



مروری جامع بر کاربرد نانوذرات پلی پتیدهای شبه‌الاستین (ELPs) به عنوان سیستم دارورسانی در درمان سرطان

ساغر یوسف نیا^{۱*}

^۱ گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

چکیده

سرطان یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌ها در جهان است که شیوع و میزان مرگ‌ومیر بالایی دارد. روش‌های درمانی سنتی سرطان، از جمله جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، در برخی بیماران به‌ویژه در موارد عود تومور، همیشه موفقیت‌آمیز نیستند. در سال‌های اخیر، استفاده از نانوذرات و نانومواد بر پایه درمان‌های هدفمند توسعه یافته است تا عوارض جانبی و عدم اختصاصی بودن روش‌های فعلی کاهش یابد.

پلی‌پتیدهای شبه‌الاستین (ELPs) زیست‌پلیمرهای مصنوعی و حساس به دما هستند که از توالی‌های تکرار شونده پلی‌پتیدی تشکیل شده‌اند. این مواد به دلیل داشتن ویژگی‌های برجسته‌ای مانند دمای انتقال معکوس (ITT)، زیست‌سازگاری بالا، زیست‌تخریب‌پذیری، خودآرایی و پایداری، توجه پژوهشگران را برای کاربردهای زیست‌پزشکی به خود جلب کرده‌اند.

این مقاله مروری به بررسی ویژگی‌های ELP، سنتز از نو (de novo) و روش‌های خالص‌سازی آن‌ها می‌پردازد. علاوه بر این، استفاده از داروهای شیمی‌درمانی ضدسرطان، مولکول‌های کوچک، پتیدها و پروتئین‌های متصل به ELP به عنوان سیستم‌های دارورسانی در درمان سرطان خلاصه شده است. همچنین این مقاله به چالش‌های استفاده از این نانوذرات به عنوان سیستم دارورسانی و مقایسه با دیگر مواد زیستی می‌پردازد. این رویکردهای نوین و امیدبخش می‌توانند مسیر را برای ارائه راهبردهای جدید در مقابله با انواع مختلف سرطان هموار کنند.

واژه‌های کلیدی: دارورسانی هدفمند، داروهای شیمی‌درمانی، دمای انتقال معکوس، سرطان، نانوذرات پلی‌پتیدهای شبه‌الاستین

ایمیل نویسنده مسئول: Saghar_yousefnia@semnan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۵/۰۴ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۶/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۱۶

۱- مقدمه

به عنوان نانوحامل و وسیله زیست پزشکی در مهندسی بافت و کاربردهای درمانی تبدیل کرده است [۸].

این مقاله مروری ویژگی‌های خاص ELP، روش‌های سنتز و خالص سازی آن و همچنین کاربردهایش به عنوان نانوذره در حوزه‌های پژوهشی، زیست پزشکی و درمانی مختلف را بررسی می‌کند. همچنین کاربرد ELP به عنوان سیستم دارورسانی در ترکیب با مولکول‌های کوچک، عوامل درمانی، پپتیدها و پروتئین‌ها برای درمان انواع مختلف سرطان را خلاصه می‌کند. این رویکردهای نویدبخش می‌توانند راه را برای معرفی راهبردهای جدید در مقابله با انواع گوناگون سرطان هموار سازند.

ویژگی‌های ELP

- دمای انتقال معکوس (ITT)

ELPها دارای برخی ویژگی‌های خاص برای کاربردهای زیست پزشکی هستند [۹]. این پلیمرهای زیستی به دما حساس اند و در پاسخ به تغییرات دما، پدیده دمای انتقال معکوس (ITT) را نشان می‌دهند. آن‌ها شباهت زیادی به تروپوالاستین دارند و ویژگی قابل توجهی دارند که به آن‌ها اجازه می‌دهد در دمای بحرانی پایین محلول (LCST) به صورت محلول باقی بمانند؛ اما برعکس، در دماهای بالاتر از این حد بحرانی، به صورت تجمعات یا توده‌های پروتئینی در می‌آیند [۸، ۹].

LCST دمای است که در آن، محلول پلیمر در دماهای پایین تر کاملاً محلول است و در دماهای بالاتر دچار گذار فازی شده و نامحلول می‌شود. دمای مرتبط با ITT را می‌توان به دقت در بازه ۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی گراد تنظیم کرد و برای کاربردهای خاصی مانند رسانش دارو، مهندسی بافت و سایر کاربردهای درمانی و علمی بهینه سازی نمود [۱۰].

رفتار گذار فازی ELPها به عوامل متعددی بستگی دارد، از جمله وزن مولکولی، غلظت، زیرواحدهای Xaa و میزان آب‌گریزی این زیرواحدها. توزیع زیرواحدهای Xaa در طول زنجیره پلی پپتیدی و اتصال آن‌ها به زنجیره‌های جانبی قابل یونش در ELPها می‌تواند ITT این زیست پلیمر را تغییر دهد. هرچه اسیدهای آمینه Xaa آب‌گریزتر باشند، مقدار ITT کمتر خواهد بود و بالعکس. همچنین موقعیت دقیق و ماهیت هر اسید آمینه نیز در رفتار ITT این پلیمرها نقش مهمی دارد [۱۱].

سرطان یک چالش مهم بهداشت جهانی است که با نرخ بالای مرگ و میر شناخته می‌شود. در ایالات متحده، در سال ۲۰۲۳ حدود ۱۹۵۸۳۱۰ مورد جدید سرطان تشخیص داده شد که منجر به حدود ۶۰۹۸۲۰ مورد مرگ گردید [۱].

اگرچه روش‌های درمانی رایج سرطان مانند جراحی، هورمون درمانی، پرتودرمانی و شیمی درمانی در برخی بیماران مؤثر هستند، این رویکردها اغلب با عود تومور و بروز عوارض جانبی متعدد همراه اند [۲]. برای غلبه بر این چالش‌ها، راهبردهای درمانی نوینی بر پایه پزشکی شخصی سازی شده توسعه یافته‌اند؛ از جمله ایمنی درمانی و درمان هدفمند که از مولکول‌ها و حامل‌های خاص برای هدف گیری دقیق سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند [۳-۵].

همچنین پژوهشگران در حال بررسی انواع مختلف نانومواد به عنوان حامل‌های دارورسانی هستند، از جمله نانوپلیمرهایی مانند پلی اتیلن ایمین، PLGA، کیتوزان، کلاژن و ژلاتین [۶، ۷].

یکی از مهم ترین عوامل زیستی با ویژگی‌های برجسته که امکان دستکاری و مهندسی آن برای استفاده در دارورسانی مؤثر و درمان سرطان فراهم است، الاستین می‌باشد. الاستین یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی است که در بافت‌های همبند تمام مهره داران یافت می‌شود و خاصیت کشسانی را به رگ‌های خونی بزرگ، تاندون‌ها و عضلات، ریه‌ها و پوست می‌بخشد. الاستین از بخش آب‌گریز تروپوالاستین (با وزن مولکولی ۶۰ تا ۷۲ کیلو دالتون) مشتق می‌شود که پیش ساز الاستین است.

پلی پپتیدهای شبه الاستین (ELPs) بیوپلیمرهای مصنوعی هستند که به صورت توالی‌های تکرارشونده پلی پپتیدی شامل چندین نسخه از موتیف پنتاپپتیدی (VPGXG) Val-Pro-Gly-Xaa-Gly می‌باشند، که در آن Xaa می‌تواند هر اسید آمینه‌ای به جز پرولین باشد. حضور پرولین در این موقعیت باعث از بین رفتن خاصیت دمای انتقال معکوس (ITT) در ELP می‌شود [۸].

ITT پدیده‌ای است که در آن ELPها با افزایش دما از حالت نامنظم و محلول به حالت منظم تر و تاخوردگی تغییر فاز می‌دهند. ویژگی‌های برجسته ELP آن را به گزینه‌ای جذاب برای استفاده

برای دستیابی به پایداری بیشتر، یک پلی پپتید شبه کلاژن (CLP) به ELP متصل می شود و از برجسب CLP-ELP برای ساخت پروتئین های نو ترکیب فیوژن استفاده می گردد. برای افزایش بیشتر پایداری، CLP-ELP همچنین به آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و دی آمینو اسید اکسیداز (DAAO) متصل می شود. در این حالت، اثر H_2O_2 بر ساختارهای ثانویه پروتئین نو ترکیب به طور قابل توجهی کاهش می یابد. این روش همچنین پایداری پروتئین های نو ترکیب را در برابر دناتوره شدن توسط اوره بهبود می بخشد.

