

نانولیپوزوم‌های دارورسان در درمان موثر سرطان پستان

مأده یزدانی، مونس رحماندوست*، حسن کوچک زاده

مرکز تحقیقات پروتئین دانشگاه شهید بهشتی تهران

چکیده

در سال‌های اخیر نانوحامل‌ها، با اثر گذاری بر سمیت سیستمیک داروهای سرطان، تحول شگرفی را در درمان بسیاری از بیماری‌ها به وجود آورده‌اند که از آن میان لیپوزوم‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. نانولیپوزوم‌ها ساختارهای کلوئیدی متشکل از یک غشای دو لایه کروی از مولکولهای چربی کاملاً بسته هستند که امروزه به‌عنوان حامل‌های رسانش دارو، ژن و ... مورد استفاده قرار می‌گیرند. توانایی این نانوساختارها در کپسوله کردن مقدار زیاد دارو، به حداقل رساندن عوارض جانبی ناخواسته، اثربخشی بالا و سمیت پایین توانسته علاقه پژوهشگران را به آن جلب کند و نانولیپوزوم‌ها را به عنوان ابزاری مفید در دارورسانی هدفمند به دنیای علم و فناوری معرفی کند.

واژه‌های کلیدی: نانو لیپوزوم، فرمولاسیون دارویی، دارورسانی هدفمند، سرطان پستان

ایمیل نویسنده مسئول: m_rahmandoust@sbu.ac.ir

۱- مقدمه

محدودیت استفاده از آن در درمان بیماری می‌شود. همچنین، بسیاری از داروهای هر تومور در آزمایشگاه‌های بالینی دارای عوارض جانبی متفاوت مانند غیراختصاصیت سمیت و هدف گذاری ضعیف است. بنابراین اثرات جانبی سنگین بافت طبیعی که با دوز مرسوم داروهای دوز توموری تولید می‌شود کارایی مواد دارویی کاهش می‌دهد. اثرات جانبی شدید ناشی از داروهای کلاسیک سرطان به دلیل غیر اختصاصی بودن داروهای سرطان، سمیت سلولی بالا به سرعت سلولها را تقسیم می‌کند. علم نانوبیولوژی منحصر بفرد خود بسیاری از این محدودیت‌ها را کاهش داده است. به گونه‌ای که با کاربرد دارورسانی در مقیاس نانو، بسیاری از ویژگی دارویی مانند حلالیت و نیم‌عمر ماده دارویی بهبود می‌یابد.

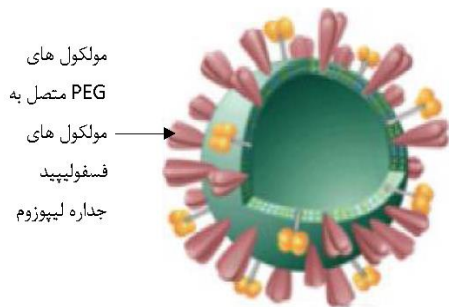
نانوزیست فناوری پزشکی حوزه‌ای به سرعت در حال توسعه است که به‌عنوان فناوری به کارگیری سامانه‌های در اندازه نانو، برای کاربرد های زیست پزشکی تعریف می‌شود. نانومواد به دلیل ابعاد خود امکان تعاملی منحصر به فرد با سامانه‌های زیستی را در سطح مولکولی ممکن می‌سازد. آنها همچنین، می‌توانند پیشرفت های مهم در تشخیص و درمان سرطان موجب شوند. نانوذرات به طور فعال برای تصویر برداری تومور در حالت *in vivo*، تشخیص بیومارکر های سرطانی و رسانش هدفمند دارو در حال توسعه هستند. این روش‌های مبتنی بر نانوفناوری می‌توانند به طور گسترده در مدیریت بیماری های بدخیم متفاوت به کار روند [۵]. در مقایسه با دیگر مواد، نانومواد دارای سطح به‌نسبت بیشتری برای تعامل با مواد زیستی هستند و در هنگام ورود به سامانه های زیستی، نانومواد می‌توانند سریع با مواد زیستی متفاوت، پروتئین های سطح سلول، DNAها و پروتئین‌های سرم و همچنین، کربوهیدرات‌ها ارتباط سریع برقرار کنند. هرچند که برهم‌کنش و جذب بین بیومولکول‌ها یا پروتئین‌ها بر سطح نانومواد، موجودات زیستی جدیدی را در محیط زیست تشکیل می‌دهد که گاهی نتیجه مطلوب را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۶]. نانوذرات را می‌توان به گونه‌ای مهندسی کرد تا به طور خاص در سلول‌های بیمار تجمع یابند و دارو را به بافت هدف منتقل کنند. چنین رویکرد درمانی به بهبود درمان، کاهش عوارض جانبی،

سرطان یک بیماری بسیار جدی است که بقای افراد را، در تمام گروه‌های سنی به چالش می‌کشد. سرطان رشد کنترل نشده سلول‌هایی است که می‌توانند در هر نوع بافتی رخ دهند و در مراحل بعدی شروع به مهاجرت و نقل مکان به بافت های غیرسرطانی می‌کنند. در این فرایند، سلول‌های جهش یافته با سرعت بالاتری نسبت به سلول های سالم تکثیر شده و مواد مغذی و اکسیژن را از دسترس این سلول ها خارج می‌کنند و با گسترش خود که متاستاز نامیده می‌شود، حیات بدن را مورد تهدید قرار می‌دهد. بنابراین، بهترین درمان سرطان، در مراحل بیماری و تنها راه درمان آن، کشتن سلول های سرطانی است تا از پیامد های زیان آور این بیماری و رسیدن به مرحله متاستاز جلوگیری شود. این نکته شایان توجه است سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم مورد کمترین آسیب قرار گیرند. بنابراین، کشتن انتخابی سلول‌های سرطانی بدون آسیب رساندن به سلول‌های سالم غیرسرطانی چالشی پراهمیت است [۱]

سرطان سینه یکی از انواع سرطان است که بالاترین مقدار بروز را در میان زنان دارد و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پستان در زمان تشخیص متاستاز دارند، که علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان سینه همین امر است [۲] و به همین دلیل تشخیص زود هنگام سرطان پستان، کلید اصلی نجات در درمان سرطان است [۳]. استراتژی فعلی درمان سرطان پستان شامل جراحی، پروتو درمانی و شیمی درمانی، با مشکلات زیادی مواجه است که دشواری در تشخیص زود هنگام، اثرات خارج از هدف شیمی درمانی، عود و مقاومت چند دارویی از آن جمله اند [۴]. به همین دلیل دارورسانی هدفمند به طور گسترده‌ای برای درمان سرطان پستان به کار گرفته می‌شود.

