

بررسی توسعه نانوسنسورهای الکتروشیمیایی برای تشخیص سرطان

زهرا آریان^۱

۱- دکتری شیمی تجزیه، دانشکده علوم پایه، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران، رایانامه: z.ariyan019@gmail.com

چکیده

امروزه سرطان یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در سراسر جهان محسوب می‌شود و تشخیص زودهنگام آن نقش تعیین‌کننده‌ای در بهبود پیش‌آگهی و افزایش نرخ بقای بیماران دارد. روش‌های متداول تشخیصی نظیر تصویربرداری پزشکی، نمونه‌برداری بافتی و ایمونواسی‌های آزمایشگاهی معمولاً پرهزینه، زمان‌بر و نیازمند تجهیزات پیشرفته و نیروی متخصص هستند. در سال‌های اخیر، نانوسنسورهای الکتروشیمیایی به‌عنوان جایگزینی حساس، سریع، کم‌هزینه و قابل مینیاتوری‌سازی برای تشخیص نشانگرهای زیستی سرطان مورد توجه گسترده قرار گرفته‌اند. در این مقاله، ابتدا اصول کار و اجزای اصلی نانوسنسورهای الکتروشیمیایی معرفی می‌شود، سپس نقش نانومواد مختلف از جمله نانوذرات فلزی، گرافن و مشتقات آن، نانولوله‌های کربنی و نقاط کوانتومی در بهبود عملکرد این حسگرها بررسی می‌گردد. در ادامه، عناصر زیست‌شناسایی رایج شامل آنتی‌بادی، آپتامر و پروب‌های اسید نوکلئیک و کاربرد آن‌ها در ساخت ایمونوسنسور، آپتاسنسور و ژنوسنسور برای تشخیص نشانگرهایی نظیر PSA، CA-۱۲۵، CEA و microRNA مورد مطالعه قرار می‌گیرد. در پایان، چالش‌های پیش روی بالینی‌سازی این فناوری از جمله تکرارپذیری، پایداری و اعتبارسنجی بالینی، و همچنین چشم‌انداز آینده آن با تمرکز بر ادغام هوش مصنوعی و پلتفرم‌های پوشیدنی مورد بحث قرار می‌گیرد. نتایج این مرور نشان می‌دهد که نانوسنسورهای الکتروشیمیایی با دستیابی به حدود تشخیص در گستره فمتوگرم تا پیکوگرم بر میلی‌لیتر، پتانسیل بالایی برای غربالگری زودهنگام سرطان در محیط‌های بالینی و نقطه مراقبت دارند.

کلمات کلیدی: نانوسنسور الکتروشیمیایی، تشخیص سرطان، نشانگر زیستی تومور، نانوذرات طلا، گرافن، آپتامر، ایمونوسنسور، نقطه مراقبت

۱. مقدمه

سرطان همچنان یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در جهان است. بر اساس گزارش آماری جهانی سرطان (GLOBOCAN ۲۰۲۲)، در سال ۲۰۲۲ نزدیک به بیست میلیون مورد جدید سرطان در جهان تشخیص داده شده و بیش از نه میلیون نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست داده‌اند [۱]. با توجه به این آمار، توسعه روش‌های تشخیصی سریع، حساس و در دسترس، به‌ویژه برای تشخیص در مراحل اولیه بیماری، از اولویت‌های اصلی پژوهش‌های زیست‌پزشکی به شمار می‌رود؛ زیرا تشخیص زودهنگام می‌تواند به‌طور چشمگیری نرخ بقای بیماران را افزایش دهد و هزینه‌های درمانی را کاهش دهد.

روش‌های رایج تشخیص سرطان شامل تصویربرداری پزشکی (سونوگرافی، سی‌تی‌اسکن، ام‌آر‌آی)، نمونه‌برداری بافتی و روش‌های ایمونولوژیک آزمایشگاهی مانند سنجش ایمونوسورینت متصل به آنزیم (ELISA) هستند. اگرچه این روش‌ها از دقت بالایی برخوردارند، اما معمولاً به تجهیزات پیشرفته، نیروی متخصص، زمان طولانی برای پاسخ‌دهی و هزینه بالا نیاز دارند و به همین دلیل کاربرد گسترده آن‌ها به‌ویژه در غربالگری‌های جمعیتی و مناطق با منابع محدود دشوار است.

