

## فناوری نانو در دارورسانی و درمان سرطان

در این مقاله به بررسی گونه های نانو ذرات دارویی برای درمان هدفمند بیماری ها مانند بیماری سرطان پرداخته شده و در باره ی ویژگی های نانو ذرات و شیوه ی سنتز برخی از آن ها توضیحاتی ارائه شده است. ویژگی اصلی این داروها عبارت است از کاهش عوارض جانبی و عملکرد هدفمند آنها جهت رسیدن به بافت یا سلول های بیمار بوده تا سلول های نرمال (طبیعی) کمتر در معرض عوامل یاد شده قرار بگیرند. تحقیقاتی که درباره نانو ذرات صورت گرفته است، نشان می دهد که این داروها برتری های زیادی نسبت به روش های سنتی درمان سرطان از جمله شیمی درمانی و پرتو درمانی و غیره دارد. این در حالی است که در مواردی اثر سمیت این نانو داروها گزارش شده است. اما با این حال به دلیل برتری فراوان نانو ذرات در سیستم تحویل دارو، جایگزین مناسب تری به جای روش های سنتی خواهد بود.

فناوری نانو، مطالعه ی ابزارهایی است که توسط انسان ها ساخته و حداقل یک دامنه در محدوده ی ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر دارند. درمان های سنتی در سرطان اثرات جانبی شدیدی به دلیل مواجه شدن بافت های سالم با این عوامل دارد. ساختار های نانو را می توان با داروهای ضد سرطان پر کرد و هم چنین بر روی سطح این ساختار ها عوامل هدف یاب قرار داد که حامل های نانونامیده می شوند. حامل های نانو، امید هایی را در تحویل مناسب و با کارایی بالای داروهای اختصاصی تومور به وجود آوردند، مانند حامل های نانو لیپیدی که لیپوزوم نامیده می شود و برخی از آن ها در سطح کلینیک برای درمان سارکومای کاپوزی و سرطان سینه استفاده می شود. علاوه بر این حامل های نانو به عنوان عوامل افزایش تضاد رنگی در عکس برداری استفاده می شوند، زیرا می توانند پیام های شناسایی شده توسط روش های عکس برداری مختلف را زیاد کنند. نهایتاً مشکل هدف یابی یک داروی سرطان به ویژه برای یک تومور، باید در آینده بیشتر و بهتر مورد توجه قرار بگیرد که در این مقاله به برخی از روش های آن به طور کلی پرداخته شده است [۱].

### طرح بحث

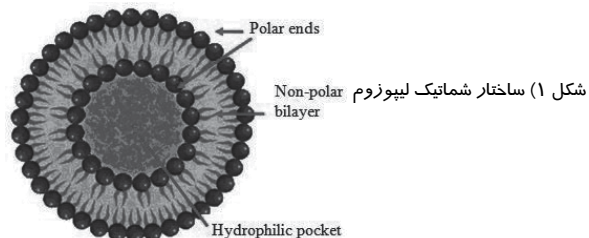
سرطان یک بیماری پیچیده ی ژنتیکی است که حدود ۹۵ درصد غیر ارثی و حدود ۵ درصد ارثی است. در سرطان

رشد کنترل نشده ی سلول ها رخ می دهد، که در اثر تقویت عوامل رشد و کاهش عوامل آپوپتوز ایجاد شده در نتیجه نیاز به درمان پیچیده ای دارد. چالش اصلی درمان سرطان در افتراق بین سلول های سرطانی و سلول های طبیعی بدن است. شیمی درمانی متعارف نتوانسته است تنها سلول های سرطانی را هدف قرار دهد و روی سلول های نرمال نیز اثر می گذارد. بنابراین آنها عوارض جانبی جدی از جمله آسیب به ارگان ها، ایجاد اختلال در درمان به دلیل دوز پایین و نیمه عمر کوتاه دارو را سبب می شوند [۲]. در پاسخ به این نیاز درمانی، محققان با طراحی سیستم های بیولوژیکی پویا در مقیاس نانو و میکرو با ایجاد حامل های دارویی از این دست توانسته اند امیدهایی را در این زمینه برای نوید بخش باشند. ساختار نانو ذره با اندازه ی کوچک خود، می تواند به سد خونی- مغزی که غیرقابل نفوذ به اکثر مواد درمانی و عوامل تصویر برداری است، نفوذ کند. حامل داروی مناسب باید به اندازه ای کوچک باشد تا توسط سیستم فاگوسیتوز کننده حذف نشود و نه آنقدر بزرگ باشد که از طریق کلیه سریع دفع شود. سیستم های فعلی دارورسانی فناوری نانو که برای درمان سرطان، تحت تحقیق و بررسی است، شامل لیپوزوم ها، میسل ها، درخت سان ها یا دندریمرها، نانوسفرها، نانوکپسول و نانولوله ها می شود [۲].

