مقاله علمی

نوشاد پی رویان[۱] (M.Sc)، طاهره ناجی[۱] (PH.D)، احسان ناظم الحسینی[۲] (PH.D)
۱-گروه علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
۲-مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

بررسی نقش نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) به عنوان ناقلین دارو در درمان سرطان

هدف از این پژوهش، بررسی کاربرد نانولوله های کربنی تک دیواره به عنوان حاملین داروهای ضد سرطان است. نانو لوله کربنی تک جداره (SWCNT) به دلیل خصوصیت فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردشان و مسمومیت پایین، نقش موثرتری در انتقال دارو در بیماران سرطانی دارند. در این بررسی، پژوهش های دانشمندان در گذر سال های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۵ مورد ارزیابی قرار گرفته است که سرانجام نشان می دهد زمانی که داروها به همراه ناقلین به سلول های سرطانی عرضه می شوند، عوارض ناشی از آن ها در شیمی درمانی به طور چشمگیری کاهش می یابد.

سرطان در نتیجه جهش در سلول های بدن ایجاد می شود. سلول های جهش یافته با سرعت بالاتری نسبت به سلول های سالم تکثیر شده و مواد مغذی و اکسیژن را از دسترس این سلول های خارج می‌کنند. تشخیص سرطان در گام های نخست، در بهبود روش‌های درمانی آن بسیار ارزشمند است. تشخیص دیرهنگام سرطان می تواند منجر به مرگ زودهنگام شود. افزون براین، عامل محدودکننده درمان سرطان، عدم انتخابی بودن داروها در مقابل سلول های سرطانی است. به علاوه اغلب داروهای ضدسرطان موجب بروز عوارض سمی می شوند. همچنین در طول شیمی درمانی، برخی از سلول ها به درمان مقاوم می شوند که برای رفع این مشکل یا دوز دارو را در حین درمان افزایش می دهند و یا از چند دارو به طور همزمان استفاده می‌کنند. اما با این تدابیر سمیت دارو نیز بیشتر می‌شود.

داروهای ضد سرطانی سبب نابودی سلول های سرطانی می شوند. گاهی این داروها موجب اختلال در رشد و تقسیم سلول های سرطانی نیز می گردند. علاوه بر این زمانی که این داروها بر روی سلول های سرطانی اثر می گذارند، به طور موقت سبب کاهش تعداد سلول های خونی می شود و هنگامی که تعداد این سلول های خونی کاهش یابد احتمال عفونت و خستگی در فرد بالا می رود.

پیشینه کاربرد نانوذرات در دارورسانی

با نگرش به عوارض شدیدی که درمانهای سنتی برای بیمار ایجاد می کند، انواع سیستم‌های دارورسانی که شامل کانژوگه های محلول دارو-پلیمر، نانوذرات، لیپوزوم ها و میکروذرات هستند، توسعه پیدا کرده اند(۱-۲).

نانو ذرات برای اولین بار توسط Birrenbach , Speiser به شکل نانو کره هایی با قطر کمتر از ۱۰۰نانو متر تعریف شدند. دارورسانی با ذرات نانو به عنوان یکی از کاربردی ترین جنبه های درمان بیماری سرطان است. عامل دار کردن و نشاندن داروهای مورد استفاده در درمان سرطان بر روی نانو ذرات سبب می شود تا دارو با کارایی بالاتری به سلول های سرطانی تحویل داده شود و از طرف دیگر سمیت و عوارض جانبی آن بر روی سلول های سالم کاهش یابد. نانوذرات به عنوان حاملین دارو دارای پتانسیل تحویل ترجیحی داروها به تومورهای با نفوذپذیری و اثر احتباسی افزایش یافته (EPR) هستند. نانوذرات به دلیل سطح بالای موثرشان برای افزودن عوامل شیمیایی می توانند داروهای آبگریز را به‌راحتی در خون انتقال دهند. این مواد حجم توزیع بالایی دارند و به طور موثری توسط سلول‌ها برداشت می شوند و به علاوه آزاد سازی کنترل شده دارو را ممکن می سازند(۳-۴).

نانوذرات استفاده شده برای انتقال دارو شامل انواع ساختارها با اندازه، شکل و مواد مختلف است که هرکدام ظرفیت بارگیری دارو، آزادسازی، هدفگیری سلولی و پایداری متفاوت دارد(۳).