با توجه به آنکه داروهای خوراکی بهترین انتخاب برای دارورسانی است. ولی بسیاری از ترکیبات دارویی از جمله داروی ضد سرطان با ساختار آروماتیک، محلولیت پایینی در آب و مایعات زیستی، موجب کاهش تعداد و سرعت جذب این مواد دارویی و در نهایت منجر به

افزون بر ویژگی مذکور، اصلاح سطح لیپوزومها یکی از روش های مناسب برای بهبود توانایی سامانه رسانش دارو محسوب می شود. در اصلاح سطح، معمولاً از پلی اتیلن گلیکول (PEG) به عنوان روکش استفاده می شود که می تواند مسیر جدیدی را در سامانه شیمی درمانی استاندارد باز کند [۱۱]. مولکول های درشت پلی اتیلن گلیکول قادرند با اتصال به مولکول های فسفولیپیدی جداره لیپوزوم، حامل های اختصاصی ایجاد کنند. در اصل، لیپوزومهای پوشش داده شده با PEG یا اصطلاحاً پیگیده شده، که در شکل ۲ نشان داده شده است، نه تنها از پایداری خوبی برخوردار هستند، بلکه می توانند با فرار از سامانه رتیکوئندوتلیال، زمان گردش در خون را افزایش دهند [۱۲]. این سامانه عملاً به دلیل ماندگاری بالا در سامانه گردش خون، پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را که باعث افزایش تجمع دارو در سلول تومور می شود، بهبود می بخشد. البته از آنجا که آن ها در دستگاه گوارش تجزیه می شوند، معمولاً این داروها تزریق وریدی می شوند که در این صورت لیپوزومها در ماکروفاژهای کبد و طحال تجمع می یابند. جذب لیپوزومها با ماکروفاژها ناشی از اپسونیزاسیون است. در واقع این پدیده یک فرایند محافظتی است که سبب می شود مواد خارجی در گردش خون با پروتئینها پوشش داده شده و به عنوان عامل خارجی تشخیص داده شده و با سیستم فاگوسیتیک از خون خارج شوند [۱۳].



شکل ۲ لیپوزوم پیگیده شده.

۲-۱- مزایا و معایب نانولیپوزوم ها

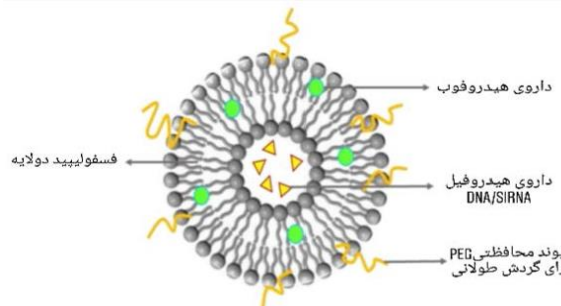
نانولیپوزومها مزایای متعددی در انتقال ژن یا دارو به سلول های هدف دارند، که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- لیپوزومها می توانند هم با مولکول های بار منفی و هم بار مثبت پیچیده شوند.
 - لیپوزومها موجب حفاظت DNA در برابر فرایندهای تخریب کننده می شود.
 - لیپوزومها می توانند DNAهایی به بزرگی یک کروموزوم را حمل کند.
 - نانولیپوزومها می توانند ابعادی مناسبی برای اثر نفوذپذیری و نگهداری بهبودیافته یا EPR داشته باشند.
- هر چند که دارای معایبی نیز هستند که شامل معایبی نیز هستند که شامل هزینه تولید بالا و نیم عمر کوتاه آن ها است. زیرا تعداد کمی از آن ها پایدار هستند و گاهی اوقات فسفولیپیدها تحت واکنش اکسایش و آبکافت قرار می گیرند [۱۴].

تسهیل تحویل مشترک دو یا چند دارو یا روش درمانی در قالب درمان ترکیبی کمک شایانی می کنند [۷].

۲- لیپوزوم ها

لیپوزومها نخستین نانوکپسولهای مبتنی بر چربی، در سال ۱۹۶۵ معرفی شدند که متشکل از یک یا چند لایه فسفولیپید هستند که توسط یک محفظه داخلی آبی از یکدیگر جدا می شوند [۷]. در سه دهه گذشته، مطالعه سامانه های دارورسانی مبتنی بر لیپوزوم به صورت گسترده ای در حال افزایش بوده است. دلیل این امر، در واقع ویژگی های منحصر به فرد این سامانه ها است که شامل سمیت کم، عدم فعال سازی سامانه ایمنی، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و عوامل فعال درمانی است. افزون بر این، آن ها می توانند داروهای آبدوست و آبگریز را همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، در خود جا دهند به این صورت که داروهای هیدروفوب را می توان در غشای چربی و داروهای آبدوست را در فاز هیدرات داخلی بارگذاری کرد.



شکل ۱ داروهای آبدوست و آبگریز کپسوله شده درون لیپوزومهای پوشیده شده با PEG (برگرفته از [4]).

مشخص شده است که لیپوزومها پتانسیل درمانی خوبی برای نگهداری دارو و رسانش آن به محل های هدف دارند. این پتانسیل عظیم پژوهشگران را به سمت آزمایش های بالینی برای توسعه فرمولاسیون مبتنی بر داروی لیپوزومی برای درمان سرطان پستان سوق می دهد [۴]. لیپوزومها به دلیل وجود لیپید هایشان که از چربی های طبیعی مانند فسفولیپیدها، اسفنگولیپیدها و گلیکولیپیدها تشکیل شده اند، زیست تخریب پذیر هستند و در معرض تجزیه لیپولیتیک آنزیم های بدن پستانداران قرار می گیرند. از آنجا که این لیپیدها مشابه لیپیدهای غشای سلولی پستانداران هستند، از لحاظ زیستی زیست سازگار و غیرسمی هستند و ایمنوژنیک ضعیف دارند [۸].

