استفاده از نانوذرات در درمان سرطان کبد

شهرزاد رئیس پور، مونس رحماندوست*

دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

چکیده

یکی از رایج ترین سرطان موجود در جهان که هر ساله منجر به مرگ میلیون ها انسان می گردد، سرطان کبد می باشد. در میان آنها هپاتو سلولار کارسینوما به عنوان یک معضل سلامت جهانی در نظر گرفته شده است. کاربرد زیستی نانوذرات، یک حوزه در حال توسعه فناوری نانواست که امکانات جدیدی را درتشخیص و درمان سرطان های انسان به وجود می آورد. نانوذرات می توانند از دو روش هدف گیری فعال و غیر فعال در درمان سرطان استفاده کنند. در هدف گیری غیر فعال، به دلیل ساختار غیر طبیعی رگ های خونی در تومور های سرطانی، نانو ذرات از طریق اثر "افزایش نفوذ پذیری و نگهداری" (EPR) به بافت سرطانی نفوذ کرده و در آنجا تجمع می یابند، که این امر باعث کاهش نفوذ دارو به بافت های سالم و کاهش عوارض جانبی می شود. در هدف گیری فعال، نانوذرات به طور اختصاصی با لیگاندهای موجود روی سطح سلول های سرطانی متصل می شوند و به صورت انتخابی به تومور هدایت شده و اثر درمانی مطلوب تری ایجاد می کنند. بنابراین امروزه می توان با استفاده از شیوه های نوین درمان از جمله دارورسانی هدفمند، یک رویکرد جدید در گسترش و بهبود درمان موثر سرطان ارائه داد.

واژه های کلیدی: *هپاتو سلولار کارسینوما، EPR، درمان هدفمند، سلول سرطانی*

ایمیل نویسنده مسئول: m_rahmandoust@sbu.ac.ir

۱ـ مقدمه

کبد یک اندام مهم در بدن انسان است که عملکردهایی از جمله: مسئولیت متابولیسم، ایمنی، هضم، سم زدایی و ذخیره ویتامین را برعهده دارد. سرطان کبد از جمله سرطان هایی است که اغلب در شرایط بیماری های مزمن کبدی و سیروز[1] ایجاد می شود [1]. سرطان کبد هر ساله منجر به ثبت یک میلیون مورد مرگ و میر در سراسر جهان می گردد که علت اصلی، درمان نامطلوب از طریق دارو است. سرطان کبد به صورت های هپاتو سلولار کارسینوما[2]، لیور آنژیو سارکوما[3]، کلانژیوکارسینوما[4] و هپاتو بلاستوما[5] طبقه بندی می شود که از میان آنها هپاتو سلولار کارسینوما رایج ترین نوع سرطان کبد است. هپاتو سلولار کارسینوما با ایجاد تغییرات پاتوفیزیولوژی[6] در کبد سالم، منجر به اختلال در انتقال دارو می گردد. از درمان های رایج برای هپاتو سلولار کارسینوما می توان به شیمی درمانی، جراحی و پرتو درمانی اشاره کرد. هر چند این درمان ها با محدودیت هایی از قبیل دشواری در انتقال دوز مناسب دارو به کبد و اثرات نامطلوب به صورت جدی همراه است که توسعه ی استراتژی های جایگزین و جدید برای درمان هپاتو سلولار کارسینوما را ضروری می سازد [2].

در میان استراتژی های گسترده در تحقیقات سرطان، نانوفناوری بیشترین کاربرد را داشته است به نحوی که امروزه منجر به نتایج امیدوار کننده ای از جمله انتقال دارو، ژن درمانی، درمان هدفمند و تصویربرداری ملکولی[7] گردیده است

تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۷/۳ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۹

[1] Cirrhosis
[2] Hepatocellular carcinoma
[3] Liver angiosarcoma
[4] Cholangiocarcinoma
[5] Hepatoblastoma
[6] Pathophysiology
[7] Molecular imaging

[3]. در این میان تلاش هایی که برای سنتز و توسعه نانوذرات که با تعدادی فرمولاسیون از مواد خاص ایجاد می شوند انجام شده است که منجر به تشخیص و درمان امیدوار کننده ای گردیده است. پیکربندی نانوذرات به گونه ای است که شامل ملکول های آلی (دندریمرها[8] ، DNA، لیپیدها، ویروس ها و میسل ها[9]) و غیرآلی (اکسید آهن، طلا، کوانتوم دات ها[10] ، نانولوله های کربنی[11] و فلورنس ها[12]) و یا ترکیبی از دو یا تعداد بیشتری از این گونه مواد می باشند. علاوه بر این، این فرمول‌ها دارای خواصی هستند که تا حدی قابل تنظیم هستند، مانند اندازه، بار سطحی و آبگریزی که به آنها اجازه می‌دهد تا برای عملکرد مورد نظر بهینه شوند [4].

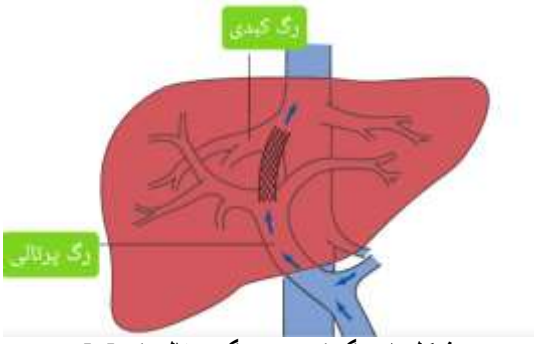
اندازه ی منحصر به فرد نانوذرات می تواند منجر به جذب و هدف گیری مطلوب آنها به سمت تومور نسبت به درمان های مرسوم گردد و بر این اساس دو نوع هدف گیری فعال و هدف گیری غیر فعال برای نانوذرات در نظر گرفته می شود. هدف گیری غیر فعال براساس تغییرات منحصر به فرد در عروق بافت سرطانی می باشد به گونه ای که با رشد سریع تومور، رگ های خونی و اتصالات بین آنها به طور کامل شکل نمی گیرد و در نهایت منجر به نفوذ پذیری رگ ها خواهد شد که در نتیجه نانوذرات قادر به عبور از این گونه فضا ها و ماندگاری در فضای بافت سرطانی خواهند شد که این پدیده به عنوان اثر افزایش نفوذ پذیری و نگهداری EPR[13] شناخته می شود و این در حالی است که در هدف گیری فعال با در نظر گرفتن بیان بالای گیرنده های موجود در سطح سلول های سرطانی، اجزائی از قبیل لیگاند[14] ، آنتی بادی[15] و پپتید[16] و... به سطح نانوذرات اتصال می یابند و منجر به هدف گیری اختصاصی تر آن ها به سمت سلول های سرطانی و در نتیجه بهبود اثر درمانی خواهند شد [5]. از گیرنده های مهم حاضر در کبد: گیرنده آسیالو گلیکو پروتئین[17] (ASGPR) ، گیرنده مانوز[18] ، گیرنده ترنسفرین[19] و گیرنده فولات[20] را می توان نام برد. آزمایشات بالینی فاز یک با استفاده از لیگاندهای ASGPR برای هدف گیری بیماری هپاتو سلولار کارسینوما در حال انجام است. اگرچه تشخیص داده شده که ASGPR در سلول‌های طبیعی کبد بیان می‌شود، با این حال میزان محدودی از این گونه گیرنده ها در بیماران مبتلا به هپاتو سلولار کارسینوما اولیه یا پیشرفته مورد مطالعه قرار گرفته است [2]. در بررسی حاضر، ما بر استراتژی های هدف گیری برای درمان هپاتو سلولار کارسینوما تاکید خواهیم کرد. همچنین به نقش انواع نانوذرات مورد استفاده و هدف گیری غیرفعال و فعال و گیرنده های مورد هدف در هپاتوسلولار کارسینوما اشاره خواهیم کرد.

۲- وظایف و عملکرد های کبد

کبد مهم ترین اندام در بدن انسان است و مهم ترین وظیفه ی آن تغییر مواد سمی به عناصری است که از بدن دفع می گردند. عروق کبدی در میان سایر اندام های دیگر بدن منحصر به فرد می باشند و روی هم رفته از سه شبکه اصلی که شامل دو رگ ورودی و یک رگ خروجی می باشد تشکیل شده اند که دو رگ ورودی از رگ کبدی و رگ پرتالی[21] که به موازات یکدیگر می باشند تشکیل شده است. رگ کبدی خون اکسیژن دار را برای کبد فراهم می کند در حالی که رگ پرتالی خون بدون اکسیژن را با خود حمل می کند که محتویات این دو در سینوس ها (به طور یکنواخت در سرتا سر کبد توزیع شده اند و میکروسیرکولاسیون کبدی[22] را تشکیل می دهند.) با یکدیگر تلفیق می شوند [6]. در شکل ۱ رگ پرتالی که وظیفه تغذیه ی اکترسلول های سالم کبد را در حالت طبیعی برعهده دارد، مشاهده می شود و این در حالی است که سلول های سرطانی در کبد عمدتا توسط سرخرگ کبدی تغذیه می شوند.

