



Nature-inspired Topographies for Pharmaceutical Applications: A Review of Different Topographies Effects on Drug Delivery and Efficacy

Hosseinzadeh-Moghaddam S^a, Sadat Salem M^a, Dehnavi SM^{b*}

^a M.Sc., Cellular-Molecular Biology Group, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

^b Ph.D., Cellular-Molecular Biology Group, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran, mo_dehnavi@sbu.ac.ir

Review article

Use your device to scan and read the article online



Citation: Hosseinzadeh-Moghaddam Sa, Sadat Salem Ma, Dehnavi SM. Nature-inspired Topographies for Pharmaceutical Applications: A Review of Different Topographies Effects on Drug Delivery and Efficacy. Journal of Cell and Tissue . 2024;15(1): 1.

doi <https://10.52547/JCT/15.1.16>

KEYWORDS

Bio-inspiration
Drug carriers
Drug delivery systems
Nanotopographical design
Surface topography

ABSTRACT

Aim: The field of targeted drug delivery is a rapidly advancing area of pharmaceutical research that focuses on optimizing the efficacy and safety of therapeutic agents. The primary goal is to enhance the concentration of a drug at its desired site of action while minimizing its presence in non-target areas. This selective accumulation not only improves the therapeutic outcomes but also significantly reduces the adverse effects often associated with drug therapies. By employing various carriers and mechanisms, targeted delivery systems can exert precise control over the rate and duration of drug release. This is particularly beneficial in chronic treatments where maintaining therapeutic drug levels is crucial. Moreover, the reduction in systemic exposure allows for lower dosages, which inversely correlates with increased bioavailability and drug effectiveness. Consequently, this leads to decreased healthcare costs and less frequent dosing schedules, improving patient compliance and quality of life. One innovative approach in this field is the utilization of nanotopography, which involves the replication of natural surface patterns at the nanometer scale onto drug carrier systems. These nature-inspired designs are not merely aesthetic; they play a functional role in modulating the interactions between the drug delivery vehicle and the biological target. For instance, surfaces mimicking the intricate patterns found in natural environments can influence cellular behavior, enhance adhesion, or even provide antimicrobial properties. Exploring the nuances of nano-

* Corresponding author. Tel.: 021-29901; Fax: 02122431607

E-mail address: mo_dehnavi@sbu.ac.ir

DOI: <https://10.52547/JCT/15.1.1>

Received: Nov. 1, 2023; Received in revised form: Mar. 5, 2024; Accepted: Mar. 11, 2024

Review article

© Author



engineered surfaces, this scholarly work reviews how nature-inspired topographies impact drug delivery and efficacy in pharmaceutical applications. It discusses the various methods of fabricating nanoscale topographies and their implications for drug delivery systems. The review highlights how these microscopic landscapes can affect biological functions such as cell adhesion, tissue barrier dynamics, and drug absorption rates. Surface modification techniques at the nanoscale are diverse, ranging from simple chemical treatments to sophisticated lithography and microcasting. These methods allow for the creation of specific patterns that can be tailored to enhance the performance of drug carriers. For example, In the context of drug delivery systems, the use of virus-inspired particles has facilitated drug absorption. These bioinspired designs enhance therapeutic outcomes. The role of nanotopography in drug delivery is multifaceted. It can facilitate the formation of bioadhesive interfaces that ensure the drug remains at the site of action for extended periods. This is particularly useful in mucosal drug delivery, where rapid clearance by bodily fluids can be a challenge. Additionally, the rearrangement of cellular barriers can be induced by these topographies, allowing for more efficient drug penetration in areas like the blood-brain barrier. Antimicrobial interfaces created through nanotopography can prevent the colonization of pathogens on drug delivery devices, reducing the risk of infections. This is especially important in implantable devices where biofilm formation can lead to device failure and serious health complications. In a nutshell, the review article provides a comprehensive overview of how nature-inspired nanotopography can revolutionize the field of drug delivery. By mimicking the wisdom of natural designs, pharmaceutical scientists can develop more effective and safer drug delivery systems that promise to improve therapeutic outcomes and patient care.



توپوگرافی های الهام گرفته شده از طبیعت در کاربردهای دارویی: مروری بر اثرات توپوگرافی های مختلف در انتقال و کارایی دارو

ستاره حسین زاده مقدم^۱، مریم السادات سالم^۱، سید محسن دهنوی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی سلولی-مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی-مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران،

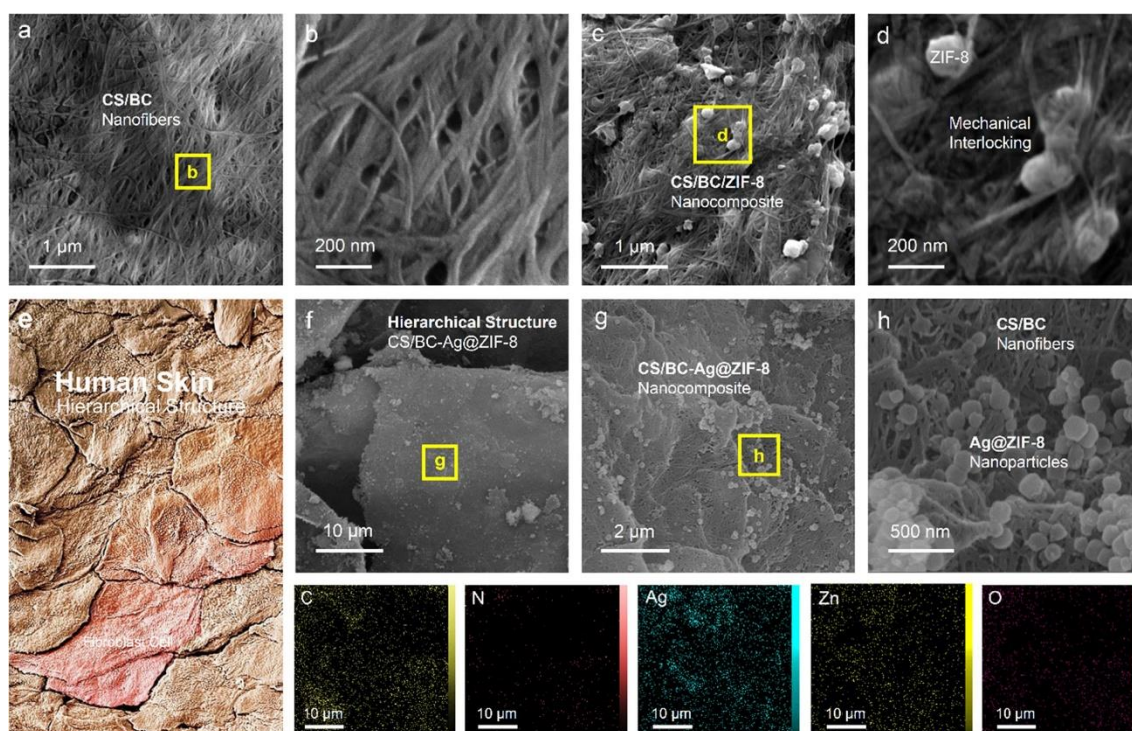
mo_dehnavi@sbu.ac.ir

چکیده	واژگان کلیدی
<p>هدف: در تحویل هدفمند دارو، افزایش غلظت دارو در محل مورد نظر و کاهش غلظت آن در محل نامطلوب منجر به بهبود فعالیت دارویی شده و با به حداقل رساندن در معرض قرار گرفتن بافت‌ها و اندام‌های سالم، عوارض جانبی دارو کاهش می‌یابد. از این رو، دوز تجویز شده دارو نیز به‌طور معکوس با افزایش فراهمی زیستی و اثربخشی دارو، کاهش می‌یابد که این امر به‌عبارت دیگر منجر به کاهش هزینه و دفعات تجویز دارو می‌شود. تحویل هدفمند دارو با استفاده از حامل‌ها و مکانیسم‌های مختلف، کنترل بهتری بر سرعت و مدت انتشار دارو دارد. هنگامی که نانوتوپوگرافی (ویژگی‌های سطحی در مقیاس نانومتر) الهام گرفته شده از پدیده‌های طبیعی در سطوح حاملین دارو شبیه‌سازی می‌شود، به‌عنوان یک محرک فیزیکی منجر به تنظیم برهمکنش بین حامل دارویی و سیستم زیستی هدف می‌شود. هدف از این مقاله، مروری بر اصلاح سطح حامل‌های دارویی و روش‌های ساخت توپوگرافی در مقیاس نانو و نقش رابط‌های زیستی نانوتوپوگرافی در تنظیم عملکردهای زیستی از جمله چسبندگی زیستی، بازآرایی سدها، رابط‌های ضد میکروبی و جذب دارو می‌باشد.</p>	<p>زیست‌الهام حامل‌های دارویی سیستم‌های دارورسانی طراحی نانوتوپوگرافی توپوگرافی سطح</p> <p>تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۱</p>

