد کرده است. در این راستا، استفاده از عوامل رادیوسنسیتایزر بر پایه ی عناصر با عدد اتمی بالا (High-Z) به عنوان راهکاری مؤثر برای افزایش جذب پرتو و کاهش دوز کلی درمان مطرح شده است. در میان این عناصر، هافنیوم (Hf) به دلیل عدد اتمی بالا ($Z=72$)، ضریب تضعیف قابل توجه و نزدیکی آستانه جذب (65.4 keV) به طیف انرژی پرتوهای X بالینی، جایگاه ویژه ای یافته است. در این طرح، هافنیوم فسفات (HfP) به عنوان بستر اصلی نانو ساختار انتخاب خواهد شد؛ زیرا علاوه بر حفظ ویژگی های جذب تابشی بالا، از پایداری شیمیایی، ساختار بلوری منظم، قابلیت تنظیم کریستالینی و اندازه ذره برخوردار است که موجب بهبود پراکندگی کلوئیدی، زیست سازگاری و فراهم سازی سایت های فعال برای بارگذاری فلزات عملکردی می گردد.

برای افزایش کارایی تشخیصی و درمانی، در این مطالعه منگنز (Mn) به ساختار HfP افزوده خواهد شد. یون های منگنز در حالت دوظرفیتی (Mn^{2+}) با دارا بودن پنج الکترون جفت نشده، قادر به کاهش زمان های آرامش T_1 و T_2 در MRI و در نتیجه افزایش وضوح تصاویر تشدید مغناطیسی خواهند بود. افزون بر این، منگنز با برخورداری از فعالیت های شبه کاتالازی و پراکسیدازی می تواند از طریق تجزیه ی H_2O_2 و افزایش غلظت O_2 موضعی، شرایط هیپوکسی تومور را بهبود بخشیده و بدین ترتیب، پاسخ پرتویی سلول های سرطانی را تقویت نماید. ترکیب هم زمان اثرات High-Z هافنیوم و فعالیت نانوانزیمی منگنز، منجر به افزایش ضریب تقویت دوز (DEF) و القای مرگ سلولی انتخابی در بافت توموری خواهد شد.

از سوی دیگر، جهت افزایش اختصاصیت سلولی و کاهش سمیت غیراختصاصی، در این طرح از پوشش کونژوگه ی کیتوزان-فلوات (CS-FA) استفاده خواهد شد. کیتوزان به عنوان یک پلی ساکارید طبیعی زیست سازگار و حساس به pH، ضمن بهبود پایداری کلوئیدی،

قابلیت تورم در محیط اسیدی تومور و رهایش کنترل شده را فراهم می‌سازد. در مقابل، فولات از طریق گیرنده‌های فولات (FR) که در بسیاری از سلول‌های سرطانی به صورت بیش‌بیان شده وجود دارند، امکان هدف‌گیری فعال و ورود انتخابی به سلول‌های توموری را مهیا می‌کند. بدین ترتیب، کونژوگه‌ی CS-FA علاوه بر افزایش پایداری زیستی نانوذره، مسیر تحویل وریدی ایمن و هدفمند را تضمین خواهد کرد. در مرحله‌ی ارزیابی عملکرد، مطالعات تصویربرداری دوگانه (MRI-CT) انجام خواهد شد تا اثربخشی سامانه در هر دو حوزه‌ی تشخیصی به صورت هم‌زمان بررسی گردد. بخش CT برای کمی‌سازی جذب پرتو بر حسب Hounsfield Unit (HU) و بخش MRI برای استخراج ضرایب r_1 و r_2 بر حسب غلظت منگنز طراحی می‌شود. انتظار می‌رود سامانه‌ی نهایی افزایش قابل توجهی در سیگنال‌های MRI و CT نشان دهد که تأییدی بر ماهیت واقعی آن به عنوان عامل کنتراست دوگانه خواهد بود.

با توجه به مباحث مطرح شده، این پژوهش با هدف توسعه‌ی سامانه‌ای نانوترانوستیک هوشمند و چندمنظوره برای تصویربرداری و درمان هم‌زمان سرطان طراحی شده است. در این طرح، نانوذرات هافنیوم فسفات اصلاح شده با منگنز و پوشش یافته با کونژوگه‌ی کیتوزان-فولات به عنوان یک پلتفرم ترانوستیک نوین مورد بررسی قرار خواهند گرفت؛ سامانه‌ای که توانایی تلفیق تصویربرداری دوگانه‌ی MRI-CT و رادیوتراپی هدفمند را داراست. طراحی پیشنهادی به گونه‌ای است که به صورت هم‌زمان موجب افزایش کارایی تصویربرداری تشخیصی و تقویت اثربخشی درمان پرتویی می‌شود. حضور یون‌های منگنز در ساختار نانوذره، از یک سو با کاهش زمان‌های آرامش T_1 و T_2 موجب افزایش شدت سیگنال در MRI می‌گردد، و از سوی دیگر به واسطه‌ی فعالیت نانوزیمی شبه کاتالازی خود، از طریق تجزیه‌ی H_2O_2 و افزایش غلظت اکسیژن موضعی، قادر است بر هیپوکسی تومور غلبه کرده و بازده رادیوسنسیتیزاسیون را به طور چشمگیری افزایش دهد. در کنار آن، پوشش کونژوگه‌ی کیتوزان-فولات (FC) نقش کلیدی در هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های توموری دارد؛ به گونه‌ای که از یک سو با اندوسیتوز وابسته به گیرنده‌ی فولات، ورود انتخابی به سلول‌های بدخیم را ممکن می‌سازد، و از سوی دیگر موجب افزایش پایداری کلوئیدی و زیست‌سازگاری نانو ساختار شده و تحویل سیستمیک ایمن را تسهیل می‌کند. این پژوهش در پی آن است که با رفع محدودیت‌های نانوذرات متداول هافنیوم اکسید — مانند تمایل به تجمع در سرم و نیاز به تزریق مستقیم درون تومور — گامی مؤثر در طراحی نانومواد با تحویل وریدی ایمن، ماندگاری کنترل شده و کارایی درمانی بالا بردارد. در مجموع، انتظار می‌رود این سامانه با القای مرگ سلولی، افزایش استرس اکسیداتیو، بهبود پاسخ پرتویی تومورهای مقاوم و فراهم‌سازی تصویربرداری چندحالتی دقیق، به گزینه‌ای راهبردی برای درمان‌های ترکیبی آینده تبدیل شود. این طرح با ادغام عملکرد نانوزیمی منگنز، هدف‌گیری اختصاصی کیتوزان-فولات و خواص جذب پرتوی بالای هافنیوم، می‌کوشد دقت تشخیص و اثربخشی درمان را به صورت هم‌زمان ارتقا دهد و الگویی نوین برای نانودرمانی هدفمند نسل آینده ارائه کند. در نهایت، با توجه به روند فزاینده‌ی بروز سرطان‌های متاستاتیک، این پژوهش می‌تواند چشم‌اندازی تازه برای توسعه‌ی فناوری‌های نوین در پایش و درمان مؤثر سرطان فراهم آورد.