[8] Dendrimers
[9] Micelles
[10] Quantum dots
[11] Carbon nanotube
[12] Fullerenes
[13] Enhanced permeability and retention
[14] Ligand
[15] Antibodie
[16] Peptide
[17] Asialoglycoprotein receptor

[18] Mannose receptor
[19] Transferrin receptor
[20] Folate receptor
[21] Portal vein
[22] Hepatic microcirculation



شکل ۱. رگ کبدی و رگ پرتالی کبد[7]

۳- سرطان کبد

۳-۱- انواع سرطان کبد

سرطان کبد عموما به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می شود: سرطان اولیه کبد در سلول های کبدی آغاز می شود. سرطان ثانویه کبد زمانی توسعه می یابد که سلول های سرطانی از دیگر اندام ها در کبد مانند ریه، معده، روده کوچک و ... گسترش یابند.

انواع سرطان کبد اولیه شامل: هپاتو سلولار کارسینوما، کلانژیو کارسینوما، لیور آنژیو سارکوما و هپاتو بلاستوما می باشند که در میان آنها هپاتو سلولار کارسینوما بیش از ۸۰ درصد از سرطان های کبدی را شامل می شود که از سلول های کبدی منشا می گیرد. هپاتو سلولار کارسینوما نتیجه ی برهمکنش فاکتورهای محیطی و ژنتیکی می باشد. از فاکتورهای خطر این بیماری می توان؛ سیروز کبدی، ویروس هپاتیت B[23] ، ویروس هپاتیت C[24] ، مصرف بیش از حد الکل، مصرف آفلاتوکسین B1 [25] و استئاتوهپاتیت غیر الکلی[۲۶] را نام برد. در مراحل اولیه بیماری درمان هایی از قبیل جراحی، پیوند کبد و ابلیشن[۲۷] زنده ماندن بیماران را بهبود می بخشد ولی با این حال بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود. تشخیص اولیه هپاتو سلولار کارسینوما و درمان های مناسب برای افزایش زنده ماندن به علاوه بهبود کیفیت زندگی بیمار اساسی می باشند. بنابراین محققان نشانگر های زیستی[۲۸] ملکولی را از جمله: GP73[29]، GPC3[30]، OPN[31]، microRNAs بررسی کرده اند. microRNAs میتوانند مسیرهای مهم را در سرطان زایی از جمله رگ زایی تومور و پیشرفت آن را تنظیم کنند. بنابراین microRNAs می توانند به عنوان یک نشانگر زیستی در دسترس برای پیش بینی و درمان این نوع تومور در نظر گرفته شوند [8].

۳-۲-درمان های رایج هپاتو سلولار کارسینوما

۳-۲-۱- جراحی – پیوند کبد از نوع ارتوتوپیک

پیوند کبد از نوع ارتوتوپیک[۳۲] شامل جایگزینی کبد بیمار با یک کبد سالم (یا بخشی از یک کبد) است که از یک اهدا کننده مرده یا زنده گرفته شده است و یکی از روش های درمانی برای هپاتوسلولار کارسینوما در نظر گرفته می شود که می تواند از عوارض پیشرفت بیماری از جمله: انسفالوپاتی کبدی[۳۳] ، آب آوردن شکم، خون ریزی معده و روده و عود بیماری جلوگیری کند. به غیر از اندازه و تعداد تومور، نشانه هایی مانند تمایز تومور، علائم مرتبط با سرطان و سطح سرمی آلفا فتوپروتئین[۳۴] ، پیش بینی کننده بقای طولانی مدت پس از پیوند کبد از نوع ارتوتوپیک می باشند و از این طریق می توان به انتخاب بیمار از نظر موثر بودن یا نبودن پیوند کبد دسترسی یافت. متاسفانه در سال های اخیر کاهش در ذخیره ارگان بدن، یک محدودیت عظیمی در پیوند کبد از نوع ارتوتوپیک ایجاد کرده است [9].

۳-۲-۲-جراحی

امروزه درمان سرطان کبد پیشرفت زیادی داشته است به گونه ای که بیماران مبتلا به هپاتو سلولار کارسینوما نیز می توانند درمان موثری دریافت کنند. با این حال، روش جراحی در صورت وجود تومور در یک منطقه خاص با خطرات و عوارضی همراه خواهد بود. اثربخشی جراحی برای هپاتو سلولار کارسینوما ممکن است تحت تأثیر عواملی مانند وجود تومور، درجه سیروز، ضایعات مرکزی، آمبولیزاسیون رگ کبدی[۳۵] ، ترومبوز[۳۶] رگ پورتال بافت توموری و از دست دادن خون حین جراحی باشد. بنابراین، این عوامل باید در حین جراحی کنترل و پیشگیری شوند تا به بهبود بقای بیمار پس از جراحی منجر شود [10].

[23] Hepatitis B virus
[24] Hepatitis C virus
[25] Aflatoxin B1
[26] Non-Alcoholic Steatohepatitis
[27] Ablation
[28] Biomarker
[29] Golgi 73 protein
[30] Glypican-3
[31] Osteopontin
[32] Orthotopic Liver Transplantation
[33] Hepatic encephalopathy
[34] Alpha fetoprotein
[35] Hepatic vein embolization
[36] Thrombus

۳-۲-۳- ابلیشن – درمان از طریق حرارت

ابلیشن نوعی روش درمانی که در آن از طریق حرارت، بافت سرطانی تخریب می گردد و از جمله درمان های فاقد جراحی محسوب می شود. از سایر درمان‌های فاقد جراحی می توان تزریق اسید استیک از راه پوست[۳۷]، درمان انعقادی به وسیله ی امواج ماکروویو[۳۸]، لیزر درمانی حرارتی بینابینی[۳۹]، درمان با کرایو ابلیشن[۴۰] و ابلیشن رادیو فرکانسی[۴۱] را نام برد. در میان این درمان‌ها، ابلیشن رادیوفرکانسی یک تکنیک ابلیشن از نوع انعقادی حرارتی امیدوارکننده و اخیرا توسعه‌یافته است. طبق دستورالعمل اتحادیه آمریکا برای مطالعه بیماری های کبدی، ابلیشن رادیو فرکانسی می تواند کنترل بهتر یا برابری را در بهبود بیماری های موضعی در مقایسه با تزریق اتانول از راه پوست در تومور های کوچک هپاتو سلولار کارسینوما داشته باشد. با این حال در مقایسه با تزریق اتانول از راه پوست، ابلیشن رادیو فرکانسی دارای محدودیت‌های بالقوه قابل توجهی از جمله نرخ بالاتر عوارض جانبی و کاربرد کمتر در درمان وابسته به محل تومور است. در حالی که محدودیت‌های ابلیشن رادیو فرکانسی را در نظر می‌گیریم، کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی کنترل‌شده که بقای کلی و هزینه‌های ابلیشن رادیو فرکانسی و تزریق اتانول از راه پوست را ارزیابی می‌کنند، شرط لازم برای توجیه انجام ابلیشن رادیو فرکانسی هستند [11].

۳-۲-۴- شیمی درمانی

در میان روش های درمانی مختلف در دسترس، شیمی درمانی یکی از مهم ترین روش های درمانی برای هپاتوسلولار کارسینومای پیشرفته است و معمولا برای بیمارانی که جراحی و ابلیشن یک گزینه نامناسب برای آنها است، در نظر گرفته می شود. با این حال، اثر شیمی درمانی هنوز رضایت بخش نیست و پیش بینی آن برای بیماران مبتلا به هپاتو سلولار کارسینوما ضعیف است. شیمی درمانی برای هپاتو سلولار کارسینوما را می توان به شیمی درمانی سیستمیک[۴۲] و شیمی درمانی به صورت تزریق در شریان کبدی[۴۳] طبقه بندی کرد. در برخی از کشورها شیمی درمانی سیستمیک اساسا برای بیمارانی با هپاتو سلولار کارسینومای پیشرفته همراه با متاستاز[۴۴] خارج کبدی در نظر گرفته می شود در حالی که شیمی درمانی به صورت تزریق در شریان کبدی برای بیماران مبتلا به هپاتو سلولار کارسینوما پیشرفته در موضع و کسانی که شواهدی از تهاجم بیماری در عروق را دارند در نظر گرفته شده است [12].