### لیپوزوم ها

لیپوزوم به یک وزیکول میکروسکوپی شامل دولایه ی فسفولیپیدی گویند که یک فضای مائی را احاطه کرده است و به صورت مصنوعی تولید می شود. ضخامت این لیپید دولایه بین ۳ تا ۶ نانومتر است و لیپوزوم های تشکیل شده از آن ها می توانند قطری بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰ میکرومتر داشته باشد [۳]. لیپوزوم ها به دلیل خصوصیات آمفیپاتیک (دوگانه دوست) که دارای یک سر آبدوست و یک سر آبگریز است و عناصر سازنده آن، امکان دارورسانی داروهای هیدروفیل رافراهم می کند.

ویژگی‌هایی از قبیل سمیت ذاتی پایین، زیست تخریب پذیری و فقدان ایمنوژنیسیته، سبب شده است که لیپوزوم‌ها به عنوان یک حامل بسیار مناسب در سیستم‌های دارورسانی نوین مورد توجه واقع شود (شکل ۱).



### انواع روش‌های سنتز

روش‌های بسیار متنوعی برای تهیه لیپوزوم‌ها وجود دارد که دو روش کلی تهیه لیپوزوم‌ها که بر پایه بارگیری دارو است در آنها عبارتند از:

- ✓ تکنیک‌های بارگیری غیر فعال که در این شیوه بدام انداختن داروها، قبل از ساخت یا در طی ساخت لیپوزوم است. در این تکنیک‌ها، داروهای آبدوست در محیط مائی درون لیپوزوم‌ها کپسوله می‌شوند و داروهای آبگریز (چربی دوست) در بین دو لایه فسفولیپیدی محبوس می‌شود [۴].
- ✓ تکنیک‌های بارگیری فعال که به نوع مشخصی از ترکیبات با گروه‌های یونیزه شونده و یا ترکیباتی که هم در آب و هم در چربی محلولند و می‌توانند به داخل لیپوزوم‌ها بعد از مرحله تشکیل‌شان نفوذ کنند، مربوط می‌شود.

### میسل‌ها

میسل تراکم مولکول‌های سورفاکتانت انتشار یافته در یک مایع کلوئیدی است. فرآیند تشکیل میسل به عنوان میسلاسیون شناخته می‌شود. [۵] در یک میسل معمولی در حلال آبی، ناحیه سر آبدوست آن در تماس با حلال اطراف و همزمان نیز ناحیه دم‌های منفرد آبگریز آن در مرکز میسل تشکیل توده می‌دهد. میسل‌ها فقط زمانی که غلظت سورفاکتانت بیشتر از غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC) و دمای سیستم بیشتر از دمای بحرانی میسل یا دمای کرافت شود تشکیل می‌شود [۵].

### بارگیری دارو در میسل‌ها

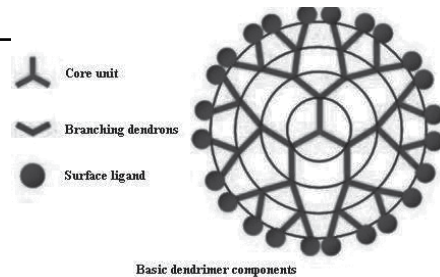
تکنیک‌های مختلفی برای تهیه میسل‌های با دارو مطرح شده است. دیالیز حلال‌های آلی یا محلول‌های میسلی شوینده‌ها برای این مقصود می‌توانند به کار رود [۶ و ۷]. داروی مورد نظر به محلول پلیمر اضافه می‌شود و میسل‌های با دارو بارگیری شده به محض حذف حلال آلی یا شوینده تشکیل می‌شود. در روش دیگر، دارو در یک حلال آلی بخار شدنی حل شده و سپس حلال آلی بخار می‌شود [۸].

