

کاربردها و چالش‌های زیست مولکول‌های طبیعی به‌عنوان نانوساختارهای دارورسان در درمان سرطان

نگار اصغری حصوری، سیدمحسن دهنوی*

گروه زیست‌شناسی سلولی-مولکولی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

چکیده

امروزه نانوساختارها به دلیل ویژگی‌های بی‌نظیر اهمیت زیادی در رویکردهای درمانی بیماری سرطان پیدا کرده‌اند. هدف از این مقاله، مروری بر نانوساختارهای مشتق شده از مولکول‌های زیستی است؛ چراکه درک کامل از اجزای سازنده این نانوساختارها در طراحی، مهندسی و ارزیابی عملکرد آن‌ها در بدن انسان موثر خواهد کرد. بدین منظور، دو چالش کلیدی نانوپزشکی سرطان را که شامل ۱- طراحی نانوساختارها براساس ویژگی‌های متمایز تومور از طریق جفت کردن روش‌های هدفمند درمان تومور با رویکردهایی که ریز محیط تومور (TME) را به صورت دقیق مورد هدف قرار دهند و ۲- تعیین الگوی توزیع زیستی داروها از طریق یکی کردن روش‌های هدفمند درمان تومور با رویکردهایی که مسیرهای تجویزی برای سرطان‌های خاص را مورد هدف قرار دهند، بررسی می‌شود و چگونگی رفع این چالش‌ها با استفاده از نانوساختارهای مشتق شده از مولکول‌های زیستی شرح داده می‌شود. درنهایت، موانعی که لازم است جهت بهره‌برداری بالینی بر آن‌ها غلبه گردد، شناسایی و مورد بحث واقع می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نانوساختارهای دارورسان، درمان سرطان، زیست مولکول‌های طبیعی، نانوساختارهای چندکاره، ریز محیط تومور

ایمیل نویسنده مسئول: mo_dehnavi@sbu.ac.ir

۱- مقدمه

مزیت اصلی نانوساختارها در کاربردهای زیست پزشکی، چندکاره بودن آن‌هاست. انعطاف‌پذیری در طراحی و اصلاح نانوساختارها این امکان را فراهم می‌سازد که بتوان در یک سیستم واحد از تعاملات مختلف نانوساختارها و مولکول‌های زیستی در راستای اهداف موردنظر همچون دارورسانی هوشمند استفاده کرد [۱]. این دسته از نانوساختارها توانایی بیشتری نسبت به نانوذرات معمولی برای انجام چندین هدف به‌صورت هم‌افزایی، مانند تحویل همزمان ترکیبات زیست فعال و عوامل تصویربرداری، تحویل هدفمند از طریق لیگاندهای سطحی و به‌طور همزمان دستیابی به درمان سرطان را خواهند داشت [۲]. عملکردهای کلیدی ضد سرطانی متعددی را می‌توان در یک رویکرد درمانی مبتنی بر نانوساختارها برای تحقق اقدامات درمانی مناسب ترکیب نمود. از جمله این عملکردها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. تحویل هدفمند: نانوذرات را می‌توان به منظور افزایش محلی‌سازی و اثربخشی دارو اصلاح کرده و شانس مقاومت چند دارویی را به‌طور بالقوه کاهش داد [۳، ۴].

به صورت متوالی طراحی نمود. این عمل می‌تواند شامل استفاده از نانوذرات با ویژگی‌های سطحی مختلف یا داروهای کپسوله‌شده‌ای باشد که در مراحل مختلف درمان آزاد می‌شوند [۴].

۳. پاسخگویی به محرک‌ها: نانوساختارها را می‌توان برای پاسخ به محرک‌های خاص مانند تغییرات pH، دما یا فعالیت آنزیم مهندسی کرد تا باعث آزادسازی دارو در محل موردنظر شوند [۴]. این عمل امکان تحویل کنترل‌شده و هدفمند دارو را فراهم می‌کند.

۴. استفاده از خاصیت ترانوسیتیک: نانوذرات ترانوسیتیک را می‌توان هم برای تشخیص و هم برای درمان استفاده کرد که امکان نظارت بر اثربخشی درمان را در زمان واقعی فراهم می‌کنند [۳].

۵. درمان ترکیبی: نانوتکنولوژی ترکیب چندین رویکرد درمانی مانند شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی را در یک رژیم درمانی واحد ممکن می‌سازد. به این ترتیب می‌تواند اثربخشی درمان را افزایش داده و بر مقاومت دارویی غلبه کند [۵].

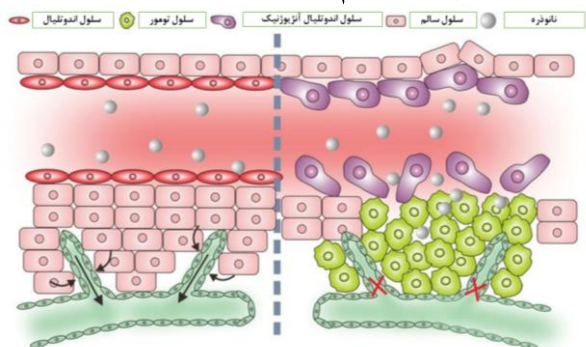
مواد مصنوعی ایجاد کرد. به عنوان مثال، فعل و انفعالات فوق مولکولی مواد پپتیدی و اسید نوکلئیکی را می‌توان به صورت دقیق مهندسی کرد. نانوسیستم‌های مشتق شده از پروتئین‌های طبیعی می‌توانند عملکرد پروتئین‌ها را از نظر شناسایی مولکول یا فعالیت‌های آنزیمی تقلید کنند. لازم بذکر است رویکردهای چندکاره را می‌توان با استفاده از عناصر مشتق شده از مولکول‌های زیستی طراحی نمود که هر کدام دارای ویژگی‌های منحصر به فرد هستند [۱]. ترکیبات زیست فعال مهندسی شده با استفاده از نانوساختارها نه تنها می‌توانند به طور انتخابی به تومور دسترسی پیدا کنند، بلکه می‌توانند داروها را در یک مکان از پیش تعریف شده به شیوه‌ای کنترل شده و هدفمند آزاد کنند. این ذرات مهندسی شده بسیاری از عملکردهای هدفمند مانند شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی، رادیوتراپی، حرارت‌درمانی، تصویربرداری، ضد رگ‌زایی و درمان فوتودینامیک را ارائه می‌دهند. مطالعات بالینی متعدد نشان می‌دهند رویکردهای مبتنی بر نانوساختارها می‌توانند اثربخشی را افزایش داده و عوارض جانبی را در مقایسه با درمان‌های مرسوم سرطان کاهش دهند [۲].