۳-۲-۵- پرتو درمانی

پرتو درمانی یکی دیگر از روش های درمانی رایج برای هپاتو سلولار کارسینوما در نظر گرفته می شود. نقش پرتودرمانی در درمان هپاتو سلولار کارسینوما در چند دهه گذشته با پیشرفت تکنولوژی و بهبود تصویربرداری تکامل یافته است. پرتو درمانی می‌تواند کنترل بالای موضع را در هپاتو سلولار کارسینوما که غیرقابل جراحی است، از جمله مواردی که درگیری عروق به صورت عمده دارند، ارائه دهد و می‌تواند برای کمک به بیماران که حذف تومور یا پیوند کبد را انجام می دهند و به علاوه در موارد متاستاز نیز عامل بالقوه باشد (شکل ۲) [13].

شکل ۲. پرتو درمانی

۴-کاربردهای نانوذرات در درمان سرطان

نانوذرات دسته وسیعی از مواد هستند که اندازه ی کوچکی را دارا می باشند به گونه ای که اغلب کمتر از ۱۰۰ نانومتر[۴۵] می باشند و با توجه به شکل کلی می توانند صفر بعدی، تک بعدی، دو بعدی و سه بعدی در نظر گرفته شوند که اهمیت آن زمانی مشخص شد که محققان متوجه شدند که

[37] Percutaneous acetic acid injection
[38] Microwave coagulation therapy
[39] Laser interstitial thermal ablation therapy
[40] Cryoablation therapy
[41] Radiofrequency ablation
[42] Systemic chemotherapy
[43] Hepatic arterial infusion chemotherapy
[44] Metastasis
[45] Nanometer

اندازه ی آنها می تواند بر ویژگی فیزیکو شیمیایی آنها از جمله ویژگی نوری اثرگذار باشد به گونه ای که ویژگی هایی از جمله رنگ، اندازه و شکل نانوذرات منجر به کاربرد آنها در تصویربرداری زیستی می گردد با این حال در کنار این کاربرد ها نانوذرات می توانند به دلیل ویژگی های دیگری از جمله زیست سازگاری، سمیت کم در دارو رسانی هدفمند نیز مورد استفاده قرار گیرند [5,14]به گونه ای که با تعدیل دوز دارو می توانند منجر به افزایش اثر بخشی دارو گردند [15]. نانوذرات از دیدگاه های مختلف، می توانند به صورت های آلی و غیر آلی، کربنی و غیر کربنی و پلیمری[46] و غیر پلیمری[47] طبقه بندی گردند که در حقیقت در تمامی این طبقه بندی ها نوع مواد تشکیل دهنده آنها در نظر گرفته شده است (نمودار ۱). در این مقاله از طبقه بندی از نوع آلی و غیر آلی به دلیل گستردگی آن نسبت به طبقه بندی های دیگر استفاده شده است.

نمودار ۱. انواع دیدگاه های مختلف برای طبقه بندی نانوذرات

۱-۴ انواع نانوذرات مورد استفاده در درمان

۱-۱-۴- نانوذرات آلی

۱-۱-۱-۴-نانوذرات لیپوزومی

لیپوزوم ها[48] به عنوان یکی از بیشترین نانوذرات مورد مطالعه در نظر گرفته می شوند. لیپوزوم ها سیستم های وزیکولی[49] هستند که از یک یا چند لایه فسفولیپیدی[50] که یک فضای هیدروفیل[51] را احاطه کرده اند، تشکیل شده اند. آنها توانایی به دام انداختن داروهای هیدروفوب[52] در ناحیه دولایه و همچنین داروهای آبدوست در فضای هیدروفیل را دارند. لیپوزوم ها به عنوان یک رویکرد برای درمان هپاتو سلولار کارسینوما به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. یانگ و همکاران[53]، فرمولاسیون لیپوزومی که داروی دوستاکسل[54] در آن بارگذاری شده بود را تهیه کردند. لیپوزوم های تهیه شده ترکیباتی از فسفاتیدیل کولین سویا[55]،2,1- دیمیریستوئیل-اس ان -گلیسرو-۳- فسفوکولین (DMPC)[56] و2,1- دیولوئیل-اس ان -گلیسرو-۳- فسفوکولین (DOPC)[57] بودند. سلول‌های سرطان کبد HepG2 و SMMC-7721 برای ارزیابی کارایی دارو بارگذاری شده در فرمولاسیون لیپوزومی و همچنین ایمنی مواد تشکیل دهنده لیپوزوم‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفتند. در هر دو سلول، فسفاتیدیل کولین سویا ایمن‌ترین ماده تشکیل دهنده لیپوزوم در مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت بود به جز سلول‌های SMMC-7721 که DMPC ایمن‌ترین ماده تشکیل دهنده لیپوزوم در مدت ۴۸ ساعت بود. در سلول های HepG2، لیپوزوم های DOPC بارگذاری شده با دارو بیشترین سمیت سلولی را نشان دادند، در حالی که در سلول های SMMC-7721، لیپوزوم های فسفاتیدیل کولین سویا حاوی دارو بیشترین سمیت سلولی را داشتند [16]. مطابق با جدول ۱، این نوع نانوذرات در مراحل کلینیکال نیز مورد بررسی قرار گرفته اند.

۱-۱-۲-۴- نانوذرات کیتوسان

کیتوسان[58]، مشتق دی استیله کیتین[59]، یکی از پلیمرهای کربوهیدراتی فراوان، تجدیدپذیر، غیرسمی و زیست تخریب پذیر است. کیتوسان به طور گسترده به عنوان یک پلیمر زیستی کاربردی، در مواد غذایی و دارویی استفاده شده است. کیتوسان دارای فعالیت های زیستی مختلف از جمله فعالیت های ضد توموری، تقویت کننده سیستم ایمنی، ضد قارچی و ضد میکروبی است. در مطالعات نشان داده شده است که اندازه کوچک و

46 Polymer
47 Non polymer
48 Liposomes
49 Vesicle
50 Phospholipid
51 Hydrophile

52 Hydrophobic drugs
53 Yang et al
54 Docetaxel
55 Soy phosphatidylcholine
56 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
57 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
58 Chitosan
59 Deacetylated derivative of chitin

بار سطحی مثبت نانوذرات کیتوسان می تواند منجر به فعالیت ضد سرطانی قوی تر آنها نسبت به سایر مشتقات کیتوسان، در انواع سلول های سرطانی مختلف گردد. در یک مطالعه نانوذره کیتوسان فعالیت ضد توموری قوی را در شرایط آزمایشگاهی از جمله: کاهش زنده ماندن سلولی، القای نکروز سلولی[60]، القای پراکسیداسیون لیپیدی[61]، از بین بردن ترکیب غشاء (اسید چرب) و قطعه قطعه شدن DNA را نشان داد و پس از درمان به مدت ۷۲ ساعت، تقریباً هیچ سلول زنده ای شناسایی نشد. همچنین این نانوذره با اندازه های مختلف نیز مورد بررسی قرار گرفت به طوری که در برابر سلول های سرطان کبد BEL7402 سمیت سلولی نشان داد و این در حالی بود که هیچ اثری بر روی سلول های طبیعی کبد نداشت [17].

4-1-1-3- نانوذرات پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید

تحقیقات نشان داده است که چندین پلیمر برای تهیه نانوذرات پلیمری مورد بحث قرار گرفته اند اما در این میان استفاده از کوپلیمر پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)[62] سابقه طولانی مصرف به عنوان یک ماده زیستی برای دارورسانی و زیست پزشکی دارا است. علاوه بر این، PLGA زیست سازگار و زیست تخریب پذیر است و حلالیت و پایداری بالای داروها را فراهم می کند. خاصیت زیست تخریب پذیری PLGA بدلیل تولید مونومرهایی از جمله لاکتیک اسید[63] و گلایکولیک اسید[64] می باشد که در نهایت در بدن توسط چرخه کربس[65] به دی اکسید کربن و آب تبدیل می شود، بنابراین این نوع نانوذرات سمیت ناچیزی را در سیستم های زیستی دارا می باشند که منجر به بررسی این گونه نانوذرات در مراحل کلینیکال[66] شده است (جدول ۲). در یک مطالعه نانوذره PLGA که در آن روتین[67] (گلوکوزید[68] حاصل از برگ برخی از گیاهان) بارگذاری شده بود برای درمان سلول های هپاتو سلولار کارسینوما مورد استفاده قرار گرفت که بهبود قابل توجهی را در پارامترهای بیوشیمیایی کبدی، خونی و کلیوی نشان داد. همچنین فعالیت بسیار بالایی را در تنظیم استرس اکسیداتیو و نشانگرهای التهابی، آنزیم های آنتی اکسیدانی، سیتوکین ها[69] و واسطه های التهابی و نقش آنها بر روی ATPase[70] های غشای پلاسمایی مسئول تخریب بافت های کبد، مشاهده شد [18].