پروتئین های فیوژن ELP به دلیل نیمه عمر طولانی و بازده بالا توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. مطالعات نشان داده اند که اتصال توالی های ELP به پروتئین های درمانی کوچک، نیمه عمر آن ها را افزایش می دهد. برای مثال، نشان داده شده است که نیمه عمر آنتی بادی تک دامنه ای ۱۲ کیلو دالتونی α -(TNF) VHh با اتصال به ELP افزایش می یابد. همچنین برجسب گذاری ELP با تگ هیستیدین (His) به طور قابل توجهی پایداری پروتئین های نو ترکیب را بدون تأثیر بر فعالیت و ساختار ثانویه آن ها (مانند آنزیم بتا-گلوکوزیداز) بهبود می بخشد [8].

سنتز ELP

ELP ها را می توان به صورت پروتئین های نو ترکیب بدون ساختار مشخص در باکتری *E. coli* بیان کرد. به دلیل تکراری بودن زیاد توالی های آن ها، ژن های ELP با روش های معمول مونتاژ که بر پایه هیبریداسیون هستند به خوبی ساخته نمی شوند. همچنین محتوای بالای GC در این ژن ها باعث می شود واکنش PCR بازده کمی داشته باشد و محصولات ژنی پراکنده ایجاد شوند. به همین دلیل، روش های جایگزینی برای حل این مشکل توسعه یافته است [۱۸].

اولین روش مورد استفاده برای سنتز ELP، (کنکاتمریزاسیون) Concatemerization) بود. در این روش، ژن های مونومر ELP که دارای انتهای چسبنده مکمل هستند، به هم متصل می شوند و در داخل یک وکتور، الیگومر تشکیل می دهند. این روش ساده و سریع است، اما اتصال از طریق پلاسمید می تواند باعث ایجاد الیگومر های غیر قابل کنترل شود [19].

برای رفع این مشکل، مایر و چیلیکوتی روشی به نام (اتصال جهت دار بازگشتی) (RDL) معرفی کردند. در این روش، ژن ELP در یک وکتور خطی قرار داده می شود و در هر مرحله فقط یک الیگومر اضافه می شود، در نتیجه ژنی با طول مشخص و

- زیست سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری و خودآرایی

ELP ها به دلیل منشأ گرفتن از تروپو الاستین انسانی، بسیار ایمن و کارآمد هستند و سیستم ایمنی را فعال نمی کنند. به سبب زیست سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری و ویژگی های غیرایمونولوژیک، این پلیمرها برای کاربردهای درون تنی (in vivo) بسیار مناسب اند [۱۲]. وزن مولکولی ELP ها بزرگ تر از آستانه دفع کلیوی است، که باعث می شود برای مدت طولانی تری در جریان خون باقی بمانند و در نتیجه نیمه عمر طولانی تری داشته باشند. ویژگی مهم دیگر این است که وقتی ELP ها به پروتئین های دیگر متصل یا با آن ها ترکیب می شوند، همچنان ویژگی ITT خود را حفظ می کنند و پروتئین های متصل به آن ها نیز می توانند با استفاده از همین ویژگی ITT خالص سازی شوند [8].

از دیگر ویژگی های ELP ها، زیست تخریب پذیری آن ها از طریق واکنش های پروتئولیتیک است که موجب کاهش اثرات جانبی مضر می شود. این پلی پپتیدها توسط آنزیم های الاستولیتیک مانند الاستاز، اندوپپتیدازها و کلاژنازها هیدرولیز می شوند. این ویژگی مهم باعث تنظیم تجمع آن ها در محل هدف و همچنین حذف آن ها از بدن می شود [13]. ELP ها از طریق فرایند پینوسیتوز وارد سلول ها شده و در اندامک لیزوزوم قرار می گیرند، جایی که طی ۲ تا ۲۴ ساعت پس از تخریب پروتئولیتیک توسط آنزیم های الاستولیتیک از بین می روند [۸].

ویژگی دیگر ELP ها خودآرایی آن ها است که برگشت پذیر بوده و در اثر تغییرات دما و حضور نواحی آب گریز خاص رخ می دهد [۱۴]. همچنین ELP ها می توانند پیوندهای عرضی (crosslink) غیرقابل برگشت تشکیل دهند که این امر به دلیل حضور زیرواحدهای اسید آمینه گلوتامین و لیزین است [15].

- پایداری ELP

ساختار ثانویه ELP ها با استفاده از تکنیک FTIR و طیف سنجی دی کروئیسیم دایره ای (CD) تعیین می شود و تغییرات آنتالپی آن ها توسط کالری سنجی روبشی تفاضلی (DSC) اندازه گیری می گردد [۱۶]. پیوندهای هیدروژنی نقش مهمی در پایداری ELP ها دارند. این پلیمرها در شرایط مختلف و برای مدت طولانی پایدار هستند، زیرا زنجیره های جانبی اسیدهای آمینه گلیسین، والین و پرولین شامل یک اتم هیدروژن ساده یا یک گروه آلفاتیک هستند [۱۷].

یکنواخت به دست می‌آید. با این حال، خطی‌سازی وکتور با آنزیم‌های محدودکننده ممکن است باعث اتصال مجدد (self-ligation) و کارایی ورود الیگومر و سنتز ژن را کاهش دهد [۲۰].

این روش بعدها توسط مک‌دنیل و همکارانش بهبود یافت؛ آن‌ها با اضافه کردن یک جایگاه برش دوم در دو پلاسمید حاوی ژن ELP، از اتصال مجدد جلوگیری کردند. در این روش، با اتصال دو نیمه کدکننده ELP، یک پلاسمید عملکردی تولید می‌شود [18].

علاوه بر این روش‌ها، راهکارهای دیگری نیز ارائه شده‌اند. برای مثال، کافمن و وابرسکریش روشی مؤثر بر پایه سنتز پپتید در فاز جامد معرفی کردند که در آن از رزین به عنوان نگهدارنده و از ترکیبات HoBt/PyBop به عنوان فعال‌کننده استفاده می‌شود.

به‌طور کلی، ELP‌ها را می‌توان به دو روش سنتز کرد:

- روش‌های شیمیایی (سنتز پپتید در فاز جامد)
- روش‌های ژنتیکی DNA نوترکیب

در میان این روش‌ها، استفاده از DNA نوترکیب به دلیل مزایایی مانند دقت بالا در تعیین توالی، کنترل وزن مولکولی و محدودیت‌های کمتر، بیشتر توصیه می‌شود [11].

خالص‌سازی ELP

حساسیت ELP‌ها به دما این امکان را فراهم می‌کند که بدون استفاده از کروماتوگرافی و با هزینه کم خالص‌سازی شوند. این کار با روشی به نام (چرخه انتقال معکوس) (ITC) انجام می‌شود که در سال ۱۹۹۹ معرفی شد و شامل سه مرحله اصلی است [۱۸]:

- ابتدا سلول‌های تولیدکننده ELP تخریب شده و در دمایی پایین‌تر از ITT سانتریفیوژ می‌شوند تا بقایای سلولی ته‌نشین و حذف شوند.
- سپس محلول رویی که حاوی ELP محلول است جمع‌آوری شده و تا دمایی بالاتر از ITT گرم می‌شود. در این حالت ELP‌ها تجمع یافته و با سانتریفیوژ رسوب می‌کنند.
- در مرحله آخر، رسوب ELP در بافر سرد حل شده و دوباره در دمایی پایین سانتریفیوژ می‌شود تا

ناخالصی‌ها حذف شده و ELP خالص به دست آید [18].

ELP‌ها همچنین می‌توانند به عنوان یک «تگ» برای خالص‌سازی سایر پروتئین‌ها استفاده شوند. پروتئین‌های فیوژن ELP را می‌توان با روش ITC خالص کرد و سپس بخش ELP را با استفاده از برش پروتئولیتیکی، اینتئین‌های خودبرش‌دهنده یا دامنه‌های خوداسپلایس جدا نمود [۲۱].

روش‌های مختلفی برای جداسازی ELP از پروتئین هدف وجود دارد:

- در روش اول (و موفق‌ترین روش)، یک توالی پپتیدی بین ELP و پروتئین هدف قرار داده می‌شود که توسط پروتئازها قابل شناسایی و برش است [۱۳].

- در روش دوم، یک اینتئین بین ELP و پروتئین هدف قرار می‌گیرد که در حضور عوامل کاهنده‌ای مانند DTT به صورت خودکار برش می‌خورد [۲۲].

- در روش سوم، جایگاه شناسایی آنزیم Sortase A وارد می‌شود که در حضور گلیسین سه‌تایی، بین گلیسین و ترئونین برش ایجاد می‌کند و حتی امکان اتصال هم‌زمان مولکول‌های دیگر مانند فلوروفورها یا عوامل تصویربرداری را نیز فراهم می‌کند.

این روش‌ها امکان تولید پروتئین‌های با عملکرد بالا را با استفاده از تجهیزات آزمایشگاهی فراهم می‌کنند [18].