بیوسنسورهای الکتروشیمیایی به دلیل سادگی، سرعت پاسخدهی، هزینه پایین ساخت، امکان مینیاتوری‌سازی و قابلیت ادغام با سامانه‌های الکترونیکی قابل حمل، به‌عنوان جایگزینی مناسب برای روش‌های سنتی تشخیص مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲]. در سال‌های اخیر، ادغام فناوری نانو با این حسگرها منجر به شکل‌گیری نسل جدیدی از ابزارهای تشخیصی موسوم به نانوسنسورهای الکتروشیمیایی شده است. استفاده از نانومواد گوناگون از جمله نانوذرات فلزی، گرافن و نانولوله‌های کربنی، با افزایش سطح مؤثر الکتروود و بهبود انتقال الکترون، حساسیت این حسگرها را تا سطوح فمتوگرم و پیکوگرم بر میلی‌لیتر ارتقا داده است [۳،۴].

برتری اصلی حسگرهای الکتروشیمیایی نسبت به روش‌های اپتیکی و فلورسنسی، سادگی مدار اندازه‌گیری، امکان کوچک‌سازی مبدل تا مقیاس تراشه و عدم نیاز به تجهیزات نوری حجیم و پرهزینه است. این ویژگی‌ها آن‌ها را برای ادغام با گوشی‌های هوشمند و سامانه‌های تشخیص در نقطه مراقبت (Point-of-Care) بسیار مناسب کرده و امکان انجام آزمایش را در مطب پزشک یا حتی منزل بیمار فراهم می‌سازد.

هدف این مقاله ارائه مروری ساختاریافته بر اصول عملکرد، نانومواد مورد استفاده، عناصر زیست‌شناسایی و کاربردهای بالینی نانوسنسورهای الکتروشیمیایی در تشخیص انواع سرطان است. همچنین چالش‌های موجود بر سر راه بالینی‌سازی این فناوری و چشم‌انداز توسعه آن در آینده مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲. بیومارکرهای سرطان و ضرورت تشخیص زودهنگام

بیومارکرهای تومور مولکول‌های زیستی هستند که غلظت یا الگوی بیان آن‌ها در بدن در حضور بافت سرطانی تغییر می‌کند و می‌توانند در خون، ادرار یا سایر مایعات بدن اندازه‌گیری شوند. این بیومارکرها را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم کرد: بیومارکرهای پروتئینی مانند آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، آنتی‌ژن سرطانی ۱۲۵ (CA-۱۲۵)، آنتی‌ژن کارسینوآمبریونیک (CEA) و آنتی‌ژن سرطانی ۱۵-۳ (CA۱۵-۳)؛ بیومارکرهای اسید نوکلئیکی مانند DNA تومور آزاد در گردش (ctDNA)، microRNA و الگوهای متیلاسیون DNA؛ و بیومارکرهای سلولی مانند سلول‌های تومور در گردش [۳]. شواهد بالینی نشان می‌دهد تشخیص سرطان در مراحل اولیه، پیش از گسترش موضعی یا متاستاز، نرخ بقای پنج‌ساله بیماران را در بسیاری از انواع سرطان به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد. با این حال، روش‌های ایمونولوژیک سنتی مانند ELISA معمولاً به دلیل نیاز به برچسب‌گذاری فلورسنت یا آنزیمی، زمان انکوباسیون طولانی و هزینه بالای معرف‌ها، برای غربالگری مکرر یا نظارت پیوسته بر بیماران چندان کارآمد نیستند. این محدودیت‌ها انگیزه اصلی توسعه بستان‌های حسگری الکتروشیمیایی جدید برای اندازه‌گیری سریع و دقیق این نشانگرها بوده است [۳،۵].

از منظر عملی، توانایی اندازه‌گیری این بیومارکرها در نمونه‌های زیستی کم‌تهاجمی مانند سرم خون، پلاسما، ادرار یا بزاق، اهمیت ویژه‌ای در طراحی نانوسنسورهای الکتروشیمیایی دارد؛ زیرا این ویژگی امکان انجام آزمایش‌های مکرر و پایش پیوسته وضعیت بیمار را بدون نیاز به روش‌های تهاجمی نمونه‌برداری بافتی فراهم می‌سازد. با این حال، ترکیب پیچیده و متغیر این نمونه‌ها، از جمله حضور پروتئین‌های فراوان زمینه‌ای مانند آلبومین در سرم خون، طراحی سطح الکتروود را برای دستیابی به اختصاصیت بالا و کاهش سیگنال‌های غیراختصاصی دشوارتر می‌کند.

