

## Vật liệu nano trong phòng chống dịch bệnh: HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH?

TS Phạm Đức Hùng

Bệnh viện Nhi Cincinnati (Hoa Kỳ)

Trên thế giới, vật liệu nano đã và đang được ứng dụng cho nhiều lĩnh vực khác nhau của cuộc sống, như linh kiện điện tử, vật lý, y học, quang học, sinh học... Hiện nay, trên thị trường đang bày bán tràn lan các sản phẩm nước rửa tay, bình xịt... chứa nano bạc, được nhiều người cho rằng có khả năng phòng chống dịch bệnh, đặc biệt trong bối cảnh COVID-19 đang có những diễn biến phức tạp và khó lường như hiện nay. Vậy sản phẩm nano nói chung và nano bạc nói riêng liệu có khả năng trị được virut và có an toàn khi sử dụng?

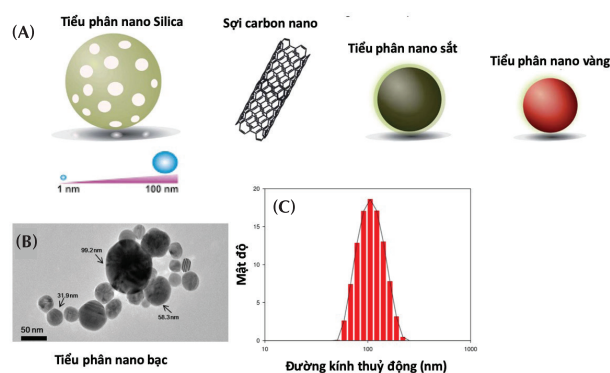
### Vật liệu nano và ứng dụng

Công nghệ nano là một trong những công nghệ tiên tiến, có phạm vi ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như: y học, điện tử, thực phẩm, vũ trụ... Thời gian qua, nhiều quốc gia trên thế giới đã đầu tư phát triển các sản phẩm từ công nghệ nano như pin mặt trời, dầu diesel sinh học, vi mạch bán dẫn, tế bào gốc, dược liệu... [1]. Các nghiên cứu về vật liệu nano ứng dụng trong các lĩnh vực y dược, nông nghiệp, thực phẩm đã thực sự bùng nổ sau nghiên cứu của GS Sumio Iijima (Đại học Meijo, Nhật Bản) - người phát minh ra vật liệu carbon nanotube năm 1991, đặt nền móng cho sự ra đời và phát triển một cách thần kỳ của công nghệ và vật liệu nano không chỉ ở Nhật Bản mà còn trên toàn thế giới [2, 3].

Trong y học, sử dụng mô hình chuột thí nghiệm, các nhà khoa học đã chế tạo các tiểu phân nano như nano vàng giúp chẩn đoán và điều trị ung thư; nano polymer hữu cơ dạng micelle để trị bệnh tự miễn hay hạt quantum (quantum dots) để hỗ trợ trị viêm tắc mạch máu [2]. Điển hình như nghiên cứu của Li và cộng sự [3] đã tạo ra một loại tiểu phân nano vàng phân nhánh, có kết hợp các thành phần hữu cơ để tăng khả năng thâm nhập vào các khối u ở vị trí khó, giúp đưa nhiều thuốc trị ung thư vào các khối u ở chuột hơn.

