

هدف‌گیری سرطان با نانوپزشکی



نویسندگان: James R. Heath, Mark E. Davis and Leroy Hood

ترجم: مرتضی مغربی، عضو هیئت علمی دانشگاه فردوسی مشهد

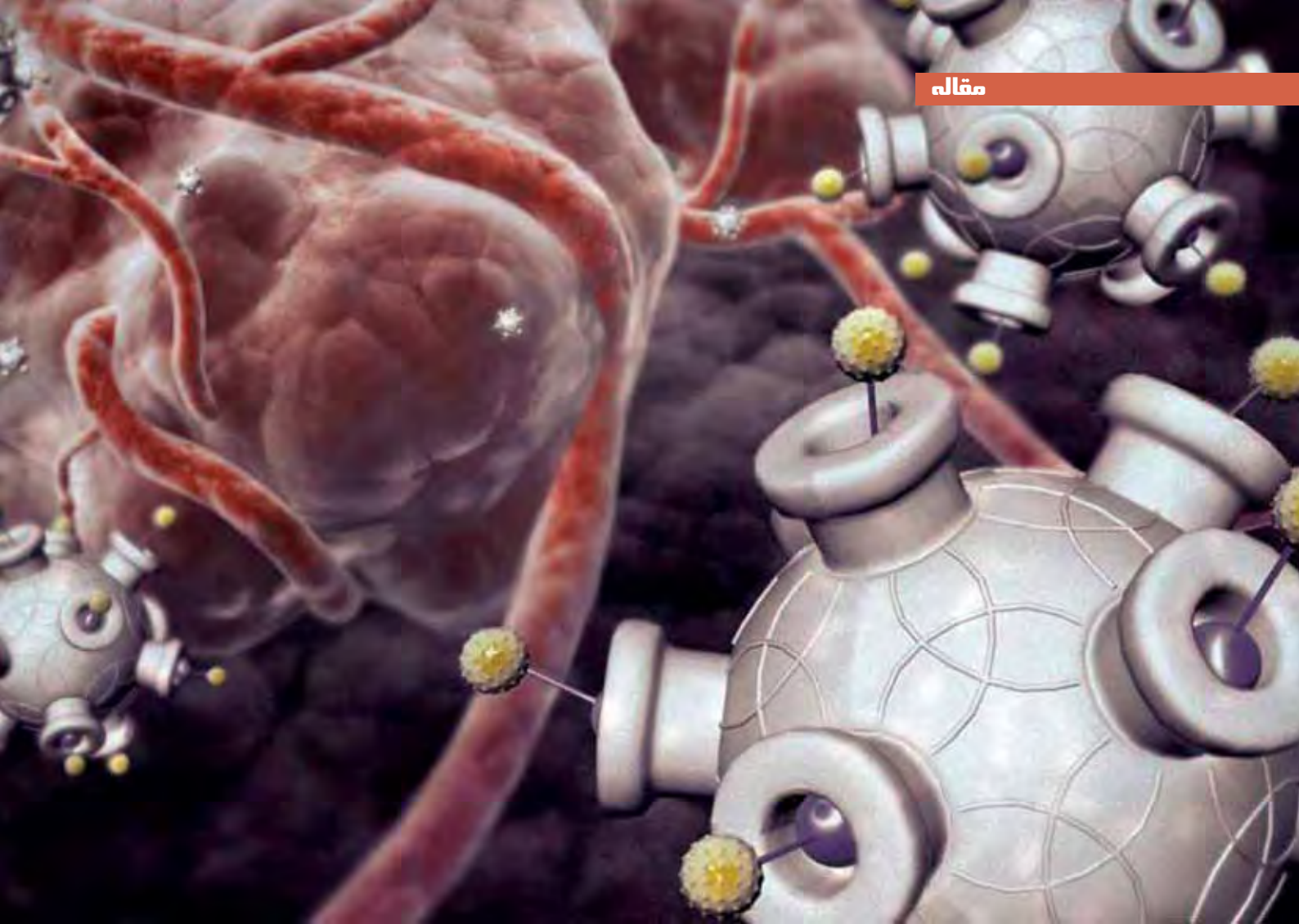
تصور بدن هر انسان به عنوان سامانه‌ای از شبکه‌های به هم پیچیده مولکولی از یک سو و پیشرفت‌های مرتبط با هدف‌گیری این سامانه با فناوری‌های نانومقیاس از سوی دیگر می‌تواند نحوه درک، درمان و احتمالاً پیشگیری بیماری‌ها را متحول کند.

