

بررسی نقش نانولوله‌های کربنی تک دیواره به‌عنوان ناقلین دارو در درمان سرطان

نوшاد پی رویان^۱، معصومه عظیمی راد^۱، طاهره ناجی^{*۱}

^۱ دانشجوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، دپارتمان زیست شناسی سلولی مولکولی، تهران، ایران

tnaji2002@gmail.com naji_t@iaups.ac.ir

چکیده

هدف از این مطالعه، بررسی استفاده از نانولوله‌های کربنی تک دیواره به عنوان حاملین داروهای ضد سرطان می‌باشد. نانولوله کربنی تک جداره (SWCNT) به دلیل خصوصیت فیزیکوشیمیایی منحصر بفردشان و مسمومیت پایین نقش موثرتری در انتقال دارو در بیماران سرطانی دارند. در این تحقیق، مطالعات دانشمندان در طی سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفته است و در نهایت نشان می‌دهد زمانی که داروها به همراه ناقلین به سلول‌های سرطانی عرضه می‌شوند، عوارض ناشی از آن‌ها در شیمی درمانی به طور چشمگیری کاهش می‌یابد.

کلمات کلیدی: سرطان، نانولوله‌های کربنی تک دیواره، شیمی درمانی

مقدمه

سرطان، در نتیجه جهش در سلول‌های بدن ایجاد می‌شود. سلول‌های جهش یافته با سرعت بالاتری نسبت به سلول‌های سالم تکثیر شده و مواد مغذی و اکسیژن را از دسترس این سلول‌های خارج می‌کنند. تشخیص سرطان در مراحل اولیه، در بهبود روش‌های درمانی آن بسیار حائز اهمیت است. تشخیص دیر هنگام سرطان سبب می‌شود تا فرصت کافی برای مقابله با سلول‌های سرطانی در اختیار قرار نگیرد و فرد مبتلا، در مدت اندکی پس از تشخیص فوت کند. علاوه بر این عامل محدود کننده‌ی درمان سرطان، عدم انتخابی بودن داروها در مقابل سلول‌های سرطانی است. به علاوه اغلب داروهای ضدسرطان، موجب بروز عوارض سمی می‌شوند. همچنین در طول شیمی

درمانی برخی از سلول‌ها به درمان مقاوم می‌شوند که برای رفع این مشکل یا دوز دارو را در حین درمان افزایش می‌دهند و یا از چند دارو به طور هم‌زمان استفاده می‌کنند. اما با این تدابیر سمیت دارو نیز بیشتر می‌شود.

اگرچه داروهای ضد سرطانی سبب نابودی سلول‌های سرطانی می‌شوند، اما این داروها سبب اختلال در رشد و تقسیم سلول‌های سرطانی نیز می‌گردند. علاوه بر این زمانی که این داروها بر روی سلول‌های سرطانی اثر می‌کنند، به طور موقت سبب کاهش تعداد سلول‌های خونی شده و هنگامی که تعداد این سلول‌های خونی کاهش یابد، احتمال عفونت و خستگی در فرد بالا می‌رود. با توجه به عوارض شدیدی که درمان‌های سنتی برای بیمار ایجاد می‌کند،

انواع سیستم‌های دارورسانی که شامل کانژوگه‌های محلول دارو- پلیمر، نانوذرات، لیپوزوم‌ها و میکروذرات هستند، توسعه پیدا کرده‌اند (۱-۲).

نانوذرات برای اولین بار توسط Speiser, Birrenbach به شکل نانو کره‌هایی با قطر کمتر از ۱۰۰ نانومتر تعریف شدند. دارورسانی با ذرات نانو، به عنوان یکی از کاربردی‌ترین جنبه‌های درمان بیماری سرطان است. عامل‌دار کردن و نشان دادن داروهای مورد استفاده در درمان سرطان بر روی نانو ذرات سبب می‌شود تا دارو با کارایی بالاتری به سلول‌های سرطانی تحویل داده شود و از طرف دیگر سمیت و عوارض جانبی آن بر روی سلول‌های سالم کاهش یابد. نانوذرات به عنوان حاملین دارو، دارای پتانسیل تحویل ترجیحی داروها به تومورهای با نفوذپذیری و اثر احتباسی افزایش یافته (EPR) می‌باشند. نانوذرات به دلیل سطح بالای موثرشان برای افزودن عوامل شیمیایی، می‌توانند داروهای آبگریز را براحتی در خون انتقال دهند. این مواد حجم توزیع بالایی دارند و بطور موثری توسط سلول‌ها برداشت می‌شوند و بعلاوه آزادسازی کنترل شده دارو را ممکن می‌سازند (۳-۴).