با این حال، دیدگاه کلی به نانوساختارهای مشتق شده از مولکول‌های زیستی در نانوپزشکی سرطان به صورت مبهم باقی مانده است. در این بررسی، مروری بر نانوساختارهای مشتق شده از مولکول‌های زیستی صورت گرفته و برخی از ویژگی‌های چندکاره آن‌ها در زمینه هدف‌گیری و درمان سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲- چالش‌های نانوپزشکی سرطان

سرنوشت یک نانوساختار هوشمند در بدن موجودات زنده تحت تأثیر عوامل مختلفی می‌باشد. به طور مثال، کارایی نانوساختارهای ضد تومور به دلیل مشکلات در هدف‌گیری، تغییرات پویای مواد در داخل بدن و موانع زیستی متعدد محدود شده است. این موانع پیچیده و به هم پیوسته نیاز به اقداماتی دارد که تنها با چندکاره بودن قابل دستیابی است. پیشرفت سرطان یک نتیجه جمعی از رویدادهای پاتولوژیک متعدد است [۱۶] که اغلب مختص تومور نیستند؛ اما شامل فرآیندهای فیزیولوژیکی طبیعی هستند که توسط بیماری تحریف شده‌اند. علاوه بر این، سلول‌های تومور بسیار ناهمگن بوده و نرخ جهش بالایی دارند و در نتیجه، بین انواع مختلف سرطان‌ها، بخش‌ها و مناطق داخل تومور تفاوت‌های پاتولوژیک ایجاد می‌شود. به منظور غلبه بر این ناهمگونی، درمان‌های ترکیبی یا چند هدفه مبتنی بر نانوساختارها مطرح می‌شوند. به عنوان مثال، جفت کردن روش‌های هدفمند درمان تومور با رویکردهایی که ریز محیط تومور (TME) را مورد هدف‌گیری قرار می‌دهند (Box1)، امکان طراحی درمان براساس ویژگی‌های متمایز تومور را فراهم می‌سازد. در تومورهای به شدت فیبروتیک، فیبروبلاست‌های مرتبط با

علم نانوپزشکی به دلیل توانایی در غلبه بر مشکلات حلالیت و پایداری داروهای ضد سرطان، دستیابی به مکان‌یابی خاص و افزایش فراهمی زیستی با عوارض جانبی کمی، پتانسیل مناسبی را در درمان سرطان نشان داده است. با این حال، استفاده از نانوساختارها در درمان سرطان با چالش‌های متعددی از جمله موانع بیولوژیکی که در انتقال نانوساختارها به بافت هدف، پاکسازی سیستم لنفاوی و نفوذ محدود به بافت‌ها دخالت می‌کنند، مواجه است [۱۶]. تلاش‌ها به توسعه قابلیت‌هایی اختصاص داده شده‌است که به طور خاص بر این چالش‌ها غلبه می‌کنند. لازم بذکر است تنوع زیاد نانوساختارها منجر به رفتارهای متنوع و پیچیده در داخل بدن شده و درگیر شدن اجزای متعدد می‌تواند اثرات نامطلوب را افزایش دهد. بنابراین، لازم است طراحی نانوساختارهای چندکاره با در نظر گرفتن ویژگی‌های خاص نانوساختار یا واحدهای عملکردی آن‌ها و الزامات پزشکی خاص انجام شود. در نانوپزشکی سرطان، زیست مولکول‌های طبیعی و مهندسی شده (یعنی پلی‌ساکاریدها، اسیدهای نوکلئیک، پپتیدها و پروتئین‌ها) در ساخت نانوساختارها مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۷-۱۱]. مولکول‌های زیستی عموماً زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر هستند و اغلب ذاتاً به عنوان عوامل درمانی زیست فعال به حساب می‌آیند [۱۲]. تحویل ترکیبات زیست فعال به کمک نانوساختارهای چندکاره برای درمان هدفمند سرطان به دو طریق انجام می‌گیرد: تحویل فعال و تحویل غیرفعال. تحویل فعال شامل درونی‌سازی انتخابی و کارآمد با واسطه گیرنده است که توسط سلول‌های سرطانی با تجمع ترجیحی در محل تومور و از طریق افزایش نفوذپذیری و ماندگاری (EPR) (شکل ۱) انجام می‌شود [۲].



شکل ۱. تصویر شماتیک نفوذپذیری و ماندگاری افزایش یافته (EPR) (۱).

