

استفاده از نانوسیال های مغناطیسی در دارو رسانی هدفمند در درمان سرطان

سرطان شاخه ای از بیماری ها است که در آن گروهی از سلول های بدن دچار تکثیر غیر کنترل شده می شوند که می توانند در مراحل بعدی به سایر بافت ها و ارگان های مجاور حمله ور شده و سرانجام موجب متاستاز و گسترش در کل بدن از طریق سیستم لنفاوی و عروق خونی شود. این ویژگی، تومورهای سرطانی را از سایر تومورهای خوش خیم جدا می نماید [۱، ۲]. روی هم رفته سرطان در اثر عوامل داخلی یا خارجی بدن ایجاد می شود که می تواند به صورت مستقل و یا در کنار یکدیگر موجب بروز این بیماری شوند. در حال حاضر درمان های سرطان در سه روش جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی خلاصه شده است، که البته هر سه روش ضعف ها و عوارض قابل توجهی دارد. در این میان روش شیمی درمانی متداول ترین روش بوده و در بیش از ۹۰ درصد از گونه های سرطان به عنوان یکی از روش های درمانی تجویز می شود [۳-۵].

اصلی ترین عارضه ی این روش حمله به سلول های سالم و ایجاد عوارض جانبی در آنها، در کنار سلول های سرطانی است که به علت سمی بودن این داروها موجب عوارض قابل توجهی بر روی سایر ارگان های بدن بیمار می شود. دلیل چنین شرایطی آن است که در سیستم متداول شیمی درمانی، دارو به صورت محلول به عروق خونی بیمار تزریق می شود، و در جریان گردش خون به دیگر ارگان های غیرهدف، انتقال یافته و موجب کاستی هایی می شود. همچنین به علت مصرف دارو در همه ارگان های بدن، میزان دوز پایانی که به بافت سرطانی می رسد، معمولاً ناکافی است و تاثیر درمان کاهش می یابد [۶]. از این رو سال هاست که محققان تلاش نموده اند تا به روشی، دارورسانی به سلول های سرطانی را تحت کنترل قرار داده و هدفمند سازند. یکی از این روش های هدفمندسازی استفاده از نانوذرات مغناطیسی و همراه ساختن دارو با آنها است، تا بدین طریق از پخش آزادانه ی دارو در بدن جلوگیری به عمل آید.

شیرانی به بدن تزریق می شود. در ادامه به کمک اعمال میدان مغناطیسی خارجی و ایجاد گرادیان مغناطیسی در محلی خاص از بدن، مجموعه ی دارو/حامل مغناطیسی به سمت آن موضع (محل موتور) توسط گردش خون انتقال یافته و در آن محل تجمع می یابند [۶]. شکل ۱، شماتیک تجمع نانوذرات حاوی دارو در اثر اعمال میدان را نشان می دهد. هنگامی که تجمع ذرات در محل موتور به خوبی انجام گرفت، عامل های درمانی (داروها) از حامل مغناطیسی خود جدا شده و در محل تومور آزاد می گردد. عوامل آزادسازی داروها می توانند شامل فعالسازی آنزیمی، تغییر شرایط فیزیولوژیکی مانند تغییر pH محیط، تغییر اسمولالیتیه (میزان غلظت حلالیت یک محلول در واحد حلال) و یا تغییر دمای محیط باشد [۸-۶]. البته با توجه به تفاوتی که به صورت طبیعی در میزان pH بافت سرطانی و بافت های سالم وجود دارد، معمولاً مکانیزم آزادسازی در اکثر پژوهش ها تغییر pH در نظر گرفته میشود. اساس این امر در این مساله است که pH بافت سالم در محدوده ی خنثی قرار دارد در حالی که pH بافت های سرطانی گرایش به سوی اسیدی دارد، لذا با انتخاب عامل پیوند ذرات مغناطیسی و دارو به صورتی که به pH اسیدی بافت سرطانی، آزادسازی دارو انجام پذیرد. البته این روش به دلیل محدودیت های موجود، روشی زمان بر برای روند آزادسازی دارو است [۸].

نانوسیال ها و نانوذرات مغناطیسی

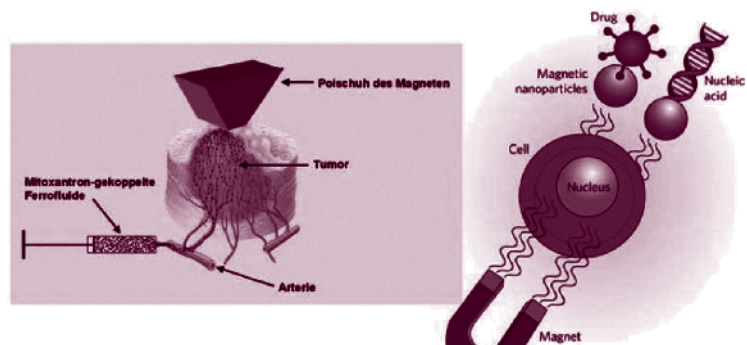
روش متداول تولید سیال های مغناطیسی برای دارو رسانی هدفمند، ساخت سیال به کمک ایجاد یک سیستم سوسپانسیون کلویندی با استفاده از نانوذرات مغناطیسی است. این روش تولید شامل دو مرحله ی کلی است، اول آماده سازی نانوذرات مغناطیسی و دوم پایدارسازی و پراکنده نمودن نانوذرات در یک حامل مایع [۹].

