کومش- جلد ۲۱، شماره ٤ (پیاپی ۷۶)، پائیز ۱۳۹۸

مقاله مروری

کاربرد نانوتکنولوژی در درمان سرطان

فهیمه شمسی [*](Ph.D)

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۰۰۳۶۱۸۶۸ fahimeh.shamsi@ymail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱٤ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۲۳

چکیده

شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های شناخته شده برای بیماران سرطانی است. اما درمان سرطان به‌دلیل محدودیت دسترسی داروها به بافت سرطانی، سمیت غیر قابل تحمل و مقاومت دارویی چندگانه موفقیت‌های زیادی نداشته است. در سال‌های اخیر به‌دلیل شناسایی بهتر بیولوژی تومور و پیشرفت فناوری نانوتکنولوژی راه‌کارهای جدیدی برای معالجه سرطان پیشنهاد شده است. ذرات در مقیاس نانومتری به شیوه‌های شگفت‌انگیزی عمل می‌نمایند به‌طوری‌که خواص و ویژگی مواد در مقیاس نانومتری تغییر می‌کند و خواص نوری، الکترونیک و ساختاری ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند. در داروسازی نوین، با استفاده از این ویژگی‌ها، نانوپارتیکل‌ها به‌گونه‌ای مهندسی می‌گردند که قادر باشند مقادیر بالای دوز داروی سایتوتوکسیک را به سایت سرطانی انتقال دهند در حالی که سلول‌های سالم از عوارض جانبی داروهای سایتوتوکسیک محفوظ باشند. روش‌های نوین دارورسانی هدفمند به‌وسیله نانوپارتیکل‌ها و تکنیک بیوکونژوگاسیون باعث به‌وجود آمدن راه‌کارهای درمانی موفقیت‌آمیزی برای معالجه سرطان شده است. این مقاله مروری به بررسی دارورسانی به بافت تومور از طریق دو نوع هدفگیری فعال و غیر فعال می‌پردازد. هم‌چنین این مقاله به خصوصیات و ویژگی‌های نانوپارتیکل‌ها در دارورسانی هدفمند، بیوکونژوگاسیون و چالش‌های موجود در سیستم دارورسانی اشاره می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: سرطان، درمان، نانوتکنولوژی، نانوپارتیکل

مقدمه

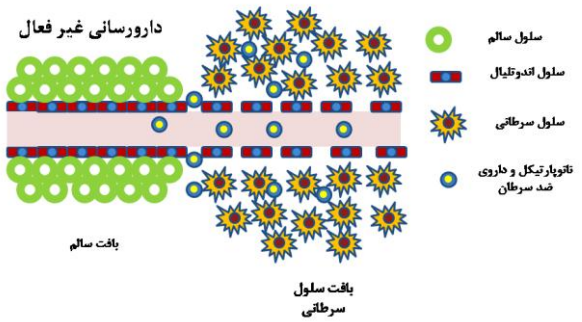
سرطان یکی از مهم‌ترین علت مرگ و میر در بیش‌تر کشورهای دنیاست. روش‌های رایج درمان سرطان از قبیل شیمی‌درمانی و رادیوتراپی منجر به شکست دارو درمانی و عود بیماری می‌گردد. مهم‌ترین مشکل داروهای سایتوتوکسیک توزیع آن‌ها در هر دو سلول‌های سالم و سرطانی است که این امر سبب سمیت دارویی و اثرات جانبی زیانبار بر روی سلول‌های سالم می‌گردد. این امر هم‌چنین سبب کاهش دوز دارورسانی به سلول‌های سرطانی می‌گردد. علاوه بر این دفع سریع و توزیع گسترده به داخل اکثرارگان‌ها و بافت‌ها نیاز به تجویز دارو در مقادیر بالا دارد که از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نمی‌باشد [۱-۴]. نانوپارتیکل‌ها به عنوان حامل دارویی پاره‌ای از محدودیت‌های کنونی دارورسانی را در درمان سرطان حل نموده‌اند. این ساختارها به‌دلیل حفاظت از مولکول دارویی، کاهش سمیت و عوارض جانبی، قابلیت عبور از موانع زیستی جهت رسانش دارو به محل هدف و افزایش ماندگاری دارو در جریان خون به عنوان یک سیستم دارورسانی بسیار موثر شناخته می‌شوند، که باعث افزایش کارایی دارودرمانی می‌گردند [۵].

رشته نانوتکنولوژی سنتز، خودارایی مواد با اندازه و شکل مشخص در مقیاس نانومتر که با محیط زیست سازگار هستند را توسعه داده است. مواد نانو می‌توانند از مهندسی مولکول‌های چندگانه و یا مولکول‌های تنها که مهندسی شده‌اند و دارای گروه‌های عاملی چندگانه هستند ایجاد گردند. از نانوحامل‌های زیست سازگار می‌توان به لیپوزوم، برخی پلیمرها، میسل، آنتی‌بادی‌های مهندسی شده، و برخی پپتیدها اشاره کرد [۶-۹]. نانومواد می‌توانند طوری طراحی گردند که خواص فیزیکی و شیمیایی مطلوب و مورد نظر را کسب نموده و داروهارا به‌طور هدفمند به محیط دینامیک توموری با اثرات درمانی بالاو سمیت کم‌تر هدایت گردانند. از ویژگی‌هایی که هنگام طراحی نانوپارتیکل باید کنترل گردد نسبت سطح به حجم، شکل، سایز، شارژ مولکولی، و رهایش دارو می‌باشد. به‌عنوان مثال نانوپارتیکل‌ها بعد از اتصال به اجزا شیمیایی عامل‌دار مثل آنتی‌بادی‌ها و لیگاندها، به رسپتورهای سطحی سلول سرطانی متصل می‌گردند و از کلیرانس آن توسط خون جلوگیری می‌کنند [۵].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

دارورسانی به وسیله نانوپارتیکل‌ها با استفاده از پلیمرهای تجزیه‌پذیر بیولوژیکی بسیاری از مشکلات را حل می‌نماید. در سال ۱۹۷۵ یک مدل کونژوگه دارو به پلیمر به وسیله Ringdorf پیشنهاد گردید که سبب افزایش دارورسانی در سایت سلول‌های سرطانی می‌گردد [۱۰]. او پیشنهاد داد که خواص فارماکولوژیکی کونژوگه دارو و پلیمر را می‌توان به وسیله تغییر خواص شیمی و فیزیکی پلیمر دستکاری کرد. به عنوان مثال یک داروی غیر محلول در آب با افزودن اجزاء حل‌کننده به پلیمر در آب قابل حل می‌باشد. بنابراین این امر هم باعث افزایش فراهمی زیستی و هم سبب افزایش قدرت تجزیه‌پذیر بیولوژیکی آن می‌گردد. به‌منظور این‌که داروهای سایتوتوکسیک به‌طور موثری به بافت سلول‌های سرطانی انتقال یابد، ابتدا عوامل سایتوتوکسیک باید از جریان خون خارج گردد و پس از خروج از فضای خارج سلولی بافت سرطانی از سطح غشا بگذرد و داخل سلول سرطانی هدف گردد [۱۱–۱۳]. خواص ایده‌ال پایه‌های نانوکه باید در هنگام طراحی مد نظر قرار گیرند عبارتند از: ۱– رهایش مستمر دارو ۲– تجمع دارو به‌صورت غیر فعال در بافت سرطانی ۳– هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌ها و یا رسپتورهای سطحی سلول‌های سرطانی با اثر کنترلی بر روی جذب اندوزومی و تخریب غشایی ۴– رهش دارو به‌داخل سیتوپلاسم و محافظت از تجزیه آنزیمی.

دو نوع استراتوژی جهت هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی که شامل فعال و غیر فعال است سبب می‌گردد که نانوپارتیکل‌ها به‌سمت سلول‌های سرطانی هدایت گردند. در ادامه ما بر روی مکانیسم تحویل داروهای نانوپارتیکل از طریق مسیر فعال و غیرفعال، خواص و ویژگی‌های نانوپارتیکل‌ها، بیوکانژوگاسیون و چالش‌هایی که در این مسیر قرار دارد می‌پردازیم.



شکل ۱. هدف گیری غیرفعال با استفاده از شبکه مویرگی نشت پذیر تومور

هدف‌گیری غیر فعال با استفاده از محیط بافت تومور

روش هدف قرار دادن به‌صورت غیر فعال بر اساس اختلاف عملکردی و آناتومی بافت سرطانی نسبت به بافت سالم می‌باشد و باعث تجمع ذرات ۱۰۰–۲۰۰ نانومتری در بافت سرطانی می‌گردد.