در حال حاضر، چندین نانوساختار مشتق شده از مولکول‌های زیستی در آزمایش‌های بالینی حضور دارند (جدول ۱). اگرچه تاکنون لیپوزوم‌ها و ذرات پلیمری به عنوان نانوساختارهایی با بیشترین موفقیت عملکردی باقی مانده‌اند [۱۴، ۱۵]، نانوساختارهای مشتق شده از مولکول‌های زیستی دارای ویژگی‌های خاصی هستند که می‌توان به راحتی آن‌ها را در

² Tumor microenvironment

¹ Enhanced permeation and retention



سرطان (CAF³) یا سلول‌های ستاره‌ای (آستروسیت) می‌توانند علاوه بر سلول‌های سرطانی، برای مهار ترشح فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های پیش التهابی و توزیع داروهای نانوساختار ارائه شده در سراسر استرومای متراکم مورد هدف قرار گیرند [۱۷-۱۹]، خواص



جدول ۱. نانوساختارهای مشتق شده از مولکولهای زیستی تایید شده یا استفاده شده در آزمایشهای بالینی انجام شده برای درمان سرطان (۲)

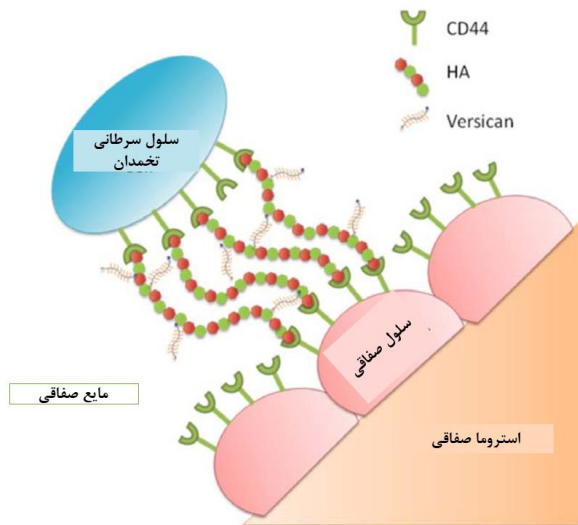
زیست مولکول	نانوساختار	نام	روش درمانی	عناصر فعال دارویی	نشانه‌ها	وضعیت	آزمایشات بالینی شناسه دولتی		
پلی ساکارید	نانوذرات کوپلیمر سیکلودکسترین-PEG	NLG۲۰۷، قبلاً CRLX۱۰۱	درمان مولکولی هدفمند	کمپوتوسین (مهارکننده توپوایزومراز I)	سرطان رکتوم	فاز I/II	NCT۰۲۰۱۰۵۶۷		
					سرطان ریه سلول کوچک عودکننده/مقاوم به درمان؛ کارسینوم ادراری	فاز I/II	NCT۰۲۷۶۹۹۶۲		
					سرطان پروستات مقاوم به اختگی متاستاتیک	فاز II	NCT۰۳۵۳۱۸۲۷		
پروتئین	نانوذرات آلبومین	ناب پکلیتاکسل (آبراکسان)	شیمی درمانی	پکلیتاکسل	سرطان پستان؛ سرطان ریه سلول غیر کوچک؛ سرطان پانکراس	تایید شده توسط FDA (۲۰۰۵؛ ۲۰۱۲؛ ۲۰۱۳)	-		
		ناب راپامایسین (ABI-۰۰۹)	شیمی درمانی	راپامایسین	PEComa ^۵	فاز II	NCT۰۲۴۹۴۵۷۰		
					سرطان مثانه غیر تهاجمی عضلانی	فاز I/II	NCT۰۲۰۰۹۳۳۲		
					تومورهای جامد	فاز I	NCT۰۰۶۳۵۲۸۴		
		آلدوکسوروبی ین	شیمی درمانی	دوکسوروبیسین	PEComa پیشرفته؛ بدخیمی با جهش‌های ژنتیکی مرتبط یا فعال شدن مسیر mTOR ^۶	تومور جامد پیشرفته	فاز I	NCT۰۱۶۷۳۴۳۸	
						گلیوبلاستوما	فاز II	NCT۰۲۰۱۴۸۴۴	
						سارکوم بافت نرم متاستاتیک، موضعی پیشرفته یا غیرقابل برداشت	فاز III	NCT۰۲۰۴۹۹۰۵	
						آدنوکارسینوم مجرای پانکراس	فاز II	NCT۰۱۵۸۰۳۹۷	
		اسید نوکلئیک	اسید نوکلئیک کروی	NU-۰۱۲۹	ایمونوتراپی	هدف RNA Bcl۲L۱۳	سرطان پروستات مقاوم به هورمون	فاز I/II	NCT۰۰۴۷۷۵۲۹
							مطالعه روی داوطلب سالم	فاز I	NCT۰۳۰۸۶۲۷۸
تومورهای جامد، ملانوما، کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن، کارسینوم سلول سنگفرشی پوست، کارسینوم سلول مرکل	فاز Ib/II							NCT۰۳۴۸۴۷۸۵	

⁴ Polyethylene glycol

⁵ Perivascular epithelioid cell tumours

⁶ Mechanistic target of rapamycin

می‌کنند. به‌عنوان مثال، داروهای دارای بار منفی مانند اسیدهای نوکلئیک می‌توانند به‌صورت الکترواستاتیکی به گروه‌های آمین پروتون‌پذیر کیتوزان متصل شوند و تحویل ژن را ممکن سازند [۴۱]. برخی از پلی‌ساکاریدها برای هدف‌گیری طبیعی و عملکردهای درمانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، اسید هیالورونیک (هیالورونان) جزء اصلی ماتریکس خارج سلولی است و قابلیت ایجاد پاسخ ایمنی را ندارد. گیرنده اختصاصی آن CD44 در اکثر سرطان‌ها بیش از حد بیان می‌شود [۸، ۴۲]. بنابراین می‌توان نانوساختارهای مشتق‌شده از اسید هیالورونیک را برای هدف‌گیری با واسطه CD44 و جذب سلولی به کار برد (شکل ۳) [۴۳-۴۵].