پیش از رفتن به یک تمرین ژیمناستیک یا بعد از خوردن کیک در مهمانی‌های اداری، افراد دیابتی می‌توانند از یک نمایشگر کوچک برای اندازه‌گیری سریع گلوکز خونشان استفاده و با تنظیم غذا یا تزریق انسولین از افت و خیز شدید قند خون خود جلوگیری نمایند. ابزار ارزان قیمتی که به دیابتی‌ها اجازه می‌دهد با خراش انگشت خود سطح گلوکز خود را در طول روز چک کنند، در واقع مایه آرامش خاطر این افراد است. تنها افرادی که دیابتی بوده و ده سال پیش را به خاطر داشته باشند، می‌دانند دیابت داشتن چقدر توأم با ترس و حدس و گمان بود و چقدر سلامت افراد خارج از کنترل آنها بود. این کیفیت بالاتر زندگی دیابتی‌ها مرهون فناوری‌هایی است که به سهولت و ارزانی، اطلاعات درون بدن را استخراج می‌نمایند. این فناوری‌ها با افزایش پیش بینی، پیشگیری و تطابق با نیازهای خاص هر بیمار و فراهم کردن امکان مشارکت دیگران در حفظ سلامت فردی بیمار، همه قابلیت‌های پزشکی را یکجا جمع می‌کنند. در واقع ما معتقدیم این توانمندی عمدتاً به دلیل فناوری‌های جدیدی که امکان کسب و تحلیل سریع و ارزان اطلاعات زیستی را فراهم می‌آورد، دانش پزشکی را به سمت خود می‌کشد. یکی از رموز چنین تحولی در علم پزشکی، کوچک‌سازی فوق‌العاده فناوری‌های تشخیصی است که امکان بررسی مقادیر اندک خون یا حتی سلول‌های بافت‌های بیمار شده را فراهم می‌آورند. این ابزارهای نوظهور - که در مقیاس میکرونی و نانومتری ساخته شده‌اند - قادر به دستکاری و اندازه‌گیری انبوه مولکول‌های زیستی با سرعت، دقت بالا و هزینه پایین هستند. این تلفیق هزینه و کارایی، راه‌های جدیدی برای مطالعه و درمان بیماری از طریق امکان مشاهده بدن انسان به صورت سامانه پویایی از اندرکنش‌های مولکولی می‌گشاید. سپس این اندازه‌گیری‌های پیچیده، درون مدل‌های رایانه‌ای تلفیق می‌شوند، که به نوبه خود هر نشانه‌ای از مشکل را پیشاپیش مشخص می‌کنند. در صورت تلفیق این قابلیت‌ها با درمان‌های جدید مبتنی بر فناوری نانو، می‌توان با حذف اثرات جانبی راهکارهای درمانی را فقط و فقط به سمت مشکل هدف‌گیری نمود. اگر چه ما انتظار داریم که این اصول در

مطابق پزشکی با رویکرد «سامانه ها»، بدن به مثابه شبکه پیچیده‌ای از تعاملات مولکولی است، که اندازه‌گیری و مدل‌سازی آنها گره از معمای بیماری‌هایی چون سرطان خواهد گشود. ابزارهای کوچک‌سازی شده می‌توانند با هزینه اندک، مولکول‌ها را مطابق خواسته طب سامانه‌ها سنجیده و دستکاری کنند. درمان‌های نانومقیاس با پرهیز از بافت‌های سالم، داروهای خود را با دقت زیادی به تومورها می‌رسانند. نانوذرات ساخته شده برای حمل یک محموله دارویی با پروتئین‌هایی مزین شده‌اند، که مثل کلید اجازه ورود به سلول‌های تومور را دارند.

نکات کلیدی

- مطابق پزشکی با رویکرد «سامانه ها»، بدن به مثابه شبکه پیچیده‌ای از تعاملات مولکولی است، که اندازه‌گیری و مدل‌سازی آنها گره از معمای بیماری‌هایی چون سرطان خواهد گشود.
- ابزارهای کوچک‌سازی شده می‌توانند با هزینه اندک، مولکول‌ها را مطابق خواسته طب سامانه‌ها سنجیده و دستکاری کنند.
- درمان‌های نانومقیاس با پرهیز از بافت‌های سالم، داروهای خود را با دقت زیادی به تومورها می‌رسانند.
- نانوذرات ساخته شده برای حمل یک محموله دارویی با پروتئین‌هایی مزین شده‌اند، که مثل کلید اجازه ورود به سلول‌های تومور را دارند.