همچنین، پیوند دارو با لیپوزومها به طور قابل توجهی ویژگی فارماکوکینتیک آن را تغییر می دهد و مسمومیت سامانه های کاهش می دهد. همچنین، از تخریب و یا غیرفعال شده سریع دارو پس از رسیدن به بافت هدف جلوگیری می شود. از این طریق شاخص درمانی دارو با دو مکانیسم افزایش می یابد: از یک طرف مقدار بیشتری داروی فعال به سلول های تومور می رسد و اثر سیتوتوکسیک افزایش یافته بدست می آید و از طرف دیگر عوارض جانبی ناشی از آنکسولاسیون دارو کاهش می یابد. در نهایت، سامانه های پیشرفته رسانش دارو مانند لیپوزومها می توانند با انتشار آهسته دارو از به بافت های توموری بر این مشکل غلبه کنند [۹ و ۱۰].

۲-۲- تقسیم بندی لیپوزوم ها بر اساس کار و مکانیسم داخل سلول

بر اساس کار و مکانیسم داخل سلول، لیپوزوم ها به صورت زیر دسته بندی می شوند.

- **لیپوزوم های معمولی** اولین نوع لیپوزوم ها هستند و به علت داشتن فسفولیپید و کلسترول دارای بار منفی هستند و در کاربرد های دارویی مورد استفاده قرار می گیرند.
- **لیپوزوم های حساس به pH** به طور هوشمند داروهای بارگیری شده را در ناحیه و نقطه ای که pH محیط pH مورد نظر است، آزاد می کند. این نوع لیپوزوم ها بر اساس مفهوم ویروس هایی طراحی شده اند که با غشای آندوزومی ترکیب می شوند و مواد ژنتیکی خود را قبل از رسیدن به لیزوزوم به سیتوزول تحویل می دهند.
- **لیپوزوم های کاتیونی** به طور کلی از مخلوط کردن لیپیدهای کاتیونی با DNA ایجاد می شوند. این امر منجر به پیکر بندی ترکیبی می شود که دارای بار سطحی مثبت است و از آن ها برای ژن درمانی استفاده می شود.
- **لیپوزوم های ایمنی** با قرار دارن آنتی ژن ها در غشای لیپوزومی و یا الحاق آن به هسته داخلی لیپوزوم ایجاد می شوند و وظیفه آنها در پزشکی افزایش پاسخ سامانه ایمنی است و فعالیت ضد توموری در بدن است. مزایای این لیپوزوم ها سمیت کم، تجزیه پذیری زیستی و پتانسیل آن ها برای هدف قرار دارن سلول های خاص در بدن است.
- **لیپوزوم های دارای گردش خون طولانی:** نتایج تجربی نشان می دهد که هرچند وضعیت لیپوزوم ها متغییر است، اما آن ها عمدتاً درون سامانه فاگوسیتیک تک هسته ای، جذب درون کبدی می شوند. بیشترین زمان گردش در بدن زمانی بدست می آید که پلی اتیلن گلیکول به طور کوالانسی به فسفولیپیدها متصل شود. در این شرایط زمان طولانی تری در گردش خون باقی می ماند و بدین ترتیب امکان تجمع بالاتری در محیط تومور پیدا می کنند.

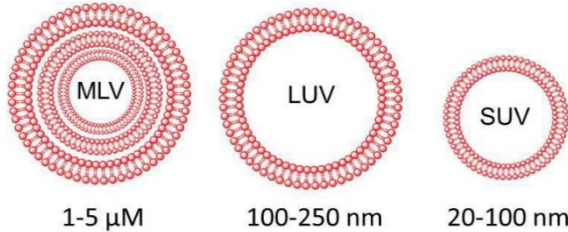
۳-۲- تقسیم بندی لیپوزوم ها بر اساس پارامترهای ساختاری

همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده، لیپوزوم ها بر اساس تعداد لایه های اطراف هسته آبی به گروه های متفاوتی تقسیم می شوند که عبارتند از:

- لیپوزوم های تک لایه کوچک (SUV) (Small unilamellar vesicles)
- لیپوزوم های تک لایه بزرگ (LUV) (Large unilamellar vesicles) و
- لیپوزوم های چند لایه بزرگ (MLV) (Multilamellar large vesicles)

لیپوزوم های SUV و LUV، به دلیل هسته آبی بزرگ تر، سامانه های ایده آلی برای رسانش دارو های هیدروفیل هستند. از سوی دیگر، لیپوزوم های MLV جهت رسانش داروهای آبگریز مناسب تر هستند. از MLV ها برای ساخت ساختارهای SUV و LUV استفاده می

شود. اهمیت این دو ساختار، به دلیل داشتن ابعاد مناسب برای اثر نفوذپذیری و نگهداری بهبودیافته یا enhanced permeability and retention (EPR)، در کاربرد های حوزه نانوزیست فناوری پزشکی بسیار بالاست [۱۲ و ۱۵].

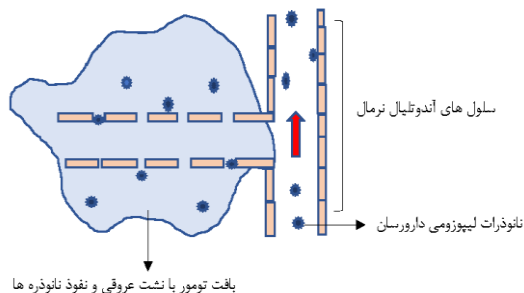


شکل ۳ تقسیم بندی لیپوزوم ها بر اساس پارامترهای ساختاری (برگرفته از [۱۲]).