نقش نانولوله های کربنی تک جداره در درمان سرطان

در میان انواع موادی که به عنوان نانوذرات در انتقال دارو نقش دارد، نانو لوله های کربنی تک جداره(SWNT) است که به دلیل خصوصیت فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردشان و

مسمومیت پایین، نقش موثرتری در انتقال دارو در بیماران سرطانی نشان داده است(٤-٥). نانولوله های کربنی تک دیواره (SWNT) به صورت یک صفحه گرافیت است که تا خورده و به صورت سیلندری با قطر ۱/۲ تا ۱/٤ نانومتر درمی آیند. در این ساختار، اتم های کربن در یک قالب شش وجهی به طور منظم به یکدیگر متصلند. نانولوله های کربنی تک دیواره همانند فلزات عمل می کنند والکتریسیته و گرما را به‌خوبی هدایت می نمایند. این نانولوله های تک جداره می توانند با مولکول‌های زیستی متفاوتی به صورت کووالانسی و یا غیر کووالانسی اتصال پیدا کنند. سپس این کمپلکس به‌وسیله ارگانل های درون سلول جذب می شود(٦).

برخلاف مولکول‌های دارویی کوچک که معمولا می‌توانند ازدرون غشای سلولی عبور کنند، پروتئین ها و داروها نمی توانند به تنهایی از غشای سلول عبور کرده و برای این کار به حامل رساننده نیازمندند. پروتئین‌ها، با اتصالات کووالانسی و یا غیرکووالانسی بر روی سطح نانولوله ها جذب می شوند. انتقال داروهای ضدسرطان توسط این کمپلکس ها و جذب آن ها به وسیله سلول‌های سرطانی، بسیاری از اثرات جانبی عوامل شیمیایی که عامل نکروز و مهار تکثیر است را کاهش می دهد(۷-۸).

نانولوله های کربنی تک دیواره(SWCNT)ها به‌عنوان ساختارهای تک‌بعدی در ابعاد نانو است که با خصوصیات منحصر به فردشان در فرآیند ژن تراپی نقش دارد به طوری که با تسهیل در انتقال ژن هایی همچون p٥٣، به عنوان حامل دارو به کار می رود و با این امر، منجر به افزایش فعالیت آپوپتوزیس سلولی می شود. همچنین این نانولوله ها، توانایی نفوذ و اثر گذاشتن در غشای سلولی را دارند(٦-۹-۱۰).

بیشتر پژوهش ها نشان داده که نانولوله های کربنی تک دیواره(SWCNT) توسط فرایند اندوسیتوز وارد سلول شده و در غشای سیتوپلاسمی نفوذ می کند(۱۱-۱۲). از طرف دیگر، توانایی دیگر نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) افزایش نسبت سطح به حجم سلول است که این امر خود موجب نفوذ سریع تر دارو به سلول می شود(۱۳-۱٤). سطح و اندازه این گروه از نانولوله‌ها نقش مهمی در تعیین چگونگی برهم‌کنش آنها با رگ‌های خونی دارد. دیواره رگ‌های خونی تومور با منافذ خود، مدخلی را برای ورود نانولوله‌ها به بافت سلول‌های سرطانی ایجاد می‌کند. منافذی که در دیواره رگ های خونی سالم وجود دارد، بسیار ریزتر از منافذ دیواره رگ های خونی تومور است. با توجه به ساختار نانولوله‌ها، می توان قطر آن‌ها را به مقداری تنظیم کرد که به اندازه کافی بزرگ بوده و ضمن توانایی عبور از منافذ دیواره رگ‌های خونی تومور، توان عبور از منافذ دیواره رگ‌های معمولی را نداشته باشند. بررسی های بسیاری نقش ذرات نانو را در انتقال دارو های ضد سرطان نشان داده است که در زیر تعدادی از آنها مورد بررسی قرار گرفته اند(۷).

M.Mahmood و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند، زمانی که اتوپوزاید در معرض نانولوله های کربنی تک دیواره قرار می گیرد، توانایی اش برای از بین بردن سلول‌های سرطانی افزایش می یابد. در واقع با قراردادن ترکیب اتوپوزاید و نانولوله های تک دیواره در معرض سلول های سرطانی پانکراس این نانولوله ها جذب اتوپوزاید به سلول های سرطانی را افزایش می دهند و در نتیجه باعث گسترش توانایی اتوپوزاید در از بین بردن سلول‌های سرطانی می شوند. همچنین در این مطالعه مشخص شده است که ترکیب اتوپوزید و نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) باعث می شود سمیت این داروی شیمی درمانی به طور محسوسی کاهش یابد(٦).