نانوذرات استفاده شده برای انتقال دارو شامل انواع ساختارها با اندازه، شکل و مواد مختلف هستند که هرکدام ظرفیت بارگیری دارو، آزادسازی، هدف‌گیری سلولی و پایداری متفاوت دارند (۳). در بین انواع موادی که به عنوان نانوذرات در انتقال دارو نقش دارند، نانولوله‌های کربنی تک جداره (SWNT) هستند که به دلیل خصوصیت فیزیکوشیمیایی منحصر بفرد و مسمومیت پایین، نقش موثرتری در انتقال دارو در بیماران سرطانی نشان داده‌اند (۴-۵). نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWNT)، به صورت یک صفحه‌ی

گرافیت می‌باشند که تاخورده و به صورت سیلندری با قطر ۱/۲ تا ۱/۴ نانومتر درمی‌آیند. در این ساختار، اتم‌های کربن، در یک قالب شش وجهی بطور منظم به یکدیگر متصلند. نانولوله‌های کربنی تک دیواره، همانند فلزات عمل می‌کنند و الکتریسته و گرما را بخوبی هدایت می‌نمایند. این نانولوله‌های تک جداره، می‌توانند با مولکول‌های زیستی متفاوتی به صورت کووالانسی و یا غیرکووالانسی اتصال پیدا کنند. سپس این کمپلکس بوسیله ارگانل‌های درون سلول جذب می‌شود (۶).

برخلاف مولکول‌های دارویی کوچک که معمولاً می‌توانند از درون غشای سلولی عبور کنند، پروتئین‌ها و داروها نمی‌توانند به تنهایی از غشای سلول عبور کنند و برای این‌کار به حامل رساننده نیازمندند. پروتئین‌ها، با اتصالات کووالانسی و یا غیرکووالانسی بر روی سطح نانولوله‌ها جذب می‌شوند. انتقال داروهای ضد سرطان توسط این کمپلکس‌ها و جذب آن‌ها به وسیله سلول‌های سرطانی، بسیاری از اثرات جانبی عوامل شیمیایی که عامل نکروز و مهار تکثیر می‌باشند را کاهش می‌دهد (۷-۸).

نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) به عنوان ساختارهای تک بعدی در ابعاد نانو می‌باشند، که با خصوصیات منحصر بفردشان در فرآیند ژن‌تراپی نقش دارند، به طوری که با تسهیل در انتقال ژن‌های p53، به عنوان حامل دارو به کار می‌روند و با این امر منجر به افزایش فعالیت آپوپتوسیس سلولی می‌شوند. همچنین این نانولوله‌ها، توانایی نفوذ و اثر گذاشتن در غشای سلولی را دارند (۹-۱۰).

اکثر مطالعات نشان داده که نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) توسط فرآیند آندوسیتوز وارد

سلول شده و در غشای سیتوپلاسمی نفوذ می‌کنند (۱۱-۱۲). از طرف دیگر توانایی دیگر نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT)، افزایش نسبت سطح به حجم سلول می‌باشد که این امر خود موجب نفوذ سریع‌تر دارو به سلول می‌شود (۱۳-۱۴). سطح و اندازه این گروه از نانولوله‌ها، نقش مهمی در تعیین چگونگی برهم‌کنش آن‌ها با رگ‌های خونی دارد. دیواره رگ‌های خونی تومور با منافذ خود، مدخلی را برای ورود نانولوله‌ها به بافت سلول‌های سرطانی ایجاد می‌کند. منافذی که در دیواره رگ‌های خونی سالم وجود دارد، بسیار ریزتر از منافذ دیواره رگ‌های خونی تومور است. با توجه به ساختار نانولوله‌ها، می‌توان قطر آن‌ها را به مقداری تنظیم کرد که به اندازه کافی بزرگ بوده و ضمن توانایی عبور از منافذ دیواره رگ‌های خونی تومور، توان عبور از منافذ دیواره رگ‌های معمولی را نداشته باشند. مطالعات بسیاری نقش ذرات نانو را در انتقال داروهای ضد سرطان نشان داده است که در زیر تعدادی از آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۷).