۴-۲- اهمیت اثر نفوذپذیری و نگهداری بهبودیافته (EPR)

می دانیم که دارو باید پیش از رسیدن به محل هدف از سلول های آندوتلیال عروق بگذرد. در بافت ها و اندام های متفاوت، ساختار مویرگ های خونی و اندازه شکاف بین سلول های آندوتلیال متفاوت است. مثلاً اندازه این شکاف در در بزرگترین حالات، مثلاً در کلیه و سلولهای گوارشی ۲۰ تا ۸۰ نانومتر و در کبد و طحال تا ۱۵۰ نانومتر می باشد. در شرایط التهابی یا رشد تومور سرطانی، منافذی به بزرگی ۲۰۰ تا ۳۰۰ نانومتر در پوشش آندوتلیال ایجاد می شود. بنابراین نانوساختارهایی که ابعاد حدود ۲۰۰ نانومتر داشته باشند، در حالی که نمی توانند از دیواره رگ های بافت های سالم به بافت نفوذ کنند، می توانند در نواحی ملتهب توموری، به علت منافذ بزرگتر رگ ها، به طور آماری با احتمال بیشتری نفوذ و در بافت تجمع کنند که به آن اثر نفوذپذیری و نگهداری بهبودیافته یا EPR می گویند که به صورت شماتیک در شکل ۴ نشان داده شده است.

در سالهای اخیر، محققان توانسته اند تا از اثر EPR که در آن به دلیل نقص دیواره آندوتلیوم عروق، بافت توموری به دارورسان ها اجازه می دهد تا در تومور تجمع یابند، برای ارسال داروهای هدفمند به بافت های ملتهب بهره ببرند به این ترتیب بخش بزرگی از تحقیقات متمرکز بر درمان سرطان، بر طراحی نانودارورسان ها متمرکز شده است. جهت گیری غیرفعال نانو ذرات بارگذاری شده با دارو می تواند بر اساس ویژگی میکرومحیط تومور و نانو ذرات دارورسان رخ دهد [۱۳ و ۱۵]. از آنجا که لیپوزوم ها به طور طبیعی سلول های سامانه فاگوسیتی تک هسته ای به ویژه ماکروفاژ ها را هدف قرار می دهند، این سامانه ها می توانند برای دارورسانی به این جمعیت سلولی، که در بیماری هایی مانند سرطان خون، آرتریت و رماتوئید دخیل هستند، بسیار موثر باشد [۱۶].



شکل ۴ اثر EPR بر بافت های سرطانی.

توسعه لیپوزوم‌های هدفمند می‌تواند منجر به کاهش چشمگیر اثرات جانبی داروهای شیمی درمانی می‌شود. همانطور که توضیح داده شد، سطح نانولیپوزوم‌های دارورسان می‌تواند با لیگاندهایی مانند آنتی‌بادی مونوکلونال، پپتیدها و همچنین، پروتئین‌ها، برای هدف قرار دادن سلول‌های تومور تزیین شود. از آنجا که گیرنده‌هایی مانند ترانسفرین، استروژن، گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال بر روی سطح سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شوند، در نتیجه لیپوزوم‌های هدفمند فعال، به طور خاص، این گیرنده‌ها را هدف قرار می‌دهند تا اثرات غیراختصاصی داروهای شیمی درمانی را کاهش دهند. به‌عنوان مثال، اسید فولیک یک نمونه از این نوع لیگاندهای گیرنده است که در سطح سلول‌های سرطانی سینه بیش از حد بیان می‌شوند. لیگاندهایی مانند پادتن‌ها، پپتیدها و پروتئین‌ها نقش کلیدی در فرمولاسیون نانولیپوزوم‌ها و استراتژی هدفمند فعال آن‌ها ایفا می‌کنند که شامل ره‌ایش دارو با استفاده از یک سری محرک خارجی مانند لیپوزوم‌های حساس به حرارت، لیپوزوم‌های حساس به کاهش pH، لیپوزوم‌های حساس به امواج مغناطیسی و لیپوزوم‌های حساس به امواج صوتی است.

۱-۶-۲ تحریک با تغییر pH

در این روش نانولیپوزوم حامل دارو به سلول هدف رسیده، جذب سلول شده و در درون سلول بر اثر اسیدی شدن محیط که ناشی از اندوزوم‌ها و لیپوزوم‌های درون سلول سرطانی است، محتوای دارویی خود را آزاد می‌کند. به این منظور در ساخت نانولیپوزوم‌ها از مواد حساس به تغییرات pH استفاده می‌شود.

۲-۶-۲ تحریک با نور یا امواج الکترومغناطیسی

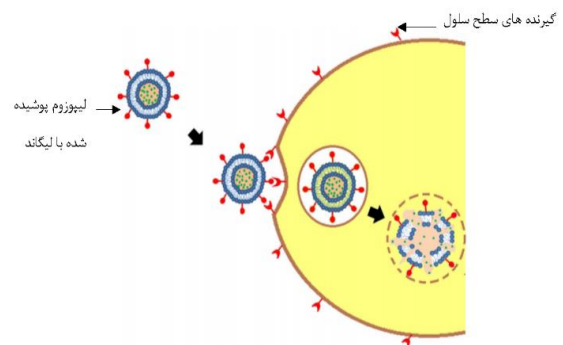
دسته‌ای از لیپوزوم‌های حساس به تابش فرابنفش، هنگامی که در معرض این طول موج قرار می‌گیرند، اتصالات عرضی موجود در ساختار خود را از دست می‌دهند و داروی موجود در خود را آزاد می‌کنند. البته به علت اثرات بدی که تابش فرابنفش بر سلول‌های بدن انسان دارد، این روش تا به حال در فاز تحقیقاتی باقی مانده است. برخی از پژوهشگران به منظور رفع این مشکل پیشنهاد استفاده از تابش مرئی و یا تابش‌هایی با طول موج‌های بالاتر را داده‌اند. با این حال، این نکته را هم باید در نظر گرفت که تابش مرئی و تابش‌های با طول موج بالاتر امکان نفوذ به اعماق بدن انسان را ندارند و این جنبه از تحقیقات محدود به تومورهایی خواهد بود که نزدیک پوست و سطوح خارجی بدن هستند.

