



چالش‌های پیش روی نانو داروها

دکتر منصوره نظری

دانشگاه UTA'45

فراتر از مسایل مربوط به مواد و تولید هستند و به ویژه شامل موانع زیستی و ناهمگونی پاتوفیزیولوژیک نیز می‌شوند.

هدف‌گذاری غیر فعال تومور با نانو دارو

هدف‌گذاری تومور در نانو دارو به‌طور سنتی به اثر نفوذپذیری و نگهداری تقویت‌شده (EPR) مربوط می‌شود. اثر EPR برای اولین بار توسط یاسوهیرو متسومورا و هیرُشی مائدا در سال ۱۹۸۶ توضیح داده شد. آن‌ها از شش نوع ماکرومولکول رادیویی برای نشان‌دادن این موضوع استفاده کردند که نیمه‌عمر طولانی‌گرددش در خون به تجمع بیشتر در تومورهای سارکوم زیرپوستی

نانو داروها به‌طور گسترده‌ای برای درمان سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرند. با داروسازی مولکول‌های دارویی به‌طور مؤثرتر به محل‌های پاتولوژیک و کاهش انباشت آن‌ها در اعضای سالم و بافت‌ها، فرمولاسیون‌های نانو دارو به‌صورت هدفمند تعادل بهتری بین اثربخشی دارو و سمیت آن ایجاد کنند (۱).

بیش از ۲۰ نانودارو برای استفاده بالینی تأیید شده‌اند و صدها فرمولاسیون در مراحل (پیش) بالینی در حال توسعه هستند. در طول سال‌ها، چند مانع کلیدی به‌عنوان نقاط ضعف در هدف‌گیری تومور و ترجمه نانودارو شناسایی شده‌اند. این مشکلات

حیوانی و در بیماران از طریق تجویز داخل شریانی آنژیوستین بررسی شده است. علاوه بر این، استراتژی‌هایی که به صورت دارویی نفوذپذیری عروقی را ترویج می‌کنند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند، از جمله عامل‌های نکروز تومور (TNF) و عوامل تولیدکننده نیتریک اکسید (NO) و منواکسید کربن (CO). در نهایت، مهار فعالیت فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان با استفاده از عواملی مانند لوسارتان یا ترانیلست، نشان داده که به طور قوی عروق و میکرومحیط تومور را برای تجمع مؤثرتر نانوداروها آماده می‌کند (۲).

تولیدات

تعداد قابل توجهی از فرموله‌های نانوپزشکی تأییدیه‌های نظارتی را دریافت کرده و به طور روتین در کلینیک برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. بسته به این که تعریف مربوط به یک محصول دارویی نانو چقدر دقیق باشد، این عدد در حال حاضر از ۳۲ تا ۱۰۰ متغیر است. چالش‌ها و مشکلات متعددی در رابطه با نانوداروهای ضدسرطان وجود دارند. نه تنها چند عنصر مرتبط با تولید، افزایش مقیاس و مقررات به درستی مشخص نشده‌اند، بلکه پروتکل‌های بهینه برای تضمین استفاده موفقیت‌آمیز آن‌ها در بیماران نیز در دسترس نیستند. در زیر، چند چالش کلیدی مفهومی، انتقادی و صنعتی مورد بحث قرار گرفته و راه‌حل‌های بالقوه‌ای پیشنهاد شده است.

و درون‌پوستی در موش‌ها کمک می‌کند. در راستای کارهای منتشرشده در همان سال توسط راکش جین و همکارانش در خصوص نفوذپذیری میکروواسکولی تومور، متسومورا و مائدا همچنین از رنگ ایوانز آبی (EBD؛ که به آلبومین اندوژن طولانی‌مدت متصل می‌شود) استفاده کرده و فرض کردند که سه ویژگی اصلی مسؤوول هدف‌گذاری مؤثر ماکرومولکولی تومور هستند: (۱) هیپراوزکولاریزاسیون تومور، (۲) نفوذپذیری افزایش‌یافته عروق در تومورها و (۳) عدم وجود تخلیه مؤثر عروقی و لنفاوی از تومورها. از آنجا که این نوع دارورسانی به تومور مبتنی بر EPR فقط به ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک بستگی دارد و به استفاده از موتیف‌های شناسایی فعال اتکاء نمی‌کند، معمولاً به عنوان هدف‌گذاری تومور به صورت غیرفعال شناخته می‌شود (۲).