شکل ۳. مدل پیشنهادی HA، CD44 و برهمکنش‌های versican بین سرطان تخمدان و سلول‌های صفاقی (۴)

۳-۲- نانوساختارهای مشتق‌شده از اسید نوکلئیک
اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) بلوک‌های ساختمانی طبیعی هستند که با جفت شدن بسیار دقیق بازها سبب خودآرایی مولکولی می‌شوند. همچنین، ویژگی‌هایی مانند پایداری ترمودینامیکی، تحمل pH، برهمکنش‌های مولکولی قابل برنامه‌ریزی و تعداد نامحدودی از توالی‌ها را ارائه می‌دهند که می‌تواند در ساخت نانوساختارهای تعریف‌شده استفاده شود [۹، ۴۷]. به عنوان مثال، آبتامرها، به عنوان اسیدهای نوکلئیک، به منظور درمان سرطان با نانوساختارها ادغام شده‌اند. این رویکرد، نویدبخش توسعه روش‌های موثرتر و دقیق‌تر درمان سرطان است. از جمله مزایای ادغام آبتامرها با نانوساختارها در درمان سرطان می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. تشخیص هدفمند: با ادغام آبتامرها با نانوساختارها، گیرنده‌های بیان‌شده در سلول‌های سرطانی بدخیم به طور خاص شناسایی و به آن‌ها متصل می‌شوند یا نشانگرهای زیستی خاص در TME مورد هدف قرار می‌گیرند. به این ترتیب، امکان هدف‌گیری دقیق سلول‌های سرطانی فراهم شده و جذب

با پاسخ درمانی سریع و فراهمی زیستی بالای دارو همراه است. با این حال، تزریق داخل وریدی دارای معایبی از جمله پاکسازی سریع دارو، توزیع و تجمع نامطلوب بافتی و عوارض جانبی بعدی می‌باشد.

تحویل خوراکی، به دلیل انطباق خوب با وضعیت بیمار مفید است و ممکن است دسترسی آسان را برای دستگاه گوارش فراهم کند. با این حال، محیط سخت و پیچیده در دستگاه گوارش (تنوع pH، آنزیمهای متابولیک و پاکسازی با واسطه موکوس) چالش‌هایی را برای نانوساختارها ایجاد می‌کند.

۲-۲-۲- استنشاق و تزریق داخل بینی

امکان دسترسی به دستگاه تنفسی (مثلاً برای درمان سرطان ریه) را فراهم می‌کند و در مقایسه با تزریق داخل وریدی، هدف‌گیری پایدار و کمتر تهاجمی را ممکن می‌سازد [۳۷].

در شرایطی که تومورها به راحتی در دسترس باشند، تزریق مستقیم و آهسته به بافت‌های مجاور محل تومور یک گزینه مناسب است. راه‌های تجویز ناحیه‌ای بسیاری از موانع زیستی را دور می‌زنند (به‌عنوان مثال، داروهای تجویز‌شده در مغز، سد خونی مغزی را دور می‌زنند)؛ اما نفوذ به بافت همچنان مورد نیاز است [۳۸].

هر مسیر تجویز، منجر به توزیع دارویی مجزا و الگوهای متمایز عوارض جانبی می‌شود. به همین دلیل، لازم است مسائل ایمنی مربوط به مسیرهای غیر وریدی مانند استنشاق یا تماس پوستی نیز در نظر گرفته شوند [۳۹].

۳- نانوساختارهای چندکاره

نانوفرمولاسیون‌های چندکاره درمان چند هدفه یا ترکیبی، ترانوستیک، دارورسانی خاص تومور، دور زدن موانع زیستی و بهبود خواص دارویی (به‌عنوان مثال، فارماکوکینتیک، پایداری، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری) را ممکن می‌سازد (جدول ۲) [۱].

۳-۱- نانوساختارهای مشتق‌شده از پلی‌ساکارید

پلی‌ساکاریدها پلیمرهای زیستی متشکل از واحدهای مونوساکاریدی هستند که توسط پیوندهای گلیکوزیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. مواد مشتق‌شده از پلی‌ساکارید طیف گسترده‌ای از گروه‌های عملکردی را ارائه می‌دهند و دارای ویژگی‌هایی همچون زیست‌تخریب‌پذیری، پایداری و دوام طولانی مدت هستند و به طور کلی ایمنی‌زایی کمی دارند [۸، ۴۰]. پلی‌ساکاریدهای با زنجیره بلند را می‌توان در نانوساختارهای متنوعی برای بارگذاری دارو قرار داد. نانوساختارهای مشتق‌شده از پلی‌ساکارید معمولاً در میسل‌ها جمع می‌شوند و داروهای ضد سرطان می‌توانند پس از آن کپسوله شده یا به زنجیره ساکارید متصل شوند. پیوند با پلیمرها، دم‌های آبگریز، یا گروه‌های پروتون‌پذیر امکان تنظیم حلالیت و دوگانگی را فراهم می‌کند [۸]. برخی از ساکاریدها حالت‌های اضافی را برای برهمکنش مواد و دارو ایجاد



غیر اختصاصی و اثرات خارج از هدف کاهش می‌یابد [۴۸].
[۴۹].

۲. تغییرپذیری یا قابلیت اصلاح: آنتامرها را می‌توان با لیگاندهای هدف دیگر مانند آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و مولکول‌های کوچک از طریق پیوند کووالانسی یا غیرکووالانسی اصلاح کرد. این کار امکان ترکیب عملکردهای اضافی را فراهم نموده و کارایی هدف‌گیری نانو ساختارها را افزایش می‌دهد.