همه شاخه‌های پزشکی راه یابند، ولی تحقیقات سرطان در حال حاضر تنها مواردی هستند که طی آن فناوری بسیار ریز مقیاس با تأمین اطلاعات مورد نیاز تصویر بزرگی را از سامانه فعل و انفعالات بیماری ارائه می‌دهند.

طب سامانه‌ها

مدل‌سازی یک سامانه نیازمند اطلاعات فراوانی است و ارگان‌سیم‌های زنده مملو از اطلاعاتی هستند که به صورت دیجیتال قابل توصیف اند - این اطلاعات قابل اندازه‌گیری، کمی‌سازی و برنامه‌ریزی به صورت مدل رایانه‌ای است. این نوع از اطلاعات زیستی از کد ژنتیکی یک ارگانسیم نشأت می‌گیرند. هر سلولی از بدن انسان یک نسخه کامل از ژنوم انسان است، که از ۳ میلیارد زوج باز DNA یا همان حروف الفبای ژنتیکی تشکیل شده است.

این «حروف» کدهای حدود ۲۵۰۰۰ ژنی هستند، که برای عملکرد سلول‌ها و بافت‌ها دستورالعمل ارائه می‌دهند. درون هر سلول، ژن‌ها به صورت یک شکل قابل حمل تر،

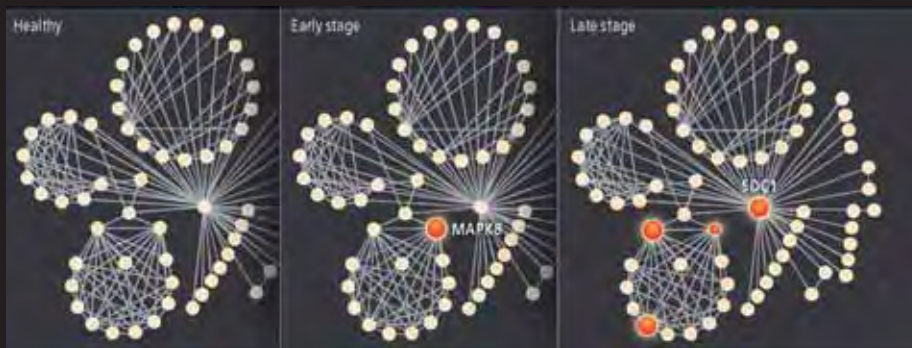
یا حتی برخی تأثیرات محیطی خارج از سامانه همچون تابش ماوراء بنفش نور خورشید باشد، که از طریق آسیب‌رسانی به DNA سبب سرطان پوست می‌گردد. از آنجایی که اختلال اولیه موجی از پیامدها و بازخوردها را به همراه دارد، الگوهای اطلاعاتی به تغییر خود ادامه می‌دهند و این الگوهایی که به صورت پیوسته تغییر می‌کنند، ماهیت و سازوکار بیماری را بیان می‌کنند.

البته ساخت یک مدل رایانه‌ای دقیق از این نوع شبکه زیستی یک تلاش توأم با تردید است. این کار نیازمند یکپارچه‌سازی محاسباتی و اندازه‌گیری مقدار چند میلیون یا حتی تعداد بیشتری از RNA پیام‌رسان و پروتئین‌هاست، تا نحوه تغییر سامانه از سلامتی به بیماری را به شکل جامعی نشان دهد. با این وجود، یک مدل دقیق - که قادر به پیش‌بینی اثرات اختلالات باشد - می‌تواند موجب یک دگرگونی اساسی در نحوه درک سلامتی و بیماری و نحوه برخورد بالینی با آنها گردد.

به عنوان مثال با اینکه در چند دهه گذشته

یعنی قطعات گسسته‌ای از RNA پیام‌رسان رونویسی می‌شوند، تا دستورالعمل‌های فوق‌الذکر به دستگاه‌های سلولی مسئول خواندن RNA رسیده و رشته‌های اسید آمینه مطابق دستورالعمل ساخته شوند. این رشته‌های اسید آمینه به نوبه خود به صورت پروتئین - یا همان ماشین‌های مولکولی سه بعدی مسئول اجرای اکثر عملکردهای حیات - آرایش می‌یابند.

