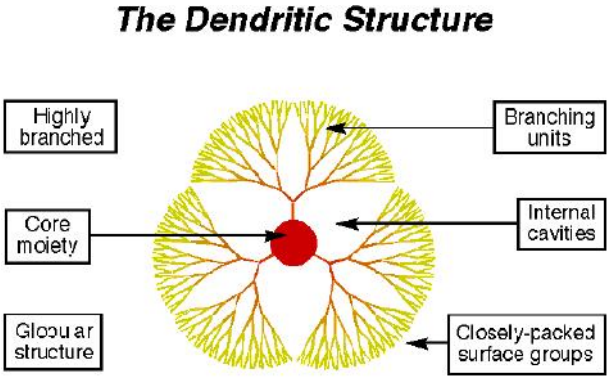
کاربرد نانو ذرات دندریمر در پزشکی

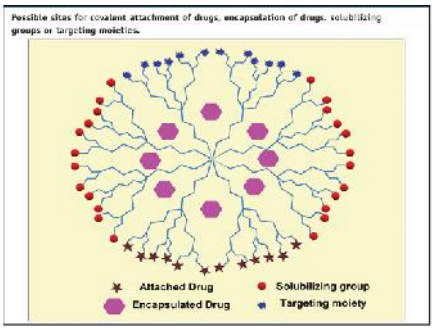
محمدجواد میرزایی پارسا، زهرا بنگاله

دانشجویان کارشناسی ارشد نانو تکنولوژی پزشکی

امروزه بیماری سرطان بسیاری از انسان‌ها را در گروه‌های سنی مختلف و هر دو جنس زن و مرد تحت تأثیر قرار می‌دهد. تومورها اغلب نیازمند دوزهای بالای درمانی هستند در نتیجه توکسیسیتی بالایی به همراه دارند. علاوه بر این، این داروها فاقد اختصاصیت بوده و باعث آسیب جدی به بافت‌های غیرسرطانی می‌شوند. اکثر عامل‌های شیمی درمانی موجود دارای وزن مولکولی پایین به همراه توزیع بالایی در بدن هستند که هر دوی این عوامل باعث سمیت خواهد شد. وزن مولکولی پایین مولکول‌های دارویی باعث شده تا این مولکول‌ها به راحتی دفع شوند در نتیجه غلظت بیشتری از دارو موردنیاز است، از طرفی به علت غیراختصاصی بودن این داروها باعث آسیب جدی به بافت‌های غیرسرطانی می‌شوند. از این رو به منظور بهبود نحوه توزیع داروها در بدن، کاهش عوارض جانبی و دستیابی به بهترین اثر فارماکولوژیکی، گروه‌های تحقیقاتی بسیار زیادی در سرتاسر دنیا فعالیت می‌کنند. نانودندریمرها گروهی از نانو ذرات هستند که امروزه در بسیاری از زمینه‌های زیست پزشکی مورد توجه قرار گرفته‌اند. دندریمرها شاخه منحصربه‌فردی از ماکرومولکول‌های پلیمری با شاخه‌های متعددی هستند که از یک مرکز رشد می‌کنند و یک الگوی تقریباً سه بعدی کاملی را به وجود می‌آورند.[1] این ذرات دارای قطری بین 200 - 10 انگستروم هستند.[3] دندریمرها از سه قسمت هسته، شاخه‌های جانبی و گروه‌های عاملی انتهایی تشکیل شده‌اند.[1] به واسطهٔ وجود گروه‌های عاملی متعدد در سطح، آنها قادرند انواع مولکول‌ها را به سطح خود متصل و حمل کنند، از طرفی می‌توان از همین ویژگی آنها در جهت هدفمندسازی فعال (Active targeting) نانو دندریمرها برای یک بافت خاص استفاده کرد.



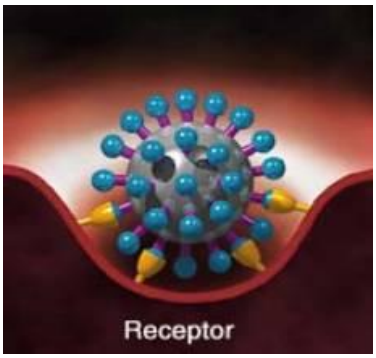
دندریمرها همچنین دارای حفراتی در داخل هستند. مولکول‌های دارویی هم می‌توانند به سطح این ذرات متصل شده و هم در داخل آنها حمل شوند.[2] از دیگر ویژگی‌های منحصر به فرد دندریمرها ماهیت چند کاربردی بودن این ذرات است به طوری که هم‌زمان حاوی مولکول‌های دارویی، بخش‌های تارگتینگ و گروه‌های قابل انحلال می‌باشند. ساختار منحصر به فرد این ذرات امکان کونژوگه کردن مولکول‌ها در سطح و اینکپسوله کردن آنها را فراهم می‌آورد. دندریمرهای پگیله شده (دندریمرهای پوشش داده شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول) یکی از کلاس‌های دندریمرهایی بوده که توجه بسیاری از محققین را به علت طولانی بودن زمان گردش آن‌ها در خون، سطح کمتر توکسیستی و به طور نسبی تجمع کمتر در ارگان‌های مختلف جلب کرده است.

