

نقش و تحول در دارورسانی به وسیله نانوذرات برای درمان سرطان

حسن کوچک‌زاده، سیدعباس شجاع‌الساداتی*

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، بخش مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی

پیام نگار: shoja_sa@modares.ac.ir

زمان دریافت: ۱۳۸۸/۶/۲۱

زمان پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۲۸

چکیده

نانوذرات به عنوان حامل‌های دارویی شکل جدیدی از رسانش دارو به سلول‌های سرطانی را از طریق ورود به روزنه‌های آوندهای غده سرطانی ارائه می‌دهند. تهیه و اصلاح این نانوذرات جهت اتصال به غشاء سلول‌های سرطانی و یا گیرنده‌های هسته ای و سیتوپلاسمی ممکن است. این اصلاحات هدفمند با احاطه بر علومی نظیر مهندسی شیمی و مهندسی مواد امکان‌پذیر است. نقش مهندسی شیمی، شناسایی سطح اصلاح شونده و تنظیم سازوکارهای فرایند اصلاح است. هدف این مقاله با توجه به تجارب آزمایشگاهی مؤلفین، تشریح پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه استفاده از نانوذرات به عنوان عوامل رسانش دارو به غده‌های سرطانی و چگونگی اثرگذاری آنها در از بین بردن برخی از عوامل فیزیکی و داروشناختی (فارماکولوژیکی) جهت درمان مؤثرتر سرطان با دارو می‌باشد. همچنین یک سامانه نوین دارویی مورد بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: نانوذرات، لیپوزوم‌ها، هدف‌گیری فعال و منفعل، سامانه‌های دارورسانی

۱- مقدمه: اهمیت نانوفناوری در درمان سرطان

۱-۱ دارودرمانی سرطان

اخیراً پیشرفت‌ها و تغییراتی در دارودرمانی سرطان در مقایسه با روش‌های سنتی و قدیمی صورت گرفته است. بخشی از این تغییر به دلیل نیاز به افزایش تأثیرگذاری داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی است. اگرچه سلول‌های سرطانی در مقابل عوامل شیمی درمانی ذاتاً آسیب‌پذیرتر از سلول‌های سالم می‌باشند، اما این داروها به صورت انتخابی عمل نمی‌کنند و ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند. هم‌اکنون تلاش‌ها در زمینه از بین بردن سلول‌های سرطانی با هدف‌گیری آنها و در کنار آن، حفظ بافت‌های سالم متمرکز شده است. جهت دستیابی به این هدف، تحقیقات به منظور توسعه حامل‌های نوین برای انباشتن داروهای ضدسرطان و

شناسایی دقیق‌تر هدف، جهت رسانش دارو دقیقاً به سلول‌های سرطانی، آوندهای آنها و پیگیری تغییرات درون غده سرطانی گسترش یافته است.

۲-۱ سلول‌های تشکیل دهنده غده سرطانی و محیط اطراف آنها

علم و آگاهی نسبت به سلول‌ها و محیط درونی غده سرطانی، به ما برای شفاف‌تر کردن مشکلات پیش روی دارورسانی در درمان سرطان کمک می‌کند. یک توده یا غده سرطانی از سلول‌های سرطانی تشکیل شده است و مواد مغذی جهت رشد خود تا رسیدن به اندازه 2 mm^2 را از طریق نفوذ منفعل این مواد به درون خود به دست می‌آورد [۱]. جهت ادامه رشد و گسترش غده سرطانی،

۱-۴ مقاومت سلولی

موانع و مقاومت‌های متفاوتی در سطح سلولی در مقابل تاثیر داروها بر سلول‌های سرطانی وجود دارند. حضور پروتئین‌هایی مانند p- (گلیکوپروتئین) در سطح غشاء سلول مانع ورود دارو به درون سلول می‌شود و سطح غلظت داروهای ضدسرطان را درون سلول کاهش می‌دهد [۹ و ۱۰]. P- (گلیکوپروتئین) همچنین ممکن است در سطح غشاء هسته وجود داشته باشد و مانع انتقال دارو به درون هسته سلول شود [۱۱]. علاوه بر این، داروهایی که به درون سلول راه می‌یابند ممکن است در سیتوپلاسم انباشته شده، رها نشوند و سپس تخریب گردند و یا از محیط سیتوپلاسم به بیرون رانده شوند [۱۲]. جهت رفع این نوع مقاومت‌های سلولی در برابر داروها، می‌بایست روش‌های موثری جهت رسانش دارو به درون سلول توسعه یابند.