درون یک سامانه زیستی مثل یک انسان، همه این اطلاعات از طریق شبکه‌ای از پروتئین‌های مرتبط با یکدیگر یا سایر مولکول‌های زیستی منتقل، پردازش، تلفیق و نهایتاً اجرا می‌شود. لذا وقتی کل سامانه به صورت شبکه‌ای از این پدیده‌های بهم مرتبط در نظر گرفته شود، بیماری را نیز می‌توان به صورت یک سلسله از مواردی دانست که در الگوی منظم برنامه‌ریزی شده اطلاعات این شبکه اختلال ایجاد می‌کند. علت اولیه می‌تواند یک نقیصه از درون سامانه همچون تغییرات فاقی DNA و در نتیجه دستورالعمل‌های کد شده



سلول‌های پروستات حاوی گروه‌هایی از پروتئین‌ها (دایره‌های توپر) هستند که درون شبکه‌های کوچکی با یکدیگر تعامل (خط) دارند، تغییرات برخی پروتئین‌ها در سطح سلول با یک جابه‌جایی از سلامتی به بیماری همراه است. سلول‌های سرطان پروستات در مراحل ابتدایی افزایش مقدار MAPK8 (یک پروتئین شناخته شده در امر تنظیم جنبش سلول) را نشان می‌دهند. در مراحل پیشرفته سرطان، مقدار SDC1 ۱۶ برابر مقدار آن در مراحل ابتدایی است. مقادیر این دو پروتئین می‌تواند ملاکی برای تشخیص حضور و پیشرفت بیماری باشد.

بیماری عمل کرده، محل و ماهیت آن را آشکار کند.

گروه تحقیقاتی ما مشغول بررسی چالش استفاده از خون برای ارزیابی وضعیت سامانه کل بدن از طریق مقایسه جمعیت RNA پیام‌رسان تولید شده در حدود ۵۰ عضو بدن شده است و ما دریافته‌ایم که در هر عضو انسانی حدود ۵۰ RNA پیام‌رسان مخصوص آن عضو تولید می‌شود. برخی از این RNAها حاوی کد پروتئین‌های خاص آن عضو هستند، که به جریان خون راه یافته‌اند و مقادیر هر یک، عملکرد شبکه‌های کنترل‌کننده تولید آنها را درون عضو منعکس می‌کند. وقتی این شبکه‌ها بر اثر بیماری مختل شوند، مقادیر پروتئین‌های متناظر آنها تغییر می‌یابد. این تغییرات، از آنجایی که هر بیماری به نحو منحصر به فردی شبکه‌های زیستی خاصی را مختل می‌کنند، تشخیص بیماری را ممکن می‌سازند.

اگر سطوح حدود ۲۵ پروتئین از مجموع نشانگرهای خاص یک عضو با آزمایش خون ارزیابی شوند، با آنالیز رایانه‌ای می‌توان نوع اختلال شبکه‌ها را تعیین کرده، در نتیجه تمام بیماری‌های ممکن را شناسایی کرد. گذشته از تشخیص اولیه - که در سرطان بسیار اهمیت دارد - راهکار فوق امکان طبقه‌بندی دقیق بیماری فرد را برای پایش پیشرفت آن و نحوه پاسخ آن به درمان فراهم می‌کند. ما با پایش نحوه ظهور بیماری پریون در موش‌ها، این اصل را تا حدی به اثبات رسانده‌ایم.

ما پروتئین‌های پریون عفونی را - که منجر به بیماری زوال مغزی مشابه «جنون گاوی»

سلول‌های پروستات از هر دو نوع فوق است، تا روزی به پزشکان امکان تفکیک سرطان بدخیم و خوش خیم را از ابتدای بیماری بدهد. این اطلاعات می‌توانند تا ۸۰٪ از انجام جراحی‌های غیرضروری، پرتودرمانی یا شیمی درمانی و همچنین درد، ناتوانی در کنترل ادرار و عقیم‌شدگی حاصل از درمان جلوگیری کنند. همچنین ما در حال بررسی شبکه‌های درون پروستات برای تفکیک بیش‌تر انواع هجومی سرطان از میان ۲۰ درصد فوق‌الذکر هستیم. مثلاً با آنالیز مشخصات شبکه‌های سرطان‌های پروستات ابتدایی و متاستاز شده، ما یک پروتئین‌ها شده درون خون رانشناسایی کرده‌ایم، که به عنوان یک نشانگر عالی سرطان متاستاز شده رفتار می‌کند. ابزارهایی از این دست می‌توانند یک بیماری شناخته شده مانند سرطان پروستات را به دسته‌های دقیقی تقسیم‌بندی کنند - این به پزشک معالج امکان می‌دهد روش درمان مناسب هر فرد بیمار را به صورت مستدلی تعیین کند.

