

کاربرد نانو لیپوزوم در داروی سیسی پلاتین برای درمان سلول های سرطانی پستان

گونه ای که اثرات سمی دارو روی سلول های طبیعی کاهش یابد، نیز در این امر، ضروری تلقی شد. از این رو جهت تحویل اختصاصی دارو به بافت سرطانی و کم نمودن عوارض جانبی آن، از روش های جدید تحویل دارو به بافت از نانوحامل ها کمک گرفته شد. نوآوری مبنی بر نانوذرات، در بهبود عملکرد داروهای ضد سرطان موثر بوده است. در این میان، داروهای بر پایه ی نانولیپوزوم، کنترل رهایش دارو را در بر دارند، و همچنین با نفوذپذیری بالا برای هدف قرار دادن تومور خاص، وارد سلول سرطانی می شوند، و عوارض جانبی کمی بر روی سلول های طبیعی دارند. لیپوزوم برای انتقال دارو در تومورهای مختلف از جمله سرطان پستان مورد استفاده قرار می گیرد. لیپوزوم ها زیست تخریب پذیر و غیر سمی هستند، و به راحتی به عنوان حامل دارو با کنترل اندازه ۳۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر سنتز می شوند. لیپوزوم، چربی دارای مرکز آبدوست با اصلاح سطح لیپوزوم با پلی اتیلن گلیکول (PEG) که قادر به عرضه دارو به هدف بدون تخریب ساختار دارو است (۵). لیپوپلاتین، یک فرمولاسیون لیپوزومی سیسی پلاتین، به منظور کاهش سمیت سیستمیک از سیسی پلاتین، برای هدف قرار دادن دارو به تومور اولیه و متاستاز، نتایج مطالعات بالینی سمیت کلیوی کمتری را در موش نشان داده است (۶).

آپتوز

آپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول، مهمترین شکل خودکشی سلول به شمار می رود. در این فرآیند بدون آن که سلول ها و یا بافت های اطراف صدمه ببینند، سلول های ناخواسته، آسیب دیده و خطرناک حذف می شوند. سلول های سرطانی از مرگ برنامه ریزی شده می گریزند که یکی از

داروی ضد سرطان سیسی پلاتین در سال ۱۹۶۵ کشف و در سال ۱۹۶۹ شناسایی شد. نخستین کاربرد بالینی آن در سال ۱۹۷۰ تحولی در شیمی درمانی سرطان ایتلیوم به وجود آورده است (۱). این دارو با فرمول شیمیایی $H_2Cl_2N_2Pt$ (ایپلاتین) با شکل مربع و مسطح برای درمان سرطان های کارسینوما، مثانه، تخمدان، بیضه، کارسینوم های غده فوق کلیه، پستان، رحم، ریه، پروستات، سر و گردن، تومورهای germ cell نوروبلاستوما و اوستئوسارکوما استفاده می شود (۲). همچنین سیسی پلاتین، استفاده بالینی در درمان سرطان های دیگر را نیز دارد، اما می تواند همراه با عوارض جانبی باشد؛ در این میان می توان از سمیت کلیوی (۳)، عوارض گوارشی، نوروپاتی محیطی (۴) ترمبوسیتوپنی و سستی و سمیت خونی، نام برد. شواهد حاکی از آن است که خطر سمیت کلیوی سیسی پلاتین، بیشتر هنگام استفاده از دوزهای بالاتر دارو برای به حداکثر رساندن اثرات ضد سرطان است. این دارو مشابه عوامل آلیله کننده از طریق ایجاد اتصال بین رشته های DNA و نیز RNA در عملکرد آن ها تداخل ایجاد می کند، و با تشکیل اتصالات متقاطع داخل و بین رشته ای و دناتور نمودن مارپیچ دو تایی جلوگیری می کند و در نهایت از تقسیم سلولی جلوگیری می کند. همچنین می تواند به سرعت از طریق واکنش های غیر آنزیمی هیدرولیز شود و پلاتین ناشی از هیدرولیز ممکن است تا ۴ ماه در بافت باقی بماند.

هدف دار نمودن داروهای ضد سرطانی با کمک

نانوحامل ها

در سال های اوپسین به علت افزایش شیوع مرگ و میر ناشی از سرطان ها و نقص روش های شیمی درمانی و رادیو درمانی در فرم های پیشرفته ی سرطان، نیاز به یافتن شیوه های جدید برای کنترل سرطان احساس شد. هدف دار نمودن داروهای ضد سرطانی به گونه ای که تنها روی سلول های سرطانی اثرگذار باشند و همچنین استفاده از حداقل غلظت داروها به

سرطان های مختلف در انسان، با بررسی های بالینی نشان داده شده است (۱۰).