۳-۶-۲ تحریک با حرارت

در این روش نانولیپوزوم باید به نوعی طراحی شوند که بتوانند با کمترین تغییرات در دمای محیط، داروی خود را آزاد کنند. در این روش، لیپوزوم دارو را در گستره دمایی ۴۱ تا ۴۳ درجه سانتی‌گراد رها می‌کند. این روش نسبت به روش قبل برای اهدافی که در بخش‌های عمقی بدن می‌باشند، مناسبتر است. وقتی لیپوزوم‌ها در این بازه دما قرار می‌گیرند، غشای لیپوزوم به حالت ژل درآمده و لیپوزوم فسفولیپید از حالت دو لایه خارج شده و نفوذپذیری غشا افزایش می‌یابد. در این حالت، دارو از غشا تراوش شده و در اختیار سلول هدف قرار می‌گیرد [۱۶ و ۱۸].

۲-۵- روش‌های هدفمندسازی نانولیپوزوم‌های دارورسان

هرچند که مکانیسم‌های دارورسانی اصولاً مبتنی بر اندازه سامانه‌های دارورسان است و بر اساس فیزیولوژی سرطان، نانو ذرات دارویی در گستره ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر بیشترین توانایی جهت رسانش دارو را دارند [۱۵]، اما برای دستیابی به هدف‌گیری فعال، از قرار دادن لیگاندها و پادتن‌های بر سطح لیپوزوم‌ها نیز استفاده می‌شود. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است، لیگاندها می‌توانند با اتصال به گیرنده‌های ویژه سلولی بافت توموری هدف امکان دارورسانی هدفمند را فراهم آورند. در این روش لیپوزوم‌های پوشیده شده با لیگاند با آندوسیتوز وارد بافت تومور شده و سپس دارو را آزاد می‌کنند [۱۶]. دو لایه لیپیدی نانولیپوزوم‌های دارورسان یک مانع طبیعی برای بسیاری از مواد، از جمله یون‌ها، مولکول‌های باردار کوچک و یا مولکول‌های محلول در آب بزرگتر بمانند قندها و پروتئین‌ها به شمار می‌آید. با این وجود، موادی مانند آب، آمونیاک (گاز) و گلیسرول می‌توانند آزادانه از این دو لایه نفوذ کنند. بنابراین، بسیاری از مواد آبدوست از جمله آمینواسیدها، نمک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، پروتئین‌ها و قندها مانند در داخل محفظه آبی لیپوزوم کپسوله شوند. بارگیری هدفمند دارو می‌تواند به صورت غیرفعال در حضور محلول دارویی که قرار است بارگیری شود، تشکیل شود و یا اینکه به طور فعال در نانولیپوزوم‌های از پیش طراحی شده رخ دهد و معمولاً با تغییرات pH دو لایه هدایت شود. به‌عنوان مثال، داروهای آبرگین، مانند آمفوتریپسین B یا آنامایسین، می‌توانند به طور مستقیم در طول تشکیل و زیکول با لیپوزوم‌ها ترکیب شوند و مقدار جذب و نگهداری آن‌ها تحت تاثیر متقابل مواد دارویی و لیپیدها خواهد بود. به عبارت دیگر، اثر بخشی این روش به مقدار حلالیت دارو در غشای لیپوزومی بستگی خواهد داشت. از سوی دیگر، کپسوله کردن غیرفعال داروهای آبدوست یا هیدروفیل به توانایی لیپوزوم‌ها برای به دام انداختن بافر آبی حاوی داروی حل شده در طول تشکیل آن بستگی خواهد داشت. به عبارت دیگر، اثربخشی این روش، به حجم به دام افتاده دارو در لیپوزوم‌ها و قابلیت انحلال آن دارد. داروهای محلول در آب که دارای گروه‌های عملکردی آمین باشند، می‌توانند به طور فعال با استفاده از تغییرات pH بارگذاری شوند [۱۷]. از سوی دیگر روش‌های متعددی جهت تحریک و رهاسازی دارو از لیپوزوم‌ها در بافت هدف وجود دارد که در بخش بعدی به آن خواهیم پرداخت.



شکل ۵ لیپوزوم‌های پوشیده شده با لیگاند (برگرفته از [۱۶]).

۲-۶- روش‌های رهاسازی دارو در نانولیپوزوم‌ها

۴-۶-۲ تحریک با صوت

استفاده از امواج فراصوت با فرکانس بالا یا پایین نیز اثر هم افزایی در شیمی درمانی دارد و موجب کاهش عوارض جانبی آن می شود. فراصوت را می توان به صورت شدت بالا یا شدت پایین طبقه بندی کرد. استفاده از فراصوت با شدت پایین معمولاً کاربرد تصویر برداری پزشکی دارد و به مقدار کمتری در اهداف درمانی مورد استفاده قرار می گیرد، در حالی که فراصوت با فرکانس بالا جذب دارو در سلول ها و بافت ها را افزایش می دهد. فناوری فراصوت با میکرو حباب های حاوی ترکیبات دارویی انجام می شود و منجر به تسهیل جذب سلولی با استفاده از یک میدان فراصوت خارجی می شود. هنگامی که این ذرات در معرض امواج فراصوت قرار می گیرند، حباب های ریزی درون غشای آن تولید می شود و به تدریج به تعداد آن افزوده شده تا جایی که حامل دارو از هم گسسته و دارو را از در محل مورد نظر از خود آزاد می کند [۱۹].

مقایسه داروی آبدوست و آبرگیز کپسوله شده در لیپوزوم های حساس به نور و صوت نشان می دهد که بعد از تحریک صوتی، داروی آبدوست بهتر آزاد می شود. به این دلیل که وقتی غشای لیپوزومی دچار اختلال می شود داروی آبرگیز ممکن است با فسفو لیپید ها مرتبط شده و از فاز آبی حذف شود. در مقابل داروی محلول در آب به علت تحریک در نفوذ پذیری دولایه، در فضای آبی راحت تر آزاد می شود [۱۶].