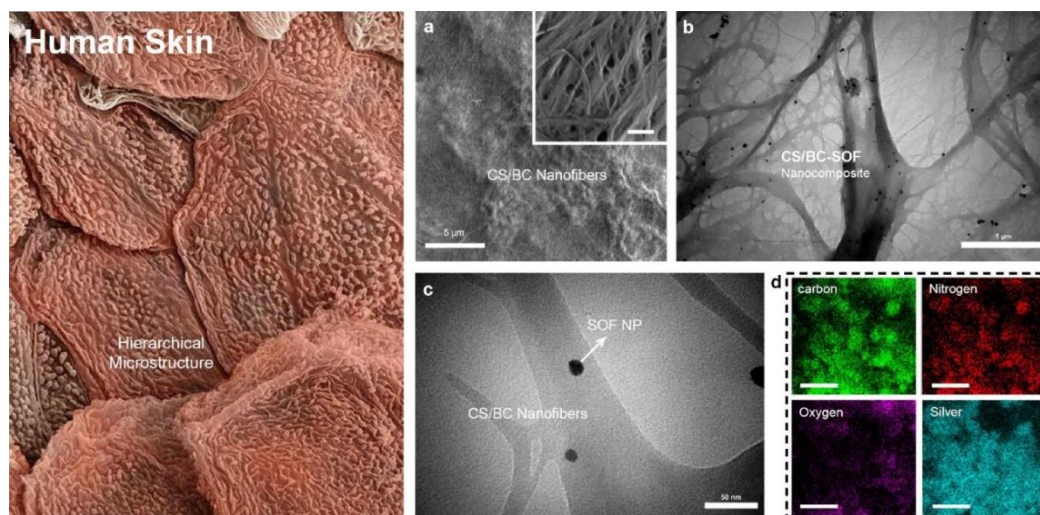
۱- مقدمه

در سال‌های اخیر، تحقیقات در زمینه دارورسانی به‌دلیل پتانسیل نامحدود در بهبود سلامت انسان شاهد پیشرفت شگرفی بوده است. لیپوزوم‌ها جزء اولین سیستم‌های دارورسانی در مقیاس نانو بودند که با موفقیت در کاربردهای بالینی تفسیر می‌شدند و از زمان اولین توسعه آن‌ها در سال ۱۹۶۵ شاهد پیشرفت تکنولوژی بسیاری بوده‌اند (۱). در این حین، توسعه فناوری نانو فرصت‌هایی را برای توصیف، دستکاری و سازماندهی مواد در مقیاس نانومتری فراهم کرد. بنابراین، می‌توان سیستم‌های دارورسانی را در ترکیب، شکل، اندازه و مورفولوژی‌های کنترل شده سنتز نموده و خواص سطحی آن‌ها را به‌منظور افزایش حلالیت، سازگاری ایمنی و جذب سلولی دستکاری کرد (۲). در دهه‌های اخیر، توسعه نانوتکنولوژی به ایجاد ساختارهای نانومتری با قابلیت‌های منحصر به فرد و کاربردهای گوناگون منجر شده است. یکی از این ساختارها، ساختارهای نانوفیبر و نانوذرات چارچوب‌های آلی

فلزی (Metal Organic Framework) می‌باشند که به‌عنوان شبیه‌ترین ساختارها به ماتریکس برون‌سلولی به‌ویژه بافت استخوان در نظر گرفته می‌شوند (۳). بهینه‌سازی روش‌های دارورسانی در درمان، اغلب با هدف قراردادن نواحی خاصی از بدن، مانند تومورها یا بافت‌های عفونی، و کاهش توزیع دارو در بافت‌های غیرهدف برای به حداقل رساندن عوارض جانبی صورت می‌گیرد. استفاده از مواد نانوساختار یک روش امیدوارکننده برای بهبود دارورسانی و هدف‌گیری است (۱، ۲). از آن‌جا که بسیاری از فعالیت‌های زیستی در مقیاس نانو رخ می‌دهند، نانومواد مهندسی‌شده در تنظیم رابط‌های زیستی و زیست‌فرایندها به‌منظور بهبود نتایج درمانی مثرتر هستند (۴). حامل‌های دارویی نانوذره‌ای (شامل نانوذرات، نانوکپسول‌ها، نانولوله‌ها، نانوذله‌ها و دندریمرها)، پایداری و نیمه‌عمر سرمی داروها را بهبود می‌بخشند و غلظت‌های داروی درمانی (که برای پیشگیری یا درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند) را حفظ می‌کنند (۵، ۶). در این بین، فیلم‌های لایه‌نازک نانوساختار، پچ‌ها (patch) و وسایلی که به‌عنوان مواد پوشیدنی و کاشتنی با رابط‌های زیستی مهندسی‌شده‌اند، به‌منظور کاهش پاسخ سیستم ایمنی بدن و التهاب و امکان انتشار پایدار دارو، مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲، ۷). از طرفی ترکیب دو ساختار کامپوزیت‌های نانوفیبر و MOF-NPs به‌وجود کامپوزیت‌های نانویی منجر می‌شود که ترکیبی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانوفیبرها و MOF-NPs را دارا می‌باشند. این کامپوزیت‌ها می‌توانند به‌عنوان حامل دارو عمل کرده و داروها را در نانوفیبرها حمل کرده و از طریق MOF-NPs به دقت داروها را در محل مورد نظر آزاد کنند. این ترکیب منجر به افزایش تأثیر درمانی و کاهش عوارض جانبی می‌شود. که در زمینه درمان بیماری‌های پوستی و نیز ایمپلنت‌های استخوانی به کار روند؛ به‌طور مفصل‌تر کامپوزیت‌های نانوفیبر و MOF-NPs می‌توانند درمان بیماری‌های پوستی، به‌عنوان وسیله‌ای برای تحویل داروهای موضعی به پوست استفاده شوند. این کامپوزیت‌ها با توانایی ترکیب دقیق و رهایی کنترل‌شده دارو در محل مورد نظر، درمان بیماری‌های پوستی را بهبود می‌بخشند (شکل ۱ و ۲، ۸، ۹).

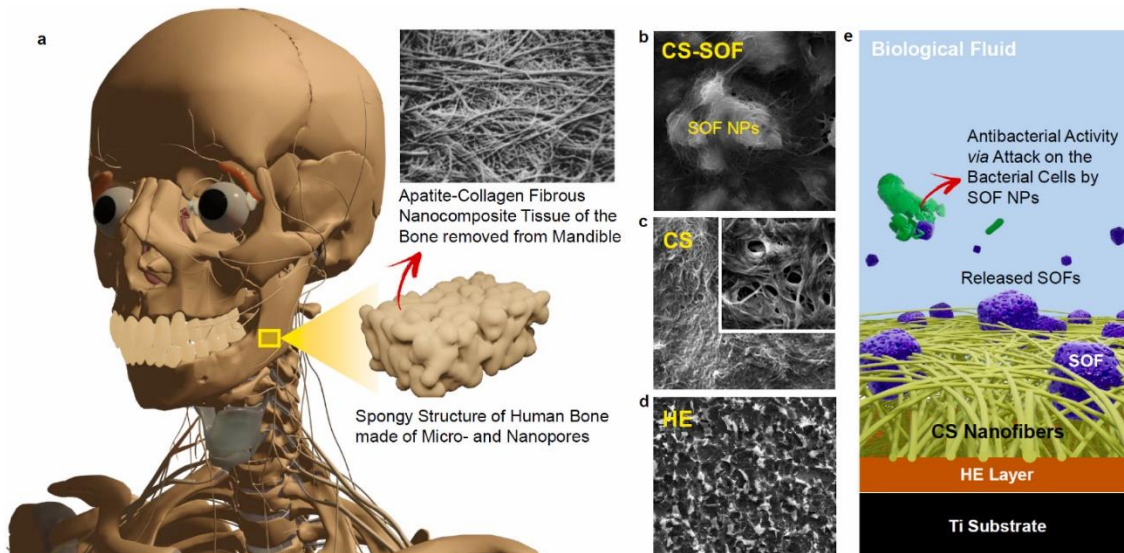


شکل ۱: تقلید پوست انسان در مقیاس نانو. (a,b) میکروگراف FESEM از نانوالیاف CS/BC و (c,d) نانوکامپوزیت CS/BC-ZIF-8. تصویر نوری که پوست انسان ساخته شده از سلول‌های فیبروبلاست با ساختار سلسله‌مراتبی را نشان می‌دهد (f-h) میکروگراف‌های FESEM از نمونه حاوی کیتوزان نانومقیاس و مات فیبری سلولز باکتریایی و نانوذرات Ag@ZIF-8، که می‌تواند ECM در مقیاس نانو را تقلید کند. تجزیه و تحلیل نقشه برداری EDX توزیع یکنواخت عناصر کربن (C)، نیتروژن (N)، نقره (Ag)، روی (Zn) و اکسیژن (O) را در ساختار Ag@ZIF-8 NPs نشان می‌دهد (۸).



شکل ۲: داروسازی با تقلید از ماتریس خارج سلولی پوست انسان. (a) میکروگراف‌های FESEM از ماتریس نانوالیاف کیتوزان/سلولز باکتریایی (b و c) تصاویر TEM از نانوکامپوزیت‌های CS/BC-SOF، نشان‌دهنده توزیع یکنواخت و SOF در هم قفل شده مکانیکی در ماتریس فیبری پلیمری، و (c) بزرگ‌نمایی بالاتر نانوکامپوزیت CS/BC-SOF، که نشان‌دهنده جاسازی شده است. ذرات موجود در الیاف پلیمری نانومتري (d) تجزیه و تحلیل نقشه برداری EDX از نانوکامپوزیت CS/BC-SOF حاوی کربن (C)، نیتروژن (N)، اکسیژن (O) و نقره (Ag) (۹).

کامپوزیت‌های نانویی می‌توانند در ایمپلنت‌های استخوانی به‌عنوان ماتریکس دارو در ایمپلنت‌های استخوانی استفاده شوند. این ایمپلنت‌ها می‌توانند داروهای معدنی و مواد تقویت‌کننده استخوان را به دقت به سلول‌های استخوانی تحویل دهند و فرآیند بهبودی سریع‌تر و کاهش عوارض را فراهم کنند (شکل ۳) (۳).