تعیین ویژگی‌های ELP

پس از بیان و خالص‌سازی ELP، باید ویژگی‌های آن بررسی شود تا از مناسب بودن خواص بیوفیزیکی و رفتار ITT اطمینان حاصل گردد.

برای تعیین وزن مولکولی، از طیف‌سنجی جرمی (Mass Spectrometry) استفاده می‌شود تا مشخص شود که ساختار پروتئین در طول فرایند تولید دچار تغییر نشده است. همچنین برای بررسی خلوص، از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) و الکتروفورز ژل استفاده می‌شود [23, 24].

برای اطمینان از حفظ عملکرد، دامنه‌های پروتئینی و پپتیدهای فعال متصل به ELP باید با آزمون‌های درون‌آزمایشگاهی (In vitro) بررسی شوند. همچنین در مهندسی بافت می‌توان از

همچنین نانوذرات خودآرا می‌توانند مقدار قابل توجهی دارو را در خود جای دهند و به‌عنوان سیستم‌هایی برای رهایش کنترل‌شده دارو عمل کنند [28].

یکی دیگر از کاربردهای مهم ELP ها در دارورسانی، هدف‌گیری مستقیم سلول‌های توموری توسط داروهای شیمی‌درمانی است تا از آسیب به سلول‌های سالم جلوگیری شود [۱۰]. برای این منظور، دمای ITT در محدوده ۳۷ تا ۴۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شود. با افزایش دما بالاتر از ITT، ELP ها به‌صورت تجمع‌ها نامحلول در می‌آیند و از طریق پیوستن و وارد سلول‌ها می‌شوند. گرمای ملایم باعث افزایش جریان خون و نفوذپذیری عروق در ناحیه تومور می‌شود و همچنین با مهار سنتز DNA و اختلال در ترمیم آن، عملکرد سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۱].

اثر (افزایش نفوذپذیری و ماندگاری) (EPR) به ویژگی رگ‌های خونی تومورها مربوط می‌شود؛ این رگ‌ها دارای ساختار اندوتلیالی نامنظم و ناپیوسته هستند که باعث افزایش نفوذپذیری آن‌ها نسبت به ماکرومولکول‌ها می‌شود. این حالت به‌دلیل رگ‌زایی غیرطبیعی، منافذی در اندازه حدود ۲۰۰ نانومتر تا ۲ میکرون در دیواره عروق ایجاد می‌کند. در مقابل، در بافت‌های سالم، اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال مانع ورود داروها و حامل‌های دارویی به بافت می‌شود [29].

توانایی سنتز ELP ها با وزن مولکولی دقیق از طریق مهندسی ژنتیک، همراه با ویژگی‌هایی مانند فارماکوکینتیک مناسب، زیست‌سازگاری بالا و تخریب کنترل‌شده، باعث شده است این پلیمرها به سیستم‌های محبوبي برای رسانش داروهای ضدسرطان تبدیل شوند [11].

ELP ها همچنین برای رساندن دارو به نواحی‌ای از بدن که دسترسی خونی محدودی دارند، بسیار مفید هستند؛ برای مثال در درمان بیماری‌های مفصلی تخریبی مانند استئوآرتریت [۲۵]. التهاب‌های عصبی نیز از دیگر اهداف درمانی هستند که در آن‌ها استفاده از درمان موضعی با داروهای ضدالتهاب می‌تواند عوارض درمان سیستمیک را کاهش دهد. از آنجا که TNF α یکی از عوامل کلیدی در التهاب عصبی است، مهار آن اهمیت زیادی دارد. با این حال، داروهای مهارکننده TNF α ممکن است عوارض جدی مانند سرکوب سیستم ایمنی ایجاد کنند.

به همین دلیل، رسانش موضعی داروهایی مانند گیرنده محلول TNF نوع II (sTNFRII) بسیار مفید است، زیرا این مولکول‌ها با

آزمون‌های مکانیکی برای بررسی استحکام و خاصیت کشسانی ELP استفاده کرد [16].

در نهایت، میزان اندوتوکسین در ELP و پروتئین‌های متصل به آن باید اندازه‌گیری شود تا در محدوده استانداردهای FDA باشد. در صورت بالا بودن این مقدار، می‌توان از روش‌هایی مانند کروماتوگرافی پلی‌میکسین یا تبادل یونی برای حذف اندوتوکسین‌ها استفاده کرد. علاوه بر این، زیست‌سازگاری ELP ها نیز باید مورد ارزیابی قرار گیرد [۱۸].

کاربرد ELP در دارورسانی

یکی از مهم‌ترین کاربردهای ELP ها در علوم زیستی و پزشکی، استفاده از آن‌ها در دارورسانی است. به‌دلیل ویژگی‌های بیوفیزیکی منحصربه‌فرد، ELP ها به‌عنوان یک سیستم مناسب برای انتقال دارو شناخته می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که این پلیمرها می‌توانند هم برای دارورسانی موضعی و هم سیستمیک به‌کار روند. ELP ها می‌توانند به‌صورت کووالانسی به پپتیدها یا پروتئین‌های درمانی متصل شوند و همچنین از طریق زیرواحدهای موجود در زنجیره خود، به مولکول‌های کوچک نیز به‌طور اختصاصی متصل گردند [۲۵، ۲۶].

اتصال داروها به ELP از طریق پیوندهای عرضی کووالانسی برای انتقال آنتی‌بیوتیک‌های کوچکی مانند وانکومایسین و سفازولین نیز استفاده شده است؛ این روش به‌ویژه در جراحی‌های ارتوپدی برای رسانش موضعی آنتی‌بیوتیک‌ها کاربرد دارد [27].

در کاربردهای دارورسانی، می‌توان ELP ها را طوری طراحی کرد که در شرایط فیزیولوژیک به‌صورت خودبه‌خود به نانوذرات تبدیل شوند. توالی و وزن مولکولی آن‌ها قابل بهینه‌سازی است تا سمیت سلولی کاهش یابد، پایداری افزایش پیدا کند، نفوذپذیری در عروق توموری بیشتر شود و حلالیت و ماندگاری آن‌ها بهبود یابد. این ماندگاری به پدیده‌ای اشاره دارد که در آن نانوذرات و ماکرومولکول‌ها برای مدت طولانی در بافت تومور تجمع پیدا می‌کنند [۱۸]. برخلاف بسیاری از پلیمرهای سنتزی، یکی از مزایای مهم ELP ها این است که محصولات تجزیه آن‌ها سمی نیستند. علاوه بر این، تخریب ELP عمدتاً توسط آنزیم‌هایی مانند الاستاز و کلاژناز سرم انجام می‌شود و معمولاً خارج از بازه زمانی مورد نیاز برای دارورسانی رخ می‌دهد [25].

روش الکترواسپری نیز به‌عنوان یک روش نوآورانه و مؤثر برای تولید نانوذرات دارویی حساس به محرک معرفی شده است.

TNF α اتصال یافته و آن را غیرفعال می‌کنند [۳۰]. اتصال TNFRII به ELP باعث می‌شود این ترکیب مدت بیشتری در محل التهاب باقی بماند و کمتر وارد جریان خون شود، که می‌تواند اثربخشی درمان را نسبت به حالت آزاد افزایش دهد.

نمونه دیگر، کورکومین است که یک مولکول کوچک مهارکننده TNF α محسوب می‌شود و به صورت کووالانسی به ELP متصل می‌شود. این اتصال از طریق یک لینک‌کننده قابل تجزیه به زیرواحدهای گلوتامات در ELP انجام می‌شود. در این حالت، فعالیت دارو در مقایسه با فرم آزاد آن تا حد زیادی حفظ می‌شود [30].

همچنین نشان داده شده است که تزریق زیرجلدی ذرات ELP می‌تواند در کنترل برخی بیماری‌ها مانند دیابت مؤثر باشد. اتصال پپتیدهایی مانند GLP-1 به ELP نو ترکیب می‌تواند ذرات قابل تزریق ایجاد کند که در دمایی پایین‌تر از دمای بدن تشکیل می‌شوند و در درمان دیابت نوع ۲ کاربرد دارند [31].

کاربرد داروهای شیمی‌درمانی ضدسرطان و مولکول‌های کوچک متصل به ELP در دارورسانی به سلول‌های سرطانی

شواهد متعددی نشان می‌دهد که ELP ها در رساندن دارو به انواع مختلف سلول‌های سرطانی کاربرد دارند. در جدول ۱ نیز خلاصه‌ای از کاربرد داروهای شیمی‌درمانی متصل به ELP در این زمینه ارائه شده است.