۳- نانولیپوزوم های دارورسان در درمان سرطان سینه

به طور کلی پرمصرف ترین داروها در سامانه های لیپوزومی عبارتند از: آمفوتریپسین B، داکسوروبیسین (doxorubicin) (DOX)، دانوروبیسین (Daunorubicin)، پاکلی تاکسل (PTX)، مورفین سولفات، آنامایسین، سیس پلاتین، استروژن، پروپونول [۷]. در میان آن ها دوکسوروبیسین یکی از پر مصرف ترین داروهای سیتوتوکسیک برای درمان سرطان پستان است. داروی DOX می تواند درون DNA نفوذ کرده و با توپوایزومراز نوع II واکنش دهد، تا حداکثر سمیت را در فاز S و فاز M/G_2 چرخه سلولی ایجاد کرده و منجر به اختلال در فرایند همانندسازی سلول ها شود. با این حال، موانع زیادی وجود دارد که کاربرد بالینی این دارو را به خطر می اندازد. به عنوان مثال، مسمومیت شدید قلبی یکی از عوارض جانبی DOX است که به دلیل توزیع گسترده آن در بدن رخ می دهد. مشکل عمده دیگر، توسعه مقاومت چند دارویی در طول شیمی درمانی می باشد، که به دلیل بیان بیش از حد p-گلیکوپروتئین ایجاد می شود که باعث می شود تنها تعداد کمی از بیماران در طول شیمی درمانی بهبودی طولانی مدت به دست آورند و بیشتر بیماران، به علت مقاومت چند دارویی بافت تومور، به این سطح از بهبودی نمی رسند. بنابراین تلاش برای حل این معضل در درمان سرطان پستان از اهمیت بالایی برخوردار است و نتایج امیدوارکننده ای از به کارگیری نانولیپوزوم ها در تحویل سامانه های داروهای سیتوتوکسیکی مانند DOX به دست آمده است. ژانگ و همکارانش، برای غلبه بر اثر مقاومت دارویی در سلول های توموری پستان، لیپوزوم هایی با زمان گردش خون طولانی را برای رسانش همزمان دو داروی آبدوست (DOX) و آبرگیز کوئرستین (QUE) آماده کردند. QUE قادر است سمیت DOX را از طریق تنظیم بیان پایین p-گلیکوپروتئین افزایش دهد و جذب سلولی را از طریق آندوسیتوز با واسطه گیرنده اش افزایش دهد. لیپوزوم های پگیله شده در این پژوهش، اثرات درمانی بالایی را نشان داده و بر اثر مقاومت دارویی غلبه کردند و یک نانودارورسان بالقوه برای

تحویل همزمان داروهای هیدروفوبیک و هیدروفیلیک برای غلبه بر اثر مقاومت دارویی ایجاد کردند [۲۰].

یکی از راه های افزایش جذب دارورسان ها با بافت های تومور، استفاده لیگاندها به عنوان واسطه است. لیپوزوم های هدایت شده با لیگاند، ممکن است دارای توانایی بالقوه در رسانش انتخابی DOX به جایگاه های هدف باشند. گیرنده های استروژن، متعلق به خانواده گیرنده هورمون های هسته ای هستند، که در بافت هایی مانند پستان و رحم پراکنده هستند و بیان آن ها در سرطان پستان 85% افزایش می یابد. نشان داده شده است که لیپوزوم های مشتق شده از استروژن با واسطه گیرنده ها، این توانایی را دارند که از طریق آندوسیتوز، داروی DOX را به طور موثر به سلول های تومور حاوی استروژن انتقال دهند.

شیوانی و همکارانش لیپوزوم های حساس به pH را برای رسانش اختصاصی DOX به درون سلول برای درمان موثر سرطان پستان گزارش دادند. مطالعات آن ها نشان داد که لیپوزوم های دارای گیرنده استروژن حساس به pH سمیت بیشتری نسبت به لیپوزوم های دارای گیرنده استروژن بدون حساسیت به pH دارد. تجزیه و تحلیل فلوسایتومتری افزایش جذب قابل توجه لیپوزوم های حساس به pH دارای گیرنده استروژن را تایید کرده و موجب سرکوب رشد تومور می شود [۲۱].

متاستاز یکی از مهمترین علل مرگ و میر در بیماران نهانجامی سرطان پستان است و مهار متاستاز تومور می تواند به طور موثری مقدار بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مهاجم را بهبود بخشد. مطالعات بسیاری بر فعالیت ضد توموری امودین (Emodin) انجام شده است که مکانیسم عمل آن عمدتاً مربوط به مهار رگ زایی و تکثیر سلول تومور و همچنین، آپوپتوز سلول توموری است. همچنین، دانوروبیسین یکی از رایج ترین داروهای شیمی درمانی است که مکانیسم ضد توموری آن مهار رونویسی و تکثیر DNA سلول تومور می باشد. فو و همکارانش لیپوزوم های هدفمند بارگذاری شده با دانوروبیسین و امودین را به طور جداگانه توسعه دادند. امودین به عنوان مهار کننده رگ های خونی و متاستاز تومور و همچنین، دانوروبیسین به عنوان داروهای ضد تومور در لیپوزوم ها کپسوله شدند، و لیپوزوم ها با آمینواسیدهای آرژنینین، گلیسین، آسپارتیک اسید اصلاح شدند تا به طور خاص به سلول های تومور متصل شود. با توجه به اندازه ایده آل نانوذرات، جذب لیپوزوم ها در سلول های تومور تسهیل شد و اثرات EPR را در بافت های تومور افزایش یافت. بررسی های آزمایشگاهی و درون سلولی مشخص کرد که نانولیپوزوم ها توانستند اثر هدفگیری و بازدارندگی قابل توجهی از طریق مهار پروتئین های سلول های تومور اعمال می کنند [۳].