۲- نانوفناوری به عنوان رویکردی جدید در دارورسانی

۲-۱ نانوذرات

سطح نانوذرات پس از تولید، به طور هدفمند اصلاح شده و مورد مهندسی سطح قرار می‌گیرند. اندازه این ذرات از چندین نانومتر تا چند صد نانومتر برحسب مورد استفاده آنها فرق می‌کند. به طور کلی اندازه ذرات به صورتی طراحی می‌شود که ذرات بتوانند از روزه‌های سلول‌های غشاء رگ‌های غده سرطانی عبور کنند که این امر سبب ایجاد غلظت بالایی از نانوذرات در مکان غده سرطانی می‌شود و به سبب فقدان سامانه لنفاوی در غده سرطانی، تراوایی و ماندگاری دارو افزایش می‌یابد. اندازه نانوذرات همچنین تعیین‌کننده مدت ماندگاری و چرخش نانوذرات در بدن تا پیش از شناسایی آنها به وسیله پروتئین‌های آپسون^۳ و حذف سریع آنها توسط سامانه ایمنی بدن است. برای رسانش مؤثرتر دارو توسط این نانوذرات به مکان‌های مورد نظر، سطح نانوذرات بایستی در راستای عدم شناسایی و حذف نانوذرات توسط سامانه ایمنی اصلاح شود. یکی از تغییراتی که می‌تواند در نانوذرات صورت گیرد، ایجاد یک پوشش پلیمری بر روی سطح آنهاست. یک نمونه از این اصلاح، پگیله‌سازی^۴ است که عبارت است از پوشاندن سطح نانوذرات با پلیمری به نام

تشکیل رگ‌های جدید جهت تأمین مواد غذایی بایستی توسعه یابد. علائم زیستی مختلف جهت تشکیل رگ در غده سرطانی آغاز می‌شود اما فرایند تشکیل رگ خونی در غده سرطانی به صورت منظم صورت نمی‌گیرد و غده‌های سرطانی دارای عروق و اعصاب سازمان یافته نیستند و به همین جهت نفوذ و توزیع دارو درون عروق غده سرطانی بسیار ضعیف صورت می‌گیرد. نکته مهم دیگر اینکه رگ‌های غده سرطانی غیر نرمال هستند و به صورت انشعاب‌های نامنظم، حلقه‌ای و دارای پیچ و خم و انحنا می‌باشند. رگ‌های غده سرطانی به دلیل توسعه غیر عادی غشاء و تکثیر بسیار سریع سلول‌های غشائی در عدم حضور مواد تو پرکننده آنها، سوراخ و نفوذپذیر هستند [۲]. این امر سبب افزایش نفوذ مولکول‌ها از دیواره رگ و ورود آنها به محیط سلول‌های غده سرطانی می‌شود. اندازه حفره‌ها در سلول‌های غشاء برحسب نوع غده سرطانی بین ۱۰۰ تا ۷۸۰ نانومتر است [۳-۵]. در واقع، این، فرق اصلی میان سلول‌های رگ‌های غده سرطانی و سلول‌های تنگ رگ‌های خونی سالم است که اندازه سوراخ‌های آنها بین ۵ تا ۱۰ نانومتر می‌باشد [۶].