۳. اصول و اجزای نانوسنسورهای الکتروشیمیایی

یک بیوسنسور الکتروشیمیایی معمولاً از سه بخش اصلی تشکیل شده است: عنصر زیست‌شناسایی که مسئول شناسایی اختصاصی آنالیت هدف است (مانند آنتی‌بادی، آپتامر یا پروب اسید نوکلئیک)، مبدل الکتروشیمیایی (الکترو) که برهم‌کنش زیستی را به سیگنال الکتریکی قابل اندازه‌گیری تبدیل می‌کند، و سامانه پردازش و نمایش سیگنال. هنگامی که آنالیت هدف با عنصر زیست‌شناسایی روی سطح الکتروود برهم‌کنش می‌دهد، تغییری در یکی از پارامترهای الکتروشیمیایی نظیر جریان، پتانسیل، بار یا مقاومت انتقال بار ایجاد می‌شود که متناسب با غلظت آنالیت است [۲].

برای اندازه‌گیری این تغییرات از تکنیک‌های الکتروشیمیایی متعددی از جمله ولتامتری چرخه‌ای (CV)، ولتامتری پالس تفاضلی (DPV)، ولتامتری موج مربعی (SWV)، کروئوآمپرومتری و طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی (EIS) استفاده می‌شود. در روش EIS، تغییر در مقاومت انتقال بار در سطح فصل مشترک الکتروود و محلول پس از اتصال آنالیت هدف اندازه‌گیری می‌شود، در حالی که در روش‌های ولتامتری، تغییر در دامنه جریان پیک اکسیداسیون یا احیای یک نشانگر ردوکس مورد بررسی قرار می‌گیرد [۲].

ساختار الکتروشیمیایی این حسگرها معمولاً بر پایه سه الکتروود شامل الکتروود کار، الکتروود مرجع و الکتروود کمکی است که در بسیاری از سامانه‌های تشخیصی نقطه مراقبت (Point-of-Care) به صورت الکتروودهای چاپ‌شده غربالی (screen-printed) و قابل حمل ساخته می‌شوند. نقش نانومواد در این ساختار افزایش سطح مؤثر الکتروود، بهبود هدایت الکتریکی، تسهیل انتقال سریع‌تر الکترون میان آنالیت و سطح الکتروود و فراهم کردن جایگاه‌های بیشتر برای تثبیت پایدار عناصر زیست‌شناسایی است که در مجموع به کاهش چشمگیر حد تشخیص کمک می‌کند.

الکتروود کار که معمولاً از جنس کربن شیشه‌ای، طلا یا کربن چاپ‌شده ساخته می‌شود، محل اصلی وقوع واکنش الکتروشیمیایی و تثبیت زیست‌گیرنده است؛ الکتروود مرجع (اغلب از نوع نقره/کلرید نقره) پتانسیل ثابت و پایداری را برای مقایسه فراهم می‌کند و الکتروود کمکی مسیر جریان الکتریکی مدار را تکمیل می‌سازد. استفاده از الکتروودهای چاپ‌شده غربالی به دلیل هزینه پایین ساخت، امکان تولید انبوه و قابلیت استفاده یک‌بار مصرف، به طور گسترده در توسعه نمونه‌های اولیه نانوسنسورهای بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در روش ولتامتری چرخه‌ای، دامنه جریان پیک ثبت‌شده در سطح الکتروود کار با غلظت آنالیت رابطه مستقیم دارد. این رابطه برای یک واکنش الکتروشیمیایی برگشت‌پذیر و کنترل‌شده با نفوذ، با معادله رندلز-شویچک بیان می‌شود که یکی از پرکاربردترین روابط در تفسیر داده‌های ولتامتری چرخه‌ای حسگرهای زیستی است:

$$I_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} A D^{1/2} \nu^{1/2} C \quad (1)$$

که در آن I_p دامنه جریان پیک (آمپر)، n تعداد الکترون‌های درگیر در واکنش الکتروشیمیایی، A مساحت مؤثر سطح الکتروود (سانتی‌متر مربع)، D ضریب نفوذ گونه الکتروفعال (سانتی‌متر مربع بر ثانیه)، ν سرعت روبش پتانسیل (ولت بر ثانیه) و C غلظت آنالیت در محلول (مول بر سانتی‌متر مکعب) است. افزایش مساحت مؤثر سطح الکتروود (A) در اثر اصلاح آن با نانومواد، مطابق این رابطه به طور مستقیم به افزایش دامنه جریان پیک و در نتیجه بهبود حساسیت حسگر منجر می‌شود؛ همین اصل، مبنای نظری استفاده گسترده از نانومواد پر سطح در ساخت نانوسنسورهای الکتروشیمیایی است [۲].