Nếu như đa phần các vật liệu nano vô cơ đang trong quá trình thử nghiệm trên chuột hoặc chờ kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng trên người, vật liệu nano hữu cơ ứng dụng vào chữa bệnh lại có bước tiến xa hơn. Hơn 50 sản phẩm nano hữu cơ đã được Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận cho làm thuốc hoặc hỗ trợ trị bệnh trên người [4]. Trong đó, một số sản phẩm nano hữu cơ như Doxil/Caelyx (Janssen) là dạng liposomal

doxorubicin tăng cường khả năng đưa thuốc doxorubicin tới khối u, giảm độc tính hệ thống của thuốc; Adagen/pegademase bovine từ Sigma-Tau Pharmaceuticals dùng trị bệnh suy giảm miễn dịch, giúp tăng cường khả năng tuần hoàn máu và giảm độc; PegIntron từ Merck nhằm tăng cường tính ổn định của interferon, giúp chữa trị viêm gan C tốt hơn [4]. Hiện tại, vật liệu nano đang được ứng dụng để nghiên cứu chế tạo cảm biến quang tử nano và điện sinh hóa cho chẩn đoán y sinh; nghiên cứu, phát triển các vật liệu chiều thấp có khả năng lưu trữ và chuyển hóa năng lượng (các vật liệu này có thể ứng dụng trong lưu trữ và chuyển đổi năng lượng sạch, pin nhiên liệu, xúc tác không đồng nhất, cảm biến hóa học và y sinh học...); chế tạo composite cellulose vi khuẩn gắn nano bạc ức chế sự



**Hình 1. Kích thước cơ bản của vật liệu nano.** (A) Một số loại tiểu phân nano thường gặp; (B) Hình chụp bằng kính hiển vi điện tử truyền qua của tiểu phân nano bạc cho thấy có sự không đồng đều trong kích thước; (C) Sự phân tán kích thước của tiểu phân nano bạc trong môi trường nước, xung quanh đường kính thủy động 100 nm nhưng vẫn có những tiểu phân ở những kích thước khác [5, 6].

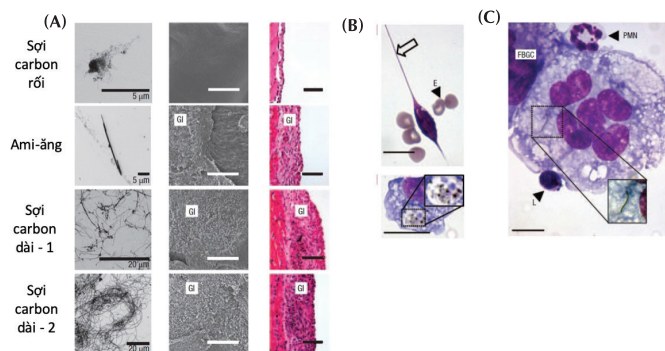
phát triển của một số vi khuẩn gây bệnh; nghiên cứu sản xuất Aerogel từ chất thải công nghiệp...

Nói tóm lại, vật liệu nano được định nghĩa cơ bản là các vật liệu có kích thước 1 trong 3 chiều của nó nằm trong thước đo nanomet (1-100 nm) (hình 1).

**Khả năng gây độc của vật liệu nano**

Trong lúc mọi người đang hân hoan về ứng dụng của vật liệu nano thì các nhà khoa học lại đặt ra câu hỏi rằng, liệu vật liệu nano có an toàn không? nhất là việc hiện diện của nó ở khắp mọi nơi. Một nguyên tắc bất di bất dịch của độc chất học là tất cả mọi thứ đều độc hoặc không độc, chính nồng độ và đường dùng của nó quyết định điều đó. Ví dụ, nước là một chất tưởng chừng cần thiết và vô hại, nếu ta uống 1,5-2 lít mỗi ngày là tốt cho sức khỏe nhưng nếu 1 người uống 10 lít nước thì sẽ bị ngộ độc chết!