### دارورسانی هدفمند غیر فعال و فعال میسل‌های پلیمری

دارورسانی بر پایه میسل‌ها در روش‌های گوناگون پیشرفت کرده است. در این قسمت دو نوع کلی غیر فعال و فعال در دارورسانی با استفاده از میسل‌ها صورت می‌گیرد. در دارو رسانی غیر فعال حامل‌های دارویی نانویی باید از شناسایی و حذف شدن به وسیله سیستم اندوتلیال خون (MPS) فرار کنند. میسل‌های پلیمری زمان گردش خون بالایی دارند که برای دارورسانی هدفمند غیر فعال بسیار مناسب است [۹]. در دارو رسانی فعال میسل‌ها می‌توانند به وسیله لیگاند برای دارورسانی فعال اصلاح شده تا انتخاب پذیری برای سلول‌های تومور و نیز دارورسانی درون سلولی را افزایش دهند و از طرف دیگر سمیت سیستمیک و اثرات جانبی را در قیاس با میسل‌های غیر فعال و شیمی‌درمانی سیستمیک، کاهش می‌دهند [۱۰]. افزایش در فعالیت نورولپتیک و سمیت برای میسل‌های ترمیم شده با آنتی بادی وجود داشت. در مطالعات آزمایشگاهی با سلول‌های سرطانی حلقی انسان، سمیت میسل‌های اصلاح شده با لیگاند ۸ برابر میسل‌های غیر اصلاح شده بود [۱۱].

### دندریمرها

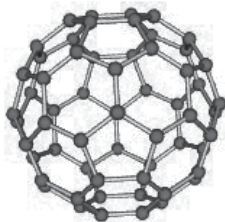
دندریمرها دسته جدیدی از مواد پلیمری با انشعاب‌هایی است که همگی از یک هسته منشأ گرفته است و به عنوان ماکرومولکول‌هایی با ساختار شاخه‌ای سه بعدی توصیف می‌شود. ویژگی‌های بی نظیر دندریمرها شامل اندازه یکسان، بالاترین درجه ایجاد شاخه، حلالیت در آب و وجود حفره‌های درونی، آنها را برای کاربردهای دارورسانی و بیولوژیکی جذاب کرده است. (شکل ۲).



شکل ۲) مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، نسل‌ها (دندریمری با چهار نسل، سمت راست) و گروه‌های سطحی انتهایی

### نانوسفرها

این نانوذرات ساختارهایی کروی ماتریکسی است که در آنها دارو در تمام قسمت‌ها پراکنده شده است (شکل ۳). سطح این ساختارها می‌تواند توسط افزودن پلیمرها یا مواد زیستی مثل لیگاندها یا آنتی‌بادی‌ها تغییر کند تا برای دارورسانی هدفمند قابل استفاده باشند.



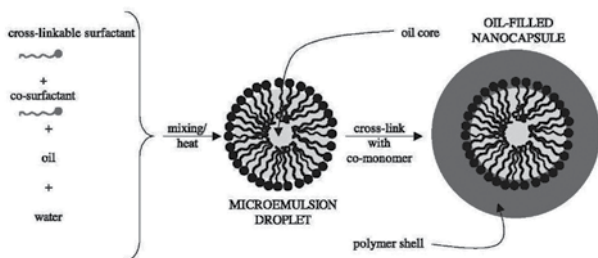
شکل ۴) ساختار یک نانوسفر [۱۴]

### نانوکپسول‌ها

این ساختارها سیستم‌هایی کروی است که در مرکز خالی آنها دارو به صورت جامد، مایع و گاز قرار می‌گیرد. مرکز، که محیطی روغنی یا مائی است، توسط پوششی پلیمری پوشانیده می‌شود (شکل ۵). بر روی این پلیمرها می‌توان لیگاند یا آنتی‌بادی قرار داد و به صورت هدفمند دارورسانی را انجام داد [۱۴].