تشخیص بیماری

اگر چه آنالیز RNA پیام‌رسان و پروتئین‌ها از بافت‌های تومور، اطلاعات زیادی را از ماهیت یک سرطان شناخته شده می‌دهد، رویکرد «سامانه‌ها» نیز می‌تواند برای تفکیک بیماری و سلامتی به کار رود. حمام‌های خون هر عضوی از بدن، پروتئین‌ها و مولکول‌های دیگری را از آن خارج می‌کنند. از این رو در تمام بدن می‌توان نحوه رفتار آن عضو را مشاهده کرد. بنابراین توانایی تشخیص عدم توازن پروتئین‌ها یا RNAهای پیام‌رسان خاص می‌تواند به عنوان نشانه‌ای از حضور

سرطان بیش از هر بیماری دیگری تحت بررسی قرار داشته است، تومورها را همچنان با ویژگی‌های نسبتاً درشت آنها منجمله اندازه، محل در عضو یا بافت و گسترش یا عدم گسترش سلول‌های بدخیم از تومور اولیه می‌شناسند. هر چه تومور مطابق این «مراحل» تشخیصی پیشرفته‌تر باشد، برای بیمار وضع ناگوارتر تعریف می‌شود. اما حتی اجماع علمی مرسوم، با تناقضات متعددی همراه است. بیماران سرطانی شناسایی شده با علائم تشخیصی یکسان و درمان شده طی یک برنامه تشعشع و شیمی درمانی یکسان، اغلب پاسخ‌های کاملاً متفاوتی به درمان می‌دهند؛ گروهی کاملاً سلامتی خود را باز می‌یابند و گروهی به سرعت از پا در می‌آیند.

نتایج اندازه‌گیری‌های گسترده غلظت‌های RNA پیام‌رسان و پروتئین درون تومورهای جدا شده از بدن حاکی از ناکافی بودن این راهکارها برای کشف تفاوت فاحش اختلال سرطانی در دو بیمار به ظاهر یکسان است. بر پایه چنین تحلیل‌های مولکولی، سرطان‌های بسیاری که زمانی یک بیماری محسوب می‌شدند، به شاخه‌های متعددی تقسیم‌بندی خواهند شد.

حدود ۸۰ درصد تومورهای پروستات انسانی چنان آهسته رشد می‌کنند، که به میزان خود آسیبی نمی‌رسانند. ۲۰ درصد باقی‌مانده سریع‌تر رشد کرده به بافت‌های اطراف و حتی اعضای دور دست (به شکل متاستاز) سرایت می‌کنند و نهایتاً به مرگ بیمار منجر می‌شوند. گروه تحقیقاتی ما هم اکنون سرگرم شناسایی شبکه‌های مختل شده بر اثر بیماری در

بینانه و فردگرایانه فراهم خواهد کرد. در حال حاضر، اندازه‌گیری مقدار یک پروتئین تشخیصی واحد، همچون آنتی ژن خاص پروستات در خون بیمار، ۵۰ دلار برای یک بیمارستان هزینه در بردارد. از آنجایی که طب مبتنی بر سامانه‌های نیازمند اندازه‌گیری تعداد متناهی از این نوع پروتئین هاست، هزینه فوق حتماً بایستی به نحو قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد. البته زمان آزمایش نیز یک هزینه است. امروزه یک آزمایش خون از چند ساعت تا چند روز طول می‌کشد، که بخشی از آن به خاطر مراحل متعدد جداسازی اجزای خون (گلبول‌ها، پلاسما، پروتئین‌ها و دیگر مولکول‌ها) پیش از اندازه‌گیری هر یک است.