Bản chất vật liệu nano rất khác với vật liệu cùng loại kích cỡ lớn vì vật liệu nano có kích thước nhỏ, tỷ lệ nhân (atom) với bề mặt của nó lớn hơn nhiều so với vật liệu cùng loại không nano; bên cạnh đó, khả năng vận chuyển và tạo hình vật liệu của nano cũng thay đổi, dẫn đến biến đổi tính chất vật lý, hoá học, quang học và sinh học [7]. Vì thế, một số nhà khoa học đã bắt đầu điều tra về tính an toàn của chúng. Nghiên cứu được coi là hồi chuông lớn nhất về độc tính nano có thể nói tới là của Poland và cộng sự (2008), trên Nature Nanotechnology [8]. Nghiên cứu này cho thấy, sợi nano carbon đường kính 50 nm, dài 100 micromet tạo ra khối u ở mô cơ hoành tương tự sợi Amiăng, tuy nhiên sợi carbon rối đường kính 15 nm thì không. Nguyên nhân là sợi carbon dài làm cho đại thực bào không tiêu được, trong quá trình gọi là “thực bào chán nản” (frustrated phagocytosis) (hình 2) [8]. Nhiều nghiên cứu sau đây cũng củng cố cho luận điểm một số sợi nano gây ra ung thư ở chuột giống với Amiăng [9].



**Hình 2. Sợi carbon dài (cấu hình 1 và 2) và sợi Amiăng gây ra u hạt trên cơ hoành. (A)** Ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua của các loại sợi và kết quả nhuộm tiêu bản bằng H&E; **(B)** và **(C)** Sợi carbon dài và sợi Amiăng làm các đại thực bào bị quá tải, dẫn đến quá trình “thực bào chán nản” là nguyên nhân gây u [10, 11].

Sau đấy, các nước phát triển hiểu rằng họ không thể không quan tâm đến độc tính của các vật liệu nano và liên tục ủng hộ cấp tiền cho các nghiên cứu về độc tính nano. Một số ví dụ điển hình về độc tính của vật liệu nano đã được công bố như: carbon dạng kim cương và fullerenes gần như trơ, nhưng carbon đen hay ống nano carbon gây độc, phụ thuộc nồng độ, chiều dài hay dạng kết tụ [12]; tiểu phân nano bạc 10 hoặc 35 nm gây độc chết (mô hình cá), nhưng độc tính giảm khi được bao bọc với citrate hoặc fulvic acid [13]; silicat (SiO<sub>2</sub>) 15 nm gây hành vi giống bệnh Parkinson, còn silicat 50 nm thì độc tính giảm (mô hình cá) [14]... Các kết quả nghiên cứu về nano cũng cho chúng ta thấy mỗi loại vật liệu nano (tuy cùng chất, ví dụ cùng là nano bạc), nhưng tùy vào đặc điểm (kích thước, hình dạng, cấu trúc, chất bao phủ và cách chế tạo) là một “cá thể” riêng biệt với tính chất khác nhau. Không thể từ một cá thể này mà suy ra tính chất của cá thể khác.

**Nano bạc và vấn đề phòng chống dịch bệnh**

Quay lại chủ đề về nano bạc, một số nghiên cứu ủng hộ cho tác dụng của các loại nano bạc trong diệt khuẩn và virus: nano bạc 5, 25 và 30 nm có khả năng tiêu diệt tế bào bị nhiễm herpesvirus và Epstein-Barr Virus [15]; nano bạc 3,5; 6,5 và 12,9 nm trộn lẫn với chitosan có khả năng diệt *E. coli* và cúm H1N1 [16]. Tất cả các nghiên cứu này đều chỉ là thử nghiệm trên tế bào, rất ít thử nghiệm trên động vật, còn thử nghiệm lâm sàng trên người thì hoàn toàn chưa có. Lưu ý là chưa có bất cứ nghiên cứu nào dùng nano bạc trị nCoV, SARS hay MERS. Còn về độc tính của nano bạc, chỉ cần tra cứu trong Pubmed (cơ sở dữ liệu các nghiên cứu của Hoa Kỳ) thì ra hơn 2.855 kết quả, có cả độc tính vào vết thương hở, hô hấp, tiêu hóa. Một số kết quả cụ thể như chuột cống trong thí nghiệm cho hít nano bạc 18 nm sau 90 ngày bị viêm phổi cấp và dẫn tới phân phối của nano bạc vào các cơ quan khác nhau trên chuột nhắt; nano bạc 20 nm có khả năng gây độc gene trên dòng tế bào gan HepG2 [19].