داروهای شیمی‌درمانی با اتصال به ELP ها اصلاح می‌شوند؛ این کار باعث می‌شود دارو به صورت موضعی به تومور برسد و سمیت سیستمیک آن کاهش یابد [۱۰]. برای مثال، پژوهشگران داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین (Dox) را به یک پپتید نفوذکننده به سلول (CPP) و ELP متصل کردند. مطالعات میکروسکوپی فلورسانس در رده سلولی سرطان پستان (MCF7) نشان داد که کمپلکس CPP-ELP-Dox می‌تواند دارو را به هسته سلول منتقل کند. همچنین در شرایط گرمایی، مهار تومور توسط این کمپلکس حدود دو برابر بیشتر از دوز مشابه دوکسوروبیسین آزاد بوده است [32].

در مطالعه‌ای دیگر، از همین سیستم (CPP-ELP-Dox) برای رساندن دارو به تومورهای مغزی استفاده شد. نتایج نشان داد که پپتید CPP به عبور این سیستم از سد خونی-مغزی کمک می‌کند و باعث مهار رشد سلول‌های گلیوما می‌شود [۳۳].

در یک رویکرد نوین، از ویروس موزاییک لوبیا چشم‌بلبلی (CCMV) برای بهبود رسانش شیمی‌درمانی استفاده شده است. در این روش، نانوذرات CCMV با ELP اصلاح شده‌اند تا بتوانند دوکسوروبیسین را در خود کپسوله کنند. این نانوذرات اندازه یکنواختی داشته، به خوبی توسط سلول‌های توموری جذب می‌شوند و دارو را درون سلول آزاد می‌کنند؛ در نتیجه، اثر ضدتوموری در مدل‌های حیوانی ملانوما و سرطان کولورکتال افزایش یافته است. علاوه بر این، این نانوذرات باعث تحریک پاسخ ایمنی در ریزمحیط تومور نیز شده‌اند [۳۴].

در روشی به نام (براکری‌تراپی مبتنی بر ELP)، این پلیمر به صورت شیمیایی به یک رادیونوکلید (I131) متصل می‌شود تا ماندگاری آن در بدن افزایش یافته و از تخریب آن جلوگیری شود. مطالعات نشان داده‌اند که پس از تزریق ELP-I131 به تومور، این ماده برای مدت طولانی در محل تومور باقی می‌ماند. همچنین افزایش طول زنجیره ELP یا افزایش غلظت تزریق، ماندگاری و بقای دارو را در تومور به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۳۵].

داروی راپامایسین که در درمان سرطان کاربرد دارد، با محدودیت‌هایی مانند سمیت سلولی، فراهمی زیستی پایین و دفع سریع مواجه است. برای رفع این مشکلات، از کپسوله‌سازی این دارو در ELP استفاده شده است که موجب افزایش انتقال آن به تومور پستان شده است [۳۶]. همچنین اتصال ELP به گیرنده FKBP12 باعث رسانش انتخابی راپامایسین به سلول‌های سرطانی از طریق ماکروپینوسیتوز می‌شود [۳۷]. به طور مشابه، نانوحامل‌های مبتنی بر ELP که به دامنه‌های متصل‌شونده به راپامایسین مجهز شده‌اند، پروتئین GRP78 را هدف قرار داده و باعث افزایش ورود دارو به سلول و کاهش فعالیت مسیر mTOR می‌شوند [۳۸].

در مطالعه‌ای دیگر، داروی پاکلیتاکسل (PTX) به ELP های که دارای باقی‌مانده سیستمین بودند متصل شد. نانوذرات حاصل نسبت به فرم تجاری (Abraxane) جذب سلولی بسیار بیشتری نشان دادند و در مدل‌های حیوانی سرطان پستان و پروستات، تقریباً باعث مهار کامل رشد تومور شدند [۳۹]. همچنین نانوذرات پروتئینی مبتنی بر ELP برای هدف‌گیری سرطان ریه طراحی شده‌اند که با پپتید iRGD اصلاح شده‌اند؛ این پپتید به اتصال به گیرنده‌های خاص و ورود به بافت تومور کمک می‌کند و باعث رساندن مؤثر PTX و مرگ سلولی می‌شود [40].

کاربرد پپتیدها و پروتئین‌های درمانی ضدسرطان متصل به ELP در دارورسانی به سلول‌های سرطانی

پپتیدهای درمانی در دهه‌های اخیر به دلیل انتخاب‌پذیری بالای خود در درمان تومورهای جامد، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. با این حال، حضور آنزیم‌هایی مانند پپتیدازها و پروتئازها در بدن، کاربرد این پپتیدها را در درمان سرطان محدود می‌کند [۴۶].

مطالعات نشان داده‌اند که اتصال این پپتیدها به ELP نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای دارد. خلاصه‌ای از پپتیدها و پروتئین‌های ضدسرطان متصل به ELP را در دارورسانی به سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد (جدول ۲). برای مثال، پپتید مهارکننده چرخه سلولی p21 که به ELP متصل شده است، با القای توقف چرخه سلولی، سمیت بیشتری علیه سلول‌های سرطان پانکراس نشان داده است. همچنین این ترکیب در کنار داروی جمسیتابین، اثرات ضدتوموری هم‌افزا در مدل‌های حیوانی سرطان پانکراس داشته است [۴۷].

در مطالعه‌ای دیگر، یک پپتید القاکننده آپوپتوز با نام KLAKLAK2 پس از اتصال به ELP توانست به‌طور مؤثری سرطان پستان و ملانوما را هدف قرار داده و موجب مهار رشد تومور در مدل‌های حیوانی شود [۴۸]. همچنین نانوحامل‌های فلورسانس مبتنی بر ELP برای انتقال پپتیدی به نام PCK 3145 به تومورهایی که گیرنده EGFR را بیش‌ازحد بیان می‌کنند طراحی شده‌اند؛ این سیستم با القای آپوپتوز، اثر ضدتوموری را افزایش داده است [۴۹].

در نمونه‌ای دیگر، یک ترکیب ELP که حامل پپتید مهارکننده مسیر Notch (dnMAML) و داروی پاکلیتاکسل بود، توانست فعالیت ضدتوموری بیشتری علیه سلول‌های گلیوبلاستوما نشان دهد و با القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی، رشد تومور را مهار کند [۵۰].

مطالعات Huang و همکاران نشان داده است که اتصال ELP به پروتئین TRAIL به‌طور قابل‌توجهی آپوپتوز را در سلول‌های سرطان کولون افزایش می‌دهد. علاوه بر این، یک تزریق داخل صفاقی از ELP-TRAIL هدفمند شده با RGD توانست رشد تومور را در مدل‌های حیوانی به‌طور مؤثری مهار کند [۵۱].

همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که ELP ها می‌توانند برای انتقال اینترفرون-آلفا (IFN- α) در درمان سرطان بسیار مؤثر باشند.

در مورد سرطان تخمدان نیز، ELP‌هایی که با پپتید API اصلاح شده‌اند برای رساندن هدفمند PTX طراحی شده‌اند. این سیستم توانست اتصال بیشتری به سلول‌های دارای گیرنده IL-4 نشان دهد و سمیت بیشتری ایجاد کند، به‌طوری‌که توقف چرخه سلولی و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها افزایش یافت. همچنین در مدل‌های سه‌بعدی تومور، اثربخشی بالاتری مشاهده شد [41].

علاوه بر این، نانوذرات ELP برای کپسوله‌سازی داکتاکسل (DTX) نیز استفاده شده‌اند و افزودن پپتید RGD به سطح آن‌ها باعث هدف‌گیری بهتر و افزایش سمیت علیه سلول‌های سرطان پستان شده است [۴۲].

مطالعات نشان داده‌اند که اتصال داروهای آب‌گریز ضدسرطان به ELP باعث افزایش اثربخشی و کاهش اثرات ناخواسته می‌شود. همچنین از ELP ها برای انتقال رادیونوکلیدهای درمانی و عوامل خاموش‌کننده ژن نیز استفاده شده است. برای مثال، ترکیب ELP-جم‌سیتابین توانسته بیان ژن NT5C3 (مرتبط با پیشرفت سرطان تخمدان) را کاهش دهد [۴۳].

در برخی مطالعات دیگر، ELP ها با مولکول‌های هدف‌گیر مانند آپتامرهای DNA یا پپتیدهای نفوذکننده به سلول ترکیب شده‌اند که موجب افزایش اختصاصیت دارورسانی و افزایش سمیت علیه سلول‌های مقاوم به دوکسوروبیسین شده است [۴۴].

همچنین یک سیستم نوین چندمنظوره مبتنی بر نانوذرات ELP مانند Tat-A86 برای انتقال miRNA-34a، که یک عامل بالقوه ضدسرطان است، توسعه یافته است. این سیستم توانسته محدودیت‌های انتقال مستقیم miRNA را برطرف کرده و رشد تومور را به‌طور قابل‌توجهی مهار کند [۴۵].