۳. عدم اثربخشی ایمونولوژیک: نانو ساختارهای مبتنی بر DNA در مقایسه با هیبریدهای DNA-RNA که نسبت به همتایان

جدول ۲. عملکردهای ضد سرطانی نانو ساختارهای مشتق شده از مولکول زیستی (۲)

اهداف و مزایا	اجزای عملکردی	عملکردهای ضد سرطانی
دور زدن موانع زیستی		
طولانی شدن زمان گردش در خون و فرار از گرفته شدن توسط کبد و طحال	پپتیدها یا پلی ساکاریدهای با جذب پروتئینی کم؛ پپتیدهای ضد فاگوسیتوز؛ غشای سلولهای خونی؛ آلبومین؛ DNA چهار وجهی و فریتین	کاهش تشخیص ایمنی و پاکسازی RES
راندمان تحویل داخل توموری بالا؛ قرار گرفتن زیاد در معرض عناصر عملکردی با اهداف مولکولی؛ محرک میکرو محیطی	آلبومین؛ غشاهای لکوسیت و نانو ساختارهای میله مانند	خارج سازی تقویت شده
درمان سلولهای توموری کمتر در دسترس موجود در عمق بافت تومور	آلبومین؛ لیگاندهای هدفمند استروما و پپتیدهای نفوذ کننده به سلول	افزایش نفوذ در بافت تومور
درمان تومورهای مغزی با فرمولاسیون داخل وریدی	آلبومین؛ DNA چهار وجهی و پپتیدهای هدفمند مغز	تحویل از طریق سد خونی مغزی
تسهیل تحویل ریوی عوامل مورد نیاز برای درمان سرطان ریه	آلبومین	تحویل از طریق سد خونی هوایی
درمان تومورهای رودهای و شیمی درمانی خوراکی	پوشش سطحی کیتوزانی و لیگاندهای نافذ به اندوتلیوم	تحویل در سرتاسر اندوتلیوم روده
تحویل هدفمند به تومور		
تحویل انتخابی دارو و تجمع در بافتها، سلولها یا اندامکهای درون سلولی خاص	آپتامرها؛ آلبومین؛ پپتیدها؛ اسید فولیک و فریتین	شناسایی گیرنده لیگاند
-	پروتئینهای سرم جذب شده	دستکاری تاج پروتئینی
پاسخگویی به محرکها		
رها سازی سریع و کامل دارو از نانو ساختارهای پایدار، رها سازی انتخابی دارو در محل مورد نظر	پلی ساکاریدها و پپتیدهای پروتون پذیر (pH)؛ پپتیدهای قابل شکافت با آنزیم (آنزیمهای خاص تومور)؛ پپتیدهای حساس به دما (گرما)؛ پیوندهای دی سولفیدی (GSH)؛ پیوندهای حساس به تابش (نور خارجی یا تابش رادیواکتیو)؛ DNA nanoflower؛ DNA نانو هیدروژل (pH)؛ اسید نوکلئیک کروی (GSH)؛ DNA اورینگامی (GSH)؛ DNA هیدروژلهای نقطه کوانتومی (DNase)؛ آلبومین (H ₂ O ₂)؛ فریتین (pH)	تجزیه نانو ساختارها توسط محرکها
تحویل نانو ساختارها که به دلیل اندازه، شکل یا خواص مکانیکی برای استفاده به شکل جمع شده مناسب نیستند	آلبومین، پپتیدهای پاسخگو به محرک	خودآرایی (از جمله تشکیل ژل) نانو ساختارها با تحریک (درجا)
به حداقل رساندن برهمکنشهای غیر اختصاصی بین نانو ساختارها و بدن، تشخیص سیگنال تصویربرداری در هنگام تحویل و رها سازی انتخابی دارو در	آپتامر، فریتین و پپتیدهای قابل شکافت با آنزیم	فعال سازی و حذف عملکردهای هدف گیری، درمانی یا تصویربرداری نانو ساختارها توسط محرکها

¹ Reticuloendothelial system

¹ Glutathione



محل مورد نظر

درمان ترکیبی

مزایای استفاده ترکیبی چندین دارو یا روش درمانی؛ همکاری مبتنی بر مکانیسم برای بهبود حساسیت تومور به سایر درمان‌ها و غلبه بر مقاومت یا جلوگیری از عود دوباره	آلبومین؛ DNA اوریگامی؛ پلی‌ساکاریدهای آمفی‌فیلیک و پپتیدهای آمفی‌فیلیک	بارگیری چند دارویی
-	لیگاندهای هدف‌گیری سلول‌های ایمنی؛ DNA نانو هیدروژل؛ نانوکپسول‌های DNA-RNA؛ فریتین و پروتئین اصلی هیاتیت B	همکاری با ایمونوتراپی
-	آلبومین؛ نانوساختارهای حاوی داروی ضد رگ‌زایی	همکاری با فتوتراپی یا رادیوتراپی
ترانوستیک		
تشخیص همزمان تومورهای پنهان یا متاستازهای کوچک	نانوساختارهای حاوی فلوروفورها، نانوذرات مغناطیسی یا سایر عوامل تصویربرداری	تصویربرداری و درمان همزمان بافت تومور
پایش فعالیت in vivo نانوساختارها یا پاسخ توموری به دارو	جفت فلوروفور-کوئنچر قابل تفکیک، مولکول‌های فلورسنت با خواص انتشار وابسته به محرک	نظارت بر زمان واقعی انتشار و فعالیت دارو

به‌طور مؤثری از طریق مسیرهای جذب منتقل می‌شوند [۵۷]. در خصوص نانوداروهای ضد سرطان می‌توان از فعالیت زیستی ذاتی پروتئین‌ها از جمله کیسوله‌سازی دارو، هدف‌گیری خاص، تغییرات ساختاری پاسخگو به محرک، ویژگی‌های ترانوستیک و فعالیت‌های آنزیمی که مظهر چندکاره بودن نانوساختارهای مشتق‌شده از مولکول‌های زیستی است، بهره برد [۵۸، ۵۹].