Ngoài ra, việc chế tạo tiểu phân nano không bao giờ là câu chuyện dễ dàng, nhất là về độ phân tán, kích thước của nó. Thường người ta sẽ đo độ phân tán kích thước để xác định độ tinh khiết của tiểu phân [7] (hình 1). Một số người ít kinh nghiệm cố tạo tiểu phân 30 nm có thể tạo ra nhiều tiểu phân 60 và 3 nm là bình thường. Tiểu phân nano kim loại kích thước bé có thể tương tác với các thành phần trong cơ thể tạo ra nhiều gốc oxy hóa, nó đi lại khắp nơi rất dễ dàng, có khả năng gắn vào khoảng hở của ADN (intercalation) [20]. Bất cứ cái gì mà đụng chạm tới ADN đều có khả năng gây ung thư (ví dụ tia UV thay đổi nucleotide ADN, tiếp xúc nhiều gây ung thư da). Ngoài ra, tiểu phân nano không chế tạo tốt hoàn toàn có thể kết

tu. Khi kết tụ thì kích thước của chúng thay đổi, từ nano có thể chuyển lên micro. Không loại trừ khả năng chúng tương tác với đại thực bào và tạo ra quá trình “thực bào chán nản” là nguyên nhân dẫn đến khối u như trường hợp của sợi carbon ở trên.

Tất nhiên là những phân tích trên đều dựa vào lý lẽ là từng tiểu phân nano cụ thể (kích thước, nồng độ, cách bào chế...), chứ không phải tất cả các loại nano bạc. Có điều, việc nano bạc phòng chống COVID-19 chưa được ai chứng minh là sự thật, trong khi lại có khả năng gây độc cho người. Thậm chí, nếu người tạo ra tiểu phân nano không có kinh nghiệm thì càng làm nó độc hơn. Rõ ràng, bài toán lợi ích - rủi ro ở đây nghiêng về bên nào, mọi người đã có câu trả lời.

FDA không khuyến cáo dùng nano bạc đường uống, vì họ cũng không thể biết hết tác dụng của nano bạc trong cơ thể, dù là kích cỡ nào [21]. Do đó, các sản phẩm có nano bạc mà nhiều người đang sử dụng trong phòng chống COVID-19 cần phải chứng minh rõ ràng các đặc điểm nano bạc: kích thước, hình dạng, cách chế tạo, độ phân tán, lớp vỏ bao thế nào? đã có thử nghiệm gì để chứng minh hiệu quả phòng chống COVID-19? mô hình thử nghiệm nào? đã có thử nghiệm tính độc hại hay an toàn của sản phẩm theo đường dùng? có thử nghiệm lâm sàng hay chưa?...

Trong y khoa, việc nghiên cứu phát triển các vật liệu nano để chế tạo các sản phẩm hỗ trợ chẩn đoán, điều trị bệnh và tăng cường giải phóng thuốc tới mục tiêu đang được các nhà khoa học đặc biệt quan tâm. Mặc dù các sản phẩm nano từ hữu cơ đã được nhiều quốc gia chấp thuận sử dụng nhưng các tiểu phân nano vô cơ đa phần vẫn đang trong giai đoạn thử nghiệm trên động vật. Triển vọng của tiểu phân nano vào trị bệnh là rất lớn, tuy nhiên điều quan trọng cần quan tâm chính là độc tính của chúng. Liệu việc sử dụng chúng có an toàn trên người hay không luôn là câu hỏi được đặt ra và cần giải quyết thông qua các thử nghiệm từ động vật tới thử nghiệm lâm sàng ✍

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Nasrollahzadeh, et al. (2019), “Applications of Nanotechnology in Daily Life”, *Chapter 4 in An Introduction to Green Nanotechnology*, **28**, pp.113-143.