۴. نانومواد کاربردی در ساخت نانوسنسورهای الکتروشیمیایی

انتخاب نانوماده مناسب برای اصلاح سطح الکتروود، یکی از عوامل کلیدی در دستیابی به حساسیت و اختصاصیت بالا در نانوسنسورهای الکتروشیمیایی است. در ادامه مهم‌ترین دسته‌های نانومواد مورد استفاده در این حوزه معرفی می‌شوند.

۴.۱. نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی از جمله نانوذرات طلا (AuNPs)، نقره (AgNPs) و پلاتین (PtNPs) به دلیل هدایت الکتریکی بالا، فعالیت کاتالیزوری مناسب و سازگاری زیستی خوب، از پرکاربردترین نانومواد در ساخت نانوسنسورهای الکتروشیمیایی هستند. نانوذرات طلا به‌ویژه به دلیل شیمی سطحی ساده و امکان اتصال پایدار آپتامر یا آنتی‌بادی از طریق پیوندهای تیول-طلا، در بسیاری از حسگرهای تشخیص PSA و CA-۱۲۵ به کار رفته‌اند [۳]. برای نمونه، در یک مطالعه، حسگر آپتامری ترکیبی از نانوذرات طلا و نانولوله‌های کربنی چنددیواره برای تشخیص زود هنگام سرطان پروستات توسعه داده شد که ضمن حفظ اختصاصیت بالا، زمان پاسخ‌دهی کوتاهی داشت [۶].

۴.۲. گرافن و مشتقات آن

گرافن، اکسید گرافن (GO) و اکسید گرافن احیاشده (rGO) به دلیل سطح ویژه بسیار بالا، هدایت الکتریکی عالی و امکان عامل‌دار سازی سطحی آسان با گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار، بستری ایده‌آل برای تثبیت پایدار زیست‌گیرنده‌ها فراهم می‌کنند. ترکیب گرافن با نانوذرات طلا در قالب نانوکامپوزیت‌های هیبریدی، اثر هم‌افزایی در بهبود انتقال الکترون و افزایش حساسیت حسگر ایجاد می‌کند. حسگرهای آپتامری بر پایه نانوکامپوزیت گرافن برای تشخیص PSA با سرعت پاسخ‌دهی بالا و حساسیت قابل توجه گزارش شده‌اند [۶].

۴.۳. نانولوله‌های کربنی

نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره و چنددیواره به دلیل نسبت سطح به حجم بالا، استحکام مکانیکی و هدایت الکتریکی مناسب، در ساخت پلتفرم‌های حسگری ترانزیستور اثر میدانی (FET) و آپتاسنسورهای الکتروشیمیایی کاربرد گسترده‌ای یافته‌اند. برای نمونه، آپتاسنسوری از نوع FET انعطاف‌پذیر بر پایه نانولوله‌های کربنی چنددیواره کربوکسیله‌شده تثبیت‌شده روی فیلم اکسید گرافن احیاشده، برای تشخیص فوق حساس نشانگر CA-۱۲۵ توسعه داده شد [۹]. همچنین ایمونوسنسوری الکتروشیمیایی با استفاده از پلتفرم کیتوسان-نانوذرات طلا/نانولوله کربنی و آنزیم لاکتات اکسیداز به‌عنوان برچسب، برای تشخیص نشانگر CA-۱۲۵ ساخته شده است [۸].

۴.۴. نقاط کوانتومی و سایر نانومواد نوظهور

نقاط کوانتومی نیمه‌هادی و نانوذرات مغناطیسی نیز به دلیل خواص الکتریکی و اپتیکی منحصربه‌فرد خود، در ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی چندگانه و سامانه‌های تقویت سیگنال مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ترکیب این نانومواد با پلیمرهای رسانا در برخی مطالعات به بهبود پایداری سیگنال و کاهش تداخل زمینه در نمونه‌های زیستی واقعی مانند سرم خون کمک کرده است [۳، ۴].