۱-۳ محیط درون غده سرطانی^۱

محیط غده سرطانی از یک شبکه کلاژن و یک سیال ژل مانند که باعث ایجاد فشار و مقاومت بالا در برابر جریان مولکول‌ها برای ورود به غده سرطانی می‌شود، تشکیل شده است. چگونگی انتقال داروها به محیط درون غده سرطانی با غلبه بر فشار درون غده سرطانی و با در نظر گرفتن خواص داروها مانند شکل، اندازه، طبیعت آبگریزی و آبدوستی و بار سطحی آنها تعیین می‌شود. فشارهای درون غده سرطانی در مرکز غده سرطانی بیشتر از اطراف آن است که این امر نفوذ دارو به مرکز غده سرطانی را کاهش می‌دهد [۷ و ۸]. علاوه بر این، غده‌های سرطانی فاقد شبکه لنفاوی مشخصی هستند. از این رو داروهایی که به محیط درون غده سرطانی راه می‌یابند ممکن است مدت ماندگاری آنها در محیط غده سرطانی افزایش یابد. این ویژگی، اثر تراوایی و ماندگاری افزایش یافته^۲ نامیده می‌شود و سبب تجمع دارو در محیط درون غده سرطانی می‌گردد.

3 Opsone
4. PEGylation

1. Tumor Interstitium
2. Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect

طور مشابه، یک پادتن تک دودمانی^۳ مشخصی که به سطح نانوذره متصل می‌شود می‌تواند به آنتی ژن مربوط به آن که در سطح سلول هدف قرار دارد متصل شود. یک نمونه از رسانش فعال، اتصال فولات^۴ به سطح نانوذرات پگیله شده جهت اتصال آنها به گیرنده‌های فولات است. اغلب سلول‌های سرطانی در سطح خود گیرنده‌های فولات را به صورت نامحدودی تکثیر می‌کنند و تمایل آنها به اتصال به نانوذراتی که به فولات متصل شده اند بیشتر از نانوذراتی است که در سطح خود، فولات ندارند [۱۶و۱۷]. نانوذرات متصل شده به فولات، دقیقاً به مکان سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند و عوامل درمانی را که با خود به همراه دارند در مکان سلول رها می‌کنند و این عوامل سمیت خود را در مکان سلول‌های سرطانی بیان می‌کنند. این الگو می‌تواند برای هر گیرنده خاص بر روی سطح سلول‌های سرطانی و لیگاند آن بسط و گسترش یابد.

۲-۳ رفع مقاومت سلولی با ترکیب داروها

فقط داروهایی که در محل غشاء پلاسمایی قرار می‌گیرند به وسیله p- (گلیکوپروتئین) جهت پس زدن شناسایی می‌شوند. چندین روش برای مقابله با این مشکل مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال، عوامل مهارکننده p- (گلیکوپروتئین) شامل وراپامیل^۵ و یا سیکلوسپورین^۶، می‌توانند به طور مشخص و دقیقی با داروهای سرطانی ترکیب شوند که نتیجه آن حضور همزمان نانوذرات حاوی عامل درمانی و حاوی عامل مهارکننده است [۱۸]. ذرات نامرئی شده نمونه دیگری از مقابله با این مقاومت سلولی است که با این ترند تجمع نانوذرات حاوی دارو در مکان به قدری زیاد می‌شود که این پروتئین‌ها قابلیت پس زدن آنها را ندارند و در نهایت نانوذره حاوی دارو به درون سلول نفوذ می‌کند [۹]. روش دیگر همراه کردن محصولات تخریبی با نانوذرات است که می‌تواند مانع عمل p- (گلیکوپروتئین) با واکنش دادن با آنها و مهار آنها شود.

۲-۴ نانوذرات با کاربردهای درمانی

سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات شامل طراحی‌های مختلفی در اندازه، شکل و ماده مورد استفاده می‌باشند. هر نانوذره براساس