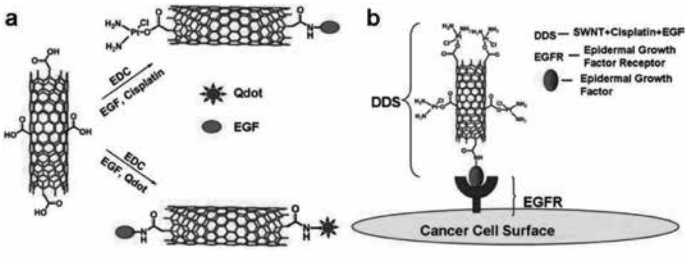
اتوپوزاید یک ماده نیمه مصنوعی است که به عنوان داروی ضدسرطان در شیمی درمانی به کار برده می شود(۱۵). این ماده عملکرد خود را از راه مهار آنزیم توپوایزومرازII انجام می دهد و منجر به ایجاد شکست در زنجیره DNA دو رشته ای می شود و این پدیده در همانندسازی و رونویسی تاثیر می گذارد(۱٦-۱۹). از آنجایی که این آنزیم در سلول‌های سرطانی به طور موثری موجب افزایش تقسیم سلولی می شود، مهار آن از تکثیر سلول های سرطانی جلوگیری می کند.

همچنین ثابت کردند که نانولوله‌ها به صورت توده در اطراف سلول‌های سرطانی تجمع می کنند و به داخل لایه های چربی و پروتئین درون غشای سیتوپلاسمی نفوذ می کنند که در این میان نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) اجازه می دهند جریان سیتوپلاسمی بین سیتوزول و محیط اطراف سلول در حرکت باشد و این امر موجب نفوذ هرچه بیشتر دارو به سلول می شود. در نهایت زمانی که SWCNT ها به درون سلول‌های پانکراس نفوذ می کنند، به صورت غیر مستقیم تعدادی از پروتئین و پیش سازهای cascade در مسیر آپوپتوز را فعال می کنند. در نتیجه این پروتئین‌ها از سیتوزول

به میتوکندری منتقل می شود و موجب آزاد سازی سیتوکروم c که مسئول فعال سازی کاسپاز_۹ است، می شوند. کاسپاز_۹ باعث فعال سازی آنزیم ریبوز_ پروتئاز شده و در نهایت این آنزیم در ساختار DNA شکست ایجاد می کند(٦).

دانشمندان با اتصال گروهی از فاکتورهای کمک کننده به ترکیب SWCNTها وداروهای ضدسرطان نفوذ این دارو ها به سلول های سرطانی را هدفمند و اختصاصی کرده اند. استراتژی های آسانی موجب اتصال این مولکول ها به SWCNT ها می شوند(۲۰-۲۲). این مولکول ها شامل (پروتئین، DNA، لیگاند های اختصاصی برای گیرنده های سطح سلولی سرطانی و ....) می شوند. در واقع SWCNT با استفاده ازتوانایی عبور از غشای سیتوپلاسمی، موجب نفوذ این مولکول ها به درون سلول شده و یا اینکه توسط این مولکول ها می تواند به صورت اختصاصی به سلول سرطانی خاص و مورد نظر متصل شود(۲۳-۲۶) .