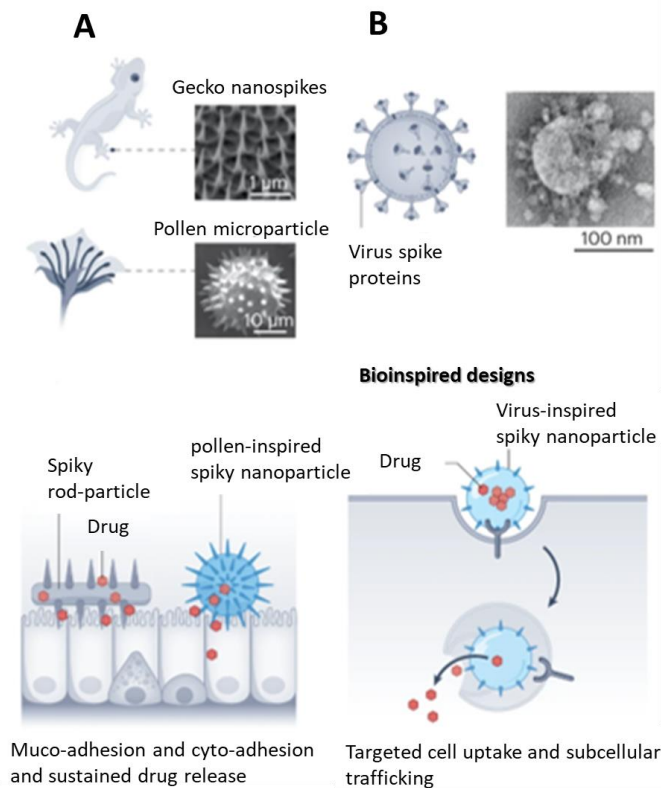


شکل ۳: تقلید بافت نانوکامپوزیت آپاتیت-کلاژن استخوان. (a) نمایش شماتیک ساختمان آناتومی اسکلت انسان با استخوان‌های متخلخل که از ساختار سلسله مراتبی تشکیل شده است. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) بافت نانوالیافی استخوان طبیعی انسان را که از فک پایین برداشته شده است، نشان می‌دهد (۱۰). استخوان از نانوذرات آپاتیت معدنی ساخته شده است که در نانوالیاف کلاژن توزیع شده است. (b) تصویر FESEM از نانوذرات SOF توزیع شده در نانوالیاف CS، که می‌تواند بافت نانوکامپوزیت آپاتیت-کلاژن را تقلید کند. (c) نانوالیاف CS یک الگوی کاملاً متخلخل ایجاد می‌کند که واکنش‌های بیولوژیکی را تشویق می‌کند. (d) به‌عنوان یک لایه میانی از پوشش‌های سطحی CS-SOF پشتیبانی می‌کند. (e) فعالیت ضد باکتریایی پوشش‌های چندلایه HE/CS-SOF ساخته شده از طریق حمله به سلول‌های باکتریایی توسط نانوذرات SOF ضد باکتری (۳).

هندسه و توپوگرافی به‌عنوان دو ویژگی موثر در تنظیم فعال برهم‌کنش‌های بین سلول و ماتریکس خارج سلولی مطرح

می‌شوند (۱۱). سلول‌ها در محیط سه‌بعدی خود با استفاده از گیرنده‌های سطحی به شکل، اندازه، موقعیت نسبی و ویژگی‌های فضایی ماتریکس پاسخ می‌دهند. این پاسخ‌ها می‌تواند رفتار سلول را در زمینه‌های مختلف مانند تقسیم، تمایز، مهاجرت و بقا تحت تاثیر قرار دهد. به‌طور خلاصه، نانوتوپوگرافی یک ابزار همه‌کاره برای دارورسانی است که می‌تواند انتقال را به‌صورت مستقیم به سلول‌ها انجام دهد یا با عبور از سدهای اپیتلیالی در دارورسانی در محیط درون‌تنی (in vivo) نقش ایفا کند (۱۲).

نانوتوپوگرافی‌های زیستی موجود در طبیعت طیف وسیعی از عملکردها را ممکن می‌سازند. از جمله این عملکردها می‌توان به تزریقات نانوسوزنی مواد ژنومی توسط ویروس‌ها به اهداف سلولی، چسبندگی زیستی به واسطه نانوساختارهای موجود بر روی کف پای مارمولک یا میکروذرات گرده، تنظیم انتقال از طریق سدهای اپیتلیالی مژک‌دار، و جلوگیری از عفونت باکتریایی توسط نانومیله‌های ضد میکروبی و نانوخارهای روی بال حشرات اشاره نمود (۶، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷). این سیستم‌های زیستی نانوساختار، ایده‌ی طراحی حامل‌های دارو با ویژگی‌های نانوتوپوگرافی را با هدف ارتقای پاسخ‌های زیستی و توسعه دارورسانی فراهم کرده‌اند (شکل ۴) (۱۸)؛ به‌عنوان مثال، چسبندگی زیستی حامل دارویی با استفاده از ذرات شبیه‌سازی شده گرده خاردار بهبود یافته است (شکل ۴ A). همچنین، جذب دارو با استفاده از ذرات الهام گرفته‌شده از ویروس تسهیل شده است (شکل ۴ B). برنامه‌ریزی مجدد سلولی نیز با استفاده از نانوالیاف حاوی دارو و ماتریس خارج‌سلولی - تقلیدی امکان‌پذیر شده است (۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳). حامل‌های دارویی زیست‌الهام‌دارای طیف وسیعی از کاربردها، از جمله ایمونوتراپی سرطان، ویرایش ژن و درمان بیماری‌های عروقی و عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند (۱۴، ۲۲، ۲۳، ۲۴). از آنجا که مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک تهدید جهانی برای سلامت انسان به‌شمار می‌رود و با توجه به دشوار بودن روش‌های درمان معمول عفونت‌های باکتریایی، توسعه سطوح نانوساختار ضد باکتریایی جدید، به‌عنوان زیست‌مواد چشم‌اندازهای خوبی برای کاربردهای پزشکی در آینده نشان می‌دهد. درواقع بر همکنش‌های فیزیکی و مکانیکی بین سطوح نانوساختار و باکتری‌ها منجر به کشته شدن باکتری‌ها یا جلوگیری از چسبندگی باکتری‌ها و متعاقب آن جلوگیری از تشکیل بیوفیلم و به‌دام انداختن عفونت‌های باکتریایی می‌شود (۲۱).



شکل ۴: مواد نانوتوپوگرافیکی زیست‌الهام‌دار برای کاربردهای دارورسانی. (A) ذرات و ابزار چسبنده زیستی گرده و مارمولک می‌توانند احتباس ناقل و انتشار محلی دارو را طولانی‌تر کنند (۱۴، ۲۵). (B) ذرات خاردار الهام گرفته از ویروس می‌توانند هدف‌گیری و جذب سلولی را بهبود بخشند (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) / C.D. Humphrey; T. G. Ksiazek).

هدف از این مقاله، مروری بر حامل‌های دارو و رویکردهای ساخت مورد استفاده در مهندسی نانوتوپوگرافی سیستم‌های دارورسانی می‌باشد. بدین منظور، ابتدا در رابطه با چگونگی ارتباط ویژگی‌های نانوتوپوگرافی زیست‌الهام با سیستم‌های زیستی به منظور بهبود دارورسانی، از جمله چسبندگی زیستی، جذب سلولی، بازآرایی سد، برنامه‌ریزی مجدد سلولی و رابط‌های ضد میکروبی بحث می‌گردد. سپس با تاکید بر مکانیسم‌های زیست‌مولکولی موثر در نانوتوپوگرافی و تاثیرات آن در دارورسانی، چشم‌اندازی از آینده طراحی نانوتوپوگرافی زیست‌الهام در سیستم‌های دارورسانی ارائه می‌شود.

نقش نانوتوپوگرافی در دارورسانی: بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیقات مختلف در زمینه طراحی سطوح نانویی جهت تحویل داروها، طراحی سطوح نانوتوپوگرافی منجر به بهبود قابل توجهی در افزایش کارایی داروها در دارورسانی و کاهش اثرات جانبی داروها گردیده است. برخی از نتایج حاصل از تحقیقات مذکور شامل موارد زیر است: ۱. افزایش جذب دارو: سطوح نانویی از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله جذب سیتوزولی از طریق نفوذ مستقیم در غشاء و تزریق سیتوزولی محموله به واسطه نانو سوزن‌ها (۲۶، ۲۷)، جذب سلولی الهام گرفته‌شده از ویروس با نانوتوپوگرافی خاردار با تقلید از برهمکنش‌های چندگانه بین پروتئین‌های پوششی ویروس و گیرنده‌های سطح سلولی (۲۸) می‌توانند منجر به افزایش جذب دارو شوند. ۲. افزایش دقت در تحویل دارو: سیستم‌های نانوساختار می‌توانند بر چالش‌های موجود در دارورسانی موثر از جمله توزیع نامناسب دارو، نفوذ غیرموثر در میان سدهای زیستی و عوارض (بر روی بافت‌های) غیرهدف غلبه کنند (۱۸). ۳. افزایش طول عمر دارو: حامل‌های دارویی مصنوعی نانوتوپوگرافی زیست‌الهام با چسبندگی زیستی بهبود یافته می‌توانند مدت ماندگاری و نیمه‌عمر محموله‌های زیست‌فعال را افزایش داده و اثرات درمانی خود را بهبود بخشند که این به نوبه خود می‌تواند دوز دارو و اثرات و عوارض جانبی غیرهدف را کاهش دهد (۲۹). ۴. بازسازی سدهای اپی‌تلیالی: نانوساختارهای الهام گرفته از ماتریکس خارج سلولی بافت‌هایی نظیر روده و شش می‌توانند به افزایش نفوذپذیری و جابجایی دارو کمک شایانی کنند (۲۱، ۲۳). ۵. سیگنالینگ و تنظیم سلولی: نانوساختارهای الهام گرفته از پروتئین‌های سطح سلول می‌توانند به تحریک یا سرکوب پاسخ‌های سلولی نظیر التهاب و آپاپتوز کمک کنند (۲۴). ۶. اثر ضد باکتریایی: نانوتوپوگرافی با ایجاد سطوح نانومتری و تحریک تخریب غشای سلول باکتری در باکتری‌کشی اثرگذار است (۳۰). به‌طور کلی، از عملکردهای کلیدی نانوتوپوگرافی زیست‌الهام می‌توان به چسبندگی زیستی، بازآرایی سدها، جذب دارو، نقل و انتقالات درون سلولی، سیگنال‌دهی سلولی اشاره کرد.