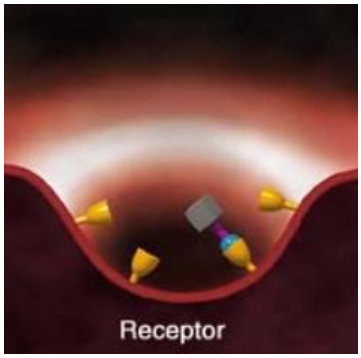


برخی از داروهای ضد سرطان علی‌رغم مؤثر بودن آنها به دلیل سمیت بالا قابل استفاده نیستند. اثرات درمانی هر دارو در ارتباط با حلالیت آن در محیط آبی است. اکثر مولکول‌های دارویی به علت عدم انحلال در حلال‌های مناسب قابل استفاده نیستند. دندریمرها قادرند با این مولکول‌ها باند تشکیل داده و مولکول‌های هیدروفوبیک را حل نمایند.[2]

بافت‌های سرطانی دارای خصوصیات منحصر به فردی هستند که نسبت به ماکرومولکول‌هایی تا قطر 400 nm نفوذپذیر هستند. (در مقایسه با بافت‌های سالم با نفوذپذیری 2-6 nm) پروسه ورود مولکول‌ها به واسطه ساختار نشت‌پذیری بافت سرطانی را پدیده EPR (Enhanced Permeability and Retention) می‌گویند. به خوبی ثابت شده که نانوپارتیکل‌های پگیله شده، در بافت‌های توموری به علت پدیده EPR تجمع می‌یابند. این الگوی طبیعی توزیع نانو ذرات را passive targeting می‌نامند، اما همیشه پدیده EPR مؤثر و کارآمد نیست؛ چون ممکن است این پدیده در همه قسمت‌های یک تومور بزرگ وجود نداشته باشد و همین‌طور به علت غیر اختصاصی بودن حامل‌ها، ضرورت دارورسانی هدفمند را مطرح می‌کند. سیستم‌های نانو باعث دارو رسانی هدفمند، افزایش کارایی و کاهش اثرات جانبی خواهد شد.[1] فولیک اسید یا فولات ویتامین مهمی است که

برای عملکرد سلول‌های سرطانی موردنیاز است. برای اینکه سلول‌های سرطانی بتوانند تا حد ممکن این ماده را دریافت کنند گیرنده‌های زیادی روی سطح سلول بیان می‌شود. همانطور که قبلاً اشاره شد دندریمرها به علت دارا بودن گروه‌های عاملی متعدد در سطح می‌توانند بسیاری از مواد را به سطح خودشان متصل و با خود حمل کنند. با استفاده از این ویژگی، فولیک اسید را روی سطح نانو ذرات دندریمر کونژوگه می‌کنند. مطالعات نشان داده که گیرنده فولیک اسید با تمایل بسیار بالایی به فولیک اسید متصل می‌شود و آن را از طریق اندوسیتوز به درون سلول هدایت می‌کند.[1]





چنانچه این نانو ذرات حاوی مولکول‌های دارویی باشند پس از ورود اختصاصی به درون سلول، قادر به آزادسازی دارو و از بین رفتن سلول سرطانی می‌شوند. ماهیت چند کاربردی بودن این نانو ذرات توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است.

Quintana و colleagues دندریمرهای PAMAM-G5 را سنتز نمودند که حاوی اسید فولیک، فلورسین و داروی متوترکسات بود. این کمپلکس باعث ایجاد دارو رسانی و تصویربرداری هدفمند و قابلیت دارو رسانی با سمیت 100 برابر کمتر از داروی متوترکسات به صورت آزاد بود.

نتیجه‌گیری

با روش‌های معمول مصرف دارو، نظیر مصرف خوراکی و تزریقی، دارو به سراسر بدن توزیع خواهد شد و تمام بدن تحت اثرات دارو قرار خواهد گرفت و عوارض جانبی دارو بروز خواهد کرد. بنابراین، برای دست‌یابی به یک اثر خاص، نیاز به مصرف مقادیر زیادی از دارو می‌باشد. با نانوفناوری می‌توان به دارورسانی هدفمند دست یافت و زمان، مکان و سرعت آزادسازی دارو در بدن را کنترل نمود و با مصرف کمتر دوز دارو و کاهش اثرات جانبی،

راحتی بیمار را بدست آورد. رشته انکولوژی به زودی با استراتژی‌های جدید برای تشخیص و درمان بر پایه به کارگیری دندریمرها وارد عمل خواهد شد.

1- *Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. Int J Nanomedicine, 2009.* ***4: p. 1-7. Epub 2009 Apr***

2- Klajnert½, B. and M. Bryszewska, *Dendrimers: properties and applications*

3- Istvan J. Majoros, James R. Baker Jr , *University of Michigan, USA,* DENDRIMER-BASE