### سدهای زیستی در برابر ورود نانوذرات از راه خون

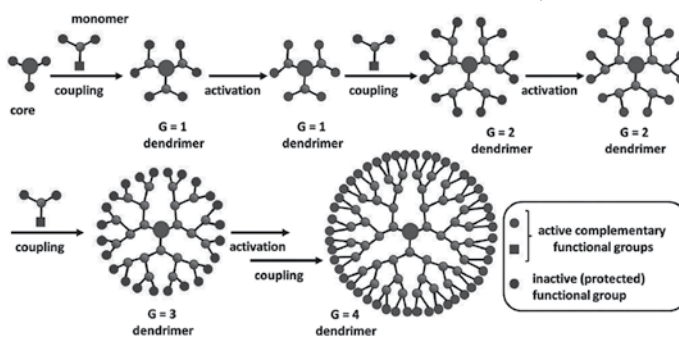
تداخلات احتمالی نانوذرات با جریان خون ✓  
نانوذرات در ابتدای تزریق ممکن است با سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسماي خون روبرو شود. اتصال به پروتئین‌های پلاسما نقش مهمی را در تعیین درجه تجمع درون نانوذرات و میزان جذب توسط تک سلول‌های فاگوسیتی ایفا می‌کند. به علاوه، حامل‌های نانو ممکن است با سلول‌های خونی در گردش مانند پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید تماس داشته و این امر بر عملکرد سلول‌ها و حامل‌ها اثرگذار [۱۶].



شکل ۵) ساختار یک نانوکپسول [۱۵]

### روش تهیه دندریمرها

دندریمرها معمولاً به دو روش واگرا و همگرا تهیه می‌شوند. در روش واگرا دندریمرها از هسته مولکول چند عاملی به سمت اطراف رشد می‌کنند. در روش همگرا دندریمر به صورت مرحله‌ای و از گروه‌های انتهایی به سمت درون ساخته می‌شود [۱۲]. مکانیسم‌های بارگیری دارو در حامل‌های دندریمری به دو بخش الف) کپسوله شدن فیزیکی مولکول‌های دارو (ب) اتصال شیمیایی مولکول‌های دارو تقسیم می‌شود. [۱۲ و ۱۳].



شکل ۳) سنتز دندریمرها به روش واگرا (A) و همگرا (B)

### آپتامرها

گروه تازه‌ای از مولکول‌های هدف گیرنده است که در نتیجه برهمکنش‌های درون مولکولی، شکل فضایی خاصی می‌یابد که به آنها توانایی اتصال به لیگاندها را می‌دهد. آنها می‌توانند به گونه‌ای تهیه شود که همانند آنتی‌بادی‌ها به طور اختصاصی و با تمایل بالا به آنتی‌ژن‌های هدف متصل شود. برتری آپتامرها به عنوان مولکول‌های هدف گیرنده نسبت به آنتی‌بادی‌ها، این است که لیگاندهای بسیار متنوعی را شناسایی می‌کند و حتی می‌تواند آناتیمومرهای فضایی مولکول‌های مختلفی مثل کافئین و تیوفیلین را تشخیص دهند [۱۴].

## ✓ نفوذپذیری در بافت‌های مختلف و تومورها

دارو ابتدا باید از خلال پوشش داخلی عروق عبور کنند تا بتوانند از خون خارج شوند. سلول‌های پوششی عروق، به طور محکم توسط اینتگرین‌ها به ماتریکس خارج سلولی زیرین خود اتصال دارند. نفوذ مولکول‌های کوچک و بزرگ از پوشش بافت‌های سالم از خلال روزنه‌های کوچک موجود در بین سلول‌های پوششی بافت عروقی یا همان مسیر بین سلولی با اندازه ای در حد  $45 \text{ \AA}$  و یا بزرگ‌تر در حدود  $250 \text{ \AA}$  انجام می‌شود. در نتیجه ذرات بزرگ‌تر از حدود  $25$  نانومتر به راحتی توانایی عبور از خلال پوشش‌های عروقی را ندارند [۱۶]. در برخی از بافت‌ها ساختار پوششی عروق جهت ورود ذرات بزرگتر سازگار شده است. این ویژگی به همراه حضور فراوان فاگوسیت‌های تک سلولی در این دو بافت یک دلیل روشن برای تجمع نانوذرات در آنها است. در اینجا این نکته اهمیت دارد که در طی التهاب، انتقال آب و مولکول‌های بزرگ به سلول‌ها بیشتر می‌شود. بنابراین محل‌های التهاب به راحتی در دسترس نانوذرات قرار می‌گیرد [۲۰]. نفوذ از خلال پوشش عروقی توسط فرآیندهای سیگنال‌دهی کنترل می‌شود که شامل ترومبین، هیستامین، فاکتور رشد پوشش عروقی، VEGF، فاکتور تخریب تومور TNF- و گونه‌های فعال اکسیژن ROS است. در برخی تحقیقات این ترکیبات همراه با نانوذرات به عبور از رگ‌ها را تسهیل دادند [۱۶]. عامل دیگری نیز در برابر ورود نانوذرات از خون به بافت‌ها وجود دارد و آن، فشار بالای مایعات درون بافتی است. در تومورها نیز این فشار بالا است که علت آن را به حضور میزان کم سیستم‌های لنفاتیکی در تومور نسبت می‌دهند. همین نکته ویژگی دیگری را به تومورها داده است که به آن EPR گویند و موجب تجمع نانوذرات در آنها می‌شود. روزنه‌های بزرگ‌تر موجود در تومورها موجب ورود ذرات بزرگتر به آنها و جریان لنفی کمتر موجب افزایش ماندگاری ذرات در آنها می‌شود.