روش‌های ساخت: از انواع اصلی نانوتوپوگرافی می‌توان به برآمدگی‌ها، فرورفتگی‌ها و منافذ اشاره نمود. روش‌های ساخت سطوح نانوتوپوگرافی بر اساس نوع حامل دارو، نوع ماده و نانوتوپوگرافی مورد نظر متفاوت است. به‌طور کلی، هر دو روش ساخت از بالا به پایین و از پایین به بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند که روش‌های لیتوگرافی از بالا به پایین، مانند لیتوگرافی نوری و لیتوگرافی کلونیدی، بیشترین کاربرد را دارند. سایر روش‌های پرکاربرد شامل زدایش (Etching) شیمیایی برای ایجاد زبری سطح، آندیزاسیون الکتروشیمیایی برای ساخت نانولوله‌های تیتانیا، الکتروریسی برای تولید شبکه‌های نانوالیاف، و اختلاط پلیمری و جدایش فازی برای مواد متخلخل یا ناهمگن می‌باشند (۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴). علاوه بر این، خودآرایی کلونیدی امکان ایجاد داربست‌های تزریقی متخلخل را فراهم می‌کند. رسوب بخار شیمیایی را می‌توان برای ایجاد ویژگی‌های نانومقیاس بر روی مواد پیش‌ساز اعمال کرده و ذرات مجزا را با استفاده از امولسیون یا خودتجمعی ایجاد نمود (جدول ۱) (۱۸).

جدول ۱: ساخت نانوتوپوگرافی حامل‌های دارویی (۱۸).

پلی (لاکتیک اسید): PLA، پلی‌اتر اتر کتون: PEEK، پلی (اتیلن گلیکول): PEG، پلی دی متیل سیلوکسان: PDMS، پلی کاپرولاکتون: PCL، پلی استایرن: PS، پلی پروپیلن: PP (متیل متاکریلات): PMMA (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید)

روش‌ها	حامل دارویی و انواع مواد	اندازه و ویژگی‌های نانوتوپوگرافی	نقاط قوت	محدودیت‌ها	مراجع
لیتوگرافی (فوتولیتوگرافی و باریکه الکترونی، پرتو یون متمرکز، Dip-pen، کلونیدی، نرم، چاپی و غیره)	فیلم‌های لایه‌نازک، پیچ‌ها و دستگاه‌های قابل کاشت؛ پلیمرها و زیست‌مواد (PDMS, PEG, PMMA, PS, PP, PEEK، پروتئین‌های ابریشم)	نانومتر تا صدها میکرومتر؛ حفره‌ها، شیارها، برآمدگی‌ها، کانال‌ها، میله‌ها، برجستگی‌ها، چین‌ها، سوزن‌ها	کنترل بر معماری و ویژگی و مقیاس اندازه، تکرارپذیری	تجهیزات و آموزش‌های تخصصی، هزینه‌ها و محدودیت‌های افزایش مقیاس	(۳۱, ۳۲, ۳۳, ۳۵)
جداسازی پلیمر و لیچینگ همگن	فیلم‌های لایه‌نازک، پیچ‌ها و ذرات گسسته؛ پلیمرهای اختلاط ناپذیر (PCL-PEG, PS-PLA)	صدها نانومتر تا صدها میکرومتر؛ منافذ، جزایر و نوارها	راحتی در استفاده، دسترسی، هزینه پایین	تکرارپذیری، کنترل بر مقیاس اندازه	(۳۱, ۳۶)
الکتروریسی	شبکه‌های نانوالیافی، پیچ‌ها و پوشیدنی‌ها؛ پلیمرها و زیست‌مواد (PCL, PLGA, PS، کیتوزان، فیبرینوزن)	عرض ۵ نانومتر تا ده‌ها میکرومتر و طول در مقیاس ماکرو؛ داربست‌های نانوالیاف متخلخل (در یک ردیف یا نامنظم)	توان عملیاتی بالا، تجهیزات نسبتاً در دسترس، تکرارپذیری	کنترل مقیاس اندازه، طول، انواع محدودی از ویژگی‌ها	(۳۱, ۳۷)
اچینگ شیمیایی و الکتروشیمیایی	استنت‌ها، فیلم‌های لایه‌نازک، ایمپلنت‌ها و ذرات؛ پلیمرها (PCL, PLA) و مواد معدنی (تیتانیا، سیلیس)	ده‌ها نانومتر تا صدها میکرومتر؛ لوله‌ها، منافذ، میله‌ها و سوزن‌ها	توان عملیاتی بالا، دسترسی گسترده، انتخاب بستر متنوع	مسائل مربوط به کنترل ویژگی برای اچینگ شیمیایی	(۳۳, ۳۸)
ناهموارسازی سطح و رسوب ذرات	فیلم‌های لایه‌نازک، پیچ‌ها، ایمپلنت‌ها، استنت‌ها و میکروذرات؛ اکثر سطوح (پلیمری و معدنی).	ده‌ها نانومتر تا صدها میکرومتر؛ ساختارهایی مانند برآمدگی‌ها و چین‌ها و تکه‌های آبگریز و آبدوست	سهولت دسترسی، هزینه پایین	محدودیت در ایجاد انواع ویژگی‌ها و کنترل بر مقیاس اندازه	(۳۱)
ساخت ذرات (امولسیون، رسوب، تبلور، خودتجمعی، هیدروژلاسیون، میکرومولدینگ و میکروسیال)	میکروذرات و نانوذرات و داربست‌های متخلخل خودتجمع؛ پلیمرها و زیست‌مواد (PS, PLGA, PCL, PEG، DNA، پپتیدها و پروتئین‌ها)، و مواد معدنی (سیلیکا، طلا، نقره و هیدروکسی آپاتیت)	ده‌ها نانومتر تا صدها میکرومتر؛ ذرات همراه با خارها، منافذ، شیارها، دگرشکل‌ها، پیچ‌ها و خواص جانوس نامتقارن	تنوع مواد، تکرارپذیری، هزینه کم، قابلیت دسترسی	محدودیت در ایجاد انواع ویژگی‌ها که معمولاً توسط مواد اصلی کنترل می‌شوند	(۱۱, ۳۹)

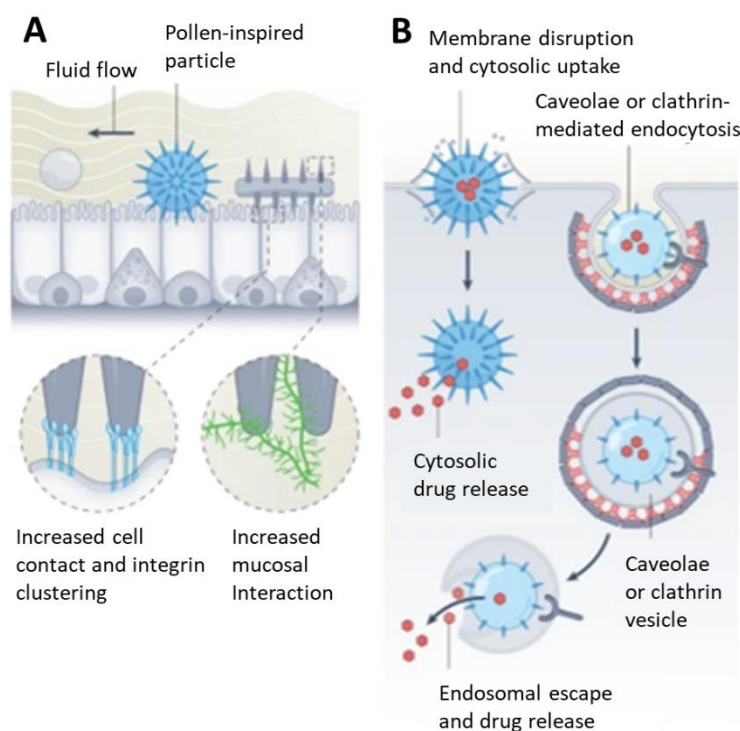
کاربردهای نانوتوپوگرافی زیست‌الهام در بهبود دارورسانی

چسبندگی: مواد نانوتوپوگرافی طبیعی اغلب با افزایش سطح تماس موجب تقویت خواص چسبندگی می‌شوند. مانند میکروذرات روی سطح گرده و نانوارایه‌های ستای (seta: موهای میکروسکوپی موجود بر روی کف پای مارمولک) کف‌گیرمانند که بر روی پای مارمولک وجود دارد. برخی از عواملی که بر خاصیت چسبندگی زیستی حامل‌های دارویی طراحی نانوتوپوگرافی تأثیر می‌گذارند شامل شکل، اندازه، بار و ترکیب شیمیایی نانوذرات و همچنین ماهیت و چگالی لیگاندها بر روی سطح آن‌ها است (۴۰). مواد نانوتوپوگرافی چسبنده مخاطی می‌توانند یک رابط زیستی بین حاملین دارو و سطوح مخاطی (مثلاً در دارورسانی چشمی، ریوی، دهانی و واژینال) ایجاد کنند. به‌عنوان مثال، نانوذرات PLGA پوشش‌داده‌شده با کیتوزان بارگیری‌شده با سیکلوسپورین A، منجر به بهبود فراهمی زیستی چشمی و اثر ضد التهابی دارو در مدل خرگوشی سندرم چشم خشک می‌گردند.