نانوذرات را می‌توان طوری طراحی کرد که از سدهای بیولوژیکی که داروهای سنتی توان عبور ندارند به راحتی عبور داد. رگ‌های خونی در تومورهای جامد به علت شرایط فیزیولوژیکی تومور که به آن ویژگی افزایش نفوذپذیری و نگهداری بافت توموری (EPR) می‌گویند باعث افزایش قدرت نفوذپذیری و احتباس بافت توموری رگ‌ها و کاهش عملکرد لنف می‌گردد. همین پدیده باعث می‌گردد که ذرات نانو پارتیکل با سایز چند صد نانومتر به بافت سرطانی نفوذ کند و بافت سرطانی قادر نیست که این ذرات نانو را به خارج بافت هدایت کند [۱۴،۵–۱۷]. اثرات EPR بر اساس سایز و خواص سطحی نانوحامل‌ها تغییر می‌یابد، بنابراین ذرات نانوپارتیکل باید طوری طراحی گردند که بیش‌ترین اثرات درمانی را داشته باشند. آندوتلیال مویرگ در بافت بدخیم نامنظم‌تر از بافت‌های سالم است و نفوذپذیری بالاتری نسبت به ماکرو مولکول‌ها دارد. نانو حامل‌هایی که در رنج ۲۰–۲۰۰ نانومتر هستند به دلیل شکننده بودن عروق خونی به‌داخل بافت سرطانی نفوذ می‌کنند (شکل ۱) و عدم تخلیه به‌وسیله سیستم لنفوسیتی باعث افزایش غلظت آن‌ها در بافت سرطانی می‌گردد [۱۸،۱۹]. این فرم از هدف‌گیری غیر فعال بر اساس ویژگی‌های محیط توموری می‌باشد. دارو ابتدا به مولکولی که به سلول‌های توموری حساس است و در عین حال بفرم غیر فعال است کونژوگه می‌گردد. وقتی این کمپلکس به سایت توموری رسید، به فرم فعال تبدیل می‌گردد [۲۰].

از هدف‌گیری غیر فعال می‌توان به داکسیل (دوکسوربین لیپزومه شده و پگیله شده) اشاره نمود که توسط FDA برای درمان سرطان تخمدان و بسیاری از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوکسوربیسین سمیت قلبی بالایی دارد که فرم لیپوزومه وپگیله شده آن باعث کاهش اثرات جانبی آن و افزایش پایداری و بهبود توزیع بیولوژیکی دارو در بافت سرطانی توسط EPR می‌گردد [۲۱–۲۴]. از هدف‌گیری غیر فعال میسل‌های پلیمری می‌توان به پاکلی تاکسول متصل به آلبومین آبراکسان (Abraxane) نام برد که باعث کاهش اثرات جانبی تاکسول از قبیل واکنش‌های شدید آنافیلاکسی، افزایش لیپید خون، الگوی غیر نرمال لیپوپروتئین‌ها، تجمع اریتروسین‌ها و نوروپاتی محیطی می‌گردد [۲۵].

هدف‌گیری غیر فعال بر مبنای اسیدیته محیط

سلول‌های سرطانی به علت رشد و تکثیر بیش از اندازه، برای کسب اکسیژن و انرژی علاوه بر روش‌های طبیعی از روش‌هایی مثل گلیگولیز استفاده می‌کنند که سبب ایجاد یک محیط اسیدی خفیف در محیط تومور می‌شود. محققان با استفاده از این ویژگی تومورها نانوذراتی را طراحی نموده‌اند که در محیط اسیدی تغییر آرایش داده و باعث آزاد شدن دارو می‌گردد. اما با توجه به این‌که

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

اسیدیته محیط توموری چندان پایین‌تر از محیط طبیعی بدن نیست بنابراین طراحی نانوذره‌ای که دارو را در محیط توموری آزاد کند و در محیط طبیعی بدن آزاد نکند بسیار سخت و مشکل خواهد بود [۲۷،۲۶]. اخیراً یک گروه تحقیقاتی برای این‌که به مقاومت سلول‌های سرطانی به دوکسوروبیسین غلبه کنند میکرواسفرهایی که دوکسوروبیسین را محصور می‌کنند و به تغییرات pH حساس است تعبیه نموده‌اند. میکرواسفرها از یک کوپولیمر(پلی‌اتیلن گلیکول بلوک پلی (۲- (دی ایزوپروپیل امین) اتیل متاکریلات ((PEG-b-PDPA)و ویتامین E تشکیل شده‌اند. دوکسوروبیسین در مرکز میکرواسفرها قرار می‌گیرد. این میکرواسفرها در شرایط فیزیولوژیک و pH 7.7 پایدار هستند اما بعد از جذب سلولی تجزیه می‌گردند. اندوزوم‌ها و آنزیم‌های حل شده در محیط تومور باعث ایجاد محیط اسیدی می‌گردند که این محیط اسیدی سبب تبدیل میکرواسفرهای پرتونه شده به میسل می‌شوند و باعث رهاسازی دوکسوروبیسین در سلول سرطانی می‌گردند [۲۸].

هدف‌گیری غیر فعال بر اساس تغییرات دمایی

فعالیت بسیار زیاد تومورها سبب شده است که دما در محیط تومور تا اندازه‌ای از محیط طبیعی بدن بالاتر باشد، همین امر می‌تواند به طراحی نانوذرات دارویی که به تغییر دما حساس هستند منجر گردد. اخیراً برای رهایش داروها سیستمی طراحی گردیده است که بر اساس شناسایی مولکولی و پاسخ به دمای انتقال فاز، دارو آزاد می‌گردد. در این سیستم، خوشه‌های نانو کریستالی اکسید آهن مغناطیسی در مرکزنانوپارتیکل قرار می‌گیرد و پلی ان_ ایزوپروپیل اکریلامید این اکسید آهن را احاطه می‌نماید و به‌عنوان یک پل ارتباطی بین خوشه‌های نانوکریستالی اکسید آهن و بتا_ سیکلودکسترین عمل می‌نماید. بتا_سیکلودکسترین شامل گروه‌های هیدروفوبیک است و به اسانی می‌تواند داروی هیدروفوبیک آمونیومی ۸- انیلو-۱- نفتالن سولفونیک اسید را بارگیری نماید. ساختار خوشه‌های نانوکریستالی اکسید آهن با تغییرات دما و میدان مغناطیسی خارجی تغییر می‌کند که باعث آزادسازی داروی ۸- انیلو-۱- نفتالن سولفونیک اسید می‌گردد. سرعت آزادسازی داروی ۸- انیلو-۱- نفتالن سولفونیک اسید از سیستم نانوپارتیکل به‌وسیله تنظیم کردن دمای خارجی می‌باشد [۲۹].

هدف‌گیری غیر فعال بر اساس آنزیمی

نوع دیگری از هدف‌گیری غیرفعال مبتنی بر ویژگی‌های محیط بافت توموری است. دارو به فرم غیرفعال به بیمار تزریق می‌شود و سپس در شرایط خاص و معینی به فرم فعال تبدیل می‌شود. تحقیقات نشان داده است که نانوپارتیکل‌های ۱۰۰ نانومتری پس از تماس با سلول‌های سرطانی در مجاورت آنزیم پروتئاز که در سلول‌های سرطانی به مقدار زیادی یافت می‌گردد، به سایز ۱۰ نانومتری تقلیل یابد که این کاهش سایز باعث می‌گردد که نانوپارتیکل‌ها به سهولت در فضای بینابینی منتشر گردد و به عمق سلول‌های سرطانی برسد [۳۰]. بعضی آنزیم‌ها فقط به‌طور اختصاصی در محیط تومور قرار دارند. اتصال اختصاصی آن‌ها با سوبسترای آنزیم می‌تواند در طراحی داروهای ضدسرطان به‌کار گرفته شوند. بدین منظور یک حامل که با آنزیم کونژوگه شده است، بر اساس شناسایی اختصاصی بین آنزیم و سوبسترای آن، سبب آزادشدن دارو در محیط سرطانی می‌گردد. سوبسترای آنزیم متالوپروتئیناز روی پلیمر پلی‌لاکتیک کو گلیکولیک اسید (PLGA)به سطح سیلیکون متخلخل کونژوگه گردیده است. در حضور آنزیم متالوپروتئیناز ۲ اتصال بین نانوپارتیکل پلیمری و سیلیکون‌های متخلخل از بین می‌رود و باعث آزاد شدن داروی سایتوتوکسیک در داخل سلول‌های سرطانی می‌گردد. تحقیقات کارایی چشمگیر این روش را در درمان ملانوم ریه متاستاتیک نشان می‌دهد [۳۱].

کاربرد مستقیم موضعی

این روش باعث می‌گردد که دارو مستقیماً به سایت سرطانی تحویل داده شود، بنابراین از عوارض جانبی سیستماتیک دارو جلوگیری می‌کند و باعث افزایش غلظت دارو در سایت سلول‌های سرطانی می‌گردد. از طرف دیگر داروهای ضد سرطان دارای سمیت بالایی هستند و تزریق آن‌ها در سایت توموری گاهی سبب سمیت بافت همبند و پارانشیم می‌گردد. بنابراین تحقیقات بیش‌تری باید در زمینه تحویل مستقیم دارو به سایت سلول‌های سرطانی به علت ایجاد پاسخ‌های التهابی صورت پذیرد [۳۲]. اما چنین روشی برای درمان بعضی تومورها از جمله سرطان پروستات می‌تواند موثر باشد. در دهه‌های گذشته با بررسی دیجیتال رکتال، اندازه‌گیری سطح سرم آنتی‌ژن اختصاصی پروستات و امواج صوتی، درمان بیماری با روش موضعی کم تهاجم صورت گرفته و بهبود چشمگیری در تشخیص بیماری پروستات داشته است [۳۳]. تحقیقات نشان داده است تزریق داروی پاکلی تاکسل که به پایه نانوپارتیکل ولیگاند ترانسفرین کونژوگه گردیده است در داخل سلول‌های توموری باعث مهار رشد تومور کارسینومای پروستات در مدل موشی می‌گردد [۳۴]. داروی پاکلی تاکسل کونژوگه شده به ترانسفرین و نانوپارتیکل جذب بالاتر و احتباس داخل سلولی بیش‌تری نسبت به فرم محلول و غیر کونژوگه ان دارد که همین امر سبب افزایش اثربخشی آن می‌گردد. [۳۵].