۴- نتیجه‌گیری

نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره، حامل‌های دارویی بالقوه برای درمان سرطان هستند. این نانوساختارها از مواد طبیعی مانند پلی‌ساکاریدها، اسیدهای نوکلئیک، پپتیدها و پروتئین‌ها ساخته می‌شوند و دارای مزایای بالقوه‌ای از جمله بارگذاری داروی بالا، زیست‌تخریب‌پذیری و هدفمندی هستند و می‌توانند داروها، مواد تصویربرداری و عوامل درمانی را حمل نمایند. نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره نسبت به سایر حامل‌های دارویی دارای مزایای بسیاری هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به توانایی هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی با دقت بالا، توانایی آزادسازی داروها در محیط تومور، توانایی کاهش عوارض جانبی، توانایی کاهش مقاومت دارویی و توانایی افزایش اثربخشی درمانی اشاره نمود. با این حال، همواره محققان در توسعه نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره با چالش‌هایی نیز مواجه هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به هزینه بالای تولید نانوساختارها، ساخت نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره با دقت و کارایی بالا، پیچیدگی ساخت نانوساختارها، درک کامل برهمکنش‌های نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره با سلول‌های سرطانی، ارزیابی ایمنی و اثربخشی نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره در مطالعات بالینی و عدم وجود ابزارهای استاندارد برای ارزیابی عملکرد نانوساختارها اشاره کرد. با وجود چالش‌های ذکرشده نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره دارای پتانسیل زیادی برای درمان سرطان هستند. تحقیقات در این زمینه در حال پیشرفت است و انتظار می‌رود در آینده نانوساختارهای زیست مولکولی چندکاره به گزینه‌های درمانی مهمی برای درمان سرطان تبدیل شوند.

۵- منابع

- [1] Wang J, Li Y, Nie G. Multifunctional biomolecule nanostructures for cancer therapy. *Nature Reviews Materials*. 2021;6(9):766-83.
- [2] Sharma R, Agrawal U, Mody N, Dubey S, Vyas SP. Engineered nanoparticles as a precise delivery system in cancer therapeutics. *Engineering of Nanobiomaterials*: Elsevier; 2016. p. 397-427.
- [3] Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GM, Shakil S, Damanhour GA, Kamal MA. Nanotechnology-based approaches in anticancer research. *International journal of nanomedicine*. 2012;4391-408.

RNA محرک ایمنی کمتری هستند، پاسخ‌های ایمنی ضعیف‌تری را ایجاد می‌کنند. این امر سبب می‌شود نانوساختارهای مبتنی بر DNA، به عنوان حامل‌های دارویی بی‌اثر از نظر ایمنی، برای درمان سرطان مناسب‌تر باشند [۴۹].

۳-۳- نانوساختارهای مشتق‌شده از پپتید

پپتیدها گسترده‌ترین مولکول‌های زیستی مورد مطالعه برای نانوساختارهای مبتنی بر خودآرایی هستند [۱۱]. خودآرایی پپتیدها نتیجه برهمکنش نیروهای بین مولکولی غیرکووالانسی است که با دستکاری این نیروها از طریق طراحی توالی یا عامل‌سازی می‌توان پپتیدها را در ذرات، الیاف، لوله‌ها، صفحات یا ژل‌های سه بعدی با اشکال، ابعاد و شیمی سطحی مختلف فراهم آورد [۵۰]. یکی از مزایای نانوساختارهای پپتیدی مبتنی بر خودآرایی، تنوع شیمیایی و زیست‌سازگاری آن‌هاست. به علاوه، آن‌ها می‌توانند به گونه‌ای طراحی شوند که ظرفیت بارگیری بالایی برای کاربردهای دارورسانی داشته باشند [۱۱]. پپتیدها همچنین می‌توانند به محرک‌های مرتبط با تومور، مانند پپتیدهای حساس به pH که می‌توانند به ریز محیط اسیدی اطراف تومورها نفوذ کرده و محموله دارو را آزاد کنند، پاسخ دهند. خودآرایی پپتیدها در نانوساختارها به طور گسترده‌ای در ساخت نانومواد هدف استفاده شده است. این نانوساختارها می‌توانند ساختارهای هدف را از طریق مونتاژ سلسله مراتبی نشان دهند [۵۱]. خودآرایی پپتیدی یک فرآیند فراگیر در طبیعت است که مجموعه بزرگی از ساختارها در مقیاس نانو از جمله نانولوله‌ها، نانونوارها، الیاف و غیره را تولید می‌کند. مورفولوژی این معماری‌های فوق مولکولی را می‌توان با انتخاب شرایط محیطی مناسب و تعادل مناسب فعل و انفعالات حاکم بر تجمع بلوک‌های ساختمانی پپتیدی کنترل نمود [۵۲]. به‌عنوان مثال، پپتید دوگانه دوست در پاسخ به اسیدیته TME به‌طور انتخابی در الیاف اطراف سلولی تجمع می‌یابد. الیاف تشکیل شده در محل می‌توانند به آسانی به سطح سلول تومور متصل شده و به طور همزمان دارو را تحویل داده و تحرک سلول را محدود نمایند. آن‌ها همچنین می‌توانند به مرگ سلولی از طریق آسیب لیزوزومی و افزایش اثربخشی درمان کمک کنند [۵۳].