این نانوذرات در برابر باکتری *Mycobacterium tuberculosis* قدرت چسبندگی مخاطی خوب، رهایش پایدار و فعالیت ضد میکروبی نشان می‌دهند (۴۱).

ویژگی‌های نانوتوپوگرافی را می‌توان بر روی سطوح میکروذرات و نانوذرات به‌منظور بهبود چسبندگی زیستی مهندسی کرد؛ به‌طور مثال، ویژگی‌های نانوتوپوگرافی میکروذرات گرده، مانند خارها، برآمدگی و چین‌ها را می‌توان به‌منظور تقویت چسبندگی سلولی شبیه‌سازی نمود. ذرات الهام گرفته از گرده با نانوتوپوگرافی برجسته، خواص چسبندگی زیستی را بهبود می‌بخشند (شکل ۵ (A) (۱۸)).

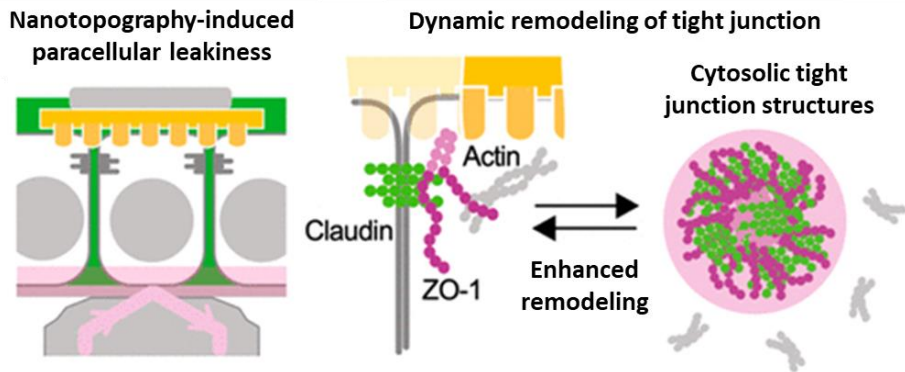
جذب سلولی: جذب سلولی فرآیند درونی‌سازی نانوحامل‌ها به‌داخل سلول‌ها است که نقش مهمی را در تعیین کارایی و ویژگی تحویل دارو ایفا می‌کند. اندوسیتوز با واسطه کلاترین یک مکانیسم ورود سلولی برای درونی‌کردن مولکول‌های خاص به داخل سلول است. در این فرآیند، لیگاندهای خاصی در مایع خارج سلولی به گیرنده‌های روی سطح غشای پلاسمایی متصل می‌شوند و کمپلکس لیگاند-گیرنده را تشکیل می‌دهند. این کمپلکس به‌سمت ناحیه مشخصی از غشا که سرشار از کلاترین است حرکت می‌کند و درون وزیکول‌های پوشیده‌شده با کلاترین محصور می‌شود. در نهایت پس از ورود به سلول، محموله درون اندوزوم‌های اولیه از مسیر اندوزومی خارج می‌شود (۴۱). در طبیعت ویروس‌ها می‌توانند از پروتئین‌ها یا پپتیدهای کپسید ویروسی برای اتصال به گیرنده‌های خاص در سطح سلول و تحریک اندوسیتوز استفاده کنند. همچنین، آن‌ها می‌توانند از پروتئین‌ها یا لیپیدهای پوشش ویروسی برای ترکیب شدن با غشای سلولی استفاده کرده و داروها را مستقیماً به سیتوپلاسم تحویل دهند. بنابراین، می‌توان از مکانیسم‌های عفونت ویروسی برای دستیابی به جذب و هدف‌گیری سلولی بالا در سیستم‌های دارورسانی استفاده کرد (شکل ۵ (B)).



شکل ۵: رابط‌های زیستی نانوتوپوگرافی برای افزایش حفظ و جذب دارو. (A) نانوتوپوگرافی می‌تواند منجر به افزایش تعامل با موانع سلولی و مخاطی، کاهش نرخ جریان حامل دارو و افزایش زمان استقرار جهت طولانی‌تر شدن رهاسازی دارو در محل اثر شود. با مهندسی نسبت ابعاد حامل دارو و شیمی سطح، می‌توان به تقویت خواص چسبندگی زیستی دست یافت. (B) ویژگی‌های نانوتوپوگرافی، مانند برآمدگی‌ها و میله‌ها، جذب آندولیزوزومی ذرات را افزایش می‌دهند. از طرف دیگر، نانسوزن‌های روی سطح ذرات می‌توانند باعث شکستن غشاء و جذب مستقیم سیتوزولی شوند (۱۸).

بازآرایی سد: رویکردهای دارورسانی دهانی، پوستی و استنشاقی، جایگزین مناسبی نسبت به روش تهاجمی تزریق وریدی می‌باشند، اما چالش پیش‌رو در این رویکردهای جایگزین، سدهای بیوفیزیکی متشکل از سلول‌های اپی‌تلیالی با مجموعه‌های اتصال محکم نانوساختار پویا است (۴۲). موانع اپی‌تلیال لایه‌هایی از سلول‌ها هستند که سطوح و حفره‌های بدن مانند پوست، شش‌ها و روده‌ها را می‌پوشانند، از بدن در برابر تهدیدات خارجی محافظت می‌کنند و تبادل مواد بین داخل و خارج بدن را تنظیم می‌کنند (۴۳). اتصالات محکم، ساختارهای اختصاصی هستند که وظیفه‌ی اتصال سلول‌های اپی‌تلیالی مجاور به هم را بر عهده دارند که از نشت مولکول‌ها و یون‌ها در سراسر لایه اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند (۴۴). با توجه به مطالعات اخیر، نانوتوپوگرافی می‌تواند بازسازی پویای پروتئین‌های اتصال محکم را تنظیم کند. فرآیند بازسازی شامل تغییر ساختار و تغییر ترکیب اتصالات محکم در پاسخ به محرک‌های مختلف مانند استرس مکانیکی، التهاب یا عفونت صورت می‌پذیرد. نانوتوپوگرافی می‌تواند با تغییر توزیع، پایداری و تحرک پروتئین‌های اتصالات محکم و برهمکنش‌های آن‌ها با سایر اجزای سلولی مانند اسکلت سلولی و مولکول‌های سیگنال‌دهنده، بر بازسازی اتصالات محکم تاثیر بگذارد (۴۳، ۴۴).

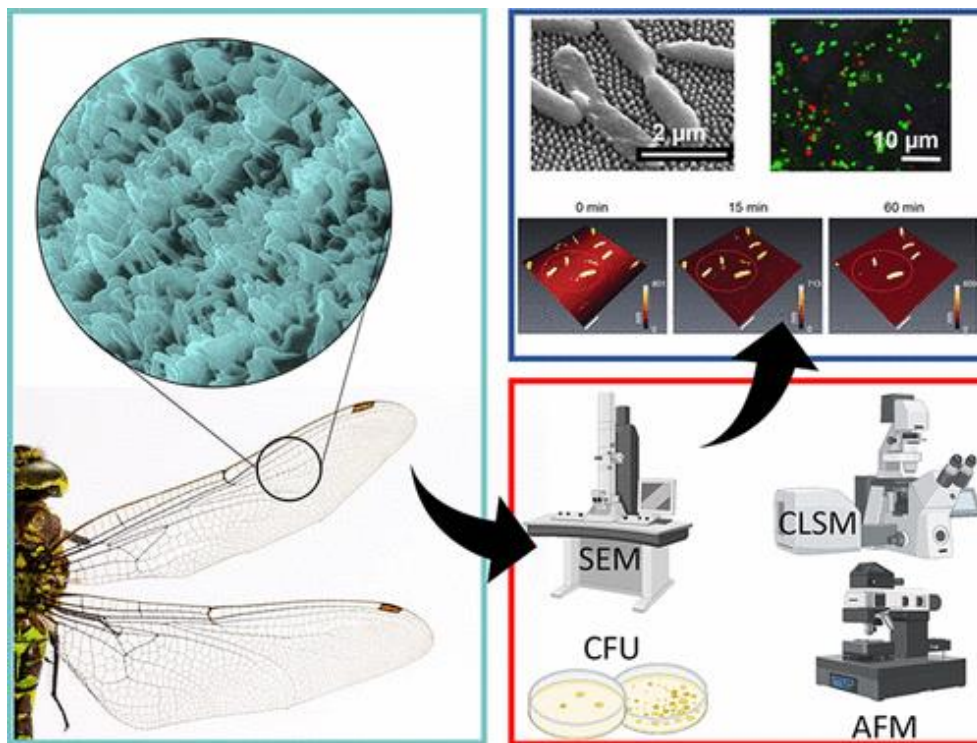
برای مثال، یک مطالعه نشان داد که تماس سطوح مصنوعی با نانوتوپوگرافی مشخص در سطح آپیکال تک‌لایه‌های اپی‌تلیال، نفوذپذیری پاراسلولی ماکرومولکول‌ها را افزایش می‌دهد؛ به این معنی که مولکول‌های بزرگ بیشتری می‌توانند از فضای بین سلولی عبور کنند. این مطالعه همچنین نشان داد که نانوتوپوگرافی منجر به ناپایداری پروتئین ZO-1 که یک پروتئین مهم در اتصالات محکم بوده و به سازماندهی و حفظ اتصالات محکم کمک می‌کند، می‌گردد (شکل ۶) (۴۵). لازم‌به‌ذکر است مدولاسیون اتصال محکم که به‌واسطه‌ی سطوح نانوتوپوگرافی سه‌بعدی به بازآرایی تحریک می‌شوند، برگشت‌پذیر بوده و منجر به آسیب یا اختلال عملکرد اپی‌تلیال نمی‌شود (۴۶). نانوتوپوگرافی تشکیل کمپلکس‌های سیتوزولی غیرپیوندی بسیار پویا را که حاوی ZO-1 و سایر پروتئین‌های اتصال محکم مانند کلودین‌ها و اکلودین بودند ارتقا داد. این مجتمع‌ها می‌توانند با تبدیل شدن به ساختارهای پیونده‌مانند یا جدا شدن از آن‌ها، بازسازی سریع اتصالات محکم را تسهیل کنند (۴۵).