4-1-1-4- نانوذرات میسل

پلیمر میسل از پلیمر های آمفی پاتیک[71] ساخته شده اند که متمایل به خود آرایی هستند و ساختمان آنها شامل هسته و پوسته می باشد که دارای تاج هیدروفیل در بخش بیرونی و بخش هیدروفوب در قسمت هسته می باشد، بنابراین می تواند داروهایی که حلالیت کمی در آب دارند را در بخش هیدروفوب هسته جای دهد و از این رو به عنوان یک سیستم انتقال داروی هدفمند مورد استفاده قرار گیرد. در یک مطالعه با بارگذاری کردن اورسولیک اسید[72] که به صورت گسترده در گیاهان یافت می شود و در درمان سرطان موثر است، در پلی مر میسل، نشان داده شد که می تواند اثر بالقوه در مهار رشد و مهاجرت سلول های هپاتو سلولار کارسینوما داشته باشد و این در حالی بود که هیچ سمیت سلولی در سلول های سالم کبد نداشت [19].

4-1-1-5- نانوذرات دندریمر

دندریمرها ساختارهای پلیمری پر شاخه ای هستند که معمولا ساختمان ملکولی شان سه بخش اصلی: ۱-هسته، ۲- شاخه های اطراف هسته و ۳- گروهای عاملی سطح را شامل می شود. ساختمان ملکولی دندریمرها یک ساختار عالی را در انباشتگی ملکول های کوچک هیدروفوب در فضای نانومتری درونی و خالی آن و هم چنین اتصال دارو به گروه های عاملی سطح آنها فراهم کرده است که در نتیجه ی این انباشتگی و اتصال، خواص فارماکوکینتیک[73] دارو نیز بهبود خواهد یافت [20]. در یک مطالعه از پلی آمیدو آمین دندریمر[74] برای القای اتوفاژی[75] سلول های هپاتوسلولار

[60] Necrosis
[61] Lipid peroxidation
[62] Poly (lactic-co-glycolic acid)
[63] Lactic acid
[64] Glycolic acid
[65] Krebs Cycle
[66] Clinical
[67] Rutin
[68] Glucoside
[69] Cytokine
[70] Adenosine triphosphatase
[71] Amphipathic
[72] Ursolic acid
[73] Pharmacokinetics
[74] Poly(amidoamine) dendrimer
[75] Autophagy

کارسینوما استفاده شده بود که بینش جدیدی در مورد تاثیر اتوفاژی توسط نانومواد حامل دارو و سلول‌های تومور ارائه کرد. در این مطالعه مشخص شد که پلی آمیدو آمین دندریمر می تواند منجر به القای تشکیل اتو فاگوزوم[۷۶] و تغییر پروتئین های مرتبط با میکروتوبول[۷۷] های LC3[78] در سلول های HepG2 گردد و این در حالی بود که توانست منجر به مهار Akt/mTOR[79] و فعالیت مسیر سیگنالی Erk1/2[80] که در اتوفاژی القا شده به وسیله ی این نوع دندریمر مشارکت داشته اند، نیز گردد [21].

٤-١-٢- نانوذرات غیر آلی

٤-١-٢-١- نانوذرات نقره

بر اساس گزارش ها، نانوذرات نقره به دلیل اثرات ضد میکروبی خود به خوبی شناخته شده اند. از نقطه نظر فارماکولوژی، تلاش های زیادی برای ارزیابی فعالیت ضد سرطانی نانوذرات نقره انجام شده است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مکانیسم سمیت سلولی نانوذرات نقره شامل اختلال در زنجیره انتقال الکترون میتوکندری و در نتیجه تولید رادیکال های آزاد و قطع سنتز ATP[81] است که به نوبه خود باعث آسیب به DNA می‌شود. در یک مطالعه، در شرایط آزمایشگاهی، تأثیر سمیت سلولی نانوذرات نقره بر روی رده سلولی HepG2 انسان در غلظت‌های مختلف ارزیابی شد که سمیت سلولی قوی (اثر ضد سرطانی) را در برابر رده سلولی مورد بررسی نشان داد [22].

٤-١-٢-٢- نانوذرات مغناطیسی

ازامیدوارکننده ترین نانومواد مورد استفاده در زمینه نانومواد چند منظوره برای درمان سرطان، نانوذرات مغناطیسی و اسفرهایی[۸۲] از اکسیدهای آهن می باشند که به دلیل: زیست سازگاری، تجزیه پذیری زیستی بالا، غیرسمی بودن مورد توجه قرار گرفته اند و می توانند توسط یک میدان مغناطیسی خارجی تحت تنظیم قرار گیرند. این نوع نانوذرات از نظر اندازه/شکل قابل تنظیم هستند و نسبت سطح به حجم بالایی را نشان داده اند. علاوه بر این، ترکیبات اضافه شده به نانوذرات مغناطیسی، آنها را به عنوان عامل کنتراست[۸۳] در MRI[۸۴] و همچنین به عنوان یک جزء فعال برای ساخت یک ابزار تشخیصی_درمانی در نانوپزشکی تبدیل می‌کند [23,24]. در یک مطالعه، نانوذرات سوپر مغناطیسی اکسید آهن که با پلی وینیل الکل[۸۵] احاطه شده بودند به عنوان حامل داروی سورافنیب[۸۶] مورد استفاده قرار گرفتند که طی این بررسی مشخص شد که سمیت سلولی کمپلکس نانوذره سوپر مغناطیسی اکسید آهن احاطه شده با پلی وینیل الکل که با داروی سورافنیب بارگذاری شده است اثر بخشی بیشتری نسبت به داروی آزاد سورافنیب در القای مرگ سلول های هپاتو سلولار کارسینوما داشته است [25].

٤-١-٢-٣- نقاط کوانتومی کربنی

نقاط کوانتومی کربنی[۸۷](CQD)، به عنوان یک رده از نانومواد کربنی در نظر گرفته می شوند که دارای خاصیت فلورسنس[۸۸] نیز می باشند [۲۶,۲۷] و گروه های عاملی بسیاری مانند اپوکسی، کربونیل، هیدروکسیل، آمین و کربوکسیل روی سطح آنها قرار می گیرد که این گروه های عاملی منجر به آبدوستی آنها و هم چنین برهمکنش آنها با گونه های زیستی می گردد [28]. این ویژگی ها می تواند منجر به خواص تشخیصی و درمانی CQD در درمان سرطان گردد. در یک مطالعه با استفاده از CQD، کمپلکس تری کروم-تریپتوفان-سوربیتول CQD[89] سنتز شد که بیشترین هدفگیری به سمت سلول های هپاتو سلولار کارسینوما نشان داد و حتی نشر نور توسط این کمپلکس منجر به جلوگیری از رشد سلول های هپاتوسلولار کارسینوما بدون وجود دارو شد[29].

٤-١-٢-٤- نانولوله های کربنی

در میان نانومواد در دسترس از حامل های جدید برای توسعه ی درمان سرطان، نانولوله های کربنی را می توان نام برد که پایداری آنها با ویژگی های غیر معمول منجر به تمایز آنها از حامل های دیگر می گردد. نانولوله های کربنی به دو دسته تک جداره و چند جداره تقسیم می شوند و در حقیقت از

[76] Autophagosome
[77] Microtubule
[78] Light chain 3
[79] Protein kinase B /mammalian target of rapamycin
[80] Anti-phospho-p44/42 mitogen-activated protein kinase
[81] Adenosine triphosphate
[82] Spheres

[83] Contrast agent
[84] Magnetic resonance imaging
[85] Poly Vinyl Alcohol
[86] Sorafenib
[87] Carbon quantum dots
[88] Fluorescence
[89] Trichrome-tryptophan-sorbitol CQD

لوله های استوانه ای از جنس گرافن تشکیل شده اند [30]. به علاوه حاوی ۱۰۰٪ ماده کربنی و با نسبت بالای طول به عرض در نظر گرفته می شوند. با توجه به ماهیت شیمیایی خاص، شکل، اندازه کوچک و توانایی هدفمندی، می توانند در سطوح بیوملکولی، انتقال به مکان خاص، بارگذاری عوامل درمانی مختلف و تجمع طولانی مدت در بافت تومور هدف گیری شده مورد استفاده قرار گیرند. به علاوه در یک مطالعه که داروی سورافنیب در نانولوله کربنی بارگذاری شده بود، سمیت دو برابری را در مهار رشد سلول های HepG2 نسبت به داروی آزاد سورافنیب نشان داد [31].