V Dantulury, MMahmood در سال ۲۰۱۲ نشان دادند، زمانی که اتوپوزید در معرض نانولوله‌های کربنی تک دیواره قرار می‌گیرد، توانایی آن برای از بین بردن سلول‌های سرطانی افزایش پیدا می‌کند. در واقع با قرار دادن ترکیب اتوپوزید و نانولوله‌های تک دیواره در معرض سلول‌های سرطانی پانکراس، این نانولوله‌ها جذب اتوپوزید به سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهند و در نتیجه باعث گسترش توانایی اتوپوزید در از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌شوند. همچنین در این مطالعه مشخص شده است که ترکیب اتوپوزید و نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT)

باعث می‌شود سمیت این داروی شیمی درمانی بطور محسوسی کاهش یابد (۶).

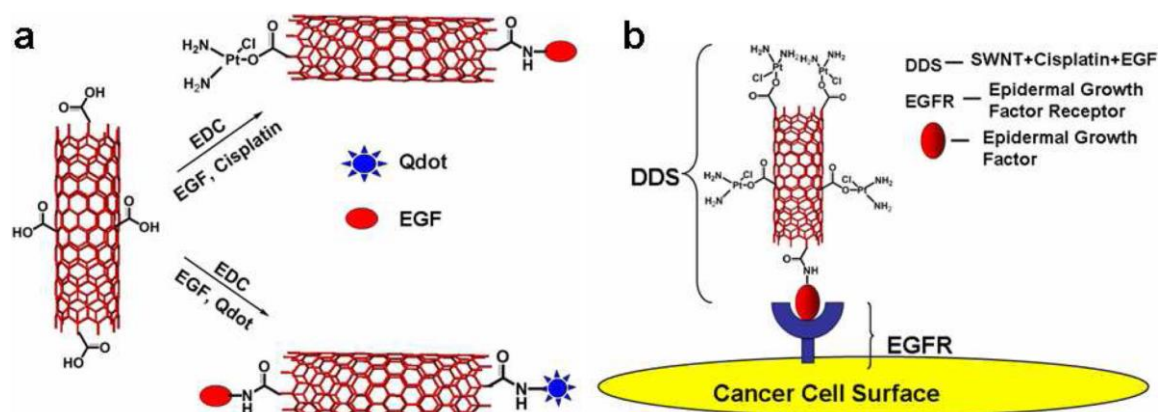
بررسی این دو نشان داد که اتوپوزید یک ماده نیمه مصنوعی است که به عنوان داروی ضد سرطان در شیمی درمانی به کار برده می‌شود (۱۵). این ماده، عملکرد خود را از طریق مهار آنزیم تیوپایزومراز II انجام می‌دهد و منجر به ایجاد شکست در زنجیره DNA دو رشته‌ای می‌شود، که این امر در همانندسازی و رونویسی تاثیر می‌گذارد (۱۹-۱۶). از آنجایی که این آنزیم در سلول‌های سرطانی بطور موثری موجب افزایش تقسیم سلولی می‌شود، مهار آن، از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند.

همچنین ثابت کردند که نانولوله‌ها به صورت توده در اطراف سلول‌های سرطانی تجمع کرده و به داخل لایه‌های چربی و پروتئین درون غشای سیتوپلاسمی نفوذ می‌کنند، که در این میان نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) اجازه می‌دهند جریان سیتوپلاسمی بین سیتوزول و محیط اطراف سلول در حرکت باشد و این امر موجب نفوذ هرچه بیشتر دارو به سلول می‌شود. در نهایت زمانی که SWCNT‌ها به درون سلول‌های پانکراس نفوذ می‌کنند، به صورت غیرمستقیم تعدادی از پروتئین و پیش‌سازهای cascade در مسیر آپوپتوز را فعال می‌کنند. در نتیجه این پروتئین‌ها از سیتوزول به میتوکندری منتقل می‌شوند و موجب آزاد سازی سیتوکروم c که مسئول فعال سازی کاسپاز-۹ است، می‌شوند. کاسپاز-۹ باعث فعال سازی آنزیم ریبوز- پروتئاز شده و در نهایت این آنزیم در ساختار DNA شکست ایجاد می‌کند (۶).