استفاده از نانوذرات مغناطیسی در داروسازی هدفمند

ایده اولیه استفاده از ذرات مغناطیسی در دارو رسانی به موضع خاصی از بدن در اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی شکل گرفت. در این روش مجموع دارو/حامل مغناطیسی از راه عروق وریدی و یا

آن‌ها را شناسایی می‌کند، در نتیجه میزان ماندگاری و آزادی عمل آنها در سیستم گردش خون بیشتر خواهد بود [۱۷]. از طرفی با توجه به روند دارورسانی، نیاز است که نانوذرات مغناطیسی پس از تجمع در محل تومور و آزادسازی دارو و اتمام پروسه، با برداشت میدان اعمالی بتوانند آزادانه در خون حرکت کرده و نهایتاً از بدن دفع شوند. لازمه‌ی چنین رفتاری آن است که نانوذرات به هیچ وجه در اثر اعمال میدان، پس از حذف میدان آگلومره نشده و در واقع از خود کاملاً رفتار سوپراپارامغناطیسی بروز دهند، بدین معنی که میزان پسماند مغناطیسی (Br) و میدان وادارندگی (Hc) آنها بسیار ناچیز بوده و با حذف میدان، خاصیت مغناطیسی خود را کاملاً از دست داده و با حرکت آزادانه از محیط بدن خارج شوند. این رفتار بسیار حائز اهمیت است و نقش کلیدی دارد چرا که چنانچه که ذرات به علت رفتار مغناطیسی خود پس از حذف میدان آگلومره شوند، نه تنها امکان دفع آنها نیست، بلکه عملاً باعث ایجاد لخته در سیستم عروق خونی و عوارض شدید پس از آن خواهد شد [۱۷]. نانوذرات مغناطیسی علاوه بر رفتار سوپراپارامغناطیسی، باید دارای خواص مغناطیسی مطلوب دیگری نیز باشند. از آنجا که این ذرات از پیروی از میدان اعمالی و حفظ مجموعه‌ی دارو/حامل در محل تومور نقش کلیدی دارند، باید میزان اشباع مغناطیسی مناسبی داشته باشند تا بتوانند پاسخ مطلوبی به میدان اعمالی بدهند. نانوذرات مغناطیسی از آنجا که باید در درون بدن قرار گرفته و عمل نمایند، باید از زیست سازگاری بسیار مناسبی برخوردار باشد تا نخست، با سیستم ایمنی بدن دفع نشود و دیگر به ایجاد عوارض جانبی در بدن نیانجامد [۱۷]. از آنجا که مواد مغناطیسی مناسب جهت این پروسه (عموماً فریت‌ها) بیشتر، از زیست سازگاری چندانی مطلوبی برخوردار نیست، به ناچار باید با ماده‌های دیگر پوشش داده شود، که این مواد (بیشتر، پلیمرها، سرامیک‌ها و یا پروتئین‌ها) در بیشتر موارد خواص مغناطیسی مجموعه‌ی ذرات را به ویژه اشباع مغناطیسی آنها را به شدت کاهش می‌دهد، لذا میزان اشباع مغناطیسی ذرات اولیه بسیار اهمیت دارد. از دیگر موارد مهم در خصوص ذرات مورد استفاده، آن است که این ذرات باید به خوبی در محیط حلال که بیشتر آبی است پایدار بوده، و یک سیال پایدار را تشکیل دهد، که این امر معمولاً به کمک پوشش‌های اعمالی و یا گروه‌های عاملی متصل به نانو ذرات ایجاد می‌شود. همچنین در صورتی که مبنای کار آن باشد که نانوذرات و دارو در یک حامل مستقل

در مرحله‌ی اول که هدف تولید نانوذرات مغناطیسی است می‌توان از روش‌های رسوب شیمیایی همزمان، میکروامولسیون، سل-ژل، تجزیه گرمایی، هیدروترمال، سونوشیمیایی، آسیاب کاری و غیره استفاده کرد [۱۴-۱۰]. پس از تولید نانوذرات و قبل از پراکنده سازی ذرات در حامل مایع، به منظور ایجاد پایداری بهتر می‌توان ذرات تولید شده را پوشش داد که انجام این بخش با روش‌هایی همچون رسوب شیمیایی همزمان، میکروامولسیون، و ساختار هسته-پوسته امکان پذیر است [۱۵ و ۱۶]. پس از این پروسه، ذرات در یک حامل مایع مناسب که می‌تواند قطبی و یا غیرقطبی باشد، پایدار و پراکنده می‌شود. البته برای ایجاد پایداری



شکل ۱) روند تجمع نانوذرات مغناطیسی در محل مورد نظر در اثر اعمال میدان مغناطیسی [۶].