استراتژی‌های بهبود هدف‌گذاری غیرفعال

ابزارهای فیزیکی و دارویی متعددی برای بهبود هدف‌گذاری تومور به صورت غیرفعال وجود دارند. علاوه بر اولتراسوند و میکروحباب‌ها، از جمله اشعه‌درمانی، هیپرترویمی و درمان فتوپداتیک نیز می‌تواند به افزایش تجمع تومور کمک کند. از نظر دارویی، افزایش فشار خون در تومورهای کبدی اولیه و متاستاتیک به منظور ترویج پرفیوژن و خارج‌سازی مورد ارزیابی قرار گرفته است، که این امر در مدل‌های

هدف‌گیری تومور متغیر است

از میان محدود مطالعاتی که در طول سال‌ها در مورد نانو دارو [همچنین درباره داروهای آزاد و داروهای متصل به آنتی‌ژن (ADC)] هدف‌گیری تومور در بیماران منتشر شده است، روشن گردیده که در چگونگی تجمع داروها و سیستم‌های دارورسان در مکان‌های بدخیم، تنوع بالایی وجود دارند. یکی از نتایج مهم گزارش شده در مورد هدف‌گیری تومور با نانو دارو، مقالات منتشر شده توسط ککورا akis و همکاران و هارینگتون و همکاران است. گروه اول از دانشمندان بالینی، هدف‌گیری دوکسوروبیسین لیپوزومی با برچسب ^{99m}Tc را در هفت بیمار مبتلا به انواع مختلف سارکوم بررسی کردند، در حالی که گروه دوم تجمع لیپوزوم‌های PEGylated با برچسب ^{111}In را در ۱۷ بیمار مبتلا به سرطان‌های سر و گردن، ریه، سینه، گردن رحم و مغز مطالعه کردند. این نتایج ادعا می‌کند "اثر EPR در جوندگان کار می‌کند اما در انسان‌ها نه" و "هدف‌گیری تومور در کلینیک نمی‌تواند اثبات شود" را رد می‌کند (۳).

در حالی که می‌توان به‌طور منطقی بحث کرد که اثر EPR ممکن است به‌طور مکانیکی کاملاً صحیح نباشد - علاوه بر نشت عروقی، انتقال فعال نیز ممکن است در تجمع نانوداروها نقش داشته باشد و همچنین از آنجا که تخلیه لنفاوی مختل می‌باشد، جذب توسط ماکروفاژهای وابسته به تومور

ممکن است به نگهداری نانوپرنامه‌ها کمک کند. به‌جز در تومورها، نانو داروها به‌طور برجسته در کبد و طحال تجمع می‌یابند که از ویژگی‌های آناتومیکی و فیزیولوژیکی مشابهی برخوردار هستند، مانند چگالی عروقی بالا، عروق خونی نشت‌پذیر و وجود سلول‌های فاگوسیتیک برجسته. جای تعجب نیست که کمیابی تجمع تومور با استفاده از لیپوزوم‌های رادیولیبیل، تنوع قابل توجهی در مقادیر نانو داروها در نقاط پاتولوژیکی را نشان می‌دهد (۴). در ۱۷ بیمار ارزیابی شده توسط هارینگتون و همکاران، تصویربرداری گاما-سینتتیکرافی کل بدن توانست لیپوزوم‌ها را در ۱۲ از ۱۷ بیمار شناسایی کند، در حالی که براساس تصویربرداری حساس‌تر توموگرافی انتشار تک فوتون (SPECT)، حتی ۱۵ از ۱۷ تومور مثبت برای تجمع نانو دارو پیدا شدند. این امر نشان‌دهنده اثبات مفهوم هدف‌گیری تومور با نانو دارو در ۸۸ درصد بیماران است. با این حال، در این ۱۵ بیمار، کارایی هدف‌گیری تومور به‌طور قابل توجهی متغیر بود، از مساوی یا بیشتر ۵ درصد دوز تزریقی به ازای هر کیلوگرم بافت توموری برای سرطان سینه تا مساوی یا کمتر ۵۰ درصد ID kg-1 برای سرطان سر و گردن (۲).