در مجموع، استفاده از ELP ها در رسانش داروهای شیمی‌درمانی نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای در مطالعات پیش‌بالینی نشان داده است. این پلیمرهای زیست‌سازگار و چندمنظوره با افزایش ورود دارو به سلول و تقویت اثرات سمی علیه تومور، به‌عنوان یک پلتفرم مؤثر در درمان سرطان مطرح هستند. با این حال، پیش از کاربرد بالینی، بررسی دقیق عوارض جانبی احتمالی آن‌ها ضروری است.

IFN- α متصل به ELP نسبت به فرم‌های PEGylated و IFN- α HSA، پایداری فعالیت بیشتر و نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد و در نتیجه، اثر ضدتوموری قوی‌تری در مدل‌های سرطان تخمدان نشان داده است [۵۲].

در مورد گلیوبلاستوما، اتصال IFN- α به ELP باعث ایجاد یک مخزن (depot) برای رهایش پایدار دارو در محل جراحی تومور شده است که بهبود قابل‌توجهی در فارماکوکینتیک و توزیع دارو ایجاد کرده است. این روش، به‌ویژه در ترکیب با شیمی‌درمانی تموزولوماید (TMZ)، در جلوگیری از عود تومور بسیار مؤثر بوده است [۵۳].

این نتایج نشان‌دهنده مزایای منحصربه‌فرد ELP ها به‌عنوان حامل‌های دارویی برای پپتیدها و پروتئین‌های درمانی است. افزایش نیمه‌عمر و بهبود توزیع در بافت تومور از طریق اتصال به ELP، نقش مهمی در افزایش اثربخشی درمان‌های ضدسرطان دارد.

در مجموع، انواع مختلفی از مواد و ترکیبات مبتنی بر ELP برای استفاده در دارورسانی توسعه یافته‌اند که در ادامه به آن‌ها اشاره خواهد شد.

مقایسه ELP با سایر زیست‌مواد رایج

زیست‌مواد مختلفی در دارورسانی استفاده می‌شوند، زیرا می‌توانند اثربخشی و ایمنی عوامل درمانی را افزایش دهند. این مواد به‌عنوان حامل یا داربست عمل می‌کنند تا رهایش دارو را کنترل کرده، از تخریب آن جلوگیری کنند و دارو را به نواحی خاصی از بدن هدایت نمایند. از دیدگاه دارورسانی، انتخاب میان ELP ها و سایر سامانه‌های حامل باید بر اساس ماهیت محموله درمانی، مسیر تجویز، نیاز به هدف‌گیری و ویژگی‌های مورد انتظار برای آزادسازی دارو انجام شود. با اینکه ELP ها شباهت‌هایی با سایر زیست‌مواد دارند، اما از نظر منشأ، ساختار و پاسخ به محرک‌ها تفاوت‌های قابل‌توجهی با موادی مانند PEG، لیپوزوم‌ها و نانوذرات دارند [۵۴].

PEG یک پلیمر سنتزی است، در حالی که ELP یک زیست‌پلیمر پروتئینی و مهندسی‌شده ژنتیکی است. این تفاوت باعث می‌شود ELP ها دارای دقت بالایی در توالی و قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری طبیعی باشند. هرچند برخی مواد مبتنی بر PEG نیز می‌توانند به محرک‌ها پاسخ دهند، اما ELP ها به‌طور ذاتی دارای پاسخ دمایی قابل‌تنظیم هستند که یکی از ویژگی‌های اصلی آن‌ها محسوب

می‌شود. هر دو ماده در کاهش جذب پروتئین‌ها نقش دارند؛ PEG به‌صورت غیرفعال و به‌دلیل ماهیت آب‌دوست خود این کار را انجام می‌دهد، در حالی که ELP ها را می‌توان طوری طراحی کرد که یا از اتصال پروتئین‌ها جلوگیری کنند یا به‌طور اختصاصی به پروتئین‌های خاص متصل شوند [۴۶، ۵۴]. در مقایسه با PEG، ELP ها مزیت مهم قابلیت طراحی ژنتیکی و پاسخ دمایی ذاتی و قابل‌تنظیم را دارند که امکان ایجاد تغییرات کنترل‌شده در تجمع، خودآرایی و رهایش دارو را فراهم می‌کند؛ با این حال، PEG به دلیل سابقه گسترده‌تر در توسعه و کاربردهای دارویی، فرایندهای تولید و ارزیابی بالینی تثبیت‌شده‌تری دارد و از این نظر در حال حاضر از آمادگی بالینی بیشتری برخوردار است.

لیپوزوم‌ها نانوذراتی بر پایه لیپید هستند که ساختاری کروی با یک دولایه لیپیدی دارند و یک هسته آبی را در بر می‌گیرند [۶۶]. لیپوزوم‌ها وزیکول‌های از پیش ساخته‌شده‌ای هستند که برای کپسوله‌سازی و محافظت از دارو استفاده می‌شوند، در حالی که ELP ها می‌توانند به‌عنوان واحدهای سازنده‌ای عمل کنند که به‌صورت خودبه‌خود به ساختارهای نانویی مختلف یا هیدروژل‌ها تبدیل می‌شوند و دارو را درون ماتریس خود به دام می‌اندازند. اگرچه لیپوزوم‌ها از لیپیدهای طبیعی ساخته شده و زیست‌تخریب‌پذیر هستند، اما کنترل سرعت تخریب و رهایش آن‌ها معمولاً دشوارتر از سیستم‌های پاسخ‌دهنده به محرک در ELP ها است. همچنین لیپوزوم‌ها معمولاً با روش‌هایی مانند رقیق‌سازی حلال یا اکستروژن تهیه می‌شوند، در حالی که ELP ها به‌صورت زیستی (اغلب در باکتری‌ها) تولید می‌شوند که امکان کنترل دقیق‌تری بر ساختار مولکولی آن‌ها فراهم می‌کند [25، 46، 55]. در مقایسه با لیپوزوم‌ها، ELP ها علاوه بر قابلیت اتصال کووالانسی و مهندسی دقیق توالی، می‌توانند به‌صورت برنامه‌ریزی‌شده به ساختارهای نانویی یا هیدروژل تبدیل شوند و رهایش وابسته به محرک ایجاد کنند، در حالی که لیپوزوم‌ها از مزیت تجربه بالینی گسترده، قابلیت بارگذاری طیف متنوعی از ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز و امکان محافظت مؤثر از محموله برخوردارند؛ با این حال، پایداری فیزیکی و کنترل دقیق رهایش در برخی فرمولاسیون‌های لیپوزومی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد.

نانوذرات دسته گسترده‌ای از مواد با ابعاد نانومتری هستند که می‌توانند از انواع مختلفی از مواد مانند پلیمرها، مواد معدنی، سرامیک‌ها، ویروس‌ها یا لیپیدها ساخته شوند. در حوزه زیست‌مواد، نانوذرات پلیمری کاربرد زیادی در دارورسانی دارند و

درمان‌های مبتنی بر ELP، احتمال ایجاد پاسخ ایمنی است. اگرچه ELPها عموماً زیست‌سازگار و دارای ایمنی‌زایی پایینی در نظر گرفته می‌شوند، ساختار نو ترکیب آنها و به‌ویژه اتصال داروها، پروتئین‌ها یا لیگاندهای هدفگیر می‌تواند ویژگی‌های ایمنی سامانه را تغییر داده و ضرورت ارزیابی دقیق پاسخ‌های ایمنی و سمیت را پیش از کاربرد بالینی مطرح کند [18].

همچنین انتقال این سامانه‌ها از مطالعات آزمایشگاهی و پیش‌بالینی به کاربردهای بالینی همچنان با چالش‌هایی مواجه است. یکی از مهم‌ترین مسائل، حفظ پایداری و عملکرد ELPها در شرایط فیزیولوژیک است؛ زیرا این پلی‌پپتیدها پس از ورود به بدن در معرض پروتئازها و سایر عوامل زیستی قرار گرفته و تخریب آنها می‌تواند موجب تغییر ویژگی‌های ساختاری، کاهش ماندگاری و حتی آزادسازی زودهنگام محموله دارویی شود. با اینکه ELPها نیمه‌عمر نسبتاً طولانی در گردش خون دارند، توانایی آنها در فرار از مکانیسم‌های طبیعی دفع بدن همچنان یک چالش اساسی برای کاربرد مؤثر بالینی است [۱۶].