به‌طور کلی، انتخاب نانوماده مناسب باید با در نظر گرفتن ماهیت آنالیت هدف، نوع تکنیک الکتروشیمیایی مورد استفاده و شرایط نمونه بالینی صورت گیرد. نانوذرات فلزی عمده‌تاً برای بهبود شیمی سطحی و تسهیل اتصال زیست‌گیرنده مناسب‌اند، در حالی که گرافن و نانولوله‌های کربنی بیشتر برای افزایش سطح مؤثر و هدایت الکتریکی کاربرد دارند. در بسیاری از پژوهش‌های اخیر، به جای استفاده از یک نانوماده به‌تنهایی، از نانوکامپوزیت‌های هیبریدی متشکل از ترکیب چند نانوماده بهره گرفته می‌شود تا از اثر هم‌افزایی خواص آن‌ها برای دستیابی به حساسیت و پایداری بیشتر استفاده شود [۳، ۴].

۵. عناصر زیست‌شناسایی: ایمونوسنسورها، آپتاسنسورها و ژنوسنسورها

بر اساس نوع عنصر زیست‌شناسایی به کاررفته، نانوسنسورهای الکتروشیمیایی سرطان را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم کرد. ایمونوسنسورها از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های تومور استفاده می‌کنند و به دلیل میل ترکیبی بالای برهم‌کنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن، از اختصاصیت بالایی برخوردارند. با این حال، تولید و نگهداری آنتی‌بادی هزینه‌بر است و پایداری آن در برابر دما و pH محدود است [۵].

آپتاسنسورها از آپتامرها، یعنی رشته‌های کوتاه تک‌رشته‌ای DNA یا RNA که به صورت سنتزی طراحی شده‌اند و توانایی اتصال اختصاصی به هدف مولکولی خود را دارند، به عنوان عنصر زیست‌شناسایی استفاده می‌کنند. آپتامرها نسبت به آنتی‌بادی از مزایایی چون هزینه تولید پایین‌تر، پایداری بیشتر در برابر شرایط محیطی و امکان عامل‌دار سازی شیمیایی ساده‌تر برخوردارند و به همین دلیل در سال‌های اخیر به‌طور فزاینده‌ای در ساخت نانوسنسورهای تشخیص PSA و CA-۱۲۵ به کار رفته‌اند [۷،۹].

ژنوسنسورها یا حسگرهای مبتنی بر اسید نوکلئیک، از پروب‌های DNA مکمل برای شناسایی توالی‌های هدف مانند ctDNA یا microRNA اختصاصی سرطان استفاده می‌کنند. این دسته از حسگرها به دلیل توانایی تشخیص تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مرتبط با سرطان، در تشخیص زودهنگام و پایش مولکولی درمان نقش رو به رشدی پیدا کرده‌اند [۳]. در مجموع، انتخاب نوع عنصر زیست‌شناسایی مناسب به عواملی چون نوع بیومارکر هدف (پروتئینی یا نوکلئیک اسیدی)، غلظت مورد انتظار آن در نمونه بالینی، هزینه تولید و شرایط نگهداری حسگر بستگی دارد. در بسیاری از مطالعات اخیر، ترکیب هم‌زمان دو یا چند عنصر زیست‌شناسایی مانند آپتامر و آنتی‌بادی روی یک الکتروود مشترک، برای افزایش اختصاصیت و کاهش پاسخ‌های مثبت کاذب مورد بررسی قرار گرفته است.

۶. کاربردهای بالینی نانوسنسورهای الکتروشیمیایی در تشخیص سرطان

۶.۱. سرطان پروستات و نشانگر PSA

آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) پرکاربردترین نشانگر بالینی برای غربالگری سرطان پروستات است. نانوسنسورهای الکتروشیمیایی متعددی بر پایه ترکیب نانوذرات طلا با گرافن یا نانولوله‌های کربنی برای تشخیص حساس این نشانگر توسعه یافته‌اند که با استفاده از تکنیک‌های ولتامتری پالس تفاضلی و طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی، امکان تشخیص در غلظت‌های بسیار پایین، در محدوده پیکوگرم بر میلی‌لیتر، فراهم شده است [۶].