پلی اتیلن گلیکول (پگ)^۱. این فرایند سبب نامرئی شدن نانوذرات می‌شود و آنها را نسبت به ماکروفاژها که بخشی از سامانه ایمنی بدن می‌باشند غیر قابل شناسایی می‌کند [۱۳]. روش دیگر، آبدوست ساختن سطح نانوذرات جهت کاهش فرایند شناسایی نانوذرات و به تأخیر انداختن حذف آنها توسط ماکروفاژهاست. پلیمرهای آبدوستی که سطح نانوذرات را می‌پوشانند شبیه پروتئین‌های پلازما هستند و در واقع نانوذرات را از فرایند شناسایی و حذف توسط دستگاه ایمنی فراری می‌دهند. این فرایند به عنوان اثر "ابر"^۲ نیز بیان شده است. مواد مختلفی مانند سرامیک ها، پلیمرهای طبیعی زیستی و سنتزی، چربی‌ها و فلزات در ساختن نانوذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند. ساختار نانوذرات ممکن است از ترکیبات آلی تشکیل شده باشد و یا شامل عناصر غیر آلی مانند هسته فلزی باشد [۱۴]. نانوذرات دارای شکل‌های مختلفی مانند کره‌ها، ساختارهای انشعابی، پوسته‌ای، لوله‌ای، فلورسنتی، امولسیون و لیپوزومی می‌باشند. عوامل درمانی مانند داروها می‌توانند در ساختار نانوذرات انباشته شوند، به سطح نانوذرات بچسبند و یا درون نانوذرات کپسوله شوند. نانوذرات به عنوان سامانه‌های دارورسانی، ممکن است پس از رسانش هدفمند دارو، تخریب زیستی شوند. بنابراین آنها از بین می‌روند و در نتیجه در مکان عمل تجمع نمی‌کنند و در فرایند بهبود بیماری تاثیرگذار نیستند [۱۵]. تخریب زیستی نانوذرات پس از رسانش دارو مسئله مهمی است زیرا ذراتی که پس از دارورسانی تخریب نمی‌شوند ممکن است اثرات سمی جانبی ایجاد کنند.

۲-۲ هدف‌گیری

رسانش هدفمند دارو به وسیله نانوذرات می‌تواند توسط دو فرایند فعال و منفعل صورت گیرد. در رسانش منفعل، نانوذرات از طریق نفوذ منفعل و یا جابه‌جایی، از سوراخ‌های رگ‌های خونی غده سرطانی عبور کرده وارد محیط غده سرطانی می‌شوند. سپس تجمع انتخابی نانوذره و دارو به سبب اثر افزایش تراوایی و ماندگاری در مکان صورت می‌گیرد. در رسانش فعال، رسانش دارو به واسطه شناسایی مولکولی به مکان مشخصی صورت می‌گیرد. یک نمونه از این رویکرد، اتصال لیگاند به نانوذره است که این لیگاند می‌تواند به گیرنده ای که بر روی سلول سرطانی هدف قرار دارد متصل شود. به

3. Monoclonal Antibody
4. Folate
5. Verapamil
6. Cyclosporine

1. Polyethylene Glycol (PEG)
2. "Cloud" Effect

داروهای حلال در آب می‌باشند، در حالی که در سامانه‌های چند لایه ای، داروهای قابل حل در چربی انباشته می‌شوند. لیپوزوم‌هایی که به صورت تزریق درون رگی به کار می‌روند به سرعت پس از شناسایی توسط پروتئین‌های آپسون و پوشاندن آنها، توسط سامانه ایمنی بدن حذف می‌شوند. علاوه بر این، نیروهای الکترواستاتیکی، آگریزی و واندروالسی می‌توانند بر روی پراکنده شدن لیپوزوم‌ها و حذف آنها مؤثر باشند. لذا سطح آنها به اصلاح با پلیمرهای خنثی نیاز دارد [۲۰]. پوشاندن سطح با پلیمرها سبب کاهش اتصال آپسون به آنها و در نتیجه کاهش شناسایی و حذف آنها می‌شود. پوشاندن سطح به وسیله پگ سبب نامرئی ساختن و افزایش چرخش آنها در بدن برای چندین روز می‌شود. این امر سبب نفوذ لیپوزوم‌ها به سوراخ‌های رگ‌های غده سرطانی و تجمع آنها در فضای غده سرطانی براساس هدف‌گیری منفعل می‌شود. سامانه‌های لیپوزومی دارو را در غشاء سلول رها می‌کنند و تجمع آنها به واسطه هدف‌گیری فعال در مکان سلول‌های سرطانی و غده سرطانی، بالاتر از تجمع آنها در مکان سلول‌های سالم می‌باشد. این مکانیزم هدف‌گیری از طرفی سبب کاهش اثرات سمی جانبی بر روی سلول‌های سالم و از طرف دیگر افزایش تأثیر عوامل درمانی در مکان هدف می‌شود.