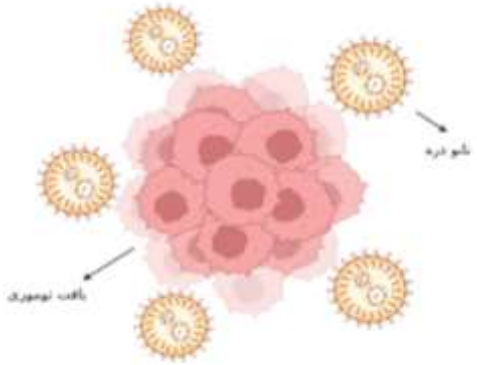
۴-۱-۲-۵- نانوذرات طلا

در میان انواع نانوذرات، دانشمندان و تکنولوژیست ها به نانوذرات طلا توجه زیادی را داشته اند. این نوع نانوذرات به دو دسته ی کروی و غیر کروی طبقه بندی می گردند. از انواع نانوذرات طلا می توان به نوع ساب اوکتا هدرال[۹۰]، اوکتا هدرال[۹۱]، دکا هدرال[۹۲]، ایکوزا هدرال دو وجهی[۹۳]، دو وجهی، شکل نامنظم، تترا هدرال[۹۴]، نانومثلث ها، نانومنشورها، صفحات کوچک شش ضلعی[۹۵] و نانومیله ها[۹۶] اشاره کرد. MiR-375 یک مهارگر تومور در نظر گرفته می شود و با مداخله RNA ژن های مورد نظر را هدف گیری می کند. در یک مطالعه مشخص شد نانوذرات طلا که با یک مقلد MiR-375 لینک شده بودند توانستند به شکل موثر در انتقال MiR-375 به سلول های هپاتو سلولار کارسینوما و به دنبال آن درمان سلول ها عمل نمایند [32].

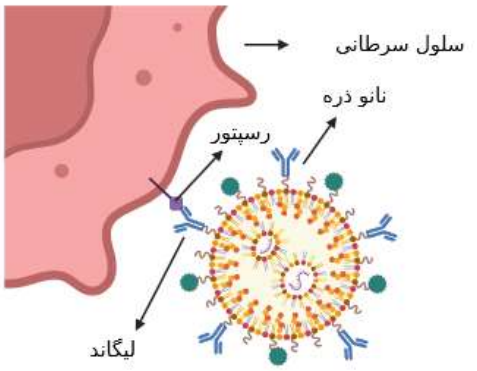
۴-۲- روش های مورد استفاده جهت هدفگیری تومور با نانوذرات

در هدفگیری تومورها با نانوذرات از دو نوع روش استفاده می شود که شامل: هدف گیری غیرفعال و هدفگیری فعال می باشند.

در هدف گیری غیر فعال نانوذرات به صورت غیر اختصاصی و بر اساس ویژگی های بافت تومور و به عبارت دیگر بر اساس پدیده ی EPR به سمت تومور هدایت می شوند (شکل ۳، الف) و این در حالی است که در هدفگیری فعال نانوذرات به صورت اختصاصی با اتصال به لیگاند های ملکولی که به گیرنده های سلول های سرطانی متصل می شوند، به سمت تومور هدایت خواهند شد که نسبت به هدفگیری غیر فعال اثر درمانی مطلوب تری را ایجاد خواهند کرد (شکل ۳، ب). در این بخش به بیان دو هدفگیری فعال و غیر فعال و انواع گیرنده های پروتئینی ASGPR، فولات و ترنسفرین که در هدفگیری فعال در نظر گرفته می شوند (مطابق جدول ۲)، پرداخته خواهد شد.



(الف)



(ب)

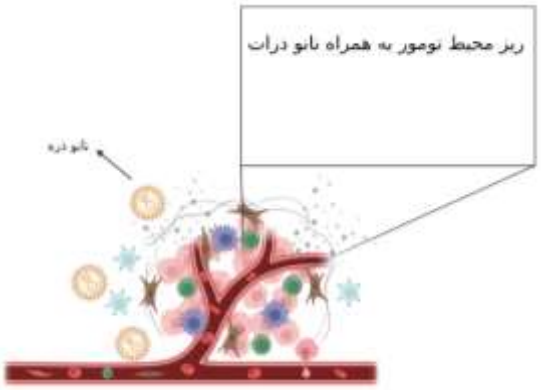
شکل ۳. هدف گیری غیر فعال و هدفگیری فعال توسط نانوذرات: (الف) هدفگیری غیرفعال، (ب) هدف گیری فعال

۴-۲-۱-هدفگیری غیر فعال براساس پدیده ی EPR

از زمان کشف پدیده EPR در دهه ۱۹۸۰ توسط مائدا و همکاران[۹۷]، تلاش های زیادی برای درک اهمیت این پدیده در هدفگیری تومور و توسعه ی سیستم های مناسب برای انتقال دارو انجام شد [33]. این یک حقیقت ثابت شده است که تحت

[90] Sub-octahedral
[91] Octahedral
[92] Decahedral
[93] Icosahedral multiple twined
[94] Tetrahedral
[95] Hexagonal platelets
[96] Nanorods
[97] Maeda et al

شرایط خاص (التهاب/ هایپوکسی[98] که به صورت طبیعی برای تومور تعریف می شوند) ، بافت اندوتلیوم[99] از رگ های خونی نسبت به حالت سالم نفوذپذیری بیشتری پیدا می کنند و از طرفی هایپوکسی بالا منجر به رشد سریعتر تومور و رگ های خونی جدید خواهد شد. منافذ ایجاد شده در رگ های خونی، انتخاب پذیری و افزایش نفوذ ماکروملکول هایی که بزرگتر از ۴۰ کیلو دالتون هستند را به بافت تومور می دهد، و به علاوه در غیاب رگ های لنفاوی در بافت تومور که عمل زهکشی را انجام می دهند، ماندگاری نانوذرات در بافت تومور افزایش پیدا خواهد کرد. این ویژگی منحصر به فردی است که برای ملکول های کوچک دارو کاربردی نخواهد داشت چرا که بدلیل اندازه کوچک به شکل کوتاه مدت در گردش خون باقی مانده و به طور سریع از بافت تومور حذف می شوند، بنابراین زمانی که ملکول های کوچک دارو در نانوذرات بارگذاری می گردند منجر به بهبود خواص فارماکوکینتیک دارو (افزایش ماندگاری در سیستم گردش خون)، بهبود انتخاب پذیری تومور و کاهش عوارض جانبی خواهند شد. این نوع هدفمندی از نوع غیر فعال می باشد چرا که به ویژگی های نانوذره (اندازه، مدت زمان ماندگاری در سیستم گردش خون) و زیست شناسی تومور (رگ زایی، نفوذ پذیری بالا) وابسته است [33]. بر اساس شکل ۴، اثر EPR به وضوح قابل مشاهده است، چرا که علاوه بر ویژگی های بافت تومور، به ویژگی های نانوذرات از جمله: اندازه و ماندگاری آنها در بافت تومور اشاره شده است. با این وجود درمان هدفمند از طریق اثر EPR در مرحله بالینی موفقیت آمیز نیست زیرا قدرت اثر EPR بسته به نوع و محل تومورها، وضعیت خون رسانی در تومورها و خواص فیزیکی و شیمیایی عوامل ضد سرطانی متفاوت است [34].



شکل ۴. هدف گیری غیر فعال نانوذرات به سمت تومور از طریق اثر EPR

۲-۲-۴-هدف گیری فعال با استفاده از لیگاندهای ملکولی اختصاصی تومور

اولین هدف گیری فعال در سال ۱۹۸۰ با آنتی بادی های اتصال یافته به سطح لیپوزوم انجام گرفت. هدف گیری فعال نیز برای انتقال دارو، ژن، تشخیص و درمان تومور و افزایش اثر درمانی و محدودیت عوارض جانبی در نظر گرفته شده است با این تفاوت که انتقال دارو به صورت مطلوب تری نسبت به دارو آزاد و یا انتقال غیر فعال توسط نانوذرات صورت می گیرد، به گونه ای که پس از تجمع نانوذرات در مکان تومور، اثر پذیری دارو افزایش پیدا خواهد کرد. این نوع فعالیت از طریق اتصال لیگاند ها به نانوذرات صورت می گیرد به گونه ای که گیرنده این نوع لیگاندها در سطح سلول های تومور به میزان زیادی بیان می شوند. در این استراتژی، تمایل نانوذرات به سطح سلول های سرطانی افزایش پیدا خواهد کرد که در نتیجه منجر به افزایش نفوذ دارو خواهد شد [33].