در طراحی این دسته از حسگرها معمولاً آپتامر یا آنتی‌بادی اختصاصی PSA از طریق پیوند تیول-طلا یا اتصال کووالانسی روی سطح الکتروود اصلاح‌شده با نانوماده تثبیت می‌شود. اتصال PSA به زیست‌گیرنده، تغییری در مقاومت انتقال بار یا دامنه جریان پیک نشانگر ردوکس ایجاد می‌کند که این تغییر به‌طور مستقیم با غلظت PSA در نمونه متناسب است و امکان اندازه‌گیری کمی سریع را در مقایسه با روش‌های ایمونولوژیک متداول فراهم می‌سازد.

۶.۲. سرطان تخمدان و نشانگر CA-۱۲۵

آنتی‌ژن سرطانی CA-۱۲۵ پرکاربردترین نشانگر بالینی برای پایش و تشخیص سرطان تخمدان است. مطالعات مروری نشان می‌دهند که حسگرهای نوری و الکتروشیمیایی متعددی، از جمله ایمونوسنسورهای مبتنی بر نانوکامپوزیت

کیتوسان-طلا-نانولوله کربنی و آپتاسنسورهای مبتنی بر نانولوله کربنی کربوکسیله روی گرافن احیاشده، برای تشخیص این نشانگر توسعه یافته‌اند که در مقایسه با روش‌های ایمونولوژیک متداول، از سرعت پاسخ‌دهی و حساسیت بالاتری برخوردارند [۷،۸،۹].

با توجه به اینکه سرطان تخمدان اغلب در مراحل پیشرفته و بدون علائم مشخص اولیه تشخیص داده می‌شود، دسترسی به ابزاری کم‌هزینه و قابل تکرار برای پایش دوره‌ای سطح CA-۱۲۵ در گروه‌های پرخطر می‌تواند در تشخیص زودتر عود بیماری پس از درمان نیز نقش مهمی ایفا کند. پلتفرم‌های آپتاسنسوری فوق حساس مبتنی بر نانولوله کربنی از این جهت که امکان طراحی حسگرهای انعطاف‌پذیر و قابل حمل را نیز فراهم می‌کنند، مورد توجه ویژه پژوهشگران قرار گرفته‌اند [۹].

۶.۳. سایر بیومارکرها: CA۱۵-۳، CEA و microRNA

علاوه بر PSA و CA-۱۲۵، نانوسنسورهای الکتروشیمیایی برای تشخیص طیف گسترده‌ای از نشانگرهای دیگر از جمله آنتی‌ژن کارسینوآمبریونیک (CEA) در سرطان کولورکتال و ریه، CA۱۵-۳ در سرطان پستان و مولکول‌های نوکلئیک اسیدی مانند microRNA در انواع مختلف سرطان توسعه یافته‌اند. مروری اخیر نشان می‌دهند نانوسنسورهای مبتنی بر نانوکامپوزیت‌های گرافن، نانوذرات فلزی و پلیمرهای رسانا برای تشخیص نشانگرهای سرطان ریه از جمله CEA و آلفا‌فوپروتئین (AFP) به حدود تشخیص در گستره فمتوگرم تا پیکوگرم بر میلی‌لیتر دست یافته‌اند که برای کاربردهای بالینی کاملاً مناسب است [۴]. به همین ترتیب، حسگرهای الکتروشیمیایی نوین امکان تشخیص هم‌زمان نشانگرهای پروتئینی و نوکلئیک اسیدی سرطان پستان مانند miRNA-۲۱ را نیز فراهم کرده‌اند [۵].

جدول ۱- برخی از نشانگرهای رایج سرطان و نانومواد به‌کاررفته در ساخت نانوسنسورهای الکتروشیمیایی مربوطه

نشانگر تومور	نوع سرطان مرتبط	عنصر زیست‌شناسایی رایج	نانوماده رایج در الکترو
PSA	پروستات	آپتامر / آنتی‌بادی	نانوذرات طلا، گرافن احیاشده
CA-۱۲۵	تخمدان	آپتامر / آنتی‌بادی	گرافن، نانولوله کربنی، نانوذرات طلا
CEA، CA۱۵-۳	پستان، کولورکتال، ریه	آنتی‌بادی	نانوکامپوزیت‌های کربنی-فلزی
miRNA، ctDNA	چند نوع سرطان	پروب اسید نوکلئیک مکمل	نقاط کوانتومی، گرافن

۷. چالش‌ها و محدودیت‌های بالینی‌سازی

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در توسعه نانوسنسورهای الکتروشیمیایی در مقیاس آزمایشگاهی، انتقال این فناوری به کاربرد بالینی گسترده همچنان با چالش‌های متعددی روبه‌رو است. یکی از مهم‌ترین این چالش‌ها، تکرارپذیری پایین در ساخت الکترودهای اصلاح‌شده با نانومواد است که ناشی از عدم استانداردسازی پروتکل‌های ساخت و تغییرپذیری بین دسته‌های تولید نانومواد است [۳].