هدف‌گیری فعال لیپوزوم‌ها با اتصال پادتن تک دودمانی یا لیگاند به نانوذره حاصل می‌شود که این پادتن تک دودمانی و یا لیگاند، به طور مشخص، بر ضد گیرنده‌های غده سرطانی می‌باشند. همچنین لیپوزوم‌های حساس به pH جهت تخریب شدن در pH‌های پایین پس از عمل در مکان هدف، طراحی و ساخته شده اند. یک روش دیگر، توسعه لیپوزوم‌های با برچسب حرارتی است که از طریق هدایت حرارتی به سمت بافت غده سرطانی مشخص و مکان هدف هدایت می‌شوند.

۲-۵ نانوذرات تجاری شده

علی رغم گسترش تحقیقات و توسعه نانوذرات جهت دارورسانی، هم اکنون تعداد بسیار کمی از نانوذرات جهت دارورسانی توسط موسسه دارو و غذا^۵ تأیید و جهت درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از سه نمونه از نانوذرات تأیید شده بر پایه لیپوزوم‌ها هم اکنون در بازار درمان سرطان استفاده می‌شود. دو نمونه آنها هم اکنون در بازار

5. Food and Drug Administration (FDA)

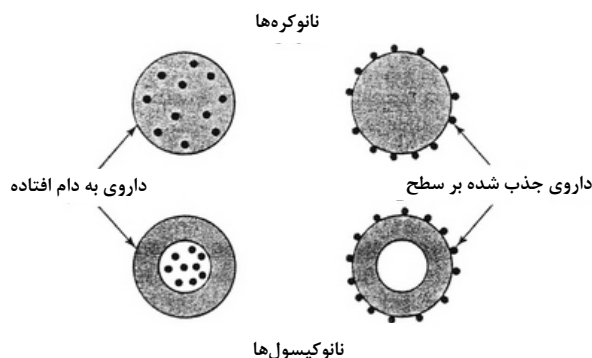
میزان گنجایش آن در بارگذاری دارو، میزان پایداری ذره و دارو، سرعت رهایش دارو و قابلیت رسانش هدفمند، شناخته می‌شود. در ادامه، برخی از انواع نانوذرات و ساختار آنها بازنگری می‌شوند.

۲-۴-۱ نانوکره‌ها^۱

این نانوذرات دارای ساختاری کره ای هستند که از یک سیستم ماتریکی تشکیل شده‌اند که دارو در آن توزیع، به سطح آن متصل و یا درون آن قرار داده شده است (شکل (۱)). سطح کره ممکن است با افزودن پلیمرها و یا مواد زیست‌شناختی مانند لیگاندها و یا پادتن‌های تک دودمانی^۲ جهت رسانش هدفمند اصلاح شوند [۱۹].

۲-۴-۲ نانوکپسول‌ها^۳

این ذرات سامانه‌هایی با یک مخزن و یا هسته مرکزی هستند که در آن دارو قرار می‌گیرد (شکل (۱)). این هسته با یک غشاء پلیمری بیرونی احاطه شده که بر روی سطح آن، لیگاند و یا پادتن تک دودمانی می‌تواند متصل شود. ماده هسته می‌تواند از جامدها، چربی‌ها و یا گازها باشد و محیط هسته می‌تواند آبی یا روغنی باشد [۱۹].