هدف‌گیری فعال

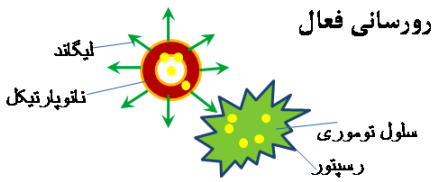
در هدف‌گیری فعال، درمان سرطان با استفاده از لیگاندهایی مثل آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها، اپتامرها و نانوروبات‌ها می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها پیش‌ترها به حامل‌های نانوذرات، کونژوگه می‌گردد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

و باعث هدایت دارو به رسپتورهای بیان شده در سایت سلول سرطانی می‌گردد (شکل ۲). در این سیستم ابتدا کونژوگه نانوذره و لیگاند به وسیله اثر EPR به‌علت افزایش قدرت نفوذپذیری و احتباس در سایت سلول سرطانی تجمع می‌یابد و سپس به وسیله هدف‌گیری فعال توسط لیگاندهای کونژوگه شده به نانو پارتیکل‌ها به رسپتورهای سطحی آنتی‌ژنها بر روی سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند و سبب می‌شود که کمپلس داخل سلول شود [۳۶،۱۹] از این رسپتورها می‌توان به فولات [۳۷]، گالاکتوزامین و ترانسفرین [۳۸] اشاره نمود.

فولات رسپتور یک مارکر اختصاصی تومور است که در بسیاری از سرطان‌ها من‌جمله سرطان سینه، رحم، ریه، مغز و روده بزرگ به میزان زیاد بیان می‌شود. این رسپتور به‌دلیل این‌که در بسیاری از بافت‌های بدن وجود ندارد و فقط در جفت، شبکیه، مشیمیه و سطح کم‌تر در کلیه و ریه وجود دارد توجه زیادی در داروسازی هدفمند به خود اختصاص داده است. علاوه بر این احتمال هدف قرار دادن رسپتورهای فولات از طریق لیگاند مولکول‌های کوچک فولیک اسید یا آنتی‌بادی ضد رسپتور افزایش می‌یابد [۱۴]. اخیراً از فولات برای دارورسانی هدفمند تاموکسیفن با آلبومین و نانوپارتیکل الژینات استفاده شده است [۳۹] بعد از کونژوگه نمودن کمپتوتسین با نانوپارتیکل سیلیکا و رسپتورهای فولات غلظت دارو در سایت تومور پانکراتیک به‌شدت افزایش نموده است [۴۰].

ترانسفرین یک گلیکوپروتیینی است که آهن را منتقل می‌کند و جذب آهن را از میان اتصال آن به رسپتورهای غشایی آن توسط سلول‌ها تسهیل می‌کند [۴۱]. این رسپتور در بسیاری از سلول‌های توموری ۱۰ برابر افزایش می‌یابد. اتصال لیگاندهای ترانسفرین باعث آغاز اندویستوزیس می‌شود که باعث هدف درمانی نانوپارتیکل‌های پوشیده شده با ترانسفرین می‌گردد [۳۵].



شکل ۲. هدف گیری فعال با استفاده ازلیگاندها بر روی سطح نانوپارتیکل.

آنتی‌بادی‌ها

درمان سرطان بر اساس آنتی‌بادی‌ها حدود ۱۵ سال است که ایجاد شده است و حالا یکی از مهم‌ترین و موفقیت آمیزترین استراتوژی برای در مان بیماران با بدخیمی‌های هماتولوژیک و تومورهای جامد است. کشتن تومورهای سلولی با استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال می‌تواند به‌علت اثر مستقیم آنتی‌بادی از طریق بلوکه کردن رسپتورها و یا از طریق کشتن سلول‌های سرطانی به‌واسطه سیستم ایمنی و یا تحویل دارو به سلول‌های سرطانی و یا اثر اختصاصی یک آنتی‌بادی روی تومرهای عروقی و استروما باشد. اتصال این آنتی‌بادی‌ها به کمپلکس داروهای سایتوتوکسیک- نانوپارتیکل‌ها باعث می‌گردد که عوامل شیمی‌درمانی به طور اختصاصی به سلول‌های سرطانی هدایت شوند. از آنتی‌بادی‌هاي مونوکلونال به‌عنوان لیگاند استفاده می‌گردد که به یک آنتی‌ژن ویژه در سلول هدف متصل می‌شوند. یک آنتی‌ژن مناسب، در سطح همه سلول‌های سرطانی بیان می‌شود، اما در سطح سلول‌های سالم وجود ندارد. افزایش بیان آنتی‌ژن‌ها در بافت سرطانی باعث جذب مؤثر آنتی‌بادی از طریق آندوسیتوزیس به واسطه رسپتورها می‌گردد. این مرحله‌ای است که ذرات خارج سلولی به داخل محیط سلول وارد می‌شوند. در واقع در اثر تداخل رسپتور-لیگاند داروهای متصل به حامل‌های پلیمری به داخل سلول وارد می‌گردند. جدا شدن دارو از حامل پلیمری ممکن است در فضای خارج سلولی، در سطح سلول و به صورت مهم‌تر در لیزوزوم به وسیله آنزیم‌های لیزوزومی صورت گیرد که باعث می‌شود داروی آزاد در داخل سیتوزول رها گردد. رسپتورها باید بعد از این‌که دارو به داخل سلول تحویل داده شد باید بازیافت گردند و بر روی محل اصلی خود قرار گیرند [۴۲-۴۴]. در این زمینه مطالعه‌اي که بر روي دونومایسین و آدریاماسین، دو داروي ضد سرطان، صورت گرفت نشان داد که اتصال کوالان آنتی‌بادي و دارو فعالیت هیچ‌یک از دو بخش سازنده را از بین نمی‌برد. به صورتي که مقایسه داروي متصل شده به آنتی‌بادي و داروي خالص نشان داد که هر دو، اثر سرکوب‌کننده بر روي سلول‌هاي توموري داشتند.

کونژوگاسیون آنتی CD30 آنتی‌بادی با یک داروی ضد سرطان که مانع تقسیم سلولی می‌گردد مثل brentuximab vedotin برای درمان بدخیمی هماتولوژی، و لنفومای هوچکین استفاده می‌گردد. در سال ۲۰۱۴ همچنین، Ado-trastuzumab برای درمان سلول‌های سرطانی سینه مورد تایید قرار گرفت که اولین داروی کونژوگه به آنتی‌بادی بود که برای توده‌های سرطانی به‌کار گرفته شد. این دارو ترکیب یک داروی مهارکننده میکروتوبول‌ها و آنتی Her2 منوکلونال آنتی‌بادی می‌باشد که قادر به شناسایی مولکول Her2 در سلول‌های سرطانی سینه است که به دنبال آن سبب مرگ سلولی (Apoptosis) در سلول‌های سرطانی می‌شود. اخیراً بیش از پنجاه کونژوگه دارویی برای انواع مختلف سرطان در حال توسعه در کلینیک هستند [۴۵].

پپتیدها

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

در سال‌های اخیر به‌کارگیری پپتیدها به عنوان مولکول‌های هدف گیرنده مورد توجه قرار گرفته است. پپتیدها به علت اندازه کوچک؛ ایمنی‌زایی پایین‌تر؛ پایداری بالاتر و تولید آسان‌تر به آنتی‌بادی‌ها برتری دارند [۴۶]. یکی از مهم‌ترین سکانس پپتیدها RGDمی‌باشد که از سه امینواسید آرژنین–گلایسین و اسپارتیک اسید تشکیل شده است و در اتصال سلول‌ها به ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی دارد [۴۷] سکانس پپتید RGD به روش‌های متعدد فیزیکی و شیمیایی بر روی سطوح تثبیت گردیده است [۵۰–۴۸] که باعث افزایش چسبندگی سلولی، تکثیر و گسترش سلولی می‌گردند [۴۷].