مناسب، باید پوشش و عامل پراکنده ساز به درستی انتخاب شود، که از نظر خواص دیالکتیک با مایع حامل منطبق باشد. برای نمونه اسید اسپتیک می‌تواند گزینه‌ی مناسبی برای پراکنده سازی ذرات در یک حامل آبی باشد. در حال حاضر طیف وسیعی از سیال‌های مغناطیسی تولید می‌شود که شامل اکسیدهای آهن نظیر $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و Fe_3O_4 ، فریت‌ها با ساختار $M\text{Fe}_2\text{O}_4$ که M می‌تواند یون‌های دوظرفیتی مغناطیسی مانند آهن، کبالت، نیکل، و منگنز باشد.

شرایط نانوذرات برای استفاده در کاربرد دارورسانی هدفمند مغناطیسی

با توجه به آنکه شاخه‌های عضو سیستم گردش خون مویرگ‌ها هستند، که قطری در حدود ۵ تا ۱۰ میکرومتر دارند، لذا به منظور حرکت آزادانه‌ی ذرات در خون، اندازه‌ی نانومتری می‌تواند مقدار مناسبی برای این ذرات باشد. از سویی دیگر هر چقدر که اندازه ذرات مغناطیسی کوچک تر باشد، سیستم ایمنی بدن سخت تر

منابع:

- 1- Macdonald F., Ford C. H. J., and Casson A. G., Molecular biology of cancer, BIOS Scientific Publishers, 2004
- 2- Baronzio G. F., and Hager E. D., Hyperthermia in cancer treatment: a primer, Springer, 2006
- 3- Wen S., Niu Y., Lee S. O., and Chang C., Androgen receptor (AR) positive vs negative roles in prostate cancer cell deaths including apoptosis, anoikis, entosis, necrosis and autophagic cell death, Cancer Treatment Reviews, 40(1), pp. 31-40, 2014
- 4- Kallenberger S. M., Legewie S., and Eils R., Chapter 19 - Applications in Cancer Research: Mathematical Models of Apoptosis, Computational Systems Biology (Second Edition), pp. 455-481, 2014
- 5- Koornstra J. J., Jong S., Hollema H., Vries E. G. E., and Keleibuker J. H., Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 45(1), pp. 37-53, 2003

مانند لیپوزوم قرار گیرند، در نظر گرفتن شرایط حامل (لیپوزوم) چه از نظر اندازه و چه از نظر ساختاری ضروری است، به نحوی که سطوح ذرات باید به صورتی اصلاح شود که از نظر فعالیت آبدوستی و یا آبریزی در تطابق با لیپوزوم بوده و بتواند به سهولت در آن جای گیرد. در این حالت از آنجا که نیرو محرکه حرکت لیپوزوم به سمت محل هدف، همچنان ذرات مغناطیسی است، مجدداً میزان اشباع مغناطیسی آنها بسیار با اهمیت است [۱۴-۱۰].

مزایای بکارگیری نانوذرات مغناطیسی در فرآیند دارو رسانی

به طور کلی استفاده از نانوذرات مغناطیسی در هدفمندسازی دارو رسانی می تواند چندین مزیت عمده داشته باشد که شامل موارد زیر است [۱۴]. ۱- کاهش عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در اثر انتقال هدفمند داروها به بافت تومور و جلوگیری از توزیع دارو در سایر ارگانهای سالم بدن بیمار، ۲- افزایش اثربخشی درمان در اثر انتقال هدفمند دارو و جلوگیری از مصرف دارو در سایر اعضای بدن که باعث افزایش دوز داروی رسیده به هدف می گردد و باعث می شود که حتی با استفاده از دوز کمتر دارو، اثر بخشی دارو افزایش یابد و ۳- در صورت استفاده از نانوذرات سوپراپارامغناطیس با ویژگی های مناسب میتوان در کنار دارو رسانی، مسیر انتقال دارو و نحوه توزیع و اثربخشی آن را با استفاده از عکس برداری رزونانس مغناطیسی (MRI) به دقت دنبال و مطالعه نمود که نسبت به سایر روش های تشخیصی مبتنی بر روش های اپتیکی بسیار دقیق تر خواهد بود.

طرح اشتراک نیم بها

eshterak.ir

معاونت مطبوعاتی و اطلاع رسانی وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی با همکاری شرکت پست و مجریان توزیع در بخش خصوصی با هدف گسترش فرهنگ مطالعه و حمایت از مطبوعات

طرح تخفیف اشتراک تا سقف ۵۰ درصد را اجرا می کند.

- تسهیلات برای اشتراک روزنامه ها و مجلات به ترتیب تا سقف ۵۰۰ و ۲۵۰۰ تومان به ازای هر نسخه
- هزینه ارسال عادی از مشترک دریافت نمی شود.
- برای ثبت اشتراک کافی است به سایت eshterak.ir مراجعه نمایید.
- تاکنون بالغ بر یکصد و پنجاه نشریه به این طرح پیوسته اند.
- افزایش قیمت نشریه در طول دوره اشتراک مشمول مشترکان قبلی نمی شود.

(اشتراک نشریات در این مرحله صرفاً در تهران پذیرفته می شود)