تبدیل تولید ELP از مقیاس آزمایشگاهی به تولید انبوه، مقرون‌به‌صرفه و قابل تکرار، یکی از موانع اصلی است. این پلیمرها معمولاً با استفاده از سیستم‌های بیانی باکتریایی تولید می‌شوند، اما افزایش مقیاس تولید همراه با حفظ کیفیت و یکنواختی محصول دشوار است. همچنین فرایند خالص‌سازی ممکن است از نظر اقتصادی برای تولید صنعتی به‌صرفه نباشد. برای دریافت تأییدیه‌های قانونی، دستیابی به خلوص بالا و تولید قابل تکرار مطابق با استانداردهای (روش‌های تولید خوب) (GMP) ضروری است. علاوه بر این، تولید ELPها در مقیاس صنعتی با چالش‌هایی نظیر حفظ یکنواختی توالی و وزن مولکولی، حذف ناخالصی‌ها و اندوتوکسین‌ها و توسعه فرایندهای تولید تکرارپذیر مواجه است. بنابراین، توسعه فرایندهای تولید و خالص‌سازی مطابق با الزامات GMP، همراه با ارزیابی جامع فارماکوکینتیک، توزیع بافتی، پایداری، سمیت و ایمنی‌زایی در مدل‌های پیش‌بالینی، از پیش‌نیازهای مهم برای تسهیل انتقال سامانه‌های مبتنی بر ELP به مطالعات بالینی محسوب می‌شود [۵۸].

نتیجه‌گیری

پلی‌پپتیدهای شبیه الاستین (ELPs) زیست‌پلیمرهایی هستند که به دلیل داشتن دمای بحرانی محلول پایین (LCST)، رفتار وابسته به دما از خود نشان می‌دهند. این ویژگی، در کنار امکان اتصال

می‌توانند به‌صورت ذرات جامد یا ساختارهای هسته-پوسته باشند [۵۶].

اگرچه ELPها نیز می‌توانند به‌صورت خودآرا به نانوذرات تبدیل شوند، اما در واقع نوع خاصی از نانوذرات پروتئینی هستند. در مقابل، «نانوذره» یک اصطلاح کلی است که طیف وسیعی از مواد طبیعی و سنتزی را شامل می‌شود. یکی از مزایای مهم ELPها، امکان عامل‌دarsازی دقیق در محل‌های مشخص به‌دلیل توالی ژنتیکی تعریف‌شده آنهاست؛ این ویژگی باعث می‌شود بتوان لیگاندهای هدفگیر یا پپتیدهای زیست‌فعال را به‌طور دقیق در جایگاه‌های مشخص وارد ساختار کرد. در حالی که در سایر نانوذرات پلیمری، این اصلاحات معمولاً از طریق فرآیندهای شیمیایی و با دقت کمتر انجام می‌شود [۵۷]. از سوی دیگر، نانوذرات پلیمری و سایر نانومواد دامنه وسیعی از ترکیبات و روش‌های طراحی را ارائه می‌دهند و در برخی موارد می‌توانند ظرفیت بارگذاری بالا و ویژگی‌های متنوعی برای کنترل رهایش داشته باشند، اما اصلاح سطح و ایجاد جایگاه‌های هدفگیر با آرایش دقیق ممکن است نسبت به ELPهای دارای توالی ژنتیکی از پیش تعریف‌شده دشوارتر باشد.

در مقابل، مهم‌ترین مزیت ELPها در این مقایسه، ترکیب هم‌زمان قابلیت مهندسی مولکولی دقیق، خودآرایی، پاسخ‌پذیری به دما و امکان اتصال هدفمند محموله‌های مختلف در یک پلیمر واحد است؛ با این حال، این مزایا هنوز با محدودیت‌هایی مانند پیچیدگی تولید و خالص‌سازی در مقیاس بالا، نیاز به ارزیابی دقیق پایداری و ایمنی درون‌تنی و تجربه بالینی محدودتر نسبت به سامانه‌های متداول همراه هستند. بنابراین، ELPها را نمی‌توان به‌عنوان جایگزین مطلق سایر حامل‌ها در نظر گرفت، بلکه مزیت اصلی آنها در شرایطی است که کنترل دقیق ساختار، پاسخ‌پذیری به محرک و قابلیت هدفمندسازی مولکولی در طراحی سامانه دارورسانی اهمیت ویژه‌ای داشته باشد [25].

در جدول ۳، مقایسه‌ای بین ELP، لیپوزوم‌ها و نانوذرات به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی ارائه شده است [۴۶].

چالش‌های استفاده از ELPها

با وجود مزایا و پتانسیل بالای ELPها به‌عنوان حامل‌های دارویی در مقایسه با سایر زیست‌پلیمرها، این مواد با چالش‌هایی نیز روبه‌رو هستند که کاربردهای بالینی آنها را محدود می‌کند. مسائلی مانند پایداری درون‌تنی، ایمنی‌زایی و تولید در مقیاس بزرگ، نیازمند بررسی‌های بیشتر هستند. مهم‌ترین نگرانی در

از طریق همکاری‌های میان‌رشته‌ای میان متخصصان زیست‌مواد، زیست‌شناسی سرطان، فارماکولوژی و علوم بالینی، برای انتقال ویژگی‌های امیدوارکننده ELP ها به درمان‌های ایمن، مؤثر و قابل کاربرد بالینی در سرطان ضروری خواهد بود.

سپاسگزاری

موردی وجود ندارد.

افشای تعارض منافع احتمالی

نویسنده هیچ‌گونه تعارض منافی برای اعلام ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها و مواد

داده‌ها از طریق درخواست از نویسنده مسئول در دسترس می‌باشد.

رعایت ملاحظات اخلاقی

این مقاله یک مطالعه مروری است و نیاز به تأیید کمیته اخلاق ندارد.

اطلاعات مربوط به تأمین مالی

موردی وجود ندارد.

مشارکت نویسنده

S.Y: ایده‌پردازی، فراهم کردن داده‌ها و طراحی، نگارش مقاله.

منابع

- [۱] S. Yousefnia and M. Negahdary, "Role of miRNAs in Cancer: Oncogenic and Tumor Suppressor miRNAs, Their Regulation and Therapeutic Applications." Cham: Springer International Publishing, pp. 1-27.
- [۲] S. Yousefnia, "Mechanistic Role of circRNAs in Malignant Characterizations of Cancer Stem Cells," *Journal of Cancer Biomoleculars and Therapeutics*, vol. 2, no. 3, pp. 19-28, 07/02 2025.
- [۳] N. Nasri, S. Saharkhiz, G. Dini, and S. Yousefnia, "Thermo- and pH-responsive targeted lipid-coated mesoporous nano silica platform for

گروه‌های زیست‌فعال، آن‌ها را برای کاربردهایی مانند مهندسی بافت و رهایش هدفمند دارو بسیار مناسب می‌سازد. مهندسی ژنتیک این امکان را فراهم کرده است که ELP های یکنواخت با ساختارهای متنوع تولید شوند و در نتیجه، دامنه کاربرد آن‌ها گسترش یابد. سامانه‌های دارورسانی مبتنی بر ELP در اشکال مختلفی مانند یونیت‌های تکی، ذرات، نانوذرات و سیستم‌های دوجزئی طراحی می‌شوند. پژوهش‌های اخیر بر بهبود ویژگی‌های ELP از طریق وارد کردن اسیدهای آمینه غیرطبیعی و انجام اصلاحات پساترجمه‌ای متمرکز بوده‌اند که به افزایش استحکام مکانیکی و ایجاد جایگاه‌های اتصال بهتر منجر شده است. اگرچه سیستم‌های بیان باکتریایی به‌طور گسترده برای تولید ELP استفاده می‌شوند، سیستم‌های حیوانی توانایی بهتری در انجام اصلاحات پساترجمه‌ای دارند. همچنین، ELP ها به‌عنوان برچسب‌های کارآمد برای خالص‌سازی پروتئین‌های نو ترکیب به کار می‌روند و فرآیندهای پایین‌دستی را ساده‌تر می‌کنند.