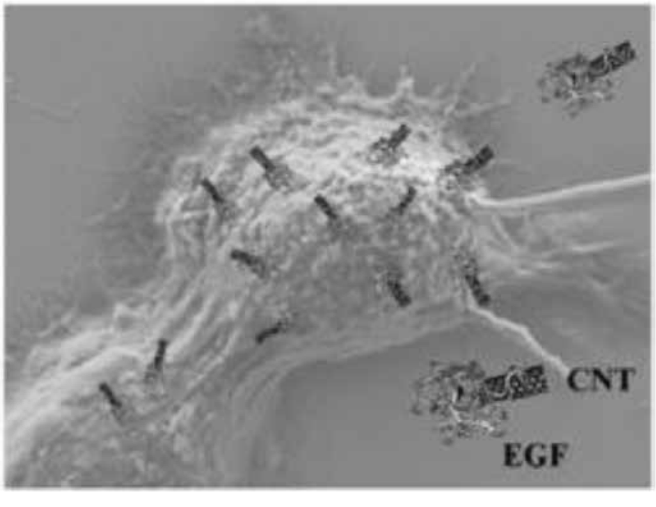
کارهای Ashwin و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد که با اتصال داروی ضد سرطان سیس پلاتین به نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) و مولکول پذیرنده EGF، سلول های سرطانی سروگردن(HNSCC) به طور ویژه و اختصاصی مورد هدف قرار می گیرند. EGF فاکتور رشد اپیدرمی است. بر روی سطح سلول های سرطانی سر و گردن (HNSCC)، گیرنده(EGF(EGFR به صورت افزاینده ای بیان می شود. Ashwin و همکارانش در این مطالعه دو کنترل برای بررسی نحوه نفوذ دارو به سلول های سرطانی در نظر گرفتند(۲۷). در کنترل نخست پیوند سیس پلاتین به همراه نانولوله های کربنی تک دیواره (SWCNT) و EGF صورت گرفت و این سه به گونه ی اختصاصی به سلول های سنگفرشی سرطانی تزریق شدند. در کنترل دوم که کنترل به گونه ی هدفمند و اختصاصی انجام نشد، اتصال سیس پلاتین به SWCNT و بدون حضور مولکول پذیرنده EGF انجام شده و این دو به سلول های سرطانی تزریق شدند. در مورد اول کونژوگاسیون زیستی سیس پلاتین با نانولوله های کربنی تک دیواره و EGF منجر به نفوذ بسیار سریع و وسیع این دارو به داخل سلول های شده است(شکل ۱-a و ۱-b). درکنترل دوم که کانژوگاسیون بدون EGF انجام گرفت، نفوذ سیس پلاتین و SWCNT درون سلول های سرطانی توسط siRNA که مخصوص گیرنده (EGF (EGFR است، مسدود می شود و این موضوع اهمیت اتصال EGF-EGFR را نشان می دهد. در واقع ترکیب سیس پلاتین به همراه SWCNT و EGF منجر به نفوذ اختصاصی و هدفمند دارو به سلول های HNSCC و در نتیجه موجب مرگ و کاهش تکثیر آنها به شکل بسیار چشمگیری می شود. در واقع اتصال EGF-EGFR دلیل اختصاصیت این کشندگی است.



شکل ۱ - a : نحوه کانژوگاسیون داروی سیس پلاتین ، SWCNT و EGF را نشان می دهد که در اینجا از نشانگر Qdot استفاده شده است .

شکل ۱ -b : نشان می دهد که این ترکیب با اتصال به گیرنده EGF به سطح سلول سرطانی متصل شده و به درون آن نفوذ پیدا می کند .

بررسی های Cornel Lancu , Alokita Karmakar در سال ۲۰۱۳ نیز اثر EGF و SWCNT ها را بر روی سلول های سرطانی پانکراس نشان داد. این تحقیق نتایجی مشابه بررسی های Ashwin و A.Bhirde و همکارانش در بر داشت(۹). بررسی آن ها نشان داد که ترکیب SWCNT ، EGF و داروی ضد سرطان به صورت موثری در اطراف سلول‌های PANC-1 توزیع شده و درون سلول های سرطانی نفوذ پیدا می کند(شکل۲) .



شکل(۲) : نحوه اتصال ترکیب داروی ضد سرطان ، SWCNT و EGF به سلول های سرطانی پانکراس

نتیجه گیری

استفاده از نانولوله‌ی کربنی تک‌دیواره باعث می‌شود که نسبت بیشتری از داروی ورودی به بدن به سلول‌های سرطانی برسد، این کار منجر به کاهش مقدار کل داروی لازم برای تزریق و ایجاد اثر درمانی مطلوب می شود و همچنین با توجه به مزایای زیاد نانو ساختارها مانند توانایی حمل چند دارو به طور همزمان و کاهش سمیت با هدف درمانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند. به علاوه انواع مختلفی از حامل ها برای ساخت نانوذرات قابل استفاده هستند که بسیاری توسط FDA هم تایید شده اند. در نتیجه ی این ویژگی ها نانو فناوری پتانسیل زیادی برای درمان سرطان ایجاد کرده است که می تواند از آزمایشگاه تحقیقاتی به سمت بالین بیمار حرکت کند(۲۸).

