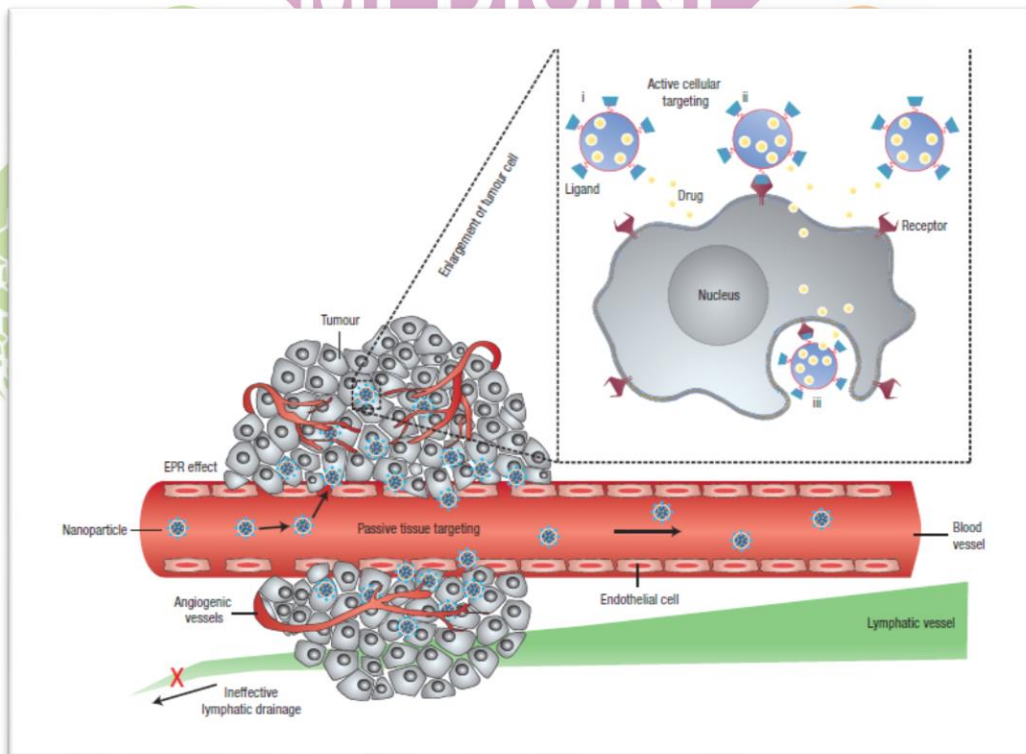


هدفمند سازی فعال و غیر فعال

نانوکریرها با موانع متعددی در مسیر هدف خود مواجه هستند، مانند موانع مخاطی و جذب غیر اختصاصی. برای اینکه تومورها را با فناوری نانو به کاراترین شکل ممکن هدف قرار دهیم، لازم است که طراحی منطقی نانوذرات با درکی اساسی از زیست شناسی تومور ترکیب شود.

ویژگی عمومی بسیاری از تومورها عروق خونی نشت پذیر و تخلیه لنفاوی ضعیف است. در حالی که داروهای آزاد ممکن است به طور غیر اختصاصی منتشر شوند، یک نانوساختار میتواند از طریق عروق نشتی به کمک اثر EPR (enhanced permeability and retention – نفوذپذیری و ماندگاری ارتقایافته) به داخل بافتهای تومور وارد شود. افزایش نفوذ پذیری عروق خونی در تومورها، رگ‌زایی سریع و ناقص و تخلیه لنفاوی ناکارآمد در تومورها، سبب انباشته شدن نانوذرات می شود و به آنها اجازه می دهد تا داروها را در مجاورت سلول های تومور آزاد کنند.