در مجموع، سامانه‌های مبتنی بر ELP به‌عنوان پلتفرم‌های زیست‌مواد امیدبخش برای دارورسانی در سرطان مطرح شده‌اند؛ زیرا از ساختار قابل تنظیم ژنتیکی، رفتار فازی برگشت‌پذیر، زیست‌سازگاری و قابلیت ترکیب عوامل درمانی و لیگاندهای هدفمندکننده برخوردارند. مطالعات بررسی‌شده در این مقاله نشان می‌دهند که ELP ها می‌توانند آزادسازی کنترل‌شده دارو، افزایش تجمع محموله درمانی در محل تومور و در نتیجه، بهبود بالقوه اثربخشی درمان را در کنار کاهش مواجهه سیستمیک با دارو فراهم کنند. علاوه بر این، ماهیت تنظیمی ELP ها امکان تنظیم ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و زیستی آن‌ها را متناسب با نیازهای درمانی انواع مختلف تومورها فراهم می‌کند. با این حال، انتقال گسترده این سامانه‌ها به کاربردهای بالینی همچنان با چالش‌های متعددی از جمله درک ناکافی از پایداری و سرنوشت طولانی‌مدت آن‌ها در شرایط فیزیولوژیک، پاسخ‌های ایمنی احتمالی، تغییرپذیری رفتار فارماکوکینتیکی و دشواری‌های مرتبط با تولید تکرارپذیر، خلوص بالا و مقیاس‌پذیر مواجهه است. از این‌رو، مطالعات آینده باید بر توسعه راهبردهای استاندارد و مقیاس‌پذیر برای تولید، بهبود پایداری و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی فرمولاسیون‌های مبتنی بر ELP و ارزیابی نظام‌مند توزیع زیستی، سمیت، ایمنی‌زایی و عملکرد درمانی آن‌ها در مدل‌های پیش‌بالینی مرتبط تمرکز کنند. همچنین، توجه بیشتر به طراحی منطقی توالی‌های ELP و استفاده از مکانیسم‌های هدف‌گیری اختصاصی تومور می‌تواند به افزایش انتخاب‌پذیری دارورسانی و کاهش اثرات خارج از هدف کمک کند. در نهایت، غلبه بر این چالش‌ها



- Biotechnology*: CRC Press, 2024, pp1-67.
- [۱۰] X. Shi *et al.*, "Application of elastin-like polypeptide in tumor therapy," *Cancers*, vol. 14, no. 15, p. 3683, 2022.
- [۱۱] R. Saxena and M. J. Nanjan, "Elastin-like polypeptides and their applications in anticancer drug delivery systems: a review," *Drug delivery*, vol. 22, no. 2, pp. 156-167, 2015.
- [۱۲] L. F. Lima *et al.*, "Elastin-like polypeptides in development of nanomaterials for application in the medical field," *Frontiers in Nanotechnology*, vol. 4, p. 874790, 2022.
- [۱۳] B. M. Wirtz, A. G. Yun, C. Wick, X. J. Gao, and D. J. Mai, "Protease-Driven Phase Separation of Elastin-Like Polypeptides," *Biomacromolecules*, vol. 25, no. 8, pp. 4898-4904, 2024.
- [۱۴] J.-W. Choi, S.-H. Choi, and J.-I. Won, "Self-assembly behavior of elastin-like polypeptide diblock copolymers containing a charged moiety," *Biomacromolecules*, vol. 22, no. 6, pp. 2604-2613, 2021.
- [۱۵] G. Ciofani, G. G. Genchi, V. Mattoli, B. Mazzolai, and A. Bandiera, "The potential of recombinant human elastin-like polypeptides for drug delivery," vol. 11, ed: Taylor & Francis, 2014, pp. 1507-1512.
- [۱۶] D. López Barreiro, I. J. Minten, J. C. Thies, and C. M. Sagt, "Structure–property relationships of elastin-like polypeptides: a review of experimental and computational studies," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 9, no. 7, pp. 3796-3809, 2021.
- [۱۷] A. Phan and J. A. MacKay, "Steric stabilization of bioactive nanoparticles using elastin-like polypeptides," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 206, p. 115189, 2024.
- [۱۸] A. K. Varanko, J. C. Su, and A. Chilkoti, "Elastin-Like Polypeptides for Biomedical Applications," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. dual delivery of paclitaxel and gemcitabine to overcome HER2-positive breast cancer," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 648, p. 123606, 2023/12/15/ 2023.
- [۴] S. Saharkhiz, N. Nasri, G. Dini, and S. Yousefnia, "Development of a new smart theranostic anti-PSMA-aptamer conjugated cationic-lipid coated mesoporous silica platform for targeted delivery of paclitaxel and CdSe/ZnS quantum dots to LNCaP cell line," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 88, p. 104964, 2023/10/01/ 2023.
- [۵] S. Yousefnia and M. Negahdary, "Diagnostic application of aptamers against leukemia, multiple myeloma and lymphoma: A review," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 100, p. 106103, 2024/10/01/ 2024.
- [۶] S. Yousefnia, "A comprehensive review on lncRNA LOXL1-AS1: molecular mechanistic pathways of lncRNA LOXL1-AS1 in tumorigenicity of cancer cells," (in eng), *Frontiers in oncology*, vol. 14, p. 1384342, 2024.
- [۷] G. Rahimi, S. Yousefnia, L. Angnes, and M. Negahdary, "Design a PEGylated nanocarrier containing lemongrass essential oil (LEO), a drug delivery system: Application as a cytotoxic agent against breast cancer cells," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 80, p. 104183, 2023/02/01/ 2023.
- [۸] E. E. Fletcher, D. Yan, A. A. Kosiba, Y. Zhou, and H. Shi, "Biotechnological applications of elastin-like polypeptides and the inverse transition cycle in the pharmaceutical industry," *Protein Expression and Purification*, vol. 153, pp. 114-120, 2019/01/01 / 2019.
- [۹] S. Jana, D. Stöbener, and R. Hoogenboom, "Thermoresponsive "Smart" Polymer Systems for Drug Delivery, Gene Therapy and Tissue Engineering," in *Smart Systems in*

- delivery," *Advanced healthcare materials*, vol. 10, no. 13, p. 2100209, 2021.
- [۲۷] J. Hwang, H. Huang, M. O. Sullivan, and K. L. Kiick, "Controlled delivery of vancomycin from collagen-tethered peptide vehicles for the treatment of wound infections," *Molecular pharmaceutics*, vol. 20, no. 3, pp. 1696-1708, 2023.
- [۲۸] P. R. Patel and D. Haemmerich, "Review on electrospray nanoparticles for drug delivery: Exploring applications," *Polymers for advanced technologies*, vol. 35, no. 7, p. e6507, 2024.
- [۲۹] J. Wu, "The enhanced permeability and retention (EPR) effect: the significance of the concept and methods to enhance its application," *Journal of personalized medicine*, vol. 11, no. 8, p. 771, 2021.
- [۳۰] S. R. MacEwan and A. Chilkoti, "Applications of elastin-like polypeptides in drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 190, pp. 314-330, 2014.
- [۳۱] S. Khopade *et al.*, "Sublingual Delivery of Human GLP-1 Loaded Nanoliposomal Hydrogel for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus," *AAPS PharmSciTech*, vol. 26, no. 5, p. 155, 2025.
- [۳۲] L. Walker, E. Perkins, F. Kratz, and D. Raucher, "Cell penetrating peptides fused to a thermally targeted biopolymer drug carrier improve the delivery and antitumor efficacy of an acid-sensitive doxorubicin derivative," *International journal of pharmaceutics*, vol. 436, no. 1-2, pp. 825-832, 2012.
- [۳۳] S. Dragojevic, R. Mackey, and D. Raucher, "Evaluation of elastin-like polypeptides for tumor targeted delivery of doxorubicin to glioblastoma," *Molecules*, vol. 24, no. 18, p. 3242, 2019.
- [۳۴] L. Shen *et al.*, "Supramolecular nanoparticles based on elastin-like peptides modified capsid protein as
- 22, no. Volume 22, 2020, pp. 343-369, 2020.
- [۱۹] I. G. Riziotis *et al.*, "De novo synthesis of elastin-like polypeptides (ELPs): An applied overview on the current experimental techniques," *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 7, no. 11, pp. 5064-5077, 2021.
- [۲۰] D. W. Nelson, A. Connor, Y. Shen, and R. J. Gilbert, "Construction of an Elastin-like Polypeptide Gene in a High Copy Number Plasmid Using a Modified Method of Recursive Directional Ligation," *SynBio*, vol. 2, no. 2, pp. 174-189, 2024.
- [۲۱] S. V. Prabhala and D. W. Wood, "Single-step non-chromatographic purification of recombinant mammalian proteins using a split intein ELP tag system," in *Protein Chromatography: Methods and Protocols*: Springer, 2023, pp. 237-253.
- [۲۲] K. Rai *et al.*, "Development of a protein-solubilizing expression method based on the synergistic action of intein Δ I-CM and the solubility enhancer elastin-like polypeptide," *Biochemical Engineering Journal*, vol. 167, p. 107900, 2021.
- [۲۳] S. A. Attia *et al.*, " α B-Crystallin Peptide Fused with Elastin-like Polypeptide: Intracellular Activity in Retinal Pigment Epithelial Cells Challenged with Oxidative Stress," *Antioxidants*, vol. 12, no. 10, p. 1817, 2023.
- [۲۴] C. Zhao, Y. Xiao, S. Ling, Y. Pei, and J. Ren, "Recombination and Purification of Elastin-Like Polypeptides," in *Fibrous Proteins: Design, Synthesis, and Assembly*, S. Ling Ed. New York, NY: Springer US, 2021, pp. 97-103.
- [۲۵] Y. Guo, S. Liu, D. Jing, N. Liu, and X. Luo, "The construction of elastin-like polypeptides and their applications in drug delivery system and tissue repair," *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 21, no. 1, p. 418, 2023.
- [۲۶] I. C. Jenkins, J. J. Milligan, and A. Chilkoti, "Genetically encoded elastin-like polypeptides for drug



