

## فناوری نانو در دارورسانی و درمان سرطان

شادان حاج علیرضای یزدی، دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی  
دکتر طاهره ناجی، استادیار و مدیرگروه زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی

### چکیده

در این مقاله به بررسی گونه‌های نانو ذرات دارویی برای درمان هدفمند بیماری‌ها مانند بیماری سرطان پرداخته شده و درباره ویژگی‌های نانو ذرات و شیوه سنتز برخی از آنها توضیحاتی ارائه شده است. ویژگی اصلی این داروها عبارت است از کاهش عوارض جانبی و عملکرد هدفمند آنها جهت رسیدن به بافت یا سلول‌های بیمار بوده تا سلول‌های نرمال (طبیعی) کمتر در معرض عوامل یاد شده قرار بگیرند. تحقیقاتی که درباره نانو ذرات صورت گرفته است، نشان می‌دهد که این داروها برتری‌های زیادی نسبت به روش‌های 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 مناسب‌تری به جای روش‌های سنتی خواهد بود.

### مقدمه

فناوری نانو، مطالعه ابزارهایی است که توسط انسان‌ها ساخته و حداقل یک دامنه در محدوده ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر دارند. درمان‌های سنتی در سرطان اثرات جانبی شدیدی به دلیل مواجه شدن بافت‌های سالم با این عوامل دارد. ساختارهای نانو را می‌توان با داروهای ضد سرطان پر کرد و هم چنین بر روی سطح این ساختارها عوامل هدف‌یاب قرار داد که حامل‌های نانو نامیده می‌شوند. حامل‌های نانو، امیدهایی را در تحویل مناسب و با کارایی بالای داروهای اختصاصی تومور به وجود آوردند، مانند حامل‌های نانو لیپیدی که لیپوزوم نامیده می‌شود و برخی از آنها در سطح کلینیک برای درمان سارکومای کاپوزی و سرطان سینه استفاده می‌شود. علاوه بر این حامل‌های نانو به عنوان عوامل افزایش تضاد رنگی در عکس برداری استفاده می‌شوند، زیرا می‌توانند پیام‌های شناسایی شده توسط روش‌های عکس برداری مختلف را زیاد کنند. نهایتاً مشکل هدف‌یابی 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 روش‌های آن به طور کلی پرداخته شده است.

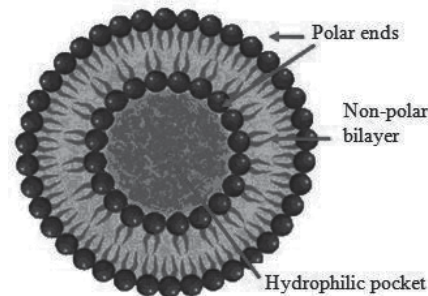
### طرح بحث

سرطان یک بیماری پیچیده ژنتیکی است که حدود ۹۵ درصد غیر ارثی و حدود ۵ درصد ارثی است. در سرطان رشد کنترل نشده سلول‌ها رخ می‌دهد، که در اثر تقویت عوامل رشد و کاهش عوامل آپوپتوز ایجاد شده در نتیجه نیاز به درمان پیچیده‌ای دارد. چالش اصلی درمان سرطان در افتراق بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های طبیعی بدن است. شیمی درمانی متعارف نتوانسته است تنها سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهد و روی سلول‌های نرمال نیز اثر می‌گذارد. بنابراین آن‌ها عوارض جانبی جدی از جمله آسیب به ارگان‌ها، ایجاد اختلال در درمان به دلیل دوز پایین و نیمه عمر کوتاه دارو را سبب می‌شوند. در پاسخ به این نیاز درمانی، محققان با طراحی سیستم‌های بیولوژیکی پویا در مقیاس نانو و میکرو با ایجاد حامل‌های دارویی از این دست توانسته‌اند امیدهایی را در این زمینه برای نوید بخش باشند. ساختار نانو ذره با اندازه کوچک خود، می‌تواند به سد خونی - مغزی که غیرقابل نفوذ به اکثر مواد درمانی و عوامل تصویر برداری است، نفوذ کند. حامل داروی مناسب باید به اندازه‌ای کوچک باشد تا توسط سیستم فاگوسیتوز کننده حذف نشود و نه آنقدر بزرگ باشد که از طریق کلیه سریع دفع شود. سیستم‌های فعلی