۱-۲-۲-۴- گیرنده پروتئینی ASGPR برای هدفگیری هپاتو سلولار کارسینوما

ASGPR، یک پروتئین غشایی فراوان در سلول های کبدی است که در سطح قاعده جانبی و سینوسی[100] سلول های کبدی بیان می شود. در حالی که تحت شرایط پاتولوژیک مانند التهاب، ASGPR به غشای کانالی سلول های کبدی منتقل می شود. در بافت های کبدی مبتلا به سیروز، بیان ASGPR و سطح سرمی آسیالو گلیکو پروتئین (ASGP)[101] به طور قابل توجهی افزایش می یابد. علاوه بر این، سطح ASGPR در بیماران

[98] Hypoxia
[99] Endothelium
[100] Sinusoidal
[101] Asialoglycoprotein

مبتلا به هپاتو سلولار کارسینومای در مراحل اولیه و پیشرفته بیماری افزایش می یابد. بنابراین، ASGPR می تواند یک هدف درمانی ایده آل برای درمان هپاتو سلولار کارسینوما باشد. در سلول‌های طبیعی کبد، ASGPR می‌تواند پروتئین‌های نامطلوب را در سرم جذب و در نهایت حذف نماید. از سوی دیگر، ASGPR در تعامل با گلیکوپروتئین های خارج سلولی با ان-استیل-گالاکتوزامین[۱۰۲]، گالاکتوز[۱۰۳](Gal) یا باقی مانده های لاکتوز[۱۰۴] شرکت می کند، که ASGPR را به یک هدف ایده آل برای دارورسانی علیه هپاتو سلولار کارسینوما و Gal را به لیگاند مناسبی برای اتصال به نانوذره تبدیل می کند. به عنوان مثال، در مطالعات زیا و همکاران[۱۰۵]، داروی دوکسوروبیسین[۱۰۶](DOX) در یک نانوذره سلنیوم[۱۰۷](Se) اصلاح شده با Gal محصور شد تا یک سیستم دارورسانی Gal-Se-DOX را تشکیل دهد. این نانوذرات به طور موثر توسط سلول های HepG2 از طریق مسیر اندوسیتوز جذب شدند و آپوپتوز[۱۰۸] سلولی قابل توجهی را بدون آسیب به اندام های اصلی القا کردند [35].

۲-۲-۴- گیرنده فولات برای هدفگیری هپاتو سلولار کارسینوما

رسپور فولات از نوع آلفا می تواند به عنوان یک عامل هدفگیری به صورت فعال در نظر گرفته شود که این نوع گیرنده با افزایش بیان در سطح سلول های سرطانی متعاقبا منجر به افزایش تمایل سلول های سرطانی به لیگاند فولات خواهد شد. گیرنده فولات از نوع آلفا نوعی گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول[۱۰۹] است که روی سطح پروتئین های سلولی اتصال دارد و توسط ژن گیرنده فولات - ۱[۱۱۰] کد می شود. بدلیل تمایل زیاد این گیرنده به لیگاند فولات و بدنبال آن افزایش سریع رشد و متابولیسم سلولی، اتصال نانوذرات به لیگاند فولات، منجر به انتقال دارو به صورت هدفمند و افزایش اثر دارو بر روی سلول های سرطانی خواهد شد [36]. به عنوان مثال در مطالعات زو و همکاران[۱۱۱] اثر بالقوه سمیت سلولی داروی کانتاریدین[۱۱۲] لود شده در نانوذره لیپیدی که به گلیسیریتینیک اسید[۱۱۳] و فولات متصل شده بود نسبت به کانتاریدین لود شده در نانوذره لیپیدی و کانتاریدین لود شده در نانوذره لیپیدی متصل به گلیسیریتینیک اسید بر روی سلول های سرطانی HepG2 نشان داده شده است [37].

۳-۲-۴- گیرنده ترنسفرین برای هدفگیری هپاتو سلولار کارسینوما

گیرنده ترنسفرین یک گلیکوپروتئین است که نقش مهمی در تنظیم آهن و رشد سلول ایفا می کند. ترنسفرین متصل به آهن میل ترکیبی بالایی به گیرنده ترنسفرین دارد. ترکیب لیگاند با گیرنده منجر به اندوسیتوز می شود که در نتیجه ی آن کمپلکس حاوی گیرنده ترنسفرین متصل به آهن وارد سلول شده و آهن را آزاد می‌کند. کبد که مهمترین عضو مرتبط با ذخیره آهن است، ارتباط نزدیکی با متابولیسم آهن و بیان گیرنده ترنسفرین نوع یک دارد. از طرفی متابولیسم آهن در هپاتو سلولار کارسینوما تغییر می کند به گونه ای که با افزایش سطح mRNA ژن گیرنده ترنسفرین نوع یک[۱۱۴] همراه است، بنابراین این نوع گیرنده می تواند به عنوان یک هدف بالقوه برای هدفگیری فعال در نظر گرفته شود [38]. به عنوان مثال در مطالعه ی گولا و همکاران[۱۱۵] مستقیما از نانوذره پروتئینی آپوترنسفرین به عنوان حامل داروی DOX برای هدف گیری سلول های سرطانی هپاتو سلولار کارسینوما استفاده شده بود. در نتایج این مطالعه میزان بالایی از تجمع دارو و در نتیجه کاهش قابل توجهی در تعداد تومور دیده شد [39].

102 N-Acetyl-galactosamine
103 Galactose
104 Lactose
105 Xia et al
106 Doxorubicin
107 Selenium
108 Apoptosis
109 Glycosyl-phosphatidylinositol
110 Folate receptor-1 (adult) (FOLR1) gene

111 Xu et al
112 Cantharidin
113 Glycyrrhetinic acid
114 Transferrin receptor-1 gene
115 Golla et al

جدول۱. نمونه های کلینیکال نانوذرات استفاده شده در درمان سرطان کبد

نانوذره	دارو	مرحله	منابع
لیپوزوم	میتوکسانترون[116]	فاز ۱	[40]
لیپوزوم	DOX-جمسیتابین[117]	فاز ۲ و ۳	[40]
لیپوزوم	DOX	فاز ۳	[41]
پلی اتیلن گلیکول-PLGA	پاکلیتاکسل	فاز ۲	[42]

[116] Mitoxantrone
[117] Gemcitabine

جدول۲. انواع حامل ها ، داروها ولیگاندها برای گیرنده های ASGPR، فولات و ترنسفرین به همراه مقایسه مزایای لیگاندهای مختلف متصل به نانوذرات برای درمان سرطان کبد

حامل	دارو	لیگاند	مقایسه مزایای لیگاند	گیرنده	منابع
پلی (گاما گلوتامیک اسید)-پلی (لاکتید)[۱۱۸]	پاکلیتاکسل[۱۱۹]	گالاکتوز آمین	اختلال در دوک های قطبی سلول ها و تراکم میکروتوبول های سیتوپلاسمی	ASGPR	[43]
پلی (بتا-آمینو استر)[۱۲۰] (PLGA/)	پاکلیتاکسل/کامبرتاستاتین A4[121]	پولولان[۱۲۲]	هدف گیری عالی به سمت تومور به همراه افزایش اثر بخشی هر دو دارو بر روی رشد و رگ زایی تومور	ASGPR	[44]
پولورونیک، F127[123]/پپتید حساس به pH	تریپتولید[۱۲۴]	فولات	تسهیل هدف گیری در سلول های توموری به علاوه افزایش در اثر بخشی	فولات	[45]
پلی (اتیلن گلیکول)-پلی (دی، ال-لاکتید)[۱۲۵]	DOX	فولات	هدف گیری بهتر و بهبود غلبه بر درمان	فولات	[46]
پلی(وینیل الکل)/آلبومین[۱۲۶]	DOX/سورافنیب	ترنسفرین	افزایش جذب سلولی و هم افزایی در سمیت ۹۲ % از سلول ها	ترنسفرین	[47]
لیپوزوم	Anti-miR-221	ترنسفرین	اثر بخشی ۱۵ برابری نسبت به عدم وجود لیگاند	ترنسفرین	[48]