- recombinamer-based nanoparticles for docetaxel encapsulation and use as smart drug-delivery systems using a supercritical anti-solvent process," *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 93, pp. 361-374, 2021.
- [۴۳] D. Ramamurthi, J. Selvaraj, P. V. Raj, V. Tallapaneni, and M. J. N. Chandrasekar, "Downregulation of NT5C3 gene expressions by elastin-like polypeptide gemcitabine conjugate for ovarian cancer therapy," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 76, p. 103821, ۲۰۲۲ / ۰۱/۱۰/۲۰۲۲ ,
- [۴۴] M. Mie, R. Matsumoto, Y. Mashimo, A. E. Cass, and E. Kobatake, "Development of drug-loaded protein nanoparticles displaying enzymatically-conjugated DNA aptamers for cancer cell targeting," *Molecular Biology Reports*, vol. 46, no. 1, pp. 261-269, 2019.
- [۴۵] J. Hong, D. Sim, B.-H. Lee, V. Sarangthem, and R.-W. Park, "Multifunctional elastin-like polypeptide nanocarriers for efficient miRNA delivery in cancer therapy," *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 22, no. 1, p. 293, 2024.
- [۴۶] A. Jiang, X. Guan, L. He, and X. Guan, "Engineered elastin-like polypeptides: An efficient platform for enhanced cancer treatment," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 13, p. 1113079, 2023.
- [۴۷] J. S. Ryu and D. Raucher, "Anti-tumor efficacy of a therapeutic peptide based on thermo-responsive elastin-like polypeptide in combination with gemcitabine," *Cancer letters*, vol. 348, no. 1-2, pp. 177-184, 2014.
- [۴۸] V. Sarangthem *et al.*, "Multivalent targeting based delivery of therapeutic peptide using AP1-ELP carrier for effective cancer therapy," *Theranostics*, vol. 6, no. 12, p. 2235, 2016.
- [۴۹] N. Liu *et al.*, "An engineered three-in-one hybrid nanosystem from elastin-like polypeptides for enhanced cancer drug delivery platform with enhanced cancer chemotherapy efficacy," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 256, p. 128107, 2024.
- [۳۵] W. Liu *et al.*, "Brachytherapy using injectable seeds that are self-assembled from genetically encoded polypeptides in situ," *Cancer research*, vol. 72, no. 22, pp. 5956-5965, 2012.
- [۳۶] P. Shi *et al.*, "Elastin-based protein polymer nanoparticles carrying drug at both corona and core suppress tumor growth in vivo," *Journal of controlled release*, vol. 171, no. 3, pp. 330-338, 2013.
- [۳۷] S. Peddi, X. Pan, and J. A. MacKay, "Intracellular delivery of Rapamycin from FKBP elastin-like polypeptides is consistent with macropinocytosis," *Frontiers in pharmacology*, vol. 9, p. 1184, 2018.
- [۳۸] H. Avila *et al.*, "Hydra-Elastin-like polypeptides increase rapamycin potency when targeting cell surface GRP78," *Biomacromolecules*, vol. 23, no. 8, pp. 3116-3129, 2022.
- [۳۹] J. Bhattacharyya *et al.*, "A paclitaxel-loaded recombinant polypeptide nanoparticle outperforms Abraxane in multiple murine cancer models," *Nature communications*, vol. 6, no. 1, p. 7939, 2015.
- [۴۰] E. Kobatake, Y. Ikeda, and M. Mie, "Construction of protein nanoparticles for targeted delivery of drugs to cancer cells," *Materials Advances*, vol. 3, no. 15, pp. 6262-6269, 2022.
- [۴۱] R. Goel, D. Gulwani, and T. D. Singh, "Synthesis and characterization of IL-4R ligand mimic (AP1)-functionalized elastin-like polypeptide-based nanopolymers as selective delivery vehicles for paclitaxel in ovarian cancer," *Cancer Research*, vol. 85, no. 8_Supplement_1, pp. 6893-6893, 2025.
- [۴۲] R. Vallejo, J. Gonzalez-Valdivieso, M. Santos, S. Rodriguez-Rojo, and F. Arias, "Production of elastin-like

- promising platform in nanomedicine," *Journal of Controlled Release*, vol. 353, pp. 713-726, 2023.
- [۵۸] A. Yeboah, R. I. Cohen, C. Rabolli, M. L. Yarmush, and F. Berthiaume, "Elastin-like polypeptides: A strategic fusion partner for biologics," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 113, no. 8, pp. ۱۶۱۶-۱۶۲۷, ۲۰۱۶.
- [۵۹] J. S. Ryu, L. Robinson, and D. Raucher, "Elastin-like polypeptide delivers a Notch inhibitory peptide to inhibit tumor growth in combination with paclitaxel," *Journal of Chemotherapy*, vol. 31, no. 1, pp. 23-29, 2019.
- [۶۰] K. Huang, N. Duan, C. Zhang, R. Mo, and Z. Hua, "Improved antitumor activity of TRAIL fusion protein via formation of self-assembling nanoparticle," *Scientific reports*, vol. 7, no. 1, p. 41904, 2017.
- [۶۱] J. Hu, G. Wang, X. Liu, and W. Gao, "Enhancing pharmacokinetics, tumor accumulation, and antitumor efficacy by elastin-like polypeptide fusion of interferon alpha," *Advanced Materials*, vol. 27, no. 45, pp. 7320-7324, 2015.
- [۶۲] P. Liang, G. Wang, X. Liu, Z. Wang, J. Wang, and W. Gao, "Spatiotemporal combination of thermosensitive polypeptide fused interferon and temozolomide for post-surgical glioblastoma immunochemotherapy," *Biomaterials*, vol. 264, p. 120447, 2021.
- [۶۳] H. Wang, L. Cai, A. Paul, A. Enejder, and S. C. Heilshorn, "Hybrid elastin-like polypeptide-polyethylene glycol (ELP-PEG) hydrogels with improved transparency and independent control of matrix mechanics and cell ligand density," *Biomacromolecules*, vol. 15, no. 9, pp. 3421-3428, 2014.
- [۶۴] H. Nsairat, D. Khater, U. Sayed, F. Odeh, A. Al Bawab, and W. Alshaer, "Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications," *Heliyon*, vol. 8, no. 5, 2022.
- [۶۵] S. Kumari et al., "A comprehensive review on various techniques used for synthesizing nanoparticles," *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 27, pp. 1739-1763, 2023.
- [۶۶] J. van Strien, O. Escalona-Rayó, W. Jiskoot, B. Slütter, and A. Kros, "Elastin-like polypeptide-based micelles as a



A comprehensive review of the application of elastin-like polypeptide (ELP) nanoparticles as a drug delivery system in cancer treatment

Saghar Yousefnia^{1*}

¹ Department of Cell and Molecular Biology, Semnan university, Semnan , Iran.

Abstract

Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide, and conventional treatment strategies such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy are often limited by tumor recurrence and adverse side effects. In recent years, nanotechnology-based targeted therapies have emerged as promising strategies to improve therapeutic specificity and reduce systemic toxicity. Among these approaches, elastin-like polypeptides (ELPs), a class of synthetic thermoresponsive biopolymers composed of repetitive peptide sequences, have attracted considerable attention for biomedical applications. ELPs exhibit several advantageous properties, including inverse transition temperature behavior, high biocompatibility, biodegradability, self-assembly capability, and structural stability. This review discusses the structural characteristics, de novo synthesis, and purification methods of ELPs. Furthermore, it highlights recent advances in the use of ELP-conjugated anticancer agents, including chemotherapeutic drugs, small molecules, peptides, and proteins, for targeted drug delivery in cancer therapy. Additionally, this article addresses the challenges associated with the use of these nanoparticles as drug delivery systems and compares them with other biomaterials. These emerging ELP-based platforms offer significant potential for the development of innovative and effective therapeutic strategies against various types of cancer.

Keywords: Cancer, Chemotherapeutic drugs, Elastin-like polypeptides nanoparticles, Inverse transition temperature, Targeted drug delivery

Corresponding Author. Email: Saghar_yousefnia@semnan.ac.ir

Received: 2026-07-26

Revised: 2026-08-30

Accepted: 2026-09-07

دنیای نانو

فصلنامه
ISC
انجمن
نانو
فناوری
ایران