دانشمندان با اتصال گروهی از فاکتورهای کمک کننده به ترکیب SWCNT‌ها و داروهای ضدسرطان، نفوذ

این داروها به سلول‌های سرطانی را هدفمند و اختصاصی کرده‌اند. استراتژی‌های آسانی موجب اتصال این مولکول‌ها به SWCNT می‌شوند (۲۰-۲۲). این مولکول‌ها شامل (پروتئین، DNA، لیگاندهای اختصاصی برای گیرنده‌های سطح سلولی سرطانی و ...) می‌شوند. در واقع SWCNT با استفاده از توانایی عبور از غشای سیتوپلاسمی، موجب نفوذ این مولکول‌ها به درون سلول شده و یا این‌که توسط این مولکول‌ها می‌تواند به صورت اختصاصی به سلول سرطانی خاص و مورد نظر متصل شود (۲۳-۲۶). مطالعات Vyomesh Patel, Ashwin A. Bhirde در سال ۲۰۰۹ نشان داد که با اتصال داروی ضد سرطان سیس پلاتین به نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) و مولکول پذیرنده EGF، سلول‌های سرطانی سر و گردن (HNSCC) بطور ویژه و اختصاصی مورد هدف قرار می‌گیرند. EGF فاکتور رشد اپیدرمی می‌باشد. بر روی سطح سلول‌های سرطانی سر و گردن (HNSCC)، گیرنده EGF(EGFR) به صورت افزایش‌یافته بیان می‌شود. Ashwin و همکاران، در این مطالعه دو کنترل برای بررسی نحوه نفوذ دارو به سلول‌های سرطانی در نظر گرفتند (۲۷). در کنترل نخست، اتصال سیس پلاتین به همراه نانولوله‌های

کربنی تک دیواره (SWCNT) و EGF صورت گرفت و این سه به صورت اختصاصی به سلول‌های سنگفرشی سرطانی تزریق شدند. در کنترل دوم که کنترل به صورت هدفمند و اختصاصی صورت نگرفت، اتصال سیس پلاتین به SWCNT و بدون حضور مولکول پذیرنده EGF انجام شده و این دو، به سلول‌های سرطانی تزریق شدند. در مورد اول کونژوگاسیون زیستی سیس پلاتین با نانولوله‌های کربنی تک دیواره و EGF، منجر به نفوذ بسیار سریع و وسیع این دارو به داخل سلول‌های شده است (شکل ۱- a و ۱- b). در کنترل دوم که کونژوگاسیون بدون EGF انجام گرفت، نفوذ سیس پلاتین و SWCNT درون سلول‌های سرطانی توسط si-RNA که مخصوص گیرنده EGF (EGFR) می‌باشد، مسدود می‌شود و این موضوع اهمیت اتصال EGFR-EGF را نشان می‌دهد. درواقع ترکیب سیس پلاتین به همراه SWCNT و EGF منجر به نفوذ اختصاصی و هدفمند دارو به سلول‌های HNSCC و در نتیجه موجب مرگ و کاهش تکثیر آن‌ها به شکل بسیار چشمگیری می‌شود. در واقع اتصال EGFR-EGF دلیل اختصاصیت این کشندگی است.



شکل ۱- a: نحوه کانژوگاسیون داروی سیس پلاتین، SWCNT و EGF را نشان می‌دهد که در این جا از نشانگر Qdot استفاده شده است. b: نشان می‌دهد که این ترکیب با اتصال به گیرنده EGF به سطح سلول سرطانی متصل شده و به درون آن نفوذ پیدا می‌کند.

سلول‌های سرطانی برسد، این کار منجر به کاهش مقدار کل داروی لازم برای تزریق و ایجاد اثر درمانی مطلوب می‌شود و همچنین با توجه به مزایای زیاد نانو ساختارها مانند توانایی حمل چند دارو بطور همزمان و کاهش سمیت با هدف درمانی به سلول سرطانی، این ساختارها توانسته‌اند توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نمایند. به علاوه انواع مختلفی از حامل‌ها برای ساخت نانوذرات قابل استفاده هستند که بسیاری توسط FDA هم تایید شده‌اند. در نتیجه‌ی این ویژگی‌ها نانوفناوری، پتانسیل زیادی برای درمان سرطان ایجاد کرده است که می‌تواند از آزمایشگاه تحقیقاتی به سمت بالین بیماران حرکت کند (۲۸).