شکل ۶: نمای کلی شماتیک بازسازی اتصالات محکم سد اپی‌تلیالی در پاسخ به علائم نانوتوپوگرافی با درگیر کردن کمپلکس‌های سیتوزولی ZO-1 (۴۵).

خواص ضد میکروبی: آنتی‌بیوتیک‌ها داروهایی هستند که از رشد باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند؛ اما معایبی همچون عوارض جانبی و مقاومت به آنتی‌بیوتیک نیز دارند. بنابراین، روش‌های جایگزین برای مبارزه با عفونت‌های باکتریایی همواره مورد توجه محققین قرار گرفته است. عوامل متعددی از جمله شکل، اندازه، چگالی و آرایش مواد نانوساختار بر خاصیت ضد باکتریایی تاثیرگذار هستند. برهمکنش بین نانوساختارها و باکتری‌ها می‌تواند منجر به نتایج متفاوتی از قبیل چسبندگی، تغییر شکل، نفوذ، لیز یا جداسازی شود. یکی از روش‌های امیدوارکننده جهت از بین بردن باکتری‌ها استفاده از سطوحی با خاصیت باکتری‌کشی است که به‌صورت فیزیکی به باکتری‌ها آسیب زده یا در اثر تماس آن‌ها را از بین می‌برد. این سطوح از خواص ضد باکتریایی طبیعی برخی از بال‌های حشرات مانند سنجاقک و سیکادا تقلید می‌کنند که به‌واسطه‌ی ساختارهای نانومتری روی سطح خود قادرند غشاهای باکتری را سوراخ و پاره کنند (شکل ۷) (۴۷). نکته جالب توجه آن است که چنین نانوساختارهایی با نسبت ابعادی بالا برای سلول‌های پستانداران سمی نیستند. سلول‌های پستانداران به دلیل داشتن غشای الاستیک و اندازه‌ی بزرگ‌تر،

می‌توانند استرسی را که باعث پارگی غشای باکتریایی می‌شود، تحمل کنند؛ اگرچه چنین استرس بالایی در پستانداران تغییر شکل غشای سلولی و هجوم نانوساختارها را به دنبال دارد. همچنین، نانوسوزن‌های نافذ سلولی می‌توانند جذب سیتوزولی داروها را به سلول‌های پستانداران، بدون ایجاد مرگ سلولی فعال کنند.



شکل ۷: نمای نزدیک از نانوخارهای بال سنجاقک و تصاویر میکروسکوپی از اثر باکتری‌کشی این نانوساختارها (۴۷).

پیش‌تر به برهم‌کنش بر اساس چسبندگی و وارد کردن آسیب فیزیکی به باکتری اشاره شد. به‌عنوان یک نمونه در طبیعت که بر اساس رویکرد لیز یا جداسازی می‌تواند سطح را از باکتری پاک کند، توپوگرافی‌های ضد رشد میکروارگانیسم برگ‌های نیلوفر آبی حاوی سطوح مرطوب‌کننده فوق‌آبگریز میکروساختار و نانوساختار است که از چسبندگی باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم جلوگیری می‌کند و می‌تواند توسط سطوح متخلخل که در اثر تلفیق با مایع، لیز و لغزنده می‌شوند، تقلید شود (۴۸).

طراحی و ساخت سطوح مکانیکی باکتری‌کش یک کار چالش‌برانگیز است که به‌ترکیبی از فناوری نانو، علم مواد، زیست‌شناسی و مهندسی نیاز دارد. برای ایجاد سطوح نانوساختار روش‌های مختلفی مانند لیتوگرافی، اچینگ، رسوب‌گذاری و خودآرایی وجود دارد که عملکرد و کارایی این سطوح را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های مختلفی از قبیل میکروسکوپ، طیف‌سنجی، الکتروشیمی و میکروبیولوژی ارزیابی نمود.

روش‌های دارورسانی مبتنی بر نانومواد برای درمان یا پیشگیری از عفونت‌های ویروسی، در قالب واکسن‌های mRNA کووید-۱۹، نیز استفاده می‌شوند. مواد نانوتوپوگرافی، مانند شبکه‌های نانوالیافی، اغلب برای بهبود انتقال ضد ویروس‌ها با ایجاد امکان حفظ موضعی طولانی‌مدت و چسبندگی زیستی قوی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ویروس‌هایی مانند SARS-CoV-2 معمولاً دارای خواص چسبندگی سطحی نانوتوپوگرافی هستند که به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی سطح زیستی مانند الکترواستاتیک و آبگریزی بستگی دارند. نانوتوپوگرافی ذرات تقلیدی ویروس را می‌توان برای مهار عفونت ویروس آنفولانزای A نیز به کار برد. بنابراین، مواد نانوتوپوگرافی زیست‌الهام در پیشگیری و درمان عفونت‌های میکروبی مختلف از جمله عفونت‌های باکتریایی، قارچی و ویروسی موثر هستند.

سیگنال‌دهی سلولی: نانوتوپوگرافی می‌تواند با تأثیر بر فعال‌سازی و تنظیم گیرنده‌ها، کانال‌های مختلف و آنزیم‌هایی که در پاسخ سلولی دخیل هستند، بر سیگنال‌دهی و مدولاسیون سلول‌ها تأثیر بگذارد. برخی از مکانیسم‌هایی که نانوتوپوگرافی می‌تواند سیگنال‌دهی و مدولاسیون سلول‌ها را تعدیل کند، عبارتند از توزیع، پایداری و تحرک پروتئین‌های غشایی که واسطه‌ی انتقال سیگنال هستند (مانند اینتگرین‌ها، گیرنده‌های فاکتور رشد یا کانال‌های یونی). به‌عنوان مثال، نانوتوپوگرافی می‌تواند در پروتئین‌های غشایی تغییرات ساختاری ایجاد کند که میل پیوندی یا ویژگی آن‌ها را متناسب با لیگاندها یا یون‌ها تغییر می‌دهد. نانوتوپوگرافی همچنین می‌تواند انحنا یا کشش غشا را القا کند که خوشه‌بندی یا جذب مولکول‌های سیگنال‌دهنده را تسهیل یا مهار می‌کند (۴۹). علاوه‌براین، نانوتوپوگرافی می‌تواند مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی را که توسط پروتئین‌ها یا ساختارهای غشایی فعال می‌شوند، تحت تأثیر قرار دهد (۴۹، ۵۰). به‌عنوان مثال، نانوتوپوگرافی می‌تواند بر فسفوریلاسیون، دفسفوریلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون یا تخریب پروتئین‌های سیگنال‌دهنده مانند کینازها، فسفاتازها یا فاکتورهای رونویسی اثرگذار باشد. همچنین می‌تواند بر تعادل بین سیگنال‌های پیش‌آپوپتوزیس و ضد آپوپتوزیس، سیگنال‌های پیش‌التهابی و ضد التهابی یا سیگنال‌های ضد رگ‌زایی نیز موثر باشد (۵۰).

سلول‌ها می‌توانند محرک‌های فیزیکی در ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix) مانند سفتی و توپوگرافی بستر را حس کنند و به آن‌ها پاسخ دهند (۱۷) که این امر، رفتار، تمایز و عملکرد سلول را هدایت می‌کند. در رابطه با ارتباط بین سلول‌ها و محیط خارج سلولی که از طریق نیروهای مکانیکی تنظیم می‌شوند، می‌توان گفت نیروهای مکانیکی از طریق نانوتوپوگرافی‌های موجود در ECM و اتصالات سلول-سلول و چسبندگی سلولی مبتنی بر اینتگرین، به سلول‌ها منتقل می‌شوند (۵۱، ۵۲). بنابراین، می‌توان با الهام از نانوتوپوگرافی ECM، سیستم‌های دارورسانی در مقیاس نانو را به نحوی طراحی نمود که سیگنالینگ در اثر تحریکات بیوفیزیکی همراه با فاکتورهای محلول، رفتار و عملکرد سلول را تنظیم کند. ترمیم بافت و بهبود زخم را نیز می‌توان با زیست‌مواد دارای توپوگرافی‌های سطحی سه‌بعدی ECM شبیه‌سازی شده و فاکتورهای بیوشیمیایی محلولی ارتقا داد.