هدف‌گیری نانو دارو به متاستازها

بیماران مبتلا به سرطان‌های غیرخونی معمولاً به دلیل متاستاز می‌میرند، نه به دلیل تومورهای اولیه. علاوه بر این،

دارورسانی چنددارویی مبتنی بر نانو دارو

یک چشم‌انداز بسیار جذاب از درمان ضدسرطان مبتنی بر نانو دارو، توانایی آن در بهبود درمان چنددارویی است. نانوداروها به دلیل ابعاد اندازه و ویژگی‌های طراحی خود به‌طور بسیار مفیدی برای هماهنگ‌سازی دارورسانی چند ماده دارویی فعال (API) کاربردی هستند. شواهد بالینی پیشگام و برجسته‌ای از تحویل چنددارویی مبتنی بر نانو دارو با استفاده از وایکسئوس، یک لیپوزوم دارویی دوتایی که سیتارابین و دانورویسین را به سلول‌های سرطانی در یک نسبت ثابت ۵:۱ دارورسانی می‌کند. این نسبت ثابت نشان داده شده که در کشتن سلول‌های لوسمی هم‌افزایی دارد. اگر هر دو عامل به شکل آزاد وریدی تجویز شوند، هر دو به‌طور کاملاً متفاوتی در سراسر بدن پخش می‌شوند، به دلیل ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی و داروپویایی متفاوت آن‌ها. بنابراین، حتی اگر به‌طور هم‌زمان با دوزهای هم‌افزایی در شرایط آزاد تزریق شوند، به احتمال زیاد در بدن حیوانی به‌صورت هم‌افزایی عمل نمی‌کنند. هنگامی که در لیپوزوم‌ها هم‌پوشانی می‌شوند، نانوفرموله‌سازی پروفایل داروپویایی عوامل را تعیین می‌کند و اطمینان می‌یابد که هر دو API به‌طور هم‌زمان به همان بخش‌ها در نسبت صحیح دسترسی پیدا کنند و در این مسیر هم‌افزایی دارویی را به وجود بیاورند. فراتر

بیماران مبتلا به یک تومور جامد ایزوله معمولاً با جراحی و پرتودرمانی درمان می‌شوند تا توده توموری از بدن حذف گردد. شیمی‌درمانی می‌تواند قبل از جراحی و یا پرتودرمانی (یعنی نئوآدجوانت) برای کوچک کردن تومور و تسهیل حذف کامل، یا بعد از آن (یعنی آدجوانت) برای جلوگیری از گسترش متاستاتیک و یا هدف‌گیری ناهنجاری‌های متاستاتیک کوچک که توسط پروتکل‌های تشخیصی روتین شناسایی نشده‌اند، انجام گیرد. این مفاهیم نشان می‌دهد که برای بدخیمی‌های جامد، شیمی‌درمانی عمدتاً به‌عنوان یک پروسه افزون بر جراحی و وجود بیماری متاستاتیک مورد نیاز است. با این حال، قابل توجه است که اکثر قریب به اتفاق مطالعات نانو دارو روی تومورهای اولیه متمرکز هستند، که غالباً زیر پوست کاشته می‌شوند و در جایی که "در انزوا" رشد می‌کنند، با عموماً نه بیشتر از ۲۰ یا ۳۰ درصد سطح خارجی تومور که با بافت غیرپوستی میزبان تماس دارد. در اینجا، مطالعه چگونگی عملکرد نانو دارو در شرایط واقعی کمک‌کننده است، جایی که بیماران دارای متاستاز، ضایعات سرطانی را از تومور اصلی به مکان‌های مختلف دوردست به‌طور معمول به غدد لنفاوی، ریه، کبد، استخوان و مغز گسترش می‌دهند (۵).