کاربرد نانو لیپوزوم در اثربخشی داروی سیس پلاتین

با پیدایش نانو تکنولوژی در دهه ی واپسین و کاربردهای بسیار گسترده آن، بسیاری از کشورها بر آن شدند تا از مزایای بی شمار این فناوری نو برای پیشبرد هدف های گسترده ی خود استفاده کنند. امروزه نیز بخش عظیمی از آینده نگری های علمی و فناوری کشورها بر اساس برتری های نانو تکنولوژی برنامه ریزی می شود. داروهای ضد سرطان

بر اساس پلاتین، انقلابی در شیمی درمانی

سرطان انجام داده است. همچنین

استفاده از آن جهت استفاده های

بالینی به خصوص در درمان

تومورهای تخمدان،

بیضه و سر و گردن در

حال گسترش است.

گرچه محدودیتهایی

مانند سمیت موجود

در این دارو، واکنش

اکثر بیماران نسبت به

آن، افزایش مقاومت

بدن نسبت به دارو و

عود تومور و ... باعث

مشکلاتی در زندگی بیماران

شده است. همین امر باعث شده

است که تحقیقات گسترده ای جهت یافتن

روش های جدید برای بهبود استفاده از پلاتین تراپی انجام

گیرد. در سال ۲۰۱۰ پلیمر ستاره ای شکل به نوع هسته

- پوسته با عامل کربوکسیلی طراحی شده به عنوان نانو

حامل سیس پلاتین مورد بررسی قرار گرفت. در سال ۲۰۰۸

کیتوزان گلیکول (MW:۲۵۰ کیلودالتون) زیست سازگار و

زیست تخریب پذیر برای استفاده در سیستم دارورسانی در

اندازه نانو مورد مطالعه قرار گرفت. در سال ۲۰۱۳ برای

اثربخشی درمانی سیس پلاتین از نانو میسل های پلیمری

با ابعاد ۱۰ نانومتر از الیگومر آمفی پاتیک شامل پلی استایرن

الیگومری به عنوان هسته داخلی آب گریز و نیمی از EDTA

($-N(CH_2COOH)_2$) به عنوان خارجی ترین لایه هیدروفیل



دلایل آن تغییر در بیان ژن هایی است که در تنظیم این فرآیند دخیل هستند. Bcl-2 یکی از مهمترین ژن های اصلی محدود کننده آپوپتوز و ضد آپوپتوزی است. مشخص شده است که در شرایط آزمایشگاهی سلول های تومور با گرایش به این مکانیسم یعنی با فعال کردن ژن مهار آپوپتوز در نتیجه، به پایداری بلند مدت و یا حتی همیشگی دست می یابند (۷).

پروتئین های خانواده Bcl2 از دو گروه آنتی آپوپتوتیک و پرو آپوپتوتیک تشکیل شده اند. گروه آنتی آپوپتوتیک شامل BCL₂ و BCL-XL است، که از آزاد شدن سیتوکروم C به درون سیتوزول جلوگیری می کند. گروه پرو آپوپتوتیک از Bid، Bax و Bad تشکیل شده است که

موجب رهاسدن سیتوکروم C

از میتوکندری به سیتوزول

می شود (۸).

نمود بسیاری از

ژن های وابسته با

آپوپتوز، سرنوشت

سلولی را در پاسخ

به داروهای ضد

سرطانی را تنظیم

می کنند. تغییرات در

سطوح mRNA این

چنین ژن هایی بیشتر با

حساسیت سلول های

توموری به مواد مختلف شیمی

درمانی ارتباط دارد. پروتئین های خانواده

ی Bcl-2 اصلی ترین تنظیم کننده فعالیت کاسپاز و

آپوپتوز هستند. در شماری از بدخیمی های خونی و تومورهای جامد

بیان بالای پروتئین های ضد آپوپتوزی Bcl-2 یافت می شود. مهار

Bcl-2 و دیگر پروتئین های ضد آپوپتوزی مثل Bcl-XL

می تواند آپوپتوز را در سلول های سرطانی برانگیزد و یا

سلول ها را نسبت به شیمی درمانی حساس کند. مرگ سلولی

برنامه ریزی یکی از مکانیسم های اصلی مرگ سلولی در پاسخ

به درمان های سرطان است (۹). کاستی در راه آپوپتوز می تواند

به زنده ماندن و گسترش سلول های سرطانی بیانجامد و نیز

مقاومت به داروهای ضد سرطان را افزایش دهد. بیان بیش از

حد پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2، با مقاومت به شیمی درمانی در

منابع:

- 1.Sorenson C, Eastman A. Mechanism of Cis-diamminedichloroplatinum (11)-induced Cytotoxicity: Role of G2 Arrest and DNA Double-strand Breaks. *Cancer Res*, 1988,48, Pp 4484-8
- 2.Boulikas T. Clinical overview on Lipoplatin™: A Successful Liposomal Formulation of Cisplatin. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2009, 18(8), Pp 1197-1218
- 3.Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms. *Cancer Therapy* 2003;1: Pp 47-61
- 4.Harmers FP, Gispén WH, Neijt JP. Neurotoxic Side-effects of Cisplatin. *Eur J Cancer*, 1991, 27, Pp 372-6
- 5.Ali, I, Rahis-Uddin, Salim, K., A. Rather, M., A. Wani, W, Haque, A. *Advances in Nano Drugs for Cancer Chemotherapy. Current Cancer Drug Targets*, 2011, 11, Pp 135-146
- 6.Stathopoulos GP, Boulikas T, Vougiouka M, et al. Pharmacokinetics and Adverse Reactions of a New Liposomal Cisplatin (Lipoplatin): phase I study. *Oncol Rep*, 2005;13: Pp 589-95
- 7.Martínez-Arribas F, Alvarez T, Del Val G, Martín-Garabato E, Núñez-Villar MJ, Lucas R, Sánchez J, Tejerina A, Schneider J. Bcl-2 Expression in Breast Cancer: A Comparative Study at the mRNA and Protein level. *Anticancer Research*. 2007, 27(1A), Pp 219-22.
- 8.Golstein P, *Controlling Cell Death*, Science, 1997, 275, 5303, Pp 1081-1082
- 9.Daniel NN, Korsmeyer SJ. Cell death: Critical Control Points. *Cell*. 2004, 116, Pp 205-19.
- 10.Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 Inhibitors: Targeting Mitochondrial Apoptotic Pathways in Cancer Therapy. *Clin*
- 11.Hardeep S, Oberoi, Natalia V. Nukolova, Alexander V. Kabanov, Tatiana K. Bronich. Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, Pp 1667-1685
- 12.Fan Y, Zhang Q. Development of Liposomal Formulations: from Concept to Clinical Investigations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 8,(2), Pp 81-87
- 13.Boulikas T, Clinical overview on Lipoplatin™: a successful liposomal formulation of cisplatin, *Expert Opin. Investig.*

استفاده شد. در سال ۲۰۱۴ اثر ترکیب هیبریدی متا اکریلیک اسید (MAA)، کوئرستین (Q) و نانولوله کربنی (CNTs) با سیس پلاتین (CP) در سلول های نوروبلاستوما انسانی مورد بررسی قرار گرفت.

ترکیب نانولیپوزوم با سیس پلاتین نتایج دلگرم کننده ای داشت و روش تازه ای در شیمی درمانی با پلاتین کشف شد. سیس پلاتین لیپوزومی، باعث کاهش چشمگیری در سمیت کلیوی، استفراغ، تهوع و عوارض جانبی در بیماران می شود (۱۱).

لیپوزوم یکی از موفق ترین از سیستم های دارورسانی بر اساس فناوری نانو که عامل تقویت اثر درمانی با سمیت کمتر نسبت به داروهای معمولی است (۱۲). استفاده از نانوسیس پلاتین برای هدف قرار دادن بافت داخل بدن به ویژه تومورهای جامد و متاستاز، با مکانیسم نانو در فرم ترکیب با نانو لیپوزوم با اثر ضد سرطانی قوی تر و فعالیت ضد رگ زایی با عوارض جانبی کمتر به بهبود زندگی بیمار کمک می کند. مقاومت اکتسابی به شیمی درمانی، یک مانع عمده است که حامل لیپوزوم با اثربخشی بیشتر بر روی سلول های سرطانی پستان و آسیب کمتر به بافت های سالم، در درمان حائز اهمیت است (۱۳).

با استفاده از نانوسیس پلاتین جهت رساندن اختصاصی دارو، کاهش دوز مصرفی و عوارض جانبی از آن، یکی از درمان های موثر علیه تومور های جامد از جمله تومورهای مربوط به سرطان پستان است و در بررسی های بیان ژن های آپوپتوزی، کاهش بیان Bcl-2 نیز نشان داده است.

نتیجه گیری:

داروی سیس پلاتین با نانو لیپوزوم که زیست تخریب پذیر است، باعث کاهش سمیت سیستمیک از سیس پلاتین با کنترل رهایش دارو با کاهش عوارض جانبی نیز می شود و به طور کلی، نتایج نشان داده که لیپوپلاتین دارای پتانسیل بالقوه برای درمان سرطان پستان مقاوم به سیس پلاتین است.

از هم اکنون به کانال تلگرامی و اینستاگرام

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی پیوندید

Telegram: @Tashkhis_Magazine

Instagram: Tashkhis_Magazine