اینتگرین‌ها پروتئین‌های چسبندگی سلول‌ها هستند که این سکانس RGD را شناسایی می‌کند و به این سکانس متصل می‌گردد. این سکانس در میان بسیاری از پروتین‌های خارج سلولی شامل فیبرونکتین، فیبرونوژن، ویترونکتین و استرپتوپونتین یافت می‌گردد [۴۷]. میزان بیان این پروتئین‌هاي غشايي در سلول‌هاي سرطانی افزایش مي‌يابد. بنابراین از این ویژگي می‌توان در رسانش هدفمند داروها استفاده نمود. پپتید RGD در ساخت مواد هوشمند چند منظوره به‌کار می‌رود مثل نانوپارتیک‌هایی که به‌طور هوشمند تومور را مورد هدف قرار می‌دهند [۵۱]. افزایش بیان رسپتورهای سلول‌های آندوتلیال آنژیوژنیک سبب افزایش رگ‌زایی در سلول‌های سرطانی می‌گردد. هدف قرار دادن رسپتورهای که به‌وسیله سلول‌های انژیوژنیک اندوتلیال افزایش بیان پیدا می‌کنند باعث کاهش خون‌رسانی به تومور می‌گردد و در نتیجه توده‌های سرطانی از اکسیژن و مواد مغذی محروم می‌گردند [۲۱].

از لیگاندهایی که برای داروسازی هدفمند علیه رگزایی تومورها استفاده می‌گردد می‌توان به مشتقات RGD اشاره کرد که به آندوتلیال انژیوژنیک از طریق اینتگرین‌های αv β3, α5β1 ,α2bβ3متصل می‌گردند. اینتگرین αv β3 باعث فسفوریله شدن و فعال شدن رسپتور فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌گردد [۵۲،۵۳].

اپتامرها

اپتامرها توالی‌های تک رشته‌ای سنتزی RNA یا DNA هستند که به مولکول هدف با ساختار سه بعدی متصل می‌گردد. آپتامرها عموماً به وسیله (SELEX) از یک کتاب‌خانه، غربال و انتخاب می‌شوند که می‌توانند لیگاندهای بسیار متنوعی مثل یون‌ها، متابولیت‌های سلولی، ویتامین‌ها، ویروس‌ها و داروهای مختلف مانند آسپرین و... را شناسایی می‌نمایند. پایداری بالاتر اپتامرها نسبت به آنتی‌بادی‌ها آن‌ها را مناسب و سازگار برای شرایط دشوار مثل بالا بودن دما می‌کند. آپتامرها همانند آنتی‌بادی‌ها به طور اختصاصی و با تمایل بالا به آنتی‌ژن‌های هدف متصل می‌شوند. هم‌چنین خصوصیات ویژه آن‌ها سبب شده است که موثرتر از آنتی‌بادی‌ها عمل کنند [۵۴–۵۷].

Pegaptanib اولین اپتامر تک رشته‌ای RNA مورد تایید FDA است که مانع اتصال VEGF-165 به رسپتورش می‌گردد و از رگ‌زایی جلوگیری می‌نماید. این اپتامر برای درمان از دست دادن بینایی به علت تخریب موکولا در افراد بالای پنجاه سال استفاده می‌شود. به علت اثر مهاری بالایی که بر روی تکثیر و نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال دارد به عنوان یک عامل رگ‌زایی در درمان سرطان نقش دارد. اما مطالعات نشان داده است که درمان با آنتی VEGF به تنهایی باعث مهار شکل‌گیری رگ‌زایی نمی‌شود. احتمالاً این امر به علت اثر جبران‌کننده سیگنال PDGF-B در انژیوژنز است. گزارشات حاکی از ان است که اتصال PDGF-B به رسپتورش می‌تواند باعث به‌کارگیری رگ‌زایی عضله ماهیچه صاف، سلول‌های اندوتلیال، و باعث تحریک و تشکیل رگ‌های خونی می‌گردد. نتایج نشان داده است که ترکیب Pegaptanib همراه اپتامر آنتی PDGF-B اثر سینرژیستی بر روی انژیوژنز و مهار رگ‌زایی دارد [۵۸]. علی‌رغم پتانسیل وسیع آپتامرها در درمان سلول‌های سرطانی، بعضی معایب آن‌ها از جمله غیر پایداری سرمی و کلیرانس سریع از طریق کلیه‌ها ممکن است کاربرد کلینیکی آن‌را محدود نماید.

نانوربوت‌ها

موفقیت‌های اخیر در درمان هدفمند سرطان منجر به اختراع ماشین‌های مولکولی نانوربوت‌ها گردیده است. نانوربوت‌ها در تشخیص و درمان سرطان انقلاب بزرگی ایجاد نموده‌اند. نانوربوت‌ها از مواد ارگانیک و هوشمند ساخته شده‌اند که از طریق تعبیه ژنتیکی ساختار سازنده آن‌ها به واحدهایی برنامه‌ریزی می‌شوند. بیش‌تر نانوربات‌ها از یک عامل حسگر و یک عامل سایتوتوکسیک تشکیل شده است. عامل حسگر می‌تواند از یک یا چند رشته شیمیایی تشکیل گردد که هر کدام از رشته‌ها به‌وسیله یک عامل مشخص در سلول هدف فعال می‌گردند. وقتی تمام عوامل حسگر فعال گردند، نانوربات عامل سایتوتوکسیک بارگیری شده را به سلول هدف تحویل می‌دهد. علاوه بر این عامل بارگیری شده بر اساس کاربرد ان که درمانی یا تشخیصی است می‌تواند از یک دارو و یا یک تگ فلورسنت تشکیل شده باشد [۵۹–۶۱]. چندین کلاس از نانوبوت‌ها اخیراً اختراع گردیده‌اند [۶۲]. Douglas et al یک نانوربات بر اساسDNA طراحی نموده است که برای درمان لنفوما و لوکمیا به‌کار می‌رود. این نانوربات‌ها از یک سری رشته‌های DNA تشکیل شده است که به‌صورت زنجیره‌های دو بعدی کنار هم قرار می‌گیرند و در نهایت به ساختار سه بعدی تا می‌شوند که می‌توانند به‌صورت انتخابی باز و بسته شوند. هر کدام از ربات‌ها ظرفیت بارگیری دو

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

مولکول را دارد. این نانوربات از یک نانوشل طلا و یک قطعه آنتی‌بادی و عامل حسگر اپتامر تشکیل شده است. عامل حسگر مولکولی است که آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های سرطانی خاصی را شناسایی می‌کند. بعد از شناسایی سلول‌های سرطانی، محتوی حل می‌گردد و مواد بارگیری شده به داخل سلول‌های سرطانی نفوذ می‌کند و باعث از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌گردد.

اخیراً نانوربوت‌ها به عنوان سیستم انتقال دارو به‌صورت هوشمندانه طراحی می‌گردند که به ماشه مولکولی جواب می‌دهند Li et al[۶۳]. نانورباتی طراحی نموده است که سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهد. آن‌ها با استفاده از DNA اریگامی یک سیستم مستقل رباتی برنامه‌ریزی کرده‌اند تا عامل‌های سایتوتوکسیک را به‌طور اختصاصی به سلول‌های سرطانی منتقل نمایند. این نانوربات با استفاده از یک DNA اپتامر و یک فاکتور انعقادی ترومبین عامل‌دار شده است. DNA اپتامر به نوکلوئین که به مقدار زیاد بر سطوح سلول‌های سرطانی بیان می‌شود متصل می‌گردد. هنگامی که نانوربات در مجاورت سلول‌های سرطانی قرار گیرد منجر به آزادسازی ترومبین می‌گردد که باعث لخته شدن خون در سایت تومور می‌گردد و در نهایت سبب نکروز تومور و مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌گردد.

ویژگی‌های نانو پارتیکل‌ها برای دارورسانی هدفمند

سایز ذرات

از مهم‌ترین ویژگی نانو پارتیکل‌ها سایز ذرات و توزیع ذرات می‌باشد. سایز ذرات و توزیع ذرات دارو در سرنوشت بیولوژیکی، سمیت، و هدف قرار دادن سیستم‌های دارورسانی نقش مهمی دارند. در واقع آن‌ها بر روی بارگیری، رهایی و پایداری نانوپارتیکل‌ها مؤثر هستند. مطالعات زیادی مزایای نانو پارتیکل‌ها را در مقایسه با میکروپارتیکل‌ها بیان نموده‌اند [۲]. یکی از مزایای نانو پارتیکل‌ها نسبت به میکروپارتیکل‌ها جذب سلولی بالای آن‌هاست. نانوپارتیکل‌ها به‌دلیل سایز کوچک به سلول‌ها و فضای داخل سلولی متعددی وارد می‌گردند. نانوپارتیکل‌ها به دنبال باز شدن اتصالات سخت آندوتلیوم به وسیله مانیتول از سد خونی مغزی عبور می‌نمایند، که سیستم‌های پایدار رهاسازی دارویی را برای درمان بیماری‌های سخت مغزی فراهم می‌نمایند [۶۴]. مطالعات نشان داده است که نانو پارتیکل‌های پوشیده با توئین ۸۰ قادرند از سد خونی مغزی عبور نمایند [۶۵]. ذرات کوچک‌تر از میکرون به وسیله تعداد زیادی از سلول‌ها برداشته می‌شوند [۶۶]. جذب سلولی ذرات ۱۰۰ نانومتری، ۵/۲ برابر ذرات ۱ میکرومتری است. هم‌چنین جذب سلولی ذرات ۱۰۰ نانومتری، ۶ برابر ذرات ۱۰ میکرومتری به وسیله سلول‌های caco-2 است [۶۷]. رهایش دارو نیز به وسیله سایز ذرات کنترل می‌شود. ذرات کوچک‌تر نسبت سطح به حجم بالاتری دارند. بنابراین اگر داروها روی سطح و یا نزدیک سطح نانوذره قرار گیرد منجر به رهایش سریع دارو می‌گردد. در مقابل ذرات بزرگ‌تر در مرکز نانوذرات انکسپوله می‌گردد که آهسته‌تر رها می‌گردند [۶۸]. بنابراین کنترل سایز ذرات در تعیین رهایش دارو موثر می‌باشد. ذرات کوچک‌تر در هنگام انتقال ممکن است تشکیل توده دهند که باعث اختلال در توزیع آن‌ها گردد. تجزیه پلیمرها تحت تأثیر سایز ذرات قرار می‌گیرد. به عنوان مثال، با افزایش سایز ذرات پلیمرپلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید، سرعت تجزیه آن افزایش می‌یابد. بنابراین فرضیه این است که ذرات بزرگ‌تر سبب تجزیه سریع‌تر پلیمر و سریع‌تر رها شدن دارو می‌گردد [۶۹]. البته مطالعات بیش‌تری مورد نیاز است تا این مکانیسم را تأیید نماید.