دارورسانی فناوری نانو که برای درمان سرطان، تحت تحقیق و بررسی است، شامل لیپوزومها، میسلها، درختسانها یا دندریمرها، نانوسفرها، نانوکپسول و نانولولهها می‌شود.

## لیپوزومها

لیپوزوم به یک وزیکول میکروسکوپی شامل دولایه فسفولیپیدی گویند که یک فضای مائی را احاطه کرده است و به صورت مصنوعی تولید می‌شود. ضخامت این لیپید دولایه بین ۳ تا ۶ نانومتر است و لیپوزومهای تشکیل شده از آنها می‌توانند قطری بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰ میکرومتر داشته باشد (۳). لیپوزومها به دلیل خصوصیات آمفیپاتیک (دوگانه دوست) که دارای یک سر آبدوست و یک سرآبگریز است و عناصر سازنده آن، امکان دارورسانی داروهای هیدروفیل رافراهم می‌کند. ویژگی‌هایی از قبیل سمیت ذاتی پایین، زیست تخریب پذیری و فقدان ایمونوژنیسیته، سبب شده است که لیپوزومها به عنوان یک حامل بسیار مناسب در سیستم‌های دارورسانی نوین مورد توجه واقع شود (شکل ۱).



شکل ۱) ساختار شماتیک لیپوزوم

## 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 به دام انداختن دارو، 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.
- تکنیک‌های بارگیری فعال که به نوع مشخصی از ترکیبات با گروه‌های یونیزه شونده و یا ترکیباتی که هم در آب و هم در چربی محلول‌اند و می‌توانند به داخل لیپوزومها بعد از مرحله تشکیل شان نفوذ کنند، مربوط می‌شود.

## میسلها

میسل تراکم مولکول‌های سورفاکتانت انتشار یافته در یک مایع کلئیدی است. فرآیند تشکیل میسل به عنوان میسلاسیون شناخته می‌شود. 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 زمان یکه غلظت

سورفاکتانت بیشتر از غلظت بحرانی تشکیل میسل (CMC) و دمای سیستم بیشتر از دمای بحرانی میسل یا دمای کرافت شود تشکیل می‌شود.

### بارگیری دارو در میسل‌ها

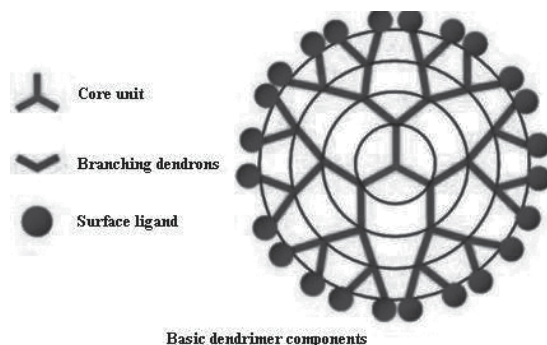
تکنیک‌های مختلفی برای تهیه میسل‌های با دارو مطرح شده است. دیالیز حلال‌های آلی یا محلول‌های میسلی شوینده‌ها برای این مقصود می‌توانند به کار رود. داروی مورد نظر به محلول پلیمر اضافه می‌شود و میسل‌های با دارو بارگیری شده به محض حذف حلال آلی یا شوینده تشکیل می‌شود. در روش دیگر، دارو در یک حلال آلی بخار شدنی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

### دارورسانی هدفمند غیرفعال 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. 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 غیرفعال و شیمی درمانی سیستمیک، کاهش می‌دهند. (۱۰) افزایش در فعالیت نورولپتیک و سمیت برای میسل‌های ترمیم شده با آنتی‌بادی وجود داشت. در مطالعات آزمایشگاهی با سلول‌های سرطانی حلقی انسان، سمیت میسل‌های اصلاح شده با لیگاند ۸ برابر میسل‌های غیر اصلاح شده بود.