چالش دیگر، پایداری محدود عناصر زیست‌شناسایی، به‌ویژه آنتی‌بادی‌ها، در برابر نگهداری طولانی‌مدت و شرایط دمایی نامناسب است. همچنین اندازه‌گیری در نمونه‌های زیستی واقعی مانند سرم یا پلاسمای خون با مشکل تداخل زمینه

و کاهش سیگنال ناشی از جذب غیراختصاصی پروتئین‌های دیگر بر سطح الکتروود همراه است که می‌تواند دقت اندازه‌گیری را کاهش دهد.

همچنین باید توجه داشت که غلظت بسیاری از بیومارکرهای سرطان در مراحل بسیار اولیه بیماری در محدوده بسیار پایین (فمتوگرم تا پیکوگرم بر میلی‌لیتر) قرار دارد و کوچک‌ترین تغییر در دما، pH یا نیروی یونی محلول نمونه می‌تواند بر پایداری برهم‌کنش زیست‌گیرنده-آنالیت و در نتیجه بازتولیدپذیری سیگنال اثرگذار باشد. از این رو، بهینه‌سازی دقیق شرایط آزمایش و استفاده از بافرهای استاندارد در هر مرحله از فرآیند اندازه‌گیری، پیش‌نیاز دستیابی به نتایج قابل اعتماد بالینی است.

علاوه بر این، بسیاری از مطالعات موجود در مقیاس آزمایشگاهی و با تعداد محدودی نمونه بالینی انجام شده‌اند و مطالعات اعتبارسنجی گسترده‌تر بر روی جمعیت‌های بیمار متنوع برای اثبات کارایی بالینی این حسگرها ضروری است. نبود استانداردهای نظارتی مشخص برای تأیید این دسته از ابزارهای تشخیصی نوین نیز یکی دیگر از موانع مهم تجاری‌سازی و ورود آن‌ها به بازار تشخیص پزشکی است [۳].

از منظر تولید صنعتی نیز، مقیاس‌پذیری فرآیندهای سنتز و ترسیب نانومواد بر سطح الکتروود با حفظ یکنواختی مورفولوژیک در تیراژ بالا، چالشی مهندسی مهم محسوب می‌شود. بسیاری از نمونه‌های آزمایشگاهی گزارش‌شده در مقالات علمی با روش‌های دستی و در مقیاس کوچک ساخته شده‌اند که انتقال آن‌ها به خطوط تولید صنعتی و کنترل کیفیت بسته‌بسته نیازمند سرمایه‌گذاری قابل توجه در توسعه فرآیند است.

۸. چشم‌انداز آینده

روند پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد آینده نانوسنسورهای الکتروشیمیایی تشخیص سرطان به سمت ادغام با فناوری‌های نوظهور در حال حرکت است. از جمله این روندها می‌توان به توسعه پلتفرم‌های مبتنی بر CRISPR برای شناسایی اختصاصی توالی‌های اسید نوکلئیک، ادغام هوش مصنوعی برای تحلیل الگوهای سیگنال چندگانه و بهبود دقت تشخیص، و توسعه حسگرهای پوشیدنی برای پایش پیوسته و غیرتهاجمی بیومارکرهای سرطان اشاره کرد [۳].

همچنین توسعه پلتفرم‌های چندنشاندگی که امکان اندازه‌گیری هم‌زمان چند بیومارکر پروتئینی و نوکلئیک اسیدی را بر روی یک تراشه واحد فراهم می‌کنند، می‌تواند دقت تشخیصی و قابلیت تمایز میان انواع سرطان را افزایش دهد. ادغام این پلتفرم‌ها با گوشی‌های هوشمند و سامانه‌های میکروسیالی نیز مسیر روشنی برای دستیابی به ابزارهای تشخیص در نقطه مراقبت، قابل استفاده در مناطق با منابع محدود، فراهم می‌کند.