ویژگی‌های سطحی نانو پارتیکل‌ها

اتصال دارو به حامل‌های مرسوم باعث تغییر توزیع بیولوژیکی دارو می‌گردد. نانو پارتیکل‌ها هنگامی که به صورت تزریق داخل وریدی تجویز می‌گردند به وسیله سیستم ایمنی شناسایی می‌شوند و به وسیله سیستم فاگوسیت منونوکلئاز از قبیل کبد، طحال، ریه و مغز استخوان از جریان خون برداشته می‌شوند [۷۰]. علاوه بر اندازه نانو پارتیکل‌ها، هیدروفوبیسیتی (آب‌گریزی) نانو پارتیکل‌ها تعیین‌کننده جذب آن‌ها توسط اجزای خونی است [۷۰،۷۱]. بنابراین هیدرو فوبیسیتی نانو ذرات سرعت جذب نانو پارتیکل‌های درون بدن را مورد تأثیر قرار می‌دهد. هنگامی که بر روی نانو پارتیکل‌ها تغییرات سطحی انجام نمی‌گیرد نانو پارتیکل‌های مرسوم به سرعت اپسونیزه شده و به وسیله سیستم ماکروفاژها از جریان خون برداشته می‌شوند [۷۲]. برای این‌که احتمال موفقیت دارورسانی افزایش یابد اپسونیزاسیون نانوذرات باید کاهش یابد و باعث طولانی شدن گردش خون نانو پارتیکل‌ها در بدن گردد. برای جلوگیری از اپسونیزاسیون، نانو پارتیکل‌ها با پلیمرهای هیدروفیلیک مثل پلی‌اتیلن گلیکول، پلی‌اتیلن (اکساید)، پلی‌اکسامر و توئین ۸۰ پوشیده می‌شوند.

شارژ سطحی ذرات نقش مهمی در پایداری سوسپانسیون‌ها دارد که این شارژ سطحی نانو پارتیکل به‌وسیله زتا پتانسیل مشخص می‌گردد. زتاپتانسیل، پتانسیل الکتریکی ذره را منعکس می‌کند که هم ذره و هم محیطی که ذره در آن پراکنده شده است بر روی این خاصیت اثر می‌گذارند. نانو پارتیکل‌ها با زتا پتانسیل ±۳۰میلی ولت به‌دلیل این‌که شارژ ذرات از تجمع ذرات جلوگیری می‌کند سوسپانسیون‌های پایداری ایجاد می‌نمایند. زتا پتانسیل هم‌چنین در تعیین محل ماده شارژی در نانوپارتیکل بسیار کمک‌کننده می‌باشد و مشخص می‌کند که ماده شارژی فعال در مرکز نانو پارتیکل و یا بر روی سطح آن انکسپوله شده است [۷۳].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

سیستم تحویل دارو بر اساس نانوسیستم

سیستم‌های نانو باید ظرفیت حمل بالایی از دارو داشته باشد بارگیری دارو توسط ۲ متد انجام می‌شود:

۱ - متد الحاقی که دارو به نانو پارتیکل در زمان شکل‌گیری نانو پارتیکل اضافه می‌شود.

۲ -متد جذب که بعد از شکل‌گیری نانو پارتیکل دارو به آن اضافه می‌گردد که به وسیله انکوباسیون حامل‌هایی نانویی با یک محلول دارویی غلیظ به وجود می‌آید.

بارگیری دارو به حلالیت دارو در ماتریکس، وزن مولکولی، تداخل دارو و پلیمر و وجود گروه‌های عاملی کربوکسیلی و یا استری در دارو یا ماتریکس بستگی دارد [۷۴-۷۶]. یک پلیمر مناسب برای بیش‌تر نانو پارتیکل‌ها، پلی‌اتیلن گلیکول است که اثری بر روی تداخلات و بارگیری دارو ندارد [۷۷]. بیش‌ترین بازده بارگیری دارو زمانی اتفاق می‌افتد که بارگیری ماکرو مولکول‌ها نزدیک نقطه ایزوالکتریک (به pH ای گفته می‌شود که در آن مولکول یا ذره مورد نظر بار الکتریکی سطحی خاصی نداشته باشد) اتفاق بیفتد [۷۸]. مطالعات نشان داده است که برای مولکول‌های کوچک، تداخلات یونی بین دارو و ماتریکس در افزایش بارگیری دارو مؤثر است [۷۹].

رهایش دارو

هنگامی که سیستم تحویل دارو بر اساس نانو پارتیکل‌ها طراحی می‌گردد باید دو فاکتور اساسی "رهایش دارو" و "قدرت تجزیه پلیمر" مورد بررسی قرار گیرد. در واقع سرعت آزادسازی دارو به حلالیت دارو، دفع سطحی داروی جذب شده، توزیع دارو بین ماتریکس و تجزیه ماتریکس نانو پارتیکل بستگی دارد [۱۵]. در نانو اسفرها، هنگامی که دارو به صورت یک‌نواختی توزیع می‌گردد رهایش دارو به وسیله انتشار یا فرسایش ماتریکس انجام می‌گیرد. اگر انتشار دارو سریع‌تر از فرسایش ماتریکس صورت گیرد، مکانیسم رهاسازی دارو به وسیله مرحله انتشار کنترل می‌گردد. رهایش سریع اولیه به باند ضعیف دارو به سطح نانو پارتیکل بستگی دارد [۸۰]. شواهدی وجود دارد که متد الحاقی می‌تواند بر روی رهایش دارو اثر داشته باشد. اگر دارو به وسیله متد الحاقی بارگیری شده باشد دارو با سرعت رهایش اولیه کم و به صورت پایداری رها می‌گردد [۸۱]. اگر نانو پارتیکل به وسیله پلیمر پوشیده شده باشد، رهش دارو به وسیله انتشار دارو در غشای پلیمری کنترل می‌گردد. پوشش غشایی به عنوان یک مانع رهایش دارو عمل می‌نماید. بنابراین حلالیت دارو و انتشار نزدیک غشای پلیمری به عنوان یک فاکتور تعیین‌کننده در رهایش دارو به حساب می‌آید. علاوه بر این موارد، سرعت رهاسازی دارو به وسیله تداخل بین دارو و اجزاء کمکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. هنگامی که داروی بارگیری شده با اجزای کمکی تداخل می‌کند، محلول آبی کم‌تری شکل می‌گیرد که باعث کاهش رهاسازی دارو می‌گردد [۸۲]. متدهای مختلفی جهت مطالعه رهایش دارو از نانو پارتیکل‌ها از قبیل انتشار سلول‌ها با غشای بیولوژیکی یا مصنوعی، انتشار کیسه دیالیز، انتشار کیسه دیالیز معکوس و تحریک به وسیله اولتراسانتریفیوژ / سانتریفیوژ یا اولترا فیلتراسیون مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به دلیل مشکلات تکنیکی در جداسازی نانو پارتیکل‌ها از محیط، تکنیک دیالیز ترجیح داده می‌شود. ولی دیالیز در مقایس صنعتی خیلی مشکل است تا شبیه‌سازی شود.