[118] Poly(γ-glutamic acid)-poly(lactide)
[119] Paclitaxel
[120] Poly(β-amino ester)
[121] Combretastatin A4
[122] Pullulan
[123] Pluronic F127
[124] Triptolide
[125] Poly(ethylene glycol)-poly(D,L-lactide)
[126] Albomin

۵. نتیجه گیری

کبد یک اندام مهم در بدن انسان است که در متابولیسم پروتئین، تولید فاکتور های انعقادی، سم زدایی و ... نقش مهمی را بر عهده دارد. هپاتو سلولار کارسینوما از جمله سرطان های کبدی از نوع اولیه می باشد که به تنهایی ۸۰ درصد از سرطان های کبدی را شامل می شود که هر ساله میزان بالایی از مرگ و میر در جهان بر اثر این بیماری رخ می دهد و معمولا در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود. در این بررسی، روش های رایج درمان و مزایای استفاده از سیستم های انتقال داروی هدفمند از جمله نانوذرات مورد استفاده برای درمان هپاتوسلولار کارسینوما را برجسته کردیم. در این بررسی مشخص شد که نانوذرات از دیدگاه های مختلف به سه طبقه آلی و غیر آلی، کربنی و غیر کربنی و پلیمری و غیر پلیمری طبقه بندی می شوند که در این مطالعه به طبقه بندی آلی و غیر آلی و مزیت های استفاده از این نانوذرات در درمان سرطان اشاره گردید. به علاوه مشخص گردید که در میان دو روش اصلی هدفگیری فعال و هدف گیری غیر فعال با استفاده از نانوذرات، هدفگیری فعال با استفاده از لیگاند های اختصاصی تومور همراه با نانوذرات برای هدف گیری گیرنده های ASGPR ، فولات و ترنسفرین در هپاتو سلولار کارسینوما بسیار موثر بوده چرا که در بهبود درمان و کاهش عوارض جانبی تاثیر چشمگیری داشته است. بنابراین با توجه به اهمیت و تاثیر قابل توجه استفاده از شیوه های نوین درمانی از جمله انتقال دارو به صورت هدفمند با استفاده از نانوذرات می توان به پیشرفت های زیادی در درمان سرطان کبد دست یافت.

6. منابع

[1] T.F. Greten, Treatment of liver cancer, Liver Biol. Pathobiol. (2020) 782–791. https://doi.org/10.1002/9781119436812.ch61.

[2] S.P. Metkar, G. Fernandes, P.D. Navti, A.N. Nikam, R. Kudarha, N. Dhas, R.N. Seetharam, K.V. Santhosh, B.S.S. Rao, S. Mutalik, Nanoparticle drug delivery systems in hepatocellular carcinoma: A focus on targeting strategies and therapeutic applications, OpenNano. 12 (2023) 100159. https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100159.

[3] M. Yazdani, M. Rahmandoust, H. Kouchakzadeh, Development of various carbon nanoparticles and albumin complexes for potential theranostics applications, J. Drug Deliv. Sci. Technol. 77 (2022) 103901. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103901.

[4] R.A. Revia, M. Zhang, Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: Recent advances, Mater. Today. 19 (2016) 157–168. https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.08.022.

[5] S. Raeispour, M. Rahmandoust, H. Kouchakzadeh, A nanocarrier system based on CQDs for efficient mitoxantrone drug delivery, Heliyon. 10 (2024) e31674. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31674.

[6] S. Lorente, M. Hautefeuille, A. Sanchez-Cedillo, The liver, a functionalized vascular structure, Sci. Rep. 10 (2020) 1–10. https://doi.org/10.1038/s41598-020-73208-8.

[7] A.K. Burroughs, The Hepatic Artery, Portal Venous System and Portal Hypertension: The Hepatic Veins and Liver in Circulatory Failure, Sherlock's Dis. Liver Biliary Syst. 12th Ed. (2011) 152–209.

Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives, Jpn. J. Clin. Oncol. 48 (2018) 103–114. https://doi.org/10.1093/jjco/hyx180.

[13] C.P. Chen, Role of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma, J. Clin. Transl. Hepatol. 7 (2019) 183–190. https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00060.

[14] N. Mahmoudi, F. Fatemi, M. Rahmandoust, F. Mirzajani, S.O. Ranaei Siadat, Development of a carbon quantum dot-based sensor for the detection of acetylcholinesterase and the organophosphate pesticide, Heliyon. 9 (2023) e19551. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19551.

[15] M. Mohammadian, H. Kouchakzadeh, M. Rahmandoust, T. Mohammadian, Targeted albumin nanoparticles for the enhancement of gemcitabine toxicity on cancerous cells, J. Drug Deliv. Sci. Technol. 56 (2020) 101503. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101503.

[16] K. Mahmoud, S. Swidan, M. El-Nabarawi, M. Teaima, Lipid based nanoparticles as a novel treatment modality for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review on targeting and recent advances, J. Nanobiotechnology. 20 (2022) 1–42. https://doi.org/10.1186/s12951-022-01309-9.

[17] L. Qi, Z. Xu, M. Chen, In vitro https://doi.org/10.1002/9781444341294.ch9.

[8] N.M. Tunissiolli, M.M.U. Castanhole-Nunes, P.M. Biselli-Chicote, É.C. Pavarino, R.F. da Silva, R. de C.M.A. da Silva, E.M. Goloni-Bertollo, Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review of biomarkers, clinical aspects, and therapy, Asian Pacific J. Cancer Prev. 18 (2017) 863–872. https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.4.863.

[9] I. Lurje, Z. Czigany, J. Bednarsch, C. Roderburg, P. Isfort, U.P. Neumann, G. Lurje, Treatment strategies for hepatocellular carcinoma—A multidisciplinary approach, Int. J. Mol. Sci. 20 (2019) 1–27. https://doi.org/10.3390/ijms20061465.

[10] J. Yu, Z.Z. Wu, T. Li, Y. Xu, Y.C. Zhao, B.L. Zhang, T. Li, Y.C. Zhao, H. Tian, Effectiveness of surgical resection for complicated liver cancer and its influencing factors: A retrospective study, World J. Clin. Cases. 8 (2020) 736–742. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i4.736.

[11] Y.K. Cho, J.K. Kim, M.Y. Kim, H. Rhim, J.K. Han, Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies, Hepatology. 49 (2009) 453–459. https://doi.org/10.1002/hep.22648.

[12] M. Ikeda, C. Morizane, M. Ueno, T. Okusaka, H. Ishii, J. Furuse,

https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/36/365101.

[22] E. Ahmadian, S.M. Dizaj, E. Rahimpour, A. Hasanzadeh, A. Eftekhari, H. Hosain zadegan, J. Halajzadeh, H. Ahmadian, Effect of silver nanoparticles in the induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line, Mater. Sci. Eng. C. 93 (2018) 465–471. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.027.

[23] A. Jędrzak, B.F. Grześkowiak, K. Golba, E. Coy, K. Synoradzki, S. Jurga, T. Jesionowski, R. Mrówczyński, Magnetite nanoparticles and spheres for chemo-and photothermal therapy of hepatocellular carcinoma in vitro, Int. J. Nanomedicine. 15 (2020) 7923–7936. https://doi.org/10.2147/IJN.S257142.

[24] A. Saei, S. Asfia, H. Kouchakzadeh, M. Rahmandoust, Antibody-modified magnetic nanoparticles as specific high-efficient cell-separation agents, J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater. 108 (2020) 2633–2642. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34595.

[25] G. Tom, S. Philip, R. Isaac, P.K. Praseetha, S.G. Jiji, V. V. Asha, Preparation of an efficient and safe polymeric-magnetic nanoparticle delivery system for sorafenib in hepatocellular carcinoma, Life Sci. 206 (2018) 10–21. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.046.

and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles, Eur. J. Cancer. 43 (2007) 184–193. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.08.029.

[18] P. Pandey, M. Rahman, P.C. Bhatt, S. Beg, B. Paul, A. Hafeez, F.A. Al-Abbasi, M.S. Nadeem, O. Baothman, F. Anwar, V. Kumar, Implication of nano-antioxidant therapy for treatment of hepatocellular carcinoma using PLGA nanoparticles of rutin, Nanomedicine. 13 (2018) 849–870. https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0306.

[19] M. Zhou, Y. Yi, L. Liu, Y. Lin, J. Li, J. Ruan, Z. Zhong, Polymeric micelles loading with ursolic acid enhancing anti-tumor effect on hepatocellular carcinoma, J. Cancer. 10 (2019) 5820–5831. https://doi.org/10.7150/jca.30865.