دارورسانی هوشمند در درمان سرطان

دستیابی به دارورسانی خاص و هدفمند نانوداروها به بافت‌های بیمار یکی از چالش‌های بزرگ است. این امر به این خاطر است که فرآیند طراحی، فرمولاسیون، آزمایش و انتخاب یک وسیله تحویل نانوذره برای هدف خاص بیماری تحت تأثیر تعاملات پیچیده و چندمتغیره قرار دارد. مدل‌سازی محاسباتی و هوش مصنوعی برای تجزیه و تحلیل و مدل‌سازی مجموعه‌های داده‌های چندمتغیره بزرگ در زمان‌های کوتاه بسیار مناسب هستند. رویکردهای محاسباتی می‌توانند به کمک طراحی فرمولاسیون‌های نانودارو، تفسیر تعاملات نانوذره - زیست‌شناسی و ایجاد مدل‌هایی از تکنیک‌های غربالگری با توان بالا برای بهبود انتخاب وسیله دارورسانی نانوذره ایده‌آل استفاده شوند. در آینده، بسیاری از مراحل فرآیند توسعه نانودارو به‌صورت محاسباتی انجام خواهد شد که این امر تعداد آزمایشات و زمان مورد نیاز برای انتخاب فرمولاسیون نانوداروی ایده‌آل را کاهش می‌دهد.

توانایی تنظیم خواص فیزیکی شیمی نانومواد نظیر جنس، اندازه، شکل، شیمی سطح و مولکول‌های هدف‌گیری موجب شده است که محققان بتوانند مجموعه‌ای گسترده از نانوذرات را ایجاد کنند. با این حال، مراحل توسعه نانودارو: (۱) طراحی، (۲) فرمولاسیون، (۳) آزمایش و (۴) انتخاب فرمولاسیون نانوذره بهینه، چالش‌هایی دارد. زیرا هر مرحله تعداد

از وایکسئوس، تعداد روزافزونی از نانوفرموله‌ها برای دارورسانی چندارویی مورد بررسی قرار می‌گیرد. پانزده تا بیست سال پیش، این امر شامل هم‌بارگذاری دو داروی شیمی درمانی در لیپوزوم‌ها و همچنین هم‌اتصال دو داروی ضدسرطان به پلیمرهای با زمان گردش طولانی می‌شد. به تازگی، تلاش‌ها در این زمینه به سمت میسل‌ها و سایر نانوذرات و همچنین فرمولاسیون‌هایی که در آن داروهای مختلف با مکانیسم‌های عمل متفاوت ترکیب می‌شوند، گسترش پیدا کرده است. نمونه‌های اخیر، شامل ترکیبی از داروهای شیمیایی با مولکول‌های siRNA برای کاهش پمپ‌های خروج دارو به منظور غلبه بر مقاومت و همچنین هم‌بارگذاری داروهای شیمیایی با عوامل مؤثر بر آنژیوژنز، تغییر محیط میکروتومور، یا فعال کردن سیستم ایمنی است. به تازگی، همچنین فرمولاسیون‌های نانو داروی سه‌دارویی مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نشان می‌دهد که مخلوط‌های آماری از پروکسی داروهای پلیمری قادر به تحویل نسبت‌های هم‌افزایشی از سه عامل ضدمیلوما به تومورها در مدل حیوانی هستند و اثرات درمانی به شدت بهبود یافته‌ای را تولید می‌کنند (۶). انتظار می‌رود که این‌ها و سایر ترکیب‌های مبتنی بر نانو داروهای ضدسرطان در آینده نقش‌های مهم‌تری در درمان هدفمند و عمل بالینی ایفا کنند.