شکل ۱- نانوکره‌ها و نانوکپسول‌ها به عنوان حامل‌های دارو

۲-۴-۳ لیپوزوم‌ها^۴

این ذرات از لایه‌های چربی تشکیل یافته‌اند و براساس تعداد لایه‌های چربی به تک لایه ای و چندلایه ای دسته بندی می‌شوند. سامانه‌های تک لایه ای دارای یک هسته آبی جهت کپسوله سازی

1. Nanospheres
2. Monoclonal Antibody
3. Nanocapsules
4. Liposomes

۲-۵-۲ دانوزوم

به دلیل پایداری نسبی دانوروبیسیسین در محلول آبی، این دارو در درون لیپوزوم‌های تک لایه ای کوچک به اندازه ۴۵ نانومتر کپسوله شده است. به واسطه پیگله‌سازی، مدت ماندگاری این نانوذره در جریان پلازما در مقایسه با داروی آزاد بیشتر و میزان حذف و شناسایی آن توسط سامانه ایمنی بدن کاهش یافته است [۲۲]. تأیید FDA برای مصرف این دارو در درمان بدخیم کاپوسی^{۱۲} می‌باشد. در فاز ۳ آزمایشی این دارو، بیماران به صورت تصادفی با داروی آزاد و دانوزوم مورد درمان قرار گرفتند. نتایج کلی نشان داد که میزان درمان، با یکدیگر زیاد تفاوت نمی‌کند ولی میزان سمیت داروی آزاد روی بخش‌های دیگر، در مقایسه با نسبت به دانوزوم، بسیار بیشتر است.

۳- تولید یک سامانه نوین دارورسانی در دانشگاه تربیت مدرس

در پژوهشی که در گروه بیوتکنولوژی دانشکده فنی و مهندسی (دکتر شجاع الساداتی و همکاران) با همکاری گروه بیوتکنولوژی دانشکده پزشکی (دکتر رسایی و همکاران) در دانشگاه تربیت مدرس انجام شد، تولید یک سامانه دارورسانی جدید بر پایه نانوذرات آلبومین مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا از شرایط بهینه به دست آمده در تحقیقات قبلی [۲۳] جهت بارگذاری داروی ۵- (فلوروراسیل) در این ذرات استفاده شد. جهت اتصال مؤثر پادتن تک دودمانی به نانوذرات، شرایط بهینه پیگله سازی نانوذرات آلبومین تعیین و پس از اتصال پادتن به نانوذرات، آزمایش‌های برون تنی بر روی سلول‌های سرطانی جهت سنجش کارایی سامانه انجام شد. آزمایش‌های برون تنی روی سلول‌های سرطان سینه MCF-7 که دارای گیرنده Muc1 در سطح خود هستند، با به کارگیری ۵ سامانه مختلف شامل داروی ۵- (فلوروراسیل)، نانوذرات آلبومین بدون دارو، نانوذرات آلبومین بدون دارو و پیگله شده، نانوذرات آلبومین حاوی دارو و پیگله شده و نانوذرات آلبومین حاوی دارو و متصل به پادتن تک دودمانی PR81 با عامل پیوند دهنده پگ دوسر فعال انجام شد. سلول‌های MCF-7 در محیط کشت اختصاصی RPMI 1640 با گرماگذاری در دمای ۳۷°C درون انکوباتور دی‌اکسید کربن

ایالات متحده موجود می‌باشد. این محصولات شامل لیپوزوم‌های پیگله و انباشته شده با داروی دوکسوروبیسیسین^۱ می‌باشند - که در ایالات متحده این محصول به نام دوکسیل^۲ و در خارج ایالات متحده با نام کائلیکس^۳ شناخته می‌شود- و لیپوزوم‌های پیگله شده و انباشته با دانوروبیسیسین^۴ دارای نام تجاری دانوزوم^۵ است. سومین محصول بر پایه لیپوزوم‌ها، تأیید شده در اروپا و لیپوزوم‌های پیگله نشده و انباشته با دوکسوروبیسیسین است که با نام تجاری میوست^۶ شناخته می‌شود. علاوه بر این، محصولات لیپوزومی آبراکسان^۷ که نانوذرات آلبومینی و حاوی داروی پاکلیتاکسل^۸ می‌باشند توسط FDA جهت درمان سرطان سینه تأیید شده است [۶].