در حال حاضر، فعال ترین داروها علیه سرطان پستان، در حال حاضر آنتراسیک ها (anthracyclin) و تاکسان (taxanes) (پاکلی تاکسل و داکتکسل) هستند. استراتژی موفقی برای انتقال هدفمند تاکسان ها وجود دارد که مقدار در معرض قرار گرفتن دارو در بافت تومور را افزایش داده و اثرات جانبی آن مانند سمیت عصبی، ادم و ریزش مو را کاهش می دهد. پاکلی تاکسل ها در محلول های آبی حلالیت ضعیفی دارند و در آزمایش های بالینی با لیپوزوم ها محصور می شود. سامانه های رسانش مانند لیپوزوم ها می توانند اثرات فارماوکینتیک را بهبود بخشند. این سامانه های دارورسان به طور بالقوه می تواند بر بسیاری از مشکلات دارویی رایج مانند حلالیت، ثبات در بدن زنده، جذب تومور و سمیت غلبه کنند [۲۱].

۴- نتیجه‌گیری

پژوهش‌ها برای سامانه‌های جدید دارورسانی که می‌توانند یک انتشار کنترل شده را فراهم کنند، اثربخشی را افزایش دهند یا عوارض جانبی داروهای ضد تومور را کاهش دهند، حوزه مهمی است که در خط مقدم فناوری دارورسانی قرار دارد. در سامانه‌های نوین دارورسانی، لیپوزوم‌ها و نانولیپوزوم‌ها توانسته‌اند بخش وسیعی از پژوهش‌های را به خود اختصاص دهند. لیپوزوم‌ها یکی از محبوب‌ترین نانوحامل‌ها برای تحویل داروهای ضدسرطانی هستند، که از زمان کشف تا به امروز به شدت در زمینه کاربرد آن‌ها به عنوان نانوحامل مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نسخه‌های مهندسی لیپوزوم‌ها پتانسیل سطحی بالا و قابلیت هدف‌یابی دارو را ارائه می‌دهند همچنین، تنوع ساختاری لیپوزوم‌ها توانایی آن‌ها برای ترکیب طیف گسترده‌ای از داروهای ضد سرطان و توانایی آن‌ها برای حمل لیگاندهای خاص سلول‌های تومور، آن‌ها را به سامانه‌های مهم بالینی دارویی در سرطان پستان تبدیل می‌کند.

۵- منابع

- [1] V. Shanmugam, S. Selvakumar, C.S. Yeh, Near Infrared light responsive nanomaterials in cancer therapeutics, *Chem. Soc. Rev.* 43 6254-6287, (2014).
- [2] Y. Li, X. Li, A. Doughty, C. West, L. Wang, F. Zhou, R.E. Nordquist, W.R. Chen, Phototherapy using immunologically modified carbon nanotubes to potentiate checkpoint blockade for metastatic breast cancer, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 18, 44-53, (2019).
- [3] M. Fu, W. Tang, J.J. Liu, X.Q. Gong, L. Kong, X.M. Yao, M. Jing, F.Y. Cai, X.T. Li, R.J. Ju, Combination of targeted daunorubicin liposomes and targeted emodin liposomes for treatment of invasive breast cancer, *J. Drug Target.* 28, 245-258, (2020).
- [4] J. Vyas, J.H. Patel, R.N. Patel, Receptor Targeting Liposomal Nano Formulations for Drug Delivery in Breast Cancer, *PharmaTutor.* 7, 1-9, (2019).
- [5] M. V. Yezhelyev, X. Gao, Y. Xing, A. Al-Hajj, S. Nie, R.M. O'Regan, Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer, *Lancet Oncol.* 7, 657-667, (2006).
- [6] Z.Q. Xu, Q.Q. Yang, J.Y. Lan, J.Q. Zhang, W. Peng, J.C. Jin, F.L. Jiang, Y. Liu, Interactions between carbon nanodots with human serum albumin and γ globulins: The effects on the

در تومورهای غنی از کلاژن، مانند سرطان سینه و لوزالمعده، پیشرفت تومور باعث بر روی هم انباشته شدن کلاژن‌ها می‌شود که نهایتاً مانع نفوذ نانو ذرات و اکسیژن به ناحیه تومور خواهند شد. بنابراین آن‌ها می‌توانند یک مانع ذاتی برای انتقال نانو ذرات دارورسان باشند. در میان ۲۸ نوع کلاژن که در مهره داران شناسایی شده‌اند، کلاژن نوع I نقشی غالب در بافت تومور دارد و می‌تواند شبکه‌ای بین سلول‌های تومور ایجاد کند. که لازم است با استراتژی‌هایی، سطح سطح کلاژن نوع I کاهش یافته و نفوذ نانو ذرات دارو رسان در تومور‌ها بهبود یابد. لوزارتان یکی از مواردی است که می‌تواند کلاژن نوع I را در تومورهای غنی از کلاژن از جمله سرطان سینه و لوزالمعده کاهش دهد و به‌عنوان یک عامل امیدوارکننده قبل از درمان برای اصلاح ریز محیط تومور تزریق شود. ژانگ و همکارانش لوزارتان را برای اصلاح میکرو محیط تومور، پیش از درمان تزریق کردند و با تسهیل شرایط نفوذ نانو ذرات، لیپوزوم‌های حاوی پاکلی تاکسل حساس به pH را متعاقباً برای اعمال اثر ضدتوموری تزریق کردند. این کمپلکس توانایی بالایی در تجمع و نفوذ در بافت سرطانی و اثر ضدتوموری بیشتری در درمان سرطان پستان ایجاد کرد نشان داد که می‌تواند یک استراتژی امیدوار کننده باشد، که اثر ضد توموری بیشتری در درمان سرطان پستان ایجاد می‌کند [۹].