[2] Wong, et al. (2020), “Nanomaterials for Nanotheranostics: Tuning Their Properties According to Disease Needs”, *ACS Nano* **2020**, Doi: 10.1021/acsnano.9b08133.

[3] Li, et al (2018), “Tumor-Adapting and Tumor-Remodeling AuNR@Dendrimer-Assemblies Nanohybrids Overcome Impermeable Multidrug-Resistant Cancer”, *Materials Horizons*, **5(6)**, pp.1047-1057.

[4] Bobo, et al. (2016), “Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date”, *Pharm. Res.*, **33**, pp.2373-2387.

[5] Jan, et al. (2015), “Characterization of Silver Nanoparticles

under Environmentally Relevant Conditions Using Asymmetrical Flow Field-Flow Fractionation (AF4)”, *PLOS ONE*, Doi.org/10.1371/journal.pone.0143149.

[6] Richard, et al. (2017), “Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction”, *Chemical Sciences*, Doi: 10.1039/C6SC02403C.

[7] Pham, et al. (2016), “Use of zebrafish larvae as a multi-endpoint platform to characterize the toxicity profile of silica nanoparticles”, *Sci. Rep.*, <https://www.nature.com/articles/srep37145>.

[8] Poland, et al. (2008), “Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestoslike pathogenicity in a pilot study”, *Nat. Nanotech.*, **3**, pp.423-428.

[9] Chernova, et al. (2017), “Long-Fiber carbon nanotubes replicate asbestos-induced mesothelioma with disruption of the tumor suppressor gene Cdkn2a (Ink4a/Arf)”, *Current Biology*, **27(21)**, pp.3302-3314, Doi:10.1016/j.cub.2017.09.007.

[10] <https://www.asbestos.com/cancer/lung-cancer>.

[11] <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/11/13-132118/en>.

[12] T.M. Sager, et al. (2009), “Surface area of particle administered versus mass in determining the pulmonary toxicity of ultrafine and fine carbon black: comparison to ultrafine titanium dioxide”, *Part. Fibre. Toxicol.*, Doi: 10.1186/1743-8977-6-15.

[13] O.J. Osborne, et al. (2013), “Effects of particle size and coating on nanoscale Ag and TiO<sub>2</sub> exposure in zebrafish (Danio rerio) embryos”, *Nanotoxicology*, **7(8)**, pp.1315-1324.

[14] X. Li, et al. (2014), “SiO<sub>2</sub> nanoparticles change colour preference and cause Parkinson’s-like behaviour in zebrafish”, *Sci. Rep.*, **4**, p.3810.

[15] Wan, et al. (2019), “Silver nanoparticles selectively induce human oncogenic  $\gamma$ -herpesvirus-related cancer cell death through reactivating viral lytic replication”, *Cell Death and Disease*, **10(6)**, doi: 10.1038/s41419-019-1624-z.

[16] V.Q. Nguyen, et al. (2013), *Preparation of size-controlled silver nanoparticles and chitosan-based composites and their anti-microbial activities*, Biomed Mater Eng.

[17] J.H. Sung, et al. (2008), “Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles”, *Inhal. Toxicol.*, **20(6)**, pp.567-574.

[18] Kwon, et al. (2012), “Acute pulmonary toxicity and body distribution of inhaled metallic silver nanoparticles”, *Toxicol. Res.*, **28(1)**, pp.25-31.

[19] Sahu, et al. (2014), “Comparative genotoxicity of nanosilver in human liver HepG2 and colon Caco2 cells evaluated by a flow cytometric in vitro micronucleus assay”, *J. Appl. Toxicol.*, **34(11)**, pp.1155-1166.

[20] <https://www.americanscientist.org/article/dna-damage-and-nanoparticles>.

[21] <https://nccih.nih.gov/health/colloidsilver>.