۲-۵-۱ دوکسیل

اندازه ذرات دوکسیل کمتر از ۱۰۰ نانومتر است. این‌ها سامانه‌های لیپوزومی تک لایه ای هستند که دوکسوروبیسیسین در درون آنها کپسوله شده است [۲۰]. پوشش پگ روی سطح آنها سبب جلوگیری از شناسایی سریع و حذف آنها توسط سامانه ایمنی بدن می‌شود. همچنین نیمه عمر ماندگاری آنها در پلازما به واسطه پیگله سازی افزایش چشمگیری یافته است. ذرات دوکسیل پس از عبور از سوراخ‌های رگ‌های غده سرطانی در محل هدف تجمع می‌یابند و دوکسوروبیسیسین آزاد می‌کنند. غلظت داروی رها شده از دوکسیل در محل غده سرطانی در مقایسه با دوکسیل آزاد تزریق شده در بدن، ۱۰ برابر بالاتر گزارش شده است [۲۱]. همچنین میزان سمیت دوکسیل بر عملکرد قلب، دستگاه عصبی و پوست در مقایسه با داروی آزاد به مراتب کمتر است. FDA این دارو را جهت ۳ نوع مصرف مورد تأیید قرار داده است: ۱- تومور بدخیم ایجاد شده در اثر ایدز^۹ ۲- پیش درمانی سرطان بیضه^{۱۰} ۳- اولین مرحله درمان سرطان سینه^{۱۱}.

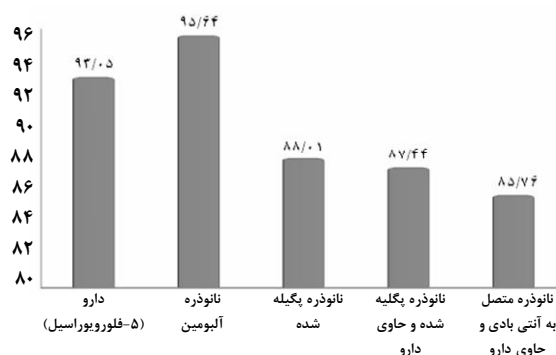
1. Doxorubicin
2. Doxil
3. Caelyx
4. Daunorubicin
5. Daunoxome
6. Myocet
7. Abraxane
8. Paclitaxel
9. AIDS Related Sarcoma
10. Ovarian Cancer Pretreatment
11. First Monotherapy of Breast Cancer

12. Kaposi's Sarcoma

مراجع

- [1] A. Jones, A.L. Harris, "New developments in angiogenesis: A major mechanism for tumor growth and target for therapy", *Cancer. J. Sci. Am, USA*, 4, 209–217, (1998).
- [2] D.F. Baban, L.W. Seymour, "Control of tumor vascular permeability", *Adv. Drug. Deliv. Rev, USA*, 34, 109–119, (1998).
- [3] S.K. Hobbs, W.L. Monsky, F. Yuan, "Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 4607–4612, (1998).
- [4] P. Rubin, G. Casarett, "Microcirculation of tumors. I. Anatomy, function, and necrosis", *Clin. Radiol, UK*, 17, 220–229, (1966).
- [5] P. Shubik, "Vascularization of tumors: A review", *J. Cancer. Res. Clin. Oncol, USA*, 103, 211–226, (1982).
- [6] B. Haley, E. Frenkel, "Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment", *Urolo. Oncol, UK*, 26, 57-64, (2008).
- [7] R.K. Jain, "Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors", *Adv. Drug. Deliv. Rev, USA*, 46, 149–168, (2001).
- [8] S.H. Jang, M.G. Wientjes, D. Lu, "Drug delivery and transport to solid tumors", *Pharm. Res, UK*, 20, 1337–1350, (2003).
- [9] R. Krishna, L.D. Mayer, "Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs", *Eur. J. Pharm. Sci, UK*, 11, 265–283, (2000).
- [10] M. Links, R. Brown, "Clinical relevance of the molecular mechanisms of resistance to anti-cancer drugs", *Expert. Rev. Mol. Med, USA*, 1, 1–21, (1999).
- [11] A. Calcabrini, S. Meschini, A. Stringaro, "Detection of P-glycoprotein in the nuclear envelope of multidrug resistant cells", *Histochem J, UK*, 32, 599–606, (2000).
- [12] J.K. Vasir, V. Labhasetwar, "Targeted drug delivery in cancer therapy", *Technol. Cancer. Res. Treat, USA*, 4, 363–374, (2005).
- [13] G. Storm, T. Belliot, D. Daemen, "Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocytic system", *Adv. Drug. Deliv. Rev, USA*, 17, 31–48, (1995).
- [14] M.V. Yezhelyev, X. Gao, Y. Xing, "Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer", *Lancet. Oncol, UK*, 7, 657–667, (2006).
- [15] F. Yuan, "Transvascular drug delivery in solid tumors", *Semin. Radiat. Oncol, USA*, 8, 164–175, (1998).
- [16] J.F. Kukowska-Latallo, K.A. Candido, C. Zhengyi, "Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer", *Cancer. Res, USA*, 65, 5317–5324, (2005).