منابع

1. Benita S. (2006(.Microencapsulation Methods and Industrial Applications. 2nd Edition, USA: CRC Press.
2. Birrenbach G. and Speiser P. (1976).Polymerized micelles and their use as adjuvants in immunologyJournal of Pharmaceutical Sciences. 65(12): p. 1763-1766.
3. Hu C.M. Aryal J, Zhang, L.(2010). Nanoparticle-assisted Combination Therapiesfor Effective Cancer Treatment. Therapeutic Delivery. 323–334
4. Dai H. (2002).Carbon Nanotubes: Synthesis, Integration and Properties. Acc. Chem Res. 35:1035–1044
5. Dervishi E, Li Z, Xu Y, Saini V, Biris AR, Lupu D, Biris AS.(2009). Carbon nanotubes: synthesis, properties, and applications. Particulate Sci.Technol.27(2): 107–125.
6. Mahmood M, Casciano DA, Mocan T, Iancu C, Xu Y, Mocan L, TodeaIanu D. etal. (2010).Cytotoxicity and biological effects of functional nanomaterials delivered to various cell lines. J. Appl. Toxicol. 30(1): 74–83.
7. Liu Z, Winters M, Holodniy M, Dai HJ.(2007).siRNA delivery into human Tcells and primary cells with carbon-nanotube transporter. Agnew.Chem. Int. Edn.46: 2023–2027
8. McDevitt MR, Chattopadhyay D, Kappel BJ, Jaggi JS, Schiffman SR, Antzak C.etal.(2007).Tumor targeting with antibody-functionalized radiolabeled carbon nanotubes.J. Nucl. Med. 48: 1180–1189.
9. KarmakarA,Iancu. C, Monica Bartos. C.(2011).Raman spectroscopy as a detection and analysis tool for in vitro specific targeting of pancreaticcancer cells by EGF-conjugated, single-walled carbon nanotubes. Int. J. Nanomedicine6 1045–55
10. Liu Z, Chen K, Davis C, Sherlock S, Cao Q, Chen X and. Dai H.(2008). Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. Cancer Res.68 6652–60
11. Yaron P N, Holt B D, Short P A, Losche M, Islam M F, Dahl K N.(2011). Single wall carbon nanotubes enter cells by endocytosis and not membrane penetration. Jornal of Nanobiotechnology.30 45
12.Kam NW, Liu Z, Dai H.(2005).Funetionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intraeellular delivery of siRNA and potent gene silencing.J Am Chem Soc.127:12492-12493
13. Feazell R, Ratchford N, Dai H, Lippard S.(2007). Soluble Single-Walled Carbon Nanotubes as Longboat Delivery Systems for Platinum(IV) Anticancer Drug Design. J. Am. Chem. Soc.8438–8439.
14.Dhar S, Liu Z, Thomale J, Dai H, Lippard S.(2008). Targeted Single-Wall Carbon Nanotube-Mediated Pt(IV) Prodrug Delivery Using Folate as a Homing Device. J. Am. Chem. Soc .130:11467–11476.
15. Kelly K M, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S.(2011) . BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group.117 2596–603
16. Kim J S, Amorino G P, Pyo H, Cao Q and Choy H .Radiother.(2002). The novel taxane analogs, BMS-184476 and BMS-188797, potentiate the effects of radiation therapy in vitro and in vivo against human lung cancer cells.Oncol .62 61–7
17. Wu CC, Li T K, Farh L, Lin L.Y, Lin T.S, Yu Y.J, Yen T.J.(2011). Structural basis of type II topoisomerase inhibition by the anticancer drug etoposide.333 459–62
18. van Maanen J M, Retel J, de Vries J,Pinedo H M .J.(1988). Natl Role of the semi-quinone free radical of the anti-tumour agent etoposide (VP-16-213) in the inactivation of single- and double-stranded phi X174 DNA. 80 1526–33
19. Osheroff N.(1989).effect of antineoplastic agents on the DNA cleavage/religation reaction of eukaryotic topoisomerase II: inhibition of DNA religation by etoposide. Biochemistry.1989.28 6157–60
20. Bianco A, Kastarelos K, Partidos C, Prato M.(2005). Biomedical Applications of Functionalised Carbon Nanotubes. Chem. Commun.571–577.
21.Chen RJ, Bangsaruntip S, Drouvalakis KA, Kam NWS, Shim M, Li Y, K.etal. (2002).Noncovalent Functionalization of Carbon Nanotubes for Highly Specific Electronic Biosensors. Proc. Nat. Acad. Sci. USA.100:4984–4989.
22. Singh R, Pantarotto D, McCarthy D, Chaloin O, Hoebeke J, Partidos C.(2005). Binding and Condensation of Plasmid DNA onto Functionalized Carbon Nanotubes:Toward the Construction of Nanotube-based Gene Delivery Vectors. J. Am. Chem. Soc .127:4388–4396.