بیوکونژوگه‌های شیمیایی

بیوگونژوگه‌های شیمیایی بیومولکول‌ها را به سطوح جامد مثل سطوح طلا و سیلیکون متصل می‌کنند. یکی از متدهای بیوکونژوگاسیون که اغلب استفاده می‌گردد کونژوگاسیون مستقیم کربوکسیلیک اسید (COOH−) با امین نوع اول(NH2−) است که به‌وسیله Carbodiimide میانجی می‌گردد [۸۳]. استفاده هم‌زمان EDC و NHS باعث افزایش بازدهی واکنش می‌گردد و مواد حد واسط پایداری ایجاد می‌نماید. مزایای EDC/NHS بیوکونژوگاسیون عبارتند از تبدیل بهره‌وری بالا و تاثیر کم روی فعالیت بیولوژیکی مولکول بیوکونژوگه به‌علت شرایط ملایم واکنش و هم‌چنین به‌علت حلالیت آبی واکنش‌دهنده‌ها می‌باشد. از EDC/NHS برای اتصال پپتیدها به سطوح سیلیلکون [۴۹]، و برای اتصال آنتی‌بادی‌ها روی سطوح طلا و لیپوزوم به‌کار می‌رود. تعبیه سطوح لیپوزوم و اضافه کردن گروه عاملی بر روی سطوح لیپوزوم یک راه حل مناسب برای غلبه کردن بر محدودیت‌های نانوکریرها در درمان توده‌های سرطانی می‌باشد [۸۴،۸۵]. متد دیگر که اخیراً برای کونژوگه‌های شیمیایی بیومولکول‌ها بر روی سطوح نانوپارتیکل‌ها به‌کار می‌رود Click chemistryمی‌باشد [۸۶]. این تکنیک به‌علت کارایی بالا، تطبیق‌پذیری و انتخابی بودن کاربرد وسیعی در بیوکونژوگاسیون پپتیدها بر روی سطوح [۸۶،۸۷]، اتصال آنتی‌بادی‌ها به پایه‌های نانو حامل‌ها را دارد [۸۸].

رسپتورها و آنتی‌ژن‌ها بر روی سطح سلول می‌توانند در داروسازی هدفمند فعال بسیار مورد استفاده قرار گیرند. برای دارورسانی هدفمند، رسپتورها و آنتی‌ژن‌ها باید به مقدار زیاد روی سطح بافت توموری وجود داشته باشند [۸۹]. تراکم این لیگاندها بر روی سطح نانوپارتیکل‌ها باید طوری تنظیم گردد که اتصالات آنتی‌بادی و آنتی‌ژن روی سطح سلول سرطانی به‌وسیله تکنیک‌های تثبیت‌سازی فیزیکی و شیمیایی بهینه گردد. مثال‌هایی از این قبیل شامل تکنولوژی‌هایی است که سایز، شکل و اجزا سطح نانوپارتیکل را کنترل می‌کنند [۹۰،۹۱] داروهای سایتوتوکسیک می‌توانند به حامل‌ها و لیگاندها به‌وسیله

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

کونژوگاسیون شیمیایی متصل گردند. کونژوگاسیون شیمیایی باید طوری طراحی گردد که اثرات نامطلوب روی اختصاصی بودن فعالیت و یا فعالیت لیگاند و دارو نداشته باشد [۹۲]. استفاده از لینکر بین عامل درمانی و لیگاند باعث کاهش مانع استریک و افزایش حرکت لیگاند می‌گردد که در نهایت موجب افزایش کارایی اتصال با رسپتورهای بیولوژیکی می‌گردد. لینکرها یا اتصال‌دهنده‌ها گاهی طوری طراحی می‌گردند که سبب کنترل اضافی بر روی رهایش دارو از حامل می‌گردد. هنگامی که کمپلکس دارو نانوپارتیکل به‌وسیله اندوسیتوز وارد سلول می‌گردد، این متد به ادغام دارو وحامل کونژوگه شده به داخل سلول کمک می‌کند [۹۳]. کونژوگاسیون یک عامل به یک دارو و یا حامل آن به‌وسیله واکنش‌های شیمیایی صورت می‌گیرد که برای این امر از گروه‌های عاملی خاصی استفاده می‌گردد که برای حفظ عملکرد مناسب بیولوژیکی دارو و لیگاند موثر نیستند.

چالش‌ها

هدف قرار دادن توده‌های سرطانی که شروع به توزیع به بافت‌های دیگر می‌کنند بسیار دشوار است. بنابراین شناخت فاکتورهای مولکولی که متاستاز را تحت تاثیر قرار می‌دهند خیلی بحرانی است تا هدف‌های شناسایی شده را بتوان در هدف درمانی سلول‌های توموری مورد استفاده قرار داد. متاستازهای استخوانی یک عارضه مکرر توده‌های سرطانی به‌خصوص سرطان سینه و پروستات است که غالباً غیر قابل درمان هستند [۹۴]. اخیراً شرایط درمانی برای این‌گونه متاستازها در درجه اول مسکن‌ها می‌باشند که اغلب اثر موقتی دارند [۹۵]. اگرچه هدف درمانی‌های متعددی برای درمان پیشنهاد شده است اما کاهش سیستم دارورسانی مناسب مانع پیشرفت در گزینه‌های کلینیکی شده است.

به‌عنوان مثال اگرچه هدف‌گیری فعال به‌طور وسیعی مطالعه گردیده است و نتایج آزمایشگاهی حاکی از افزایش دارو درمانی داروهای ضد سرطان می‌باشد. اما نمونه‌های کم‌تری از هدف‌گیری فعال برای استفاده کلینیکی در مقایسه با هدف گیری غیر فعال وجود دارد. یکی از مشکلاتی که در طراحی نسل اول کونژوگاسیون داروها به آنتی‌بادی وجود داشت تغییر در سایت اتصال داروها به آنتی‌بادی و هم‌چنین عدم پایداری شیمیایی لینکرها بود که در نهایت سبب اثربخشی ضعیف آن‌ها می‌گشت [۹۶]. از مشکلات دیگری که در هدف‌گیری فعال داروهای ضد سرطان وجود داشت این بود که پایه‌های نانو در جریان خون از نظر فیزیکوشیمیایی پایدار نبودند و به دلیل افزایش سایز آن‌ها به علت اتصال به منوکلونال آنتی‌بادی به سختی در بافت سرطانی تجمع می‌نمودند [۹۷]. هم‌چنین اثربخشی در هدف‌گیری فعال به علت اپسونیزاسیون سطح نانوپارتیکل‌ها کاهش می‌یافت که در نهایت باعث کاهش اثربخشی هدف‌گیری فعال در داخل بدن می‌گشت [۹۸]. اخیراً پاره‌ای از این مشکلات با توجه به ظهور متعدد تکنولوژی‌های نوین حل شده است ولی هنوز راه طولانی تا موفقیت‌هایی نهایی پیش رو است. بنابراین نیاز اساسی برای طراحی سیستم‌های دارورسانی این است که بر موانع آناتومیکی و فیزیولوژی بدن غلبه نمایند و دارو را به‌طور اختصاصی به سایت سلول‌های سرطانی متاستاز شده تحویل دهند [۹۹]. این اقدام نه تنها از عوارض جانبی غیر اختصاصی دارو جلوگیری می‌کند بلکه سبب می‌گردد غلظت دارو در سایت سلول‌های سرطانی افزایش یابد. بنابراین پیشرفت هر چه بیش‌تر در علم بیوکونژوگاسیون باعث تولید نسل جدیدتر کونژوگاسیون دارو با آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و.... می‌گردد.

تحویل هدفمند دارو به سلول‌های سرطانی سبب کاهش سمیت محیطی و سیستمی می‌گردد و سبب افزایش دوز دارو به سلول‌های سرطانی می‌گردد. پیشرفت در شناسایی اهداف خاص تومور و توسعه روش‌های مختلف تحویل هدفمند دارو باعث افزایش امید جهت درمان سرطان می‌گردد. اگر چه غایت نهایی ریشه‌کن کردن سرطان و به‌طور ملموس‌تر افزایش کیفیت زندگی بیمار است. امروزه تاکید ویژه روی توسعه سیستم‌هایی است که نه تنها هدف‌های خاص را بر روی سلول‌های سرطانی شناسایی می‌کنند بلکه قادر هستند داروهای سایتوتوکسیک را به داخل سلول‌های سرطانی وارد نمایند. ترکیب راه‌های متعدد تحویل هدفمند دارو ممکن است راه حلی برای غلبه بر مشکلات ذکر شده ایجاد نماید. به‌عنوان مثال ادغام دو تکنیک دارورسانی فعال و غیر فعال سبب می‌گردد کونژوگه نانوذره و لیگاند به علت اثر EPR در سایت سلول سرطانی تجمع یابد و سپس به وسیله هدف‌گیری فعال به رسپتورهای سطحی آنتی‌ژن‌ها متصل شوند و کمپلس مذکور داخل سلول هدف شود.

البته قابل ذکر است که همه این پیشرفت‌ها نیازمند شناسایی بهتر بیماری، مارکرهای اختصاصی تومور و توسعه هم‌زمان داروهای جدیدی است که قدرت بیش‌تر و سمیت کم‌تری داشته باشند. برای این‌که داروهای جدید بتوانند راهی در کلینیک باز نمایند باید یک ارتباط و پیوستگی بین پروژه‌های کشف دارو و پروژهایی که در ارتباط با تحویل هدفمند دارو است برقرار گردد. به‌طوری‌که این عامل سبب کاهش اثرات غیر قابل مطلوب فارماکوکینتیک و افزایش اثرات ضد سرطانی دارو گردد. استراتوژی هدفمند که شامل ترکیب علم نانوتکنولوژی و بیوکونژوگاسیون شیمی می‌باشد می‌تواند توزیع بیولوژیکی دارو را طوری تغییر دهد که باعث کاهش سمیت و افزایش اثرات درمانی آن گردد.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

منابع

[1] Williams J, Lansdown R, Sweitzer R, Romanowski M, LaBell R, Ramaswami R, et al. Nanoparticle drug delivery system for intravenous delivery of topoisomerase inhibitors. J Control Release 2003; 28: 167-172.