به‌طور خلاصه، نانوتوپوگرافی می‌تواند با تعدیل عوامل فیزیکی و شیمیایی مختلف که بر فعل‌وانفعالات بین حامل‌های دارو و سلول‌ها تأثیر می‌گذارند، بر سیگنال‌دهی و مدولاسیون سلول‌ها تأثیر بگذارد. این عوامل شامل اندازه، شکل، بار و شیمی سطح حامل‌های دارو است.

۵- بحث

سیستم‌های دارورسانی با الهام از مواد نانوتوپوگرافی طبیعی و رابط‌های زیستی می‌توانند نتایج درمانی را با تنظیم عملکردهای زیستی، مانند چسبندگی زیستی و جذب سلولی، بهبود بخشند. معیارهایی برای طراحی حامل‌های دارویی نانوتوپوگرافی زیستی برای کاربردهای مختلف زیست‌پزشکی، از جمله درمان سرطان، پزشکی ترمیمی و بیماری‌های عفونی وجود دارد که از میان آن‌ها می‌توان به اندازه، ویژگی‌های نانوتوپوگرافی، اجزای مواد و پروفایل‌های انتشار دارو اشاره کرد. علاوه‌براین، پایداری، نوع داروی مصرفی، مسیرهای تجزیه بیولوژیکی و ایمنی‌زایی احتمالی مواد حامل دارویی نیز باید در نظر گرفته شود. بررسی دقیق این ویژگی‌ها و نحوه‌ی تأثیرگذاری ویژگی‌های نانوتوپوگرافی بر آن‌ها در ارزیابی پتانسیل درمانی هر حامل دارویی در حال توسعه‌ی ضروری است.

درک چگونگی تأثیر نانوتوپوگرافی بر فرایندهایی از قبیل نوع و وضعیت سلول‌ها، بیان و فعالیت پروتئین‌های غشایی، شکل‌گیری و پویایی ساختارهای غشایی، ساختار و عملکرد اتصالات محکم، محلی‌سازی و حرکت حامل‌های دارو در محفظه‌های داخل سلولی و آزاد شدن حامل‌های دارو از این محفظه‌ها، می‌تواند در طراحی بهتر حامل‌های دارویی برای کاربردهای زیست‌پزشکی تأثیرگذار باشد.

برخی از چالش‌های رایج در مسیر طراحی سطوح نانوتوپوگرافی برای تحویل دارو عبارت‌اند از: ۱. ایجاد سطوح نانوتوپوگرافی با دقت و کنترل بالا: در طراحی سطوح نانوتوپوگرافی برای سیستم‌های دارورسانی، لازم است ساختار و ابعاد سطوح، نظارت و کنترل گردد. ۲. انتخاب مواد مناسب: در ساخت سطوح نانوتوپوگرافی مناسب برای دارورسانی لازم است موادی با خواص ویژه

انتخاب شوند تا تعامل با دارو و بافت‌های بدن به درستی صورت گیرد. ۳. ارزیابی تاثیر سطوح نانوتوپوگرافی بر سلول‌های بدن: در استفاده از سطوح نانوتوپوگرافی برای دارورسانی، لازم است تاثیرات این سطوح بر روی سلول‌های بدن مورد توجه واقع شده و از سطوحی با تاثیرات جانبی کمتر استفاده گردد؛ به‌عنوان مثال، جذب نانوذرات هدفمند به دلیل جذب غیراختصاصی در سلول‌های غیرهدف و به دام افتادن نانوذرات در آندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها که از انتقال دارو به سیتوزول جلوگیری می‌کند، از جمله چالش‌های پیش‌رو است (۵۳، ۵۴). ۴. پایداری سطوح نانوتوپوگرافی: در استفاده از سطوح نانوتوپوگرافی برای سیستم‌های دارورسانی باید پایداری سطوح را در شرایط مختلف بدن از جمله تغییرات pH، فشارهای مکانیکی و واکنش‌های شیمیایی در نظر گرفته و از سطوح متناسب با کاربرد و جایگاه بارگذاری داروی موردنظر و دارای بیشترین پایداری استفاده نمود. ۵. تاثیر سطوح نانوتوپوگرافی بر فعالیت دارو: سطوح نانوتوپوگرافیکی مورد استفاده باید تاثیر مثبتی بر فعالیت دارو داشته باشند. بدین منظور لازم است سطوحی که دارای اثرات مهار بر داروی مد نظر هستند شناسایی شده و از استفاده از آن‌ها اجتناب به عمل آید. ۶. انتخاب سطوح با قابلیت تولید صنعتی به‌صورت انبوه و ۷. انتخاب روش‌های ساخت سطوح نانوتوپوگرافی با کنترل‌پذیری بالا در ایجاد ساختار با ابعاد متناسب. علاوه بر موارد ذکر شده، طراحی سطوح نانوتوپوگرافی با قابلیت تنظیم خواص سطحی موردنظر، کاهش التهاب، افزایش جذب موضعی دارو و قابلیت انعطاف‌پذیری نیز از دیگر عواملی هستند که لازم است در طراحی سطوح نانوتوپوگرافی مورد توجه قرار گیرند.

۶- نتیجه‌گیری

طراحی نانوتوپوگرافی الهام‌گرفته از طبیعت قادر است با ایجاد حامل‌های جدید و مؤثری که بر چالش‌ها و محدودیت‌های فعلی سیستم‌های مرسوم غلبه می‌کنند، حوزه تحویل دارو را متحول کند. ادغام قابلیت عملکردهای زیستی نانوتوپوگرافیکی با تعدیل ایمنی و برنامه‌ریزی مجدد سلولی می‌تواند امکان انتشار کنترل‌شده دارو و در نهایت بهبود نتایج درمانی را فراهم کند. به‌عنوان مثال، نانوتوپوگرافی‌های تعدیل‌کننده ایمنی الهام‌گرفته از میکروب را می‌توان با تحویل سیتوکین یا کموکین ترکیب کرد تا تمایز سلولی را تحریک نموده، چندین فاکتور رشد را با سینتیک آزادسازی مستقل منتشر و اتصال و جذب حامل‌های دارو را به سلول هدف فعال کند. به این ترتیب، در ترکیب با سایر پارامترهای طراحی فیزیکی شیمیایی، مانند اصلاح شیمی سطح، امکان مهندسی مواد پاسخ‌دهنده به محرک‌های دینامیکی را فراهم می‌کند تا رویدادهای بیولوژیکی در واکنش به سیگنال‌های ریزمحیطی فعال شوند (۵۵). سیستم‌های تحویل نانوتوپوگرافی الهام گرفته‌شده از باکتری می‌توانند حاوی ترکیبات ضد میکروبی باشند و آنتی‌بیوتیک‌ها را تحویل دهند که یک رویکرد سه‌جانبه برای درمان عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است. در نهایت، می‌توان حامل‌های دارویی را به گونه‌ای توسعه داد که ویژگی‌های نانوتوپوگرافی خود را در داخل بدن، بسته به محیط‌های اطراف به گونه‌ای تغییر دهند تا منجر به عملکردهای خاص مانند چسبندگی، جذب سلولی، تعدیل ایمنی یا انتشار دارو شوند. همچنین، با تحقق غلبه بر چالش‌ها و محدودیت‌هایی نظیر تکرارپذیری فرآیندهای ساخت، تعیین خصوصیات و کمیت ویژگی‌های نانوتوپوگرافی، بهینه‌سازی و ارزیابی سینتیک‌های بارگذاری و رهایش دارو امید است تحقیقات آتی با توسعه بر روش‌های کارآمدتر و قابل اعتمادتر برای طراحی نانوتوپوگرافی الهام‌گرفته از زیست و همچنین کشف منابع جدید الهام از طبیعت متمرکز شود. علاوه بر این، مطالعات جامع‌تری باید برای درک مکانیسم‌ها و اثرات نانوتوپوگرافی بر دارورسانی و سیستم‌های بیولوژیکی انجام شود تا شاهد پیشرفت در حوزه‌ی تقلید از منابع طبیعی در جهت رسیدن به اهداف پزشکی با توجه به پتانسیل این ایده به‌صورت کارآمدتر باشیم.

۷- تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر مهسا شیرازی که ما را در راستای تحقق و تکمیل این پروژه یاری نمودند سپاسگزاریم.