مطالعات Cornel Lancu, Alokita Karmakar در سال ۲۰۱۱ نیز اثر EGF و SWCNT ها را بر روی سلول‌های سرطانی پانکراس نشان داد. این تحقیق نتایج مشابه مطالعات Ashwin A Bhirde و همکاران در برداشت (۹). بررسی آن‌ها نشان داد که ترکیب EGF، SWCNT و داروی ضدسرطان به صورت موثری در اطراف سلول‌های PANC-1 توزیع شده و درون سلول‌های سرطانی نفوذ پیدا می‌کند.

نتیجه‌گیری

استفاده از نانولوله کربنی تک دیواره باعث می‌شود که نسبت بیشتری از داروی ورودی به بدن به

References

1. Benita S. (2006). Microencapsulation Methods and Industrial Applications. 2nd Edition, USA: CRC Press.
2. Birrenbach G. and Speiser P. (1976). Polymerized micelles and their use as adjuvants in immunology Journal of Pharmaceutical Sciences. 65(12): p. 1763-1766.
3. Hu C.M. Aryal J, Zhang, L. (2010). Nanoparticle-assisted Combination Therapies for Effective Cancer Treatment. Therapeutic Delivery. 323-334.
4. Dai H. (2002). Carbon Nanotubes: Synthesis, Integration and Properties. Acc. Chem Res. 35:1035-1044.

فهرست منابع

5. **Dervishi E, Li Z, Xu Y, Saini V, Biris AR, Lupu D, Biris AS. (2009).** Carbon nanotubes: synthesis, properties, and applications. *Particulate Sci. Technol.* 27(2): 107–125.
6. **Mahmood M, Casciano DA, Mocan T, Iancu C, Xu Y, Mocan L, Todea Ianu D. et al. (2010).** Cytotoxicity and biological effects of functional nanomaterials delivered to various cell lines. *J. Appl. Toxicol.* 30(1): 74–83.
7. **Liu Z, Winters M, Holodniy M, Dai HJ. (2007).** siRNA delivery into human T cells and primary cells with carbon-nanotube transporter. *Agnew. Chem. Int. Edn.* 46: 2023–2027
8. **McDevitt MR, Chattopadhyay D, Kappel BJ, Jaggi JS, Schiffman SR, Antzak C. et al. (2007).** Tumor targeting with antibody-functionalized radiolabeled carbon nanotubes. *J. Nucl. Med.* 48: 1180–1189.
9. **Karmakar A, Iancu C, Monica Bartos. C. (2011).** Raman spectroscopy as a detection and analysis tool for in vitro specific targeting of pancreatic cancer cells by EGF-conjugated, single-walled carbon nanotubes. *Int. J. Nanomedicine* 6: 1045–55
10. **Liu Z, Chen K, Davis C, Sherlock S, Cao Q, Chen X and. Dai H. (2008).** Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer Res.* 68: 6652–60
11. **Yaron P N, Holt B D, Short P A, Losche M, Islam M F, Dahl K N. (2011).** Single wall carbon nanotubes enter cells by endocytosis and not membrane penetration. *J. Nanobiotechnology* 30: 45
12. **Kam NW, Liu Z, Dai H. (2005).** Functionalization of carbon nanotubes via cleavable disulfide bonds for efficient intracellular delivery of siRNA and potent gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 12492–12493.
13. **Feazell R, Ratchford N, Dai H, Lippard S. (2007).** Soluble Single-Walled Carbon Nanotubes as Longboat Delivery Systems for Platinum (IV) Anticancer Drug Design. *J. Am. Chem. Soc.* 129: 8438–8439.
14. **Dhar S, Liu Z, Thomale J, Dai H, Lippard S. (2008).** Targeted Single-Wall Carbon Nanotube-Mediated Pt(IV) Prodrug Delivery Using Folate as a Homing Device. *J. Am. Chem. Soc.* 130: 11467–11476.
15. **Kelly K M, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S. (2011).** BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Leuk. Lymphoma* 52: 2596–603
16. **Kim J S, Amorino G P, Pyo H, Cao Q and Choy H. (2002).** The novel taxane analogs, BMS-184476 and BMS-188797, potentiate the effects of radiation therapy in vitro and in vivo against human lung cancer cells. *Oncol.* 62: 61–7
17. **Wu CC, Li T K, Farh L, Lin L.Y, Lin T.S, Yu Y.J, Yen T.J. (2011).** Structural basis of type II topoisomerase inhibition by the anticancer drug etoposide. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 108: 459–62
18. **van Maanen J M, Retel J, de Vries J, Pinedo H M. J. (1988).** Role of the semi-quinone free radical of the anti-tumour agent etoposide (VP-16-213) in the inactivation of single- and double-stranded DNA. *Nucleic Acids Res.* 16: 8015–26
19. **Osheroff N. (1989).** effect of antineoplastic agents on the DNA cleavage/re-ligation reaction of eukaryotic topoisomerase II: inhibition of DNA re-ligation by etoposide. *Biochemistry* 28: 6157–60
20. **Bianco A, Kastarelos K, Partidos C, Prato M. (2005).** Biomedical Applications of Functionalised Carbon Nanotubes. *Chem. Commun.* 571–577.
21. **Chen RJ, Bangsaruntip S, Drouvalakis KA, Kam NWS, Shim M, Li Y, K. et al. (2002).** Noncovalent Functionalization of Carbon Nanotubes for Highly Specific Electronic Biosensors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 100: 4984–4989.