سازوکارهای غیرفعال (passive) و فعال (active) هدفمندسازی نانوحامل‌ها در یک نگاه

اگر چه رویکرد هدفمند سازی فعال (استفاده از نشانگرهای خاص برای رساندن دارو به هدف ویژه) اساس درمان بالینی است، اما دارای چندین محدودیت است. به طور کلی هدف قرار دادن سلول‌ها در یک تومور همیشه امکان پذیر نیست زیرا بعضی از داروها نمی توانند به طور موثر منتشر شوند و این مساله کنترل روند درمانی را با مشکل مواجه می‌کند. این نقص در کنترل ممکن است

باعث ایجاد مقاومت چند دارویی (MDR) شود - وضعیتی که درمان های شیمی درمانی به دلیل مقاومت سلول های سرطانی نسبت به یک یا چند دارو، ناکارآمد هستند. MDR به این دلیل اتفاق می افتد که پروتئین های حمل کننده ای که دارو را از سلول ها خارج می کنند، در سطح سلول های سرطانی بیش از حد بیان می شوند. خروج دارو ناگزیر سبب کاهش اثر درمانی شده و سلول های سرطانی به زودی مقاومت به انواع دارو ها را توسعه می دهند. با این حال، هدفمندسازی غیرفعال نیز محدود است زیرا برخی از تومورها اثرات EPR را نشان نمی دهند و نفوذپذیری عروق در یک تومور، ممکن است مشابه نباشد.

یکی از راه های غلبه بر این محدودیت ها این است که نانوذرات را به گونه ای برنامه ریزی کنند تا پس از خروج از رگ ها، به سلول های خاصی متصل شوند. این اتصال ممکن است با اتصال عوامل هدایت کننده مانند لیگاندها - مولکول هایی که به گیرنده های خاصی در سطح سلول متصل می شوند - به سطح نانوکریلر با استفاده از انواع اتصالات شیمیایی صورت گیرد. نانوکریلر ها به سلول های هدف از طریق تعاملات گیرنده-لیگاند تشخیص داده و مرتبط می شوند. به طور کلی، هنگام استفاده از عامل هدفمند برای ارائه نانوذرات به سلول های سرطانی، ضروری است که عامل با انتخابیت بالا به مولکول هایی که به طور منحصربفرد روی سطح سلول بیان شده است، ارتباط داشته باشد. سایر ملاحظات مهم در زیر آمده است.

اتصال لیگاند های خاص به گیرنده های آنها ممکن است موجب درونی سازی گیرنده شود، که اغلب اگر نانوذرات برای انتشار دارو در داخل سلول طراحی شده باشند لازم است.

به طور کلی به نظر می رسد که قدرت اتصال بیشتر سبب افزایش کارآمدی هدفمند سازی می شود. با این حال، برای تومورهای جامد، شواهدی وجود دارد که تمایل بالای اتصال می تواند نفوذ نانوذرات را به دلیل "سد های اتصال در محل" کاهش دهد، به این شکل که نانوذرات به هدف خود به قدری محکم متصل می شود که از نفوذ به بافت جلوگیری می شود. علاوه بر افزایش تمایل، اثر باندینگ چندگانه (یا avidity) نیز ممکن است برای بهبود هدف استفاده شود. اتصال جمعی در یک تعامل چند وجهی بسیار قوی تر از اتصال یکنواخت است. به عنوان مثال، نانوذرات دندریمر که به ۳ الی ۱۵ مولکول فولات متصل شده بودند، بهبود ۲۵۰۰ تا ۱۷۰۰۰۰ برابری را در ثابت جابجایی فولات آزاد هنگام اتصال به پروتئین های متصل شونده به فولات که بر روی یک سطح ثابت شده بودند را نشان دادند. این به شدت گروه های متعدد اسید فولیک در حاشیه دندریمر ها مربوط می شود.