۸- منابع

1. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*. 2017;9(2):12.
2. Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2007;18(3):241-68.
3. Seyedkhani SA, Dehnavi SM, Barjasteh M. A comprehensive study on a novel chitosan/Ag-MOFs nanocomposite coatings for bone implants: Physico-chemical, biological and electrochemical properties. *Materials Chemistry and Physics*. 2023;308:128268.
4. Finbloom JA, Sousa F, Stevens MM, Desai TA. Engineering the drug carrier biointerface to overcome biological barriers to drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020;167:89-108.
5. Brown TD, Whitehead KA, Mitragotri S. Materials for oral delivery of proteins and peptides. *Nature Reviews Materials*. 2020;5(2):127-48.
6. Ahadian S, Finbloom JA, Mofidfar M, Diltemiz SE, Nasrollahi F, Davoodi E, et al. Micro and nanoscale technologies in oral drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2020;157:37-62.
7. Esdaille CJ, Washington KS, Laurencin CT. Regenerative engineering: A review of recent advances and future directions. *Regenerative Medicine*. 2021;16(5):495-512.
8. Barjasteh M, Dehnavi SM, Seyedkhani SA, Rahnamaee SY, Golizadeh M. Synergistic wound healing by novel Ag@ ZIF-8 nanostructures. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;629:122339.
9. Barjasteh M, Dehnavi SM, Seyedkhani SA, Rahnamaee SY, Golizadeh M. Improved biological activities of dual nanofibrous chitosan/bacterial cellulose wound dressing by a novel silver-based metal-organic framework. *Surfaces and Interfaces*. 2023;36:102631.
10. Boyde A, Maconnachie E, Reid S, Delling G, Mundy G. Scanning electron microscopy in bone pathology: review of methods, potential and applications. *Scanning electron microscopy*. 1986;1986(4):31.
11. Bjørge IM, Correia CR, Mano JF. Hipster microcarriers: exploring geometrical and topographical cues of non-spherical microcarriers in biomedical applications. *Materials Horizons*. 2022;9(3):908-33.
12. Walsh LA, Allen JL, Desai TA. Nanotopography applications in drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*. 2015;12(12):1823-7.
13. Gudis D, Zhao K-q, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2012;26(1):1-6.
14. Ishak MI, Liu X, Jenkins J, Nobbs AH, Su B. Protruding nanostructured surfaces for antimicrobial and osteogenic titanium implants. *Coatings*. 2020;10(8):756.
15. Mansy SS, AbouSamra MM. Electron microscopy overview of SARS-COV2 and its clinical impact. *Ultrastructural Pathology*. 2022;46(1):1-17.
16. Ourani-Pourdashti S, Azadi A. Pollens in therapeutic/diagnostic systems and immune system targeting. *Journal of Controlled Release*. 2021;340:308-17.
17. Rossmann MG, Mesyanzhinov VV, Arisaka F, Leiman PG. The bacteriophage T4 DNA injection machine. *Current opinion in structural biology*. 2004;14(2):171-80.
18. Finbloom JA, Huynh C, Huang X, Desai TA. Bioinspired nanotopographical design of drug delivery systems. *Nature Reviews Bioengineering*. 2023;1(2):139-52.
19. Kim HS, Mandakhbayar N, Kim H-W, Leong KW, Yoo HS. Protein-reactive nanofibrils decorated with cartilage-derived decellularized extracellular matrix for osteochondral defects. *Biomaterials*. 2021;269:120214.
20. Lee SS, Huang BJ, Kaltz SR, Sur S, Newcomb CJ, Stock SR, et al. Bone regeneration with low dose BMP-2 amplified by biomimetic supramolecular nanofibers within collagen scaffolds. *Biomaterials*. 2013;34(2):452-9.

21. Linklater DP, Baulin VA, Juodkakis S, Crawford RJ, Stoodley P, Ivanova EP. Mechano-bactericidal actions of nanostructured surfaces. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(1):8-22.
22. Wang W, Wang P, Tang X, Elzatahry AA, Wang S, Al-Dahyan D, et al. Facile synthesis of uniform virus-like mesoporous silica nanoparticles for enhanced cellular internalization. *ACS central science*. 2017;3(8):839-46.
23. Chen P-M, Pan W-Y, Luo P-K, Phung HN, Liu Y-M, Chiang M-C, et al. Pollen-Mimetic Metal–Organic Frameworks with Tunable Spike-Like Nanostructures That Promote Cell Interactions to Improve Antigen-Specific Humoral Immunity. *ACS nano*. 2021;15(4):7596-607.
24. Mohindra P, Desai TA. Micro-and nanoscale biophysical cues for cardiovascular disease therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2021;34:102365.
25. Xu F, de Craene LPR. Pollen morphology and ultrastructure of selected species from Annonaceae. *Plant systematics and evolution*. 2013;299:11-24.
26. Xu AM, Aalipour A, Leal-Ortiz S, Mekhdjian AH, Xie X, Dunn AR, et al. Quantification of nanowire penetration into living cells. *Nature communications*. 2014;5(1):3613.
27. Cao Y, Chen H, Qiu R, Hanna M, Ma E, Hjort M, et al. Universal intracellular biomolecule delivery with precise dosage control. *Science Advances*. 2018;4(10):eaat8131.
28. Sheffey VV, Siew EB, Tanner EE, Eniola-Adefeso O. PLGA's Plight and the Role of Stealth Surface Modification Strategies in Its Use for Intravenous Particulate Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. 2022;11(8):2101536.
29. Mahdavi A, Ferreira L, Sundback C, Nichol JW, Chan EP, Carter DJ, et al. A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(7):2307-12.
30. Michalska M, Divan R, Noirot P, Laible PD. Antimicrobial properties of nanostructured surfaces—demonstrating the need for a standard testing methodology. *Nanoscale*. 2021;13(41):17603-14.
31. Carthew J, Taylor JB, Garcia-Cruz MR, Kiaie N, Voelcker NH, Cadarso VJ, et al. The bumpy road to stem cell therapies: rational design of surface topographies to dictate stem cell mechanotransduction and fate. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2022;14(20):23066-101.
32. Wood M. Colloidal lithography and current fabrication techniques producing in-plane nanotopography for biological applications. *Journal of the Royal Society Interface*. 2007;4(12):1-17.
33. Norman JJ, Desai TA. Methods for fabrication of nanoscale topography for tissue engineering scaffolds. *Annals of biomedical engineering*. 2006;34:89-101.
34. Sant S, Tao SL, Fisher OZ, Xu Q, Peppas NA, Khademhosseini A. Microfabrication technologies for oral drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2012;64(6):496-507.
35. Fox CB, Kim J, Le LV, Nemeth CL, Chirra HD, Desai TA. Micro/nanofabricated platforms for oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2015;219:431-44.
36. Weigel T, Schinkel G, Lendlein A. Design and preparation of polymeric scaffolds for tissue engineering. *Expert review of medical devices*. 2006;3(6):835-51.
37. Goh Y-F, Shakir I, Hussain R. Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing. *Journal of Materials Science*. 2013;48:3027-54.
38. Damodaran VB, Bhatnagar D, Leszczak V, Popat KC. Titania nanostructures: a biomedical perspective. *Rsc Advances*. 2015;5(47):37149-71.
39. Daly AC, Riley L, Segura T, Burdick JA. Hydrogel microparticles for biomedical applications. *Nature Reviews Materials*. 2020;5(1):20-43.
40. Sun Y, Zheng L, Yang Y, Qian X, Fu T, Li X, et al. Metal–organic framework nanocarriers for drug delivery in biomedical applications. *Nano-Micro Letters*. 2020;12:1-29.

41. Foroozandeh P, Aziz AA. Insight into cellular uptake and intracellular trafficking of nanoparticles. *Nanoscale research letters*. 2018;13:1-12.
42. González-Mariscal L, Nava P, Hernandez S. Critical role of tight junctions in drug delivery across epithelial and endothelial cell layers. *The Journal of membrane biology*. 2005;207:55-68.
43. Donkers JM, Höppener EM, Grigoriev I, Will L, Melgert BN, van der Zaan B, et al. Advanced epithelial lung and gut barrier models demonstrate passage of microplastic particles. *Microplastics and Nanoplastics*. 2022;2(1):1-18.
44. Varadarajan S, Stephenson RE, Miller AL. Multiscale dynamics of tight junction remodeling. *Journal of cell science*. 2019;132(22):jcs229286.
45. Huang X, Shi X, Hansen ME, Setiady I, Nemeth CL, Celli A, et al. Nanotopography enhances dynamic remodeling of tight junction proteins through cytosolic liquid complexes. *ACS nano*. 2020;14(10):13192-202.
46. Walsh L, Ryu J, Bock S, Koval M, Mauro T, Ross R, et al. Nanotopography facilitates in vivo transdermal delivery of high molecular weight therapeutics through an integrin-dependent mechanism. *Nano letters*. 2015;15(4):2434-41.
47. Hawi S, Goel S, Kumar V, Pearce O, Ayre WN, Ivanova EP. Critical review of nanopillar-based mechanobactericidal systems. *ACS Applied Nano Materials*. 2022;5(1):1-17.
48. Elbourne A, Crawford RJ, Ivanova EP. Nano-structured antimicrobial surfaces: From nature to synthetic analogues. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2017;508:603-16.
49. Nikzamir M, Hanifehpour Y, Akbarzadeh A, Panahi Y. Applications of dendrimers in nanomedicine and drug delivery: A review. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*. 2021;31:2246-61.
50. Yao Y, Zhou Y, Liu L, Xu Y, Chen Q, Wang Y, et al. Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. *Frontiers in molecular biosciences*. 2020;7:193.
51. Madl CM, Heilshorn SC, Blau HM. Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics. *Nature*. 2018;557(7705):335-42.
52. Vining KH, Mooney DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2017;18(12):728-42.
53. Iversen T-G, Skotland T, Sandvig K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: Present knowledge and need for future studies. *Nano today*. 2011;6(2):176-85.
54. Finbloom JA, Demaree B, Abate AR, Desai TA. Networks of high aspect ratio particles to direct colloidal assembly dynamics and cellular interactions. *Advanced functional materials*. 2020;30(48):2005938.
55. Blum AP, Kammeyer JK, Rush AM, Callmann CE, Hahn ME, Gianneschi NC. Stimuli-responsive nanomaterials for biomedical applications. *Journal of the american chemical society*. 2015;137(6):2140-54.