رشد داده شدند. هدف از انجام این آزمایش‌ها و انتخاب این سامانه‌ها در آزمایش‌های سلولی، تعیین بهترین سامانه از لحاظ کارایی است. جهت سنجش سلول‌ها در آزمایش‌های کشت سلولی، روش‌های متنوع و زیادی وجود دارد که با توجه به شرایط خاص محیط سلول و با اهداف خاص آزمایش به کار گرفته می‌شوند. در این تحقیق، روش سنجش MTT در کشت سلولی به کار گرفته شد.



شکل ۲- میانگین درصد سلول‌های زنده در ۲۴ ساعت در مواجهه با ۵ سامانه مختلف

همان‌طوری که شکل (۲) نشان می‌دهد، تعداد سلول‌های سرطانی زنده ای که مورد حمله سامانه نانوذره آلبومین-پگ-پادتن و حاوی دارو قرار گرفته اند در مقایسه با ۴ سامانه دیگر کمتر است و بنابراین میزان کارایی این سامانه در مقایسه با سامانه‌های دیگر بیشتر است. نتایج به دست آمده جهت بررسی کارایی این سامانه نوین داروسازی در آزمایش‌های درون تنی در آینده بسیار امیدبخش است.

۴- نتیجه‌گیری

در آینده فن آوری نانوذرات و استفاده از آنها در رسانش داروهای شیمی درمانی سرطان، توسعه بیشتری خواهد یافت. با گسترش تحقیقات در راستای یافتن هدف‌های جدید در غده سرطانی، لیگاندهای جدید، روش‌های تازه برای هدف‌گیری و تثبیت نانوذره در محل، رسانش دارو به محل هدف و اثر درمانی آن بر روی غده سرطانی افزایش و آثار جانبی آن کاهش خواهد یافت. علاوه بر این استفاده از قابلیت‌های دیگر نانوذرات مانند تشخیص، تصویربرداری و انتقال مواد ژنی به مکان هدف در حال افزایش می‌باشد. امید است در آینده نانوذرات به عنوان وسایل چندمنظوره مورد استفاده قرار گیرند.

- [17] J. Sudimack, R.J. Lee, "Targeted drug delivery via the folate receptor", *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, USA, 41, 147–162, (2000).
- [18] C.E. Soma, C. Dubernet, D. Bentolila, "Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and cyclosporin A in polyalkyl cyanoacrylate nanoparticles", *Biomaterials*, USA, 21, 1–7, (2000).
- [19] I. Brigger, C. Dubernet, P. Couvreur, "Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis", *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, USA, 54, 631–651, (2002).
- [20] D.D. Lasic, "Doxorubicin in sterically stabilized liposomes", *Nature*, USA, 380, 561–562, (1996).
- [21] D. Lasic, F. Martin, "Stealth Liposomes. Boca Raton (FL)", CRC Press, USA, 22–41, (1995).
- [22] R.D. Hofheinz, S.U. Gnad-Vogt, U. Beyer, "Liposomal encapsulated anti-cancer drugs", *Anticancer Drugs*, USA, 16, 691–707, (2005).
- [23] A. Maghsoudi, S.A. Shojaosadati, E. Vasheghani Farahani, "5-fluorouracil-loaded BSA nanoparticles: formulation optimization and in vitro release study", *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, USA, 9, 1092-1096, (2008).