۳-۴- نانوساختارهای مشتق‌شده از پروتئین طبیعی

پروتئین‌ها از نظر ساختار و عملکرد بسیار متنوع هستند و در تمامی فرآیندهای سلولی نقش دارند. به دلیل زیست‌سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، خواص مکانیکی و شیمیایی، تنوع گسترده، قابلیت شناسایی مولکولی منحصر به فرد و خواص پاسخگویی به محرک‌ها می‌توان آن‌ها را به‌صورت ژنتیکی برنامه‌ریزی نموده و برای تحویل هوشمند دارو، به ویژه ایمونوتراپی، مورد بررسی قرار داد [۵۴-۵۶]. نانوکپسول‌های مبتنی بر پروتئین به دلیل اندازه کوچک و سطح بالاتر به عنوان حامل‌های امیدوارکننده در دارورسانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. پروتئین‌ها، ژن‌های درمانی و داروهای ضد تومور

- [18] Valkenburg KC, De Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(6):366-81.
- [19] Ji T, Zhao Y, Ding Y, Wang J, Zhao R, Lang J, et al. Transformable peptide nanocarriers for expeditious drug release and effective cancer therapy via cancer-associated fibroblast activation. *Angewandte Chemie International Edition*. 2016;55(3):1050-5.
- [20] Nel AE, Mädler L, Velegol D, Xia T, Hoek EM, Somasundaran P, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nature materials*. 2009;8(7):543-57.
- [21] Cai R, Chen C. The crown and the scepter: roles of the protein corona in nanomedicine. *Advanced Materials*. 2019;31(45):1805740.
- [22] Banerjee I, Pangule RC, Kane RS. Antifouling coatings: recent developments in the design of surfaces that prevent fouling by proteins, bacteria, and marine organisms. *Advanced materials*. 2011;23(6):690-718.
- [23] Chelmowski R, Köster SD, Kerstan A, Prekelt A, Grunwald C, Winkler T, et al. Peptide-based SAMs that resist the adsorption of proteins. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(45):14952-3.
- [24] Owens III DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*. 2006;307(1):93-102.
- [25] Hu C-MJ, Zhang L, Aryal S, Cheung C, Fang RH, Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(27):10980-5.
- [26] Guo Y, Wang D, Song Q, Wu T, Zhuang X, Bao Y, et al. Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induction of antitumor immunity against melanoma. *ACS nano*. 2015;9(7):6918-33.
- [27] Xu J, Zhang Y, Xu J, Wang M, Liu G, Wang J, et al. Reversing tumor stemness via orally targeted nanoparticles achieves efficient colon cancer treatment. *Biomaterials*. 2019;216:119247.
- [28] Donnem T, Reynolds AR, Kuczyński EA, Gatter K, Vermeulen PB, Kerbel RS, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(5):323-36.
- [29] Li S, Zhang Y, Wang J, Zhao Y, Ji T, Zhao X, et al. Nanoparticle-mediated local depletion of tumour-associated platelets disrupts vascular barriers and augments drug accumulation in tumours. *Nature Biomedical Engineering*. 2017;1(8):667-79.
- [4] Magro M, Venerando A, Maccone A, Canettieri G, Agostinelli E, Vianello F. Nanotechnology-based strategies to develop new anticancer therapies. *Biomolecules*. 2020;10(5):735.
- [5] Yao Y, Zhou Y, Liu L, Xu Y, Chen Q, Wang Y, et al. Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. *Frontiers in molecular biosciences*. 2020;7:193.
- [6] Rasool M, Malik A, Waquar S, Arooj M, Zahid S, Asif M, et al. New challenges in the use of nanomedicine in cancer therapy. *Bioengineered*. 2022;13(1):759-73.
- [7] Datta LP, Manchineella S, Govindaraju T. Biomolecules-derived biomaterials. *Biomaterials*. 2020;230:119633.
- [8] Liu K, Jiang X, Hunziker P. Carbohydrate-based amphiphilic nano delivery systems for cancer therapy. *Nanoscale*. 2016;8(36):16091-156.
- [9] Seeman NC, Sleiman HF. DNA nanotechnology. *Nature Reviews Materials*. 2017;3(1):1-23.
- [10] Kakkar A, Traverso G, Farokhzad OC, Weissleder R, Langer R. Evolution of macromolecular complexity in drug delivery systems. *Nature Reviews Chemistry*. 2017;1(8):0063.
- [11] Habibi N, Kamaly N, Memic A, Shafiee H. Self-assembled peptide-based nanostructures: Smart nanomaterials toward targeted drug delivery. *Nano today*. 2016;11(1):41-60.
- [12] Lammers T, Kiessling F, Ashford M, Hennink W, Crommelin D, Storm G. Cancer nanomedicine: is targeting our target? *Nature Reviews Materials*. 2016;1(9):1-2.
- [13] Xie X, Zhang Y, Li F, Lv T, Li Z, Chen H, et al. Challenges and opportunities from basic cancer biology for nanomedicine for targeted drug delivery. *Current cancer drug targets*. 2019;19(4):257-76.
- [14] Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharmaceutical research*. 2016;33:2373-87.
- [15] Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioengineering & translational medicine*. 2019;4(3):e10143.
- [16] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
- [17] Han X, Li Y, Xu Y, Zhao X, Zhang Y, Yang X, et al. Reversal of pancreatic desmoplasia by re-educating stellate cells with a tumour microenvironment-activated nanosystem. *Nature communications*. 2018;9(1):3390.