از سوی دیگر، الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌توانند با تحلیل هم‌زمان داده‌های چندکاناله حاصل از آرایه‌ای از نانوسنسورها، الگوهای پیچیده مرتبط با انواع خاص سرطان را شناسایی کرده و دقت تشخیص افتراقی را نسبت به تحلیل تک‌نشاندگی بهبود بخشند. پیش‌بینی می‌شود همگرایی نانو فناوری، الکتروشیمی و علوم داده در دهه پیش رو، مسیر توسعه نسل بعدی ابزارهای تشخیص زودهنگام سرطان را شکل دهد.

۹. نتیجه‌گیری



در این مقاله اصول عملکرد، نانومواد کلیدی، عناصر زیست‌شناسایی و کاربردهای بالینی نانوسنسورهای الکتروشیمیایی در تشخیص سرطان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مرور نشان می‌دهد که ترکیب فناوری نانو با اصول حسگری الکتروشیمیایی توانسته حساسیت، سرعت پاسخدهی و قابلیت مینیاتوری‌سازی این ابزارهای تشخیصی را به‌طور چشمگیری بهبود بخشد و امکان تشخیص نشانگرهای سرطان در غلظت‌های بسیار پایین را فراهم آورد. با این حال، برای بالینی‌سازی گسترده این فناوری، رفع چالش‌های مربوط به تکرارپذیری ساخت، پایداری عناصر زیست‌شناسایی و اعتبارسنجی بالینی در مقیاس بزرگ ضروری است. با توجه به روند رو به رشد پژوهش در این حوزه و ادغام آن با فناوری‌هایی نظیر هوش مصنوعی و حسگرهای پوشیدنی، نانوسنسورهای الکتروشیمیایی پتانسیل بالایی برای تبدیل شدن به ابزارهای استاندارد غربالگری و تشخیص زودهنگام سرطان در آینده نزدیک دارند.

۱۱. مراجع

1. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I. and Jemal, A. (2024), "Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(3), pp 229-263.
2. Grieshaber, D., MacKenzie, R., Vörös, J. and Reimhult, E. (2008), "Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures," Sensors, 8(3), pp 1400-1458.
3. Nadeem-Tariq, A., Rafanan, J.R., Kang, N., Zhang, S., Kanniyappan, H. and Merchant, A. (2026), "Electrochemical Detection of Cancer Biomarkers: From Molecular Sensing to Clinical Translation," Biosensors, 16(1), 44.
4. Zheng, R., Wu, A., Li, J., Tang, Z., Zhang, J., Zhang, M. and Wei, Z. (2024), "Progress and Outlook on Electrochemical Sensing of Lung Cancer Biomarkers," Molecules, 29(13), 3156.
5. Sadeghi, M., Sadeghi, S., Naghib, S.M. and Garshasbi, H.R. (2023), "A Comprehensive Review on Electrochemical Nano Biosensors for Precise Detection of Blood-Based Oncomarkers in Breast Cancer," Biosensors, 13(4), 481.
6. Wei, B., Mao, K., Liu, N., Zhang, M. and Yang, Z. (2018), "Graphene Nanocomposites Modified Electrochemical Aptamer Sensor for Rapid and Highly Sensitive Detection of Prostate Specific Antigen," Biosensors and Bioelectronics, 121, pp 41-46.
7. Pourmadadi, M., Moammeri, A., Shamsabadipour, A., Moghaddam, Y.F., Rahdar, A. and Pandey, S. (2023), "Application of Various Optical and Electrochemical Nanobiosensors for Detecting Cancer Antigen 125 (CA-125): A Review," Biosensors, 13, 99.
8. Samadi Pakchin, P., Ghanbari, H., Saber, R. and Omid, Y. (2018), "Electrochemical Immunosensor Based on Chitosan-Gold Nanoparticle/Carbon Nanotube as a Platform and Lactate Oxidase as a Label for Detection of CA125 Oncomarker," Biosensors and Bioelectronics, 122, pp 68-74.
9. Mansouri Majd, S. and Salimi, A. (2018), "Ultrasensitive Flexible FET-Type Aptasensor for CA 125 Cancer Marker Detection Based on Carboxylated Multiwalled Carbon Nanotubes Immobilized onto Reduced Graphene Oxide Film," Analytica Chimica Acta, 1000, pp 273-282.