[20] S. Kianamiri, A. Dinari, M. Sadeghizadeh, M. Rezaei, B. Daraei, N.E.H. Bahsoun, A. Nomani, M. Sadeghizadeh, A. Nomani, Mitochondria-Targeted Polyamidoamine Dendrimer-Curcumin Construct for Hepatocellular Cancer Treatment, Mol. Pharm. 17 (2020) 4483–4498. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00566.

[21] Y. Li, S. Wang, Z. Wang, X. Qian, J. Fan, X. Zeng, Y. Sun, P. Song, M. Feng, D. Ju, Cationic poly(amidoamine) dendrimers induced cyto-protective autophagy in hepatocellular carcinoma cells, Nanotechnology. 25 (2014).

8136. https://doi.org/10.1166/jnn.2012.4521.

[31] Ma.M.A. Elsayed, M.E. Mostafa, E. Alaaeldin, H.A.A. Sarhan, M.S. Shaykoon, S. Allam, A.R.H. Ahmed, B.E.M. Elsadek, Design and characterisation of novel sorafenib-loaded carbon nanotubes with distinct tumour-suppressive activity in hepatocellular carcinoma, Int. J. Nanomedicine. 14 (2019) 8445–8467. https://doi.org/10.2147/IJN.S223920.

[32] S. Taghizadeh, V. Alimardani, P.L. Roudbali, Y. Ghasemi, E. Kaviani, Gold nanoparticles application in liver cancer, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 25 (2019) 389–400. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.027.

[33] M.F. Attia, N. Anton, J. Wallyn, Z. Omran, T.F. Vandamme, An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites, J. Pharm. Pharmacol. 71 (2019) 1185–1198. https://doi.org/10.1111/jphp.13098.

[34] J. Wu, The enhanced permeability and retention (Epr) effect: The significance of the concept and methods to enhance its application, J. Pers. Med. 11 (2021). https://doi.org/10.3390/jpm11080771.

[35] Y. Guang, Ligand-modified Nanomaterials for Specific Targeting of Hepatocellular

[26] H. Koulivand, A. Shahbazi, V. Vatanpour, M. Rahmandoost, Novel antifouling and antibacterial polyethersulfone membrane prepared by embedding nitrogen-doped carbon dots for efficient salt and dye rejection, Mater. Sci. Eng. C. 111 (2020) 110787. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110787.

[27] A. Mohammadi, M. Rahmandoust, F. Mirzajani, A. Azadkhah Shalmani, M. Raoufi, Optimization of the interaction of graphene quantum dots with lipase for biological applications, J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater. 108 (2020) 2471–2483. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34579.

[28] S. Zoghi, M. Rahmandoust, A novel technique to overcome fluid flow influence in carbon quantum dots/paper-based analytical devices, Sci. Rep. 12 (2022) 1–10. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22837-2.

[29] Y. Wang, J. Chen, J. Tian, G. Wang, W. Luo, Z. Huang, Y. Huang, N. Li, M. Guo, X. Fan, Tryptophan-sorbitol based carbon quantum dots for theranostics against hepatocellular carcinoma, J. Nanobiotechnology. 20 (2022) 1–16. https://doi.org/10.1186/s12951-022-01275-2.

[30] M. Rahmandoust, A. Öchsner, On finite element modeling of single- and multi-walled carbon nanotubes, J. Nanosci. Nanotechnol. 12 (2012) 8129–

future directions of hepatocellular carcinoma-targeted nanoparticles and nanomedicine, Expert Opin. Drug Deliv. 18 (2021) 673–694. https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1860939.

[41] F.H. Kong, Q.F. Ye, X.Y. Miao, X. Liu, S.Q. Huang, L. Xiong, Y. Wen, Z.J. Zhang, Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma, Theranostics. 11 (2021) 5464–5490. https://doi.org/10.7150/thno.54822.

[42] Q. Zhou, L. Zhang, T.H. Yang, H. Wu, Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy, Int. J. Nanomedicine. 13 (2018) 2921–2942. https://doi.org/10.2147/IJN.S158696.

[43] H.F. Liang, S.C. Chen, M.C. Chen, P.W. Lee, C.T. Chen, H.W. Sung, Paclitaxel-loaded poly(γ-glutamic acid)-poly(lactide) nanoparticles as a targeted drug delivery system against cultured HepG2 cells, Bioconjug. Chem. 17 (2006) 291–299. https://doi.org/10.1021/bc050210 7.

[44] C. Zhang, T. An, D. Wang, G. Wan, M. Zhang, H. Wang, S. Zhang, R. Li, X. Yang, Y. Wang, Stepwise pH-responsive nanoparticles containing charge-reversible pullulan-based shells and poly(β-amino ester)/poly(lactic-co-glycolic acid) cores as carriers of anticancer drugs for combination Carcinoma, J. Mod. Nanotechnol. 2 (2022) 1–8. https://doi.org/10.53964/jmn.2022004.

[36] N. Koirala, D. Das, E. Fayazzadeh, S. Sen, A. McClain, J.E. Puskas, J.A. Drazba, G. McLennan, Folic acid conjugated polymeric drug delivery vehicle for targeted cancer detection in hepatocellular carcinoma, J. Biomed. Mater. Res. - Part A. 107 (2019) 2522–2535. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36758.

[37] Y. Xu, M. Wang, S. Ning, Z. Yang, L. Zhou, X. Xia, Development of Glycyrrhetinic Acid and Folate Modified Cantharidin Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Targeting Hepatocellular Carcinoma, Molecules. 27 (2022). https://doi.org/10.3390/molecules27206786.

[38] A. Bakrania, G. Zheng, M. Bhat, Nanomedicine in hepatocellular carcinoma: A new frontier in targeted cancer treatment, Pharmaceutics. 14 (2022) 1–25. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010041.

[39] K. Golla, B. Cherukuvada, F. Ahmed, A.K. Kondapi, Efficacy, Safety and Anticancer Activity of Protein Nanoparticle-Based Delivery of Doxorubicin through Intravenous Administration in Rats, PLoS One. 7 (2012). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051960.

[40] V. Kumar, M. Rahman, P. Gahtori, F. Al-Abbasi, F. Anwar, H.S. Kim, Current status and

therapy on hepatocellular carcinoma, J. Control. Release. 226 (2016) 193–204. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.02.030.

[45] D. Ling, H. Xia, W. Park, M.J. Hackett, C. Song, K. Na, K.M. Hui, T. Hyeon, PH-sensitive nanoformulated triptolide as a targeted therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma, ACS Nano. 8 (2014) 8027–8039. https://doi.org/10.1021/nn502074x.

[46] C. Niu, Q. Sun, J. Zhou, D. Cheng, G. Hong, Folate-functionalized polymeric micelles based on biodegradable PEG-PDLLA as a hepatic carcinoma-targeting delivery system, Asian Pacific J. Cancer Prev. 12 (2011) 1995–1999.

[47] G.L. Malarvizhi, A.P. Retnakumari, S. Nair, M. Koyakutty, Transferrin targeted core-shell nanomedicine for combinatorial delivery of doxorubicin and sorafenib against hepatocellular carcinoma, Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 10 (2014) 1649–1659. https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.011.

[48] W. Zhang, F. Peng, T. Zhou, Y. Huang, L. Zhang, P. Ye, M. Lu, G. Yang, Y. Gai, T. Yang, X. Ma, G. Xiang, Targeted delivery of chemically modified anti-miR-221 to hepatocellular carcinoma with negatively charged liposomes, Int. J. Nanomedicine. 10 (2015) 4825–4836. https://doi.org/10.2147/IJN.S79598.

The use of nanoparticles in the treatment of liver cancer

Shahrzad Raeispour [1], Moones Rahmandoust [2]*

1. Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Abstarct

One of the most common cancer in the world is liver cancer, which kills millions of people every year. Among, hepatocellular carcinoma is considered as a global health problem. The biological application of nanoparticles is a developing field of nanotechnology that creates new possibilities in the diagnosis and treatment of human cancers. Nanoparticles can use both active and passive targeting methods in cancer treatment. In passive targeting, due to the abnormal structure of blood vessels in cancer tumors, nanoparticles penetrate into the cancer tissue and accumulate there through the effect of “Enhanced permeability and retention” (EPR), which reduces the penetration of the drug into healthy tissues and side effects. In active targeting, nanoparticles are specifically bound to ligands on the surface of cancer cells and are selectively directed to the tumor and create a more favorable therapeutic effect. Therefore, today, it is possible to present a new approach for expanding and improving effective the cancer treatment by using new methods of treatment, including targeted drug delivery.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, EPR, Targeted therapy, Cancer cell