[2] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 329-347.

[3] Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. J Control Release 2012; 161: 175-187.

[4] Leroux JC, Allemann E, Jaeghere FD, Doelker E, Gurny R. Biodegradable nanoparticles—From sustained release formulation to improved site specific drug delivery. J Control Release 1996; 30: 339-350.

[5] Kanapathipillai M, Brock A, Ingber DE. Nanoparticle targeting of anti-cancer drugs that alter intracellular signaling or influence the tumor microenvironment. Adv Drug Deliv Rev 2014; 79-80: 107-118.

[6] Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. J Control Release 2012; 161: 175-187.

[7] Ding Y, Li S, Nie G. Nanotechnological strategies for therapeutic targeting of tumor vasculature. Nanomedicine (Lond) 2013; 8: 1209-1222.

[8] Nie S, Xing Y, Kim GJ, Simons JW. Nanotechnology applications in cancer. Annu Rev Biomed Eng 2007; 9: 257-288.

[9] Alexis F, Pridgen EM, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle technologies for cancer therapy. Handb Exp Pharmacol 2010; 55-86.

[10] Ringsdorf H. Structure and properties of pharmacologically active polymers. J Polym Sci Symp 1975; 51: 135-153.

[11] Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. Nat Rev Cancer 2002; 2: 750.

[12] Ozcelikkale A, Ghosh S, Han B. Multifaceted transport characteristics of nanomedicine: needs for characterization in dynamic environment. Mol Pharm 2013; 10: 2111-2126.

[13] Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. Curr Opin Biotechnol 2013; 24: 1159-1166.

[14] Vasir JK, Labhasetwar V. Targeted drug delivery in cancer therapy. Technol Cancer Res Treat 2005; 4: 363-374.

[15] Singh R, Lillard JW. Nanoparticle-based targeted drug delivery. Exp Mol Pathol 2009; 86: 215-223.

[16] Sinha R, Kim GJ, Nie S, Shin DM. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. Mol Cancer Ther 2006; 5: 1909-1917.

[17] Bazak R, Houri M, Achy SE, Hussein W, Refaat T. Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. Mol Clin Oncol 2014; 2: 904-908.

[18] Hofheinz RD, Gnad-Vogt SU, Beyer U, Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. Anticancer Drugs 2005; 16: 691-707.

[19] Danhier F, Feron O, Preat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. J Control Release 2010; 148: 135-146.

[20] Xin Y, Yin M, Zhao L, Meng F, Luo L. Recent progress on nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. Cancer Biol Med 2017; 14: 228-241.

[21] Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. Urol Oncol 2008; 26: 57-64.

[22] Jin SE, Jin HE, Hong SS. Targeted delivery system of nanobiomaterials in anticancer therapy: from cells to clinics. Biomed Res Int 2014; 2014: 814208.

[23] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res 1986; 46: 6387-6392.

[24] Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. Adv Drug Deliv Rev 2011; 63: 136-151.

[25] Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. Eur J Cancer 2001; 73: 1590-1598.

[26] Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Koutsopoulos A, Mendrinos S, Sivridis E. The metabolic interactions between tumor cells and tumor-associated stroma (TAS) in prostatic cancer. Cancer Biol Ther 2012; 13: 1284-1289.

[27] Kydd J, Jadia R, Velpurisiva P, Gad A, Paliwal S, Rai P. Targeting strategies for the combination treatment of cancer using drug delivery systems. Pharmaceutics 2017; 9: E46.

[28] Yu P, Yu H, Guo C, Cui Z, Chen X, Yin Q, et al. Reversal of doxorubicin resistance in breast cancer by mitochondria-targeted pH-responsive micelles. Acta Biomater 2015; 14: 115-124.

[29] Shao-Nan L, Cheng CJ, Song YY, Zhao ZG. Temperature-switched controlled release nanosystems based on molecular recognition and polymer phase transition. RSC Advances 2015; 5: 3248-3259.

[30] Wong C, Stylianopoulos T, Cui J, Martin J, Chauhan VP, Jiang W, et al. Multistage nanoparticle delivery system for deep penetration into tumor tissue. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 2426-2431.

[31] Mi Y, Wolfram J, Mu C, Liu X, Blanco E, Shen H, Ferrari M. Enzyme-responsive multistage vector for drug delivery to tumor tissue. Pharmacol Res 2016; 113: 92-99.

[32] Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. J Control Release 2012; 159: 14-26.

[33] Caplan A, Kratz A. Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer. Am J Clin Pathol 2002; 117: S104-108.

[34] Sahoo SK, Ma W, Labhasetwar V. Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. Int J Cancer 2004; 112: 335-340.

[35] Sahoo SK, Labhasetwar V. Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticlesis mediated via sustained intracellular drug retention. Mol Pharm 2005; 2: 373-383.

[36] Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GM, Shakil S, Damanhouri GA, Kamal MA. Nanotechnology-based approaches in anticancer research. Int J Nanomedicine 2012; 7: 4391-4408.

[37] Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-alpha targeting: first in-human results. Nat Med 2011; 17: 1315-1319.

[38] Qian ZM, Li H, Sun H, Ho K. Targeted drug delivery via the transferrin receptor-mediated endocytosis pathway. Pharmacol Rev 2002; 54: 561-587.

[39] Martínez A, Olmo R, Iglesias I, Teijón JM. Blanco MD Folate-targeted nanoparticles based on albumin and albumin/alginate mixtures as controlled release systems of tamoxifen: synthesis and in vitro characterization. Pharm Res 2014; 31: 182-193.

[40] Lu J, Li Z, Zink JI, Tamanoi F. In vivo tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: enhanced efficacy by folate modification. Nanomedicine 2012; 8: 212-220.

[41] Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31: 1111-1137.

[42] Agarwal P, Bertozzi CR. Site-specific antibody-drug conjugates: the nexus of bioorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development. Bioconjugate Chem 2015; 26: 176-192.

[43] Rao C, Rangan VS, Deshpande S. Challenges in antibody–drug conjugate discovery: a bioconjugation and analytical perspective. Bioanalysis 2015; 7: 1561-1564.

[44] Dan N, Setua S, Kashyap VK, Khan S, Jaggi M, Yallapu MM, Chauhan SC. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. Pharmaceuticals (Basel) 2018; 11: E32.

[45] Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates--an emerging class of cancer treatment. Br J Cancer 2016; 114: 362-367.

[46] Brissette R, Prendergast JK, Goldstein NI. "Identification of cancer targets and therapeutics using phage display". Curr Opin Drug Discov Devel 2006; 9: 363-369.

[47] Shamsi F. Investigation of cellular response to covalent immobilization of peptide and hydrophobic attachment of peptide amphiphiles on substrates. Biochem Eng J 2017; 117: 82-88.

[48] Shamsi F, Coster HG. Mimicking cell membrane-like structures on alkylated silicon surfaces by peptide amphiphiles. Mater Chem Phys 2011; 130: 1162-1168.

[49] Shamsi F, Coster HG, Jolliffe KA, Chilcott T. Characterization of the substructure and properties of immobilized peptides on silicon surface. Mater Chem Phys 2011; 126: 955-961.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[74] Govender T, Riley T, Ehtezazi T, Garnett MC, Stolnik S, Illum L, Davis SS. Defining the drug incorporation properties of PLA-PEG nanoparticles. Int J Pharm 2000; 199: 95-110.

[75] Govender T, Stolnik S, Garnett MC, Illum L, Davis SS. PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug. J Control Release 1999; 57: 171-185.

[76] Panyam J, Williams D, Dash A, Leslie-Pelecky D, Labhasetwar V. Solid-state solubility influences encapsulation and release of hydrophobic drugs from PLGA/PLA nanoparticles. J Pharm Sci 2004; 93: 1804-1814.

[77] Peracchia MT, Gref R, Minamitake Y, Domb A, Lotan N, Langer R. PEG-coated nanospheres from amphiphilic diblock and multiblock copolymers: Investigation of their drug encapsulation and release characteristics1DSC, differential scanning calorimetry; J Control Release 1997; 46: 223-231.

[78] Calvo P, Remuñan-López C, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Chitosan and chitosan/ethylene oxide-propylene oxide block copolymer nanoparticles as novel carriers for proteins and vaccines. Pharm Res 1997; 14: 1431-1436.

[79] Chen Y, Mohanraj VJ, Parkin JE. Chitosan-dextran sulfate nanoparticles for delivery of an anti-angiogenesis peptide. Lett Peptide Sci 2003; 10: 621-629.

[80] Magenheim B, Levy MY, Benita S. A new in vitro technique for the evaluation of drug release profile from colloidal carriers - ultrafiltration technique at low pressure. Int J Pharmace 1993; 94: 115-123.