التهاب مزمن، ارتباط نزدیکی با پیشرفت زوال و متاستاز تومور دارد و در مراحل متفاوت رشد تومور شامل شروع، پیشرفت، وخامت و متاستاز درگیر است. برخی شواهد نشان داده اند که عوامل هسته‌ای B (NF-KB) و فعال کننده مسیر رونویسی 3 (STAT3) می‌تواند به طور قابل توجهی در رشد تومور و متاستاز نقش داشته باشند. و در نتیجه مهار دو فاکتور رونویسی 3 می‌تواند نقش مهمی در درمان ضدالتهاب داشته و مانع رشد و متاستاز تومور شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که برخی داروهای ضد التهاب ویژگی ضدسرطانی جالب دارند. در میان آن‌ها کورمین (CUR) فراورده طبیعی سزکویی ترپنوئیدها است که به دلیل فعالیت ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی قابل توجه اش، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. سیکلوکسیب (CXB) هم یک داروی ضد التهاب و غیراستروئید دیگر است که همانند کورمین توانایی مهار NF-KB و STAT3 را دارد. البته این دو ترکیب، اغلب اثرات جانبی سمی نیز دارند و به طور غیرانتخابی، با مهار NF-KB منجر به اثرات زیان باری بر عملکرد طبیعی سلولی می‌شوند. زیرا NF-KB نقش ضروری در بسیاری از فرایندهای زیستی دارد. اگرچه عوامل ضد التهاب فعالیت دارویی متعددی دارند، موانعی برای کاربرد بالینی آن‌ها وجود دارد که حلالیت آبی ضعیف، زیست‌فراهمی کم، متابولیسم و حذف سامانه‌یک سریع، از آن جمله است. به طور مشابه لیپوزوم‌ها می‌توانند برای افزایش کارایی درمانی و در عین حال به حداقل رساندن سمیت قلبی-عروقی شدید آن مورد استفاده قرار گیرند. سان و همکارانش لیپوزوم‌های ضدالتهاب سنتز کردند که حاوی داروی CUR و CXB بود. سپس، جهت هدفگیری فعال تومور با واسطه CD44، سطح لیپوزوم کاتیونی از طریق پیوند الکترواستاتیک با هیالورونیک اسید (HA) پوشش دادند. این کمپلکس تأثیر قابل توجهی در ویژگی ضدالتهاب و جلوگیری از متاستاز را نشان داد و یک استراتژی امیدبخش برای درمان هدفمند تومور با استفاده از داروهای ضد التهاب فراهم کرد. دستاورد های کنونی کشف بیشتر ترکیبات ضدالتهاب و ضدتومور را به شدت تحت تأثیر قرار داده و منجر به اثرات درمانی بهتر در برابر رشد تومور و متاستاز می‌شود [۲۰].



- [16] J.O. Eloy, M. Claro de Souza, R. Petrilli, J.P.A. Barcellos, R.J. Lee, J.M. Marchetti, Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: Strategies to enhance encapsulation and delivery, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 123, 345–363, (2014).
- [17] A. Akbarzadeh, R. Rezaei-Sadabady, S. Davaran, S.W. Joo, N. Zarghami, Y. Hanifehpour, M. Samiei, M. Kouhi, K. Nejati-Koshki, Liposome : classification , prepNew aspects of liposomesaration , and applications, *Nanoscale Res. Lett.* 8, 102-107,(2013).
- [18] ا. مقیمی پور، م. کوچک، ر. بهمندار، نانولیپوزوم ها به عنوان حامل های دارورسان جدید، مجله علمی پزشکی جندی شاپور. ۱۲ (۱۳۹۲) ۴۸۳-۴۶۷
- [19] R. Tanbour, A. M. Martins, W. G. Pitt, G. A. Husseini, Drug Delivery Systems Based on Polymeric Micelles and Ultrasound: A Review, *Curr. Pharm. Des.* 22, 2796–2807. (2016).
- [20] Y. Sun, X. Li, L. Zhang, X. Liu, B. Jiang, Z. Long, Y. Jiang, Cell Permeable NBD Peptide-Modified Liposomes by Hyaluronic Acid Coating for the Synergistic Targeted Therapy of Metastatic Inflammatory Breast Cancer, *Mol. Pharm.* 16, 1140–1155, (2019). doi:10.1021/acs.molpharmaceut.8b01123.
- [21] J.W. Park, Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment, *Breast Cancer Res.* 4 , 95–99, (2002).
- transportation function, *J. Hazard. Mater.* 301 242–249, (2016).
- [7] S. Asfia, M. Mohammadian, H. Kouchakzadeh, Polymeric nanoparticulates as efficient anticancer drugs delivery systems, in: M. Rahmandoust, M. reza Ayatollahi (Eds.), *Nanomater. Adv. Biol. Appl.*, Springer International Publishing, 12, 55–84, (2019).
- [8] J. Lao, J. Madani, T. Puértolas, M. Álvarez, A. Hernández, R. Pazo-Cid, Á. Artal, A. Antón Torres, Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer Patients: A Review, *J. Drug Deliv.* 2013, 456409:1, (2013).
- [9] C. Zylberberg, S. Matosevic, Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape, *Drug Deliv.* 23, 3319–3329, (2016).
- [10] G. Sharma, S. Anabousi, C. Ehrhardt, M.N.V. Ravi Kumar, Liposomes as targeted drug delivery systems in the treatment of breast cancer, *J. Drug Target.* 14, 301–310, (2006).
- [11] م. گودرزوند، ز. عطائی، نانوسامانه های دارویی و لیپوزومها، نشریه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی البرز. ۷ (۱۳۹۷) ۲۳۲-۲۲۰
- [12] H. Pandey, R. Rani, V. Agarwal, Liposome and their applications in cancer therapy, *Brazilian Arch. Biol. Technol.* 59, 1–10, (2016).
- [13] H. Daraee, A. Etemadi, M. Kouhi, S. Alimirzalu, H. Daraee, A. Etemadi, M. Kouhi, S. Alimirzalu, A. Akbarzadeh, Application of liposomes in medicine and drug delivery Application of liposomes in medicine and drug delivery, *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 44, 381–391, (2016).
- [14] J. Zhang, Y. Luo, X. Zhao, X. Li, K. Li, D. Chen, M. Qiao, H. Hu, X. Zhao, Co-delivery of doxorubicin and the traditional Chinese medicine quercetin using biotin-PEG2000-DSPE modified liposomes for the treatment of multidrug resistant breast cancer, *RSC Adv.* 6, 113173–113184, (2016).
- [15] H. Kouchakzadeh, T. Soudi, N.H. Aghda, S.A. Shojaosadati, Ligand-modified Biopolymeric Nanoparticles as Efficient Tools for Targeted Cancer Therapy, *Curr. Pharm. Des.* 23, 5336–5348. (2017)