22. Singh R, Pantarotto D, McCarthy D, Chaloin O, Hoebeke J, Partidos C. (2005). Binding and Condensation of Plasmid DNA onto Functionalized Carbon Nanotubes: Toward the Construction of Nanotube-based Gene Delivery Vectors. *J. Am. Chem. Soc.* 127:4388–4396.
23. Kam NWS, Dai H. (2005). Carbon Nanotubes as Intracellular Protein Transporters. Generality and Biological Functionality. *J. Am. Chem. Soc.* 127:6021–6026.
24. Liu Y, Wu D, Zhang W, Jiang X, He C, Chung T, Goh S, Leong K. (2005). Polyethylenimine-Grafted Multiwalled Carbon Nanotubes for Secure Noncovalent Immobilization and Efficient Delivery of DNA. *Angew. Chem. Int.* 44:4782–4785.
25. Yang R, Yang X, Zhang Z, Zhang Y, Wang S, Cai Z, Jia Y, Ma Y. (2006). Single-Walled Carbon Nanotubes-Mediated in vivo and in vitro Delivery of siRNA into Antigenpresenting Cells. *Gene Therapy*. 13:1714–1723.
26. Feazell R, Ratchford N, Dai H, Lippard S. (2007). Soluble Single-Walled Carbon Nanotubes as Longboat Delivery Systems for Platinum(IV) Anticancer Drug Design. *J. Am. Chem. Soc.* 129:8438–8439.
27. Ashwin A Bhird, Vyomesh Patel, Julie Gavard. (2009). Targeted Killing of Cancer Cells in vivo and in vitro with EGF directed Carbon Nanotube-based Drug Delivery. Laboratory of Bioengineering and Physical Science, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20982, USA. *ACS Nano*. 3(2): 307–316
28. Jain, R. K, Stylianopoulos T. (2010). Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6:553–564

Investigation of Single-walled carbon nanotubes as a carriers of anticancer drug

Noshad Peyravian¹, Masoumeh Azimirad¹, Tahere Naji^{1*}

1- Student of Cell and Molecular biology department, pharmaceutical sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

tnaji2002@gmail.com naji_t@iaups.ac.ir

Abstract

This study assessed the role of single-walled carbon nanotubes as carriers of anticancer drug. Single-walled carbon nanotubes (SWCNT) have the most effective role in drug delivery in cancer patients because of the unique physical and chemical structure and low toxicity. based on our investigation of the consolidated data on the influence of SWCNT in patient between 2009 to 2012, it can be concluded that Side effects of drugs is reduced dramatically in chemotherapy when they are supplied with the carriers to cancer cells.

Keywords: cancer, single-walled carbon nanotubes, chemotherapy