ایجاد پایگاه‌های داده جامع از کتابخانه‌های نانودارو و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مربوط، ارزیابی‌های عملکردی و داده‌های دارورسانی، عملکرد مدل‌های محاسباتی برای پیش‌بینی عملکرد نانودارو را بهبود خواهد بخشید (۷). مواد نانویی هوشمند مهندسی شده به‌صورت مصنوعی در درمان سرطان از طریق نفوذ به موانع بیولوژیک عمل می‌کنند، درمان سلول‌های سرطانی را با استفاده از pH، اکسیدکننده‌های محیطی و نانوذرات فلزی (NP) امکان‌پذیر می‌سازند، از تخریب داروها توسط آنزیم‌ها جلوگیری می‌کنند، نیمه‌عمر داروها را در گردش سیستمیک افزایش می‌دهند و توزیع دارو را بهبود می‌بخشند. همه چالش‌های مرتبط با درمان نانودارویی سرطان در نهایت برطرف خواهند شد و در آینده، این فناوری نقش حیاتی در تمام جنبه‌های درمان سرطان از جمله تشخیص، مهندسی زیست و دارورسانی ایفا خواهد کرد.

زیادی از متغیرها و مقادیر را در بر می‌گیرد که باید در زمان انتخاب فرمولاسیون نانوذره بهینه مد نظر قرار گیرد. هوش مصنوعی (AI) و روش‌های محاسباتی می‌توانند روابط بین متغیرها را با مجموعه داده‌های بزرگ و تعاملات پیچیده، تفسیر و مدل‌سازی کنند. اطلاعات در مورد این که نانودارو چگونه با محیط‌های زیستی تعامل دارد، این امکان را فراهم می‌آورد که از AI و روش‌های محاسباتی برای پیش‌بینی و مدل‌سازی توزیع زیستی و یا کارایی فرمولاسیون نانوذره استفاده شود. کلید ساخت این مدل‌ها درک این نکته است که کدام تعاملات نانو ماده - زیست‌شناسی در تعیین خروجی پیش‌بینی شده توسط مدل اهمیت دارند.

در آینده، ترکیب سیستم‌های خودکار و با توان بالا برای سنتز، شناسایی و آزمایش نانوداروها به سمت کتابخانه‌های نانوذره‌ای بزرگتر گسترش خواهد یافت.

منابع

1. Deng B. Liu S. Wang Y. Ali B. Kong N. Oral nanomedicine: challenges and opportunities. *Adv Material* 2024; 36: 2306081.
2. Lammers T. Nanomedicine tumor targeting. *Adv Material* 2024: 2312169.
3. Liu B. Liu Z. Wang P. Zhang Y. He H. Yin T. Gou J. Tang X. Nanomedicine-based targeting delivery systems for peritoneal cavity localized therapy: A promising treatment of ovarian cancer and its peritoneal metastasis. *Chinese Chem Lett* 2024: 110229.
4. Ma J. Yin W. Zhang X. Lin L. Enhanced EPR effects by tumour stromal cell mimicking nanoplatform on invasive pituitary adenoma. *Material Today Bio* 2024; 24: 100895.

5. Da J. Di X. Xie Y. Li J. Zhang L. Liu Y. Recent advances in nanomedicine for metabolism-targeted cancer therapy. *Chemical Communications* 2024.
6. Alemi A. Karamallah MH. Sabaghan M. Hosseini SA. Veisi A. Combination drug therapy by herbal nanomedicine prevent multidrug resistance protein 1: promote apoptosis in Lung Carcinoma. *J Applied Biomaterial Funct Material* 2024;22: 22808000241235442.
7. Roy M. Smart cancer nanomedicine: Challenges and future opportunities *Cancer Epigenetics and Nanomedicine* 2024; 401-419.