- [43] Han HS, Thambi T, Choi KY, Son S, Ko H, Lee MC, et al. Bioreducible shell-cross-linked hyaluronic acid nanoparticles for tumor-targeted drug delivery. *Biomacromolecules*. 2015;16(2):447-56.
- [44] Lallana E, Rios de la Rosa JM, Tirella A, Pelliccia M, Gennari A, Stratford IJ, et al. Chitosan/hyaluronic acid nanoparticles: rational design revisited for RNA delivery. *Molecular pharmaceutics*. 2017;14(7):2422-36.
- [45] Choi KY, Silvestre OF, Huang X, Min KH, Howard GP, Hida N, et al. Versatile RNA interference nanoplatform for systemic delivery of RNAs. *ACS nano*. 2014;8(5):4559-70.
- [46] Ween MP, Oehler MK, Ricciardelli C. Role of versican, hyaluronan and CD44 in ovarian cancer metastasis. *International journal of molecular sciences*. 2011;12(2):1009-29.
- [47] Jani MS, Veetil AT, Krishnan Y. Precision immunomodulation with synthetic nucleic acid technologies. *Nature Reviews Materials*. 2019;4(6):451-8.
- [48] Zhu L, Zhao J, Guo Z, Liu Y, Chen H, Chen Z, et al. Applications of aptamer-bound nanomaterials in cancer therapy. *Biosensors*. 2021;11(9):344.
- [49] Wu X, Chen J, Wu M, Zhao JX. Aptamers: active targeting ligands for cancer diagnosis and therapy. *Theranostics*. 2015;5(4):322.
- [50] De Santis E, Ryadnov MG. Peptide self-assembly for nanomaterials: the old new kid on the block. *Chemical Society Reviews*. 2015;44(22):8288-300.
- [51] Sinha NJ, Langenstein MG, Pochan DJ, Kloxin CJ, Saven JG. Peptide design and self-assembly into targeted nanostructure and functional materials. *Chemical Reviews*. 2021;121(22):13915-35.
- [52] Gatto E, Toniolo C, Venanzi M. Peptide self-assembled nanostructures: From models to therapeutic peptides. *Nanomaterials*. 2022;12(3):466.
- [53] Li J, Shi K, Sabet ZF, Fu W, Zhou H, Xu S, et al. New power of self-assembling carbonic anhydrase inhibitor: Short peptide-constructed nanofibers inspire hypoxic cancer therapy. *Science Advances*. 2019;5(9):eaax0937.
- [54] Vargason AM, Anselmo AC, Mitragotri S. The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature biomedical engineering*. 2021;5(9):951-67.
- [55] Liu D, Yang F, Xiong F, Gu N. The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*. 2016;6(9):1306.
- [56] Wang X, Li C, Wang Y, Chen H, Zhang X, Luo C, et al. Smart drug delivery systems for precise cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022.
- [30] Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(6):423-35.
- [31] Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(12):871-82.
- [32] Shields IV CW, Evans MA, Wang LL-W, Baugh N, Iyer S, Wu D, et al. Cellular backpacks for macrophage immunotherapy. *Science Advances*. 2020;6(18):eaaz6579.
- [33] Ngambenjwong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;114:206-21.
- [34] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature immunology*. 2016;17(9):1025-36.
- [35] Ma Q, Dieterich LC, Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression. *Current opinion in immunology*. 2018;53:7-12.
- [36] Garnier L, Gkoutidi A-O, Hugues S. Tumor-associated lymphatic vessel features and immunomodulatory functions. *Frontiers in immunology*. 2019;10:720.
- [37] Cheng CJ, Tietjen GT, Saucier-Sawyer JK, Saltzman WM. A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nature reviews Drug discovery*. 2015;14(4):239-47.
- [38] Yang Y, Sunoqrot S, Stowell C, Ji J, Lee C-W, Kim JW, et al. Effect of size, surface charge, and hydrophobicity of poly (amidoamine) dendrimers on their skin penetration. *Biomacromolecules*. 2012;13(7):2154-62.
- [39] De Matteis V. Exposure to inorganic nanoparticles: routes of entry, immune response, biodistribution and in vitro/in vivo toxicity evaluation. *Toxics*. 2017;5(4):29.
- [40] Thambi T, Phan VG, Lee DS. Stimuli-sensitive injectable hydrogels based on polysaccharides and their biomedical applications. *Macromolecular rapid communications*. 2016;37(23):1881-96.
- [41] Schmidt KT, Peer CJ, Huitema AD, Williams MD, Wroblewski S, Schellens JH, et al. Measurement of NLG207 (formerly CRLX101) nanoparticle-bound and released camptothecin in human plasma. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2020;181:113073.
- [42] Swierczewska M, Han HS, Kim K, Park J, Lee S. Polysaccharide-based nanoparticles for theranostic nanomedicine. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;99:70-84.



- [57] Rana A, Adhikary M, Singh PK, Das BC, Bhatnagar S. "Smart" drug delivery: A window to future of translational medicine. *Frontiers in Chemistry*. 2023;10:1095598.
- [58] He J, Fan K, Yan X. Ferritin drug carrier (FDC) for tumor targeting therapy. *Journal of Controlled Release*. 2019;311:288-300.
- [59] Jiang B, Fang L, Wu K, Yan X, Fan K. Ferritins as natural and artificial nanozymes for theranostics. *Theranostics*. 2020;10(2):687.



Applications and Challenges of Natural Biomolecules as Drug Delivery Nanostructures in Cancer Treatment

N.Asghari Hosori, S.M. Dehnavi*

Cellular-Molecular Biology Group, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti
University, Tehran, Iran

Abstract

Nowadays, nanostructures have become very important in cancer treatment approaches due to their unique properties. This review aims to investigate nanostructures derived from biomolecules, as a complete understanding of the nanostructure's components helps to design, engineer, and evaluate their performance in the human body. Two key challenges of cancer nanomedicine are 1- designing nanostructures based on the distinct characteristics of tumors by coupling targeted tumor therapies with approaches that precisely target the tumor microenvironment (TME) and 2- determining the biodistribution pattern of drugs by unifying the targeted tumor treatment approaches with related approaches to prescription pathways for specific cancers. These challenges will be reviewed and the ways to deal with them using nanostructures derived from biomolecules will be explained. Finally, barriers that need to be overcome to enable clinical exploitation will be identified. It is hoped that this article will provide valuable information to researchers who are interested in novel methods of cancer treatment.

Keyword: drug delivery nanostructures, cancer treatment, natural biomolecules, multifunctional nanostructures, tumor microenvironment