[81] Fresta M, Puglisi G, Giammona G, Cavallaro G, Micali N, Furneri PM. Pefloxacine mesilate- and ofloxacin-loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles: characterization of the colloidal drug carrier formulation. J Pharm Sci 1995; 84: 895-902.

[82] Chen Y, McCulloch RK, Gray BN. Synthesis of albumin-dextran sulfate microspheres possessing favourable loading and release characteristics for the anticancer drug doxorubicin. J Control Release 1994; 31: 49-54.

[83] Shamsi F, Coster H, Chilcott T. Characterization of the dielectric properties of covalently attached organic films on silicon surfaces. Thin Solid Films 2011, 915: p. 6472-6479.

[84] Jazayeri MH, Amani H, Pourfatollah AA, Pazoki-Toroud H, Sedighimoghaddam B. Various methods of gold nanoparticles (GNPs) conjugation to antibodies. Sensin Biosensing Res 2016; 9: 17-22.

[85] Ansell SM, Harasym TO, Tardi PG, Buchkowsky SS, Bally MB, Cullis PR. Antibody conjugation methods for active targeting of liposomes. Methods Mol Med 2000; 25: 51-68.

[86] Shamsi F, Coster H, Jolliffe KA. Characterization of peptide immobilization on an acetylene terminated surface via click chemistry. Surface Science 2011; 605: 1763-1770.

[87] Shamsi F. Investigation of human cell response to covalently attached RADA16-I peptide on silicon surfaces. Colloids Surfaces B Biointerfaces 2016; 145: 470-478.

[88] Yi G, Son J, Yoo J, Park Ch, Koo H. Application of click chemistry in nanoparticle modification and its targeted delivery. Biomat Res 2018; 22: 13.

[89] Kummer U, Thierfelder S, Mysliwietz J. Antigen density on target cells determines the immunosuppressive potential of rat IgG2b monoclonal antibodies. Eur J Immunol 1990; 20: 107-112.

[90] Perry JL, Herlihy KP, Napier NE, Desimone JM. A novel platform toward shape and size specific nanoparticle theranostics Acc. Chem Res 2011; 44: 990-998.

[91] Kolhar P, Anselmo AC, Gupta V, Pant K, Prabhakarpandian B, Ruoslahti E. Using shape effects to target antibody-coated nanoparticles to lung and brain endothelium. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 10753-10758.

[92] Nobs L, Buchegger F, Gurny R, Allemann E. Current methods for attaching targeting ligands to liposomes and nanoparticles. J Pharm Sci 2004; 93: 1980-1992.

[93] Shi G, Guo W, Stephenson SM, Lee RJ. Efficient intracellular drug and gene delivery using folate receptor-targeted pH-sensitive liposomes composed of cationic/anionic lipid combinations. J Control Release 2002; 80: 309-319.

[94] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001; 27: 165-176.

[95] Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002; 2: 584-593.

[96] Steering Committee. Cancer progress report. Clin Cancer Res 2015; 21: S1-128.

[50] Shamsi F, Coster HG, Jolliffe KA. Characterization of peptide immobilization on an acetylene terminated surface via click chemistry. Surf Sci 2011; 605: 1763-1770.

[51] Wang F, Li Y, Shen Y, Wang A, Wang S, Xie T. The functions and applications of RGD in tumor therapy and tissue engineering. Int J Mol Sci 2013; 14: 13447-13462.

[52] Neri D, Bicknell R. "Tumour vascular targeting,". Nat Rev Cancer 2005; 5: 436-446.

[53] Temming K, Schiffelers RM, Molema G, Kok RJ. "RGD-based strategies for selective delivery of therapeutics and imaging agents to the tumour vasculature,". Drug Resistance Updates 2005; 8: 381-402.

[54] Zhou G, Wilson G, Hebbard L, Duan W, Liddle C, George J, et al. Aptamers: A promising chemical antibody for cancer therapy. Oncotarget 2016; 7: 13446-13455.

[55] Morita Y, Leslie M, Kameyama H, Volk DE, Tanaka T. Aptamer therapeutics in cancer: current and future. Cancers (Basel) 2018; 10: E80.

[56] Hori SI, Herrera A, Rossi JJ, Zhou J. Current advances in aptamers for cancer diagnosis and therapy. Cancers (Basel) 2018; 10: E9.

[57] Zhou G, Latchoumanin O, Bagdesar M, Hebbard L, Duan W, Liddle C, et al. Aptamer-based therapeutic approaches to target cancer stem cells. Theranostics 2017; 7: 3948-3961.

[58] Zhou G, Wilson G, Hebbard L, Duan W, Liddle C, George J, Qiao L. Aptamers: A promising chemical antibody for cancer therapy. Oncotarget 2016; 7: 13446-13463.

[59] Devasena U, Brindha P, Thiruchelvi R. A review on DNA nanobots- a new techniques for cancer treatment. Asian J Pharm Clin Res 2018; 11: 61-64.

[60] Glécia VS, Kleber VG, Fábio VC, Gabriela BR, Pedro AF, Roxana CI, Lourdes MB. Nanorobotics in drug delivery systems for treatment of cancer: A review. J Mat Sci Engin A 2016; 6: 167-180.

[61] Tripathi R, Kumar A. Application of nanorobotics for cancer treatmen. Materialstoday Proceed 2018; 5: 9114-9117.

[62] Douglas SM, Bachelet I, Church GM. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. Science 2012; 335: 831-834.

[63] Li S, Jiang Q, Liu S, Zhang Y, Tian Y, Song C, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. Nat Biotechnol 2018; 36: 258-264.

[64] Kroll RA, Pagel MA, Muldoon LL, Roman-Goldstein S, Fiamengo SA, Neuwelt EA. Improving drug delivery to intracerebral tumor and surrounding brain in a rodent model: a comparison of osmotic versus bradykinin modification of the blood-brain and/or blood-tumor barriers. Neurosurgery 1998; 43: 879-886.

[65] Kreuter J, Ramge P, Petrov V, Hamm S, Gelperina SE, Engelhardt B. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles. Pharm Res 2003; 20: 409-416.

[66] Zauner W, Farrow NA, Haines AM. In vitro uptake of polystyrene microspheres: effect of particle size, cell line and cell density. J Control Release 2001; 71: 39-51.

[67] Desai MP, Labhasetwar V, Walter E, Levy RJ, Amidon GL. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent. Pharm Res 1997; 14: 1568-1573.

[68] Redhead HM, Davis SS, Illum L. Drug delivery in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles surface modified with poloxamer 407 and poloxamine 908: in vitro characterisation and in vivo evaluation. J Control Release 2001; 70: 353-363.

[69] Dunne M, Corrigan OI, Ramtoola Z. Influence of particle size and dissolution conditions on the degradation properties of polylactide-co-glycolide particles. Biomaterials 2000; 21: 1659-1668.

[70] Müller RH, Maassen S, Weyhers H, Mehnert W. Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407. J Drug Target 1996; 4: 161-170.

[71] Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 631-651.

[72] LGrislain, Couvreur P, Lenaerts V, Roland V, Deprez-Decampeneere D, Speiser P. Pharmacokinetics and distribution of a biodegradable drug-carrier. Int J Pharmaceut 1983; 15: 335-345.

[73] Couvreur P, Barratt G, Fattal E, Legrand P, Vauthier C. Nanocapsule technology: a review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 2002; 19: 99-134.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[97] Matsumura Y, Kataoka K. Preclinical and clinical studies of anticancer agent-incorporating polymer micelles. Cancer Sci 2009; 100: 572-579.

[98] Nie S. Editorial: understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. Nanomedicine 2010; 5: 523-528.

[99] Bagi CM. Targeting of therapeutic agents to bone to treat metastatic cancer. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 995-1010.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Volume 21, Issue 4 (Autumn 2019), 579-589

Review article

Nanotechnology application in cancer treatment

Fahimeh Shamsi (Ph.D)*
Biotechnology Research center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 9100361868 fahimeh.shamsi@ymail.com

Received: 6 Oct 2018; Accepted: 13 May 2019

Chemotherapy has been the main known treatment for cancer diseases. However, its achievement rate remains low, mainly because of the restricted accessibility of drugs to the tumor tissue, their painful toxicity, and development of multi-drug resistance. In recent years, either better understanding of tumor biology or development of the ever-growing field of nanotechnology has proposed new treatment strategies for cancer diseases. Conspiciously, at nano-scale range, particles act in surprising ways and the properties of materials alter as their size approaches the nanoscale which causes them to offer novel optical, electronic, and structural properties. In novel pharmaceutical science, nanoparticles engineer in such a way that is capable of carrying large doses of chemotherapeutic agents into cancer cells, while sparing normal tissues from dose-limiting side effects. New targeted drug delivery approaches using different nanosystems and bioconjugate techniques providing possibilities in developing successful cancer therapy. The present review summarizes two different targeted drug delivery methods (passive and active targeting) and also provides an insight into properties of nanoparticles in targeted drug delivery systems, bioconjugation, and challenges in this regard.

Keywords: Cancer, Treatment, Nanotechnology, Nanoparticle.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]