چالش مقاومت چند دارویی

دارورسانی از طریق نانوساختارهای هدفمند که درون سلول جای می گیرند، راه دیگری را برای انتشار دارو ها به سلول ها فراهم می کند. این رویکرد ممکن است به حامل های هدفمند اجازه دهد که از فعالیت پروتئین های عرضی غشایی، که به عنوان ناقلین MDR شناخته می شود، عبور کند. این پروتئین ها انواع زیادی از داروهای ضد سرطان را از سلول های سرطانی به بیرون انتقال می دهند و سبب بروز مقاومت در برابر شیمی درمانی می شوند. پایه مولکولی مقاومت به دارو های سرطان پیچیده است و با سطوح بالای آنزیم ها که می تواند داروهای شیمی درمانی را خنثی کند، وابستگی دارد. با این حال اغلب، به دلیل بیان بیش از حد ناقلین MDR است که به طور فعال داروهای شیمی درمانی را از سلول خارج می کند و دوز داروی داخل سلولی دارو را به زیر سطوح آستانه کشندگی کاهش می دهد. از آنجا که تمام سلول های سرطانی بیان کننده انتقال دهنده های MDR نیستند، شیمی درمانی تنها



سلول های حساس به دارو را می کشد که حمل کننده های MDR را بیان نمی کنند یا به میزان کم بیان می کنند و جمعیت کوچک از سلول ها که مقاوم به دارو هستند و ناقل های MDR را به مقدار زیاد بیان می کنند رل دست نخورده باقی می گذارد. با عود مجدد تومور، شیمی درمانی ممکن است پاسخ گو نباشد زیرا سلولهای مقاوم در برابر داروها در جمعیت تومور غالب می شوند.

در میان انتقال دهنده های MDR، پروتئین هایی که بیشتر مورد بررسی قرار می گیرند عبارتند از: P-glycoprotein (با نام های دیگر MDR1 یا ABCB1)؛ پروتئین های مرتبط با مقاومت چند دارویی (MRPs) و پروتئین مقاومت به سرطان سینه (ABCG2). این پروتئین ها دارای ساختارهای مختلف هستند، اما آنها یک عمل مشابه دارند و آنها را خارج کردن داروهای شیمی درمانی از سلول ها می باشد.

آیا می توان به نحوی این سازوکار بدن را دور زد؟

مطالعات متعدد نشان داده است که امکان استفاده از نانوکریرها برای دور زدن انتقال دهنده های MDR وجود دارد. SP1049C یک کوپلیمر بلوک غیر یونی (pluronic یا شناخته شده به عنوان poloxamer) است که از یک هسته ی آب گریز و یک دم آبدوست که حاوی دوکسوروبیسین است، تشکیل شده است. نشان داده شده است که SP1049C برای جلوگیری از مقاومت دارویی p-glycoprotein در یک مدل موشی لوسمی، در حال حاضر تحت ارزیابی بالینی است. در مقایسه با جذب آزاد دوکسوروبیسین، جذب لیپوزومهای بارگیری شده با دوکسوروبیسین از طریق رسپتور فولات در رده های سلولی MDR به نظر می رسد که تحت تاثیر P گلیکوپروتئین نباشد. در تلاش برای معکوس کردن MDR، نانوذرات لیپید بارگیری شده با وین کریستین که به یک آنتی P گلیکوپروتئین آنتی بادی (MRK-16) متصل شده است، نسبت به کنترل غیر هدفمند، سمیت سلولی بیشتری در سلول های لوسمی میلوئیدی مقاوم انسانی ایجاد می کند. گزارش های دیگری نیز به چالش MDR در استفاده از درمان های پلیمری، نانوذرات پلیمری، نانوکپسول های لیپیدی و میسل ها در رده های سلول سلولی و یا در مدل های تومور موشی اشاره دارد. درمان های ترکیبی با نانوذرات هدفمند برای دارورسانی انتخابی و مهار پمپ MDR به برخی از مشکلات ناشی از تومورهای مقاوم به اشاره دارد.

تهیه شده توسط گروه مطالعاتی نانومدیسین دانشگاه علوم پزشکی مشهد

منابع: Dan Peer, J. M. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, 751-760.

Bobo D, R. K. (2016). Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*, 2373-87.