### 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).

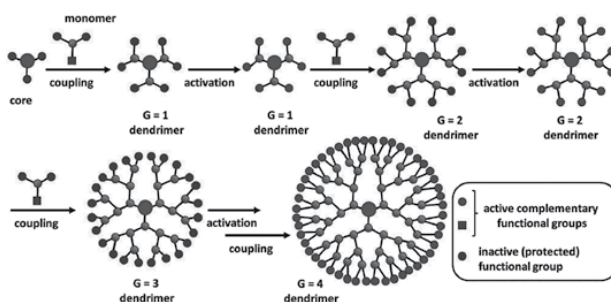


شکل ۲) مشخصات کلی دندریمر شامل هسته، نسل ها (دندریمری با چهار نسل، سمت راست) و گروه‌های سطحی انتهایی

### روش تهیه دندریمرها

دندریمرها معمولا 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)



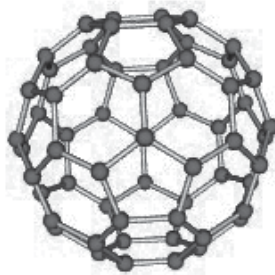
شکل ۳) سنتز دندریمرها به روش واگرا (A) و همگرا (B)

### 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 آناتیومرهای فضایی مولکول‌های مختلفی مثل کافئین و تتوفیلین را تشخیص دهند (۱۴).

### 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)

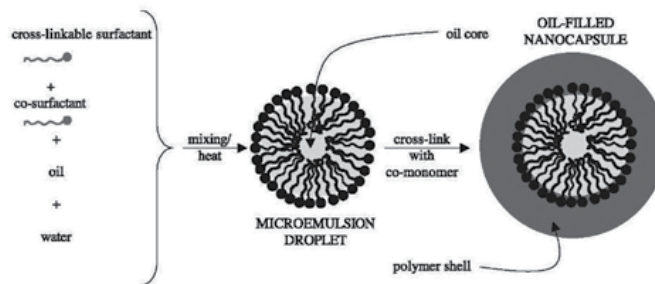
### نانوکپسول‌ها

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 آنتی بادی 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 پلاسماهای 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)

### 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 روزه‌های کوچک موجود در بین سلول‌های پوششی بافت عروقی یا همان مسیر بین سلولی با اندازه‌ای در حد  $45 \text{ \AA}$  و یا بزرگ تر 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. روزه‌های 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 هدفمندسازی 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 داروسازی پژوهش‌های خود را به سمت درمان هدفمند سرطان معطوف کرده‌اند 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

- لورن پکورینو، ترجمه امیری نودیجه، ملیحه داوری، زیر نظر زهرا -سهیلا سهیلی " زیست شناسی مولکولی سرطان " ۱۳۹۱، خانه زیست شناسی
- Kumar Bishwajit Sutradhar and Md. Lutful Amin, "Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting", Hindawi Publishing Corporation ISRN Nanotechnology Volume ۲۰۱۴, Article ID ۹۳۹۳۷۸, ۱۲ pages.
- Zasadzinski, J.A., et al., Novel methods of enhanced retention in and rapid, targeted release from liposomes. Current Opinion in Colloid & Interface Science, ۲۰۱۱. ۱۶(۳): p.۲۰۳-۲۱۴.
- Drug Delivery Analysis of Liposomes and other Drug Delivery Systems by NTA Introduction. <http://www.nanosight.com/applications/biological-nanoparticles/drug-delivery>.
- <http://urbagram.net/microplexes/>.
- 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, ۱۹۹۶. ۸۵(۱):p. ۸۵-۹۰.

- 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.
- 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.
- 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.
- Mahmud, A., et al., Polymeric micelles for drug targeting. *Journal of drug targeting*, 2007. 15(9): p. 553-584.
- 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.