## نتیجه گیری :

به طور خلاصه اینگونه می‌توان نتیجه گرفت که با استفاده از فناوری نانو امکان هدفمند سازی داروهای اختصاصی طراحی شده برای بیماری سرطان، نتایج درمانی بهتر و اثرات جانبی سمی کمتری نشان داده است. این فناوری امکان عکسبرداری و شناسایی مارکرهای زیستی برای بهبود

تشخیص بیماری را افزایش می‌دهد. استفاده از حسگرهای بیومولکولی می‌تواند باعث جایگزینی فناوری نانو به جای روش بافت برداری شده و نیاز به آن را مرتفع سازد. بسیاری از شرکت‌های دارو سازی پژوهش‌های خود را به سمت درمان هدفمند سرطان معطوف کرده اند که هم عوارض جانبی را کاهش دهد و هم کیفیت زندگی افراد مبتلا به سرطان را به میزان قابل توجهی افزایش خواهند داد. امید است که در آینده شاهد پیشرفت چشمگیری در این زمینه باشیم.

## منابع

- ۱- لورن پکورینو، ترجمه امیری نودیجه، ملیحه داوری، زیر نظر زهرا- سهیلا سهیلی "زیست شناسی مولکولی سرطان" ۱۳۹۱، خانه زیست شناسی
- 2-Kumar Bishwajit Sutradhar and Md. Lutful Amin, "Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting", Hindawi Publishing Corporation ISRN Nanotechnology Volume 2014, Article ID 939378, 12 pages.
- 3-Zasadzinski, J.A., et al., Novel methods of enhanced retention in and rapid, targeted release from liposomes. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2011. 16(3): p. 203-214.
- 4-Drug Delivery Analysis of Liposomes and other Drug Delivery Systems by NTA Introduction. <http://www.nanosight.com/applications/biological-nanoparticles/drug-delivery>.
- 5-<http://urbagram.net/microplexes/>.
- 6- La, S.B., T. Okano, and K. Kataoka, Preparation and characterization of the micelle-forming polymeric drug indomethacin-incorporated poly (ethylene oxide)-poly ( $\beta$ -benzyl L-aspartate) block copolymer micelles. Journal of pharmaceutical sciences, 1996. 85(1): p. 85-90.
- 7-Lukyanov, A.N. and V.P. Torchilin, Micelles from lipid derivatives of water-soluble polymers as delivery systems for poorly soluble drugs. Advanced Drug Delivery Reviews, 2004. 56(9): p. 1273-1289.
- 8-Torchilin, V.P., Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society, 2001. 73(2-3): p. 137.
- 9-Kwon, G., et al., Enhanced tumor accumulation and prolonged circulation times of micelle-forming poly (ethylene oxide-aspartate) block copolymer-adriamycin conjugates. Journal of Controlled Release, 1994. 29(1-2): p. 17-23.
- 10-Mahmud, A., et al., Polymeric micelles for drug targeting. Journal of drug targeting, 2007. 15(9): p. 553-584.
- 11-Bae, Y., et al., Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery. Mol. BioSyst., 2005. 1(3): p. 242-250.