کوچک‌سازی می‌تواند دقت بهتر و سنجش کاملاً سریعتری را نسبت به فناوری‌های جاری فراهم آورد. تاکنون چندین فناوری میکرومقیاس و نانومقیاس ارزش خود را ثابت کرده‌اند، تا به عنوان ابزارآلات تحقیقاتی برای گردآوری داده‌های مورد نیاز برای ایجاد یک نمای سامانه‌مند از اطلاعات زیستی به کار روند. با این حال برای استفاده در مراقبت بیماران،

نیازمند روش‌های سریع و حساس و - از همه مهم‌تر - ارزان قیمت توالی‌سنجی DNA و همچنین اندازه‌گیری غلظت‌های RNA پیام‌رسان و پروتئین خواهد بود.

اندازه‌گیری مولکول‌ها

بنا به قول بسیاری از دانشمندان، پیشرفت‌های فناوری در توالی‌سنجی DNA به مثابه قانون مور در زمینه ریز پردازنده هاست؛ بر اساس این قانون طی چندین دهه گذشته، هر ۱۸ ماه تعداد ترانزیستورهایی که می‌توان در یک تراشه جای داد دو برابر شده است. در واقع ماشین‌های توالی‌سنجی DNA نسل بعدی، سرعت خواندن DNA را با شتابی فراتر از قانون مور افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، اولین ژنوم انسانی در حدود سه چهار سال و با هزینه‌ای حدود ۳۰۰ میلیون دلار توالی‌یابی شد. به اعتقاد ما، طی ۵ تا ۱۰ سال آینده توالی ژنوم هر فرد را با هزینه‌ای کمتر از ۱۰۰۰ دلار - یعنی ۳۰۰/۰۰۰ برابر کمتر - و طی یک روز می‌توان تعیین کرد. طی دهه آینده، پیشرفت‌های مشابه در سایر فناوری‌های زیست پزشکی شرایط را برای ظهور طب پیش

می‌شود - به موش‌ها تزریق کردیم. آن‌گاه کل جمعیت RNAهای پیام‌رسان مغزی را در حیوانات سالم و آلوده در ۱۰ فاصله زمانی طی مراحل آغازین بیماری بررسی کردیم. از این داده‌ها، RNA 300 پیام‌رسان را یافتیم که پاسخ اصلی بیماری پریون را کد می‌کردند. حدود ۲۰۰ تایی آنها به شبکه‌های زیستی مرتبط با جنبه‌های شناخته شده بیماری و حدود ۱۰۰ تایی باقی‌مانده به جنبه‌های تاکنون ناشناخته بیماری اشاره داشتند. مطالعه این شبکه‌های مختل شده بر اثر بیماری به ما این امکان را نیز داد، که چهار پروتئین موجود در خون را بیابیم که پیش از هر نشانه ظاهری، وجود بیماری پریون را پیش بینی می‌کردند و بنابراین به عنوان نشانگرهای تشخیصی پیش‌بالینی^۱ مزایای زیادی در طب پیشگیرانه دارند. این مطالعات نیازمند حدود ۳۰ میلیون اندازه‌گیری بود و ما یک سری برنامه‌های نرم افزاری را برای آنالیز، تلفیق و نهایتاً مدل‌سازی این مقادیر عظیم داده توسعه دادیم. ساخت مدل‌های شبکه پیش‌بینی‌کننده بیماری و ترجمه آنها به صورت ابزارآلات مفید در طب،

تشخیص: هر پروتئین، فقط چند پنی

اطلاعات، ارزشمندترین کالا در طب با رویکرد سامانه‌هاست. بنابراین باید آزمایش‌های تشخیصی بتوانند تعداد زیادی از مولکول‌های زیستی را به سهولت، دقت و با هزینه هر یک چند سنت یا حتی کمتر اندازه‌گیری کنند. به لطف کوچک‌سازی فوق‌العاده، نویسندگان این مقاله و هم‌تایانشان یک تراشه پیش‌نمونه را ساخته‌اند، که قادر به اندازه‌گیری غلظت یک دسته از پروتئین‌های مرتبط با سرطان در یک قطره خون طی ۱۰ دقیقه و با هزینه ۵ تا ۱۰ سنت بر هر پروتئین است.



حمام‌های خون هر عنصری از بدن آن را به پنجره‌ای عالی از واقعیت کل بدن مبدل کرده است. سطوح غیرعادی مولکول‌های پیام‌رسان سلولی یا پروتئین‌های خاص عضو می‌تواند نوع و محل مشکل را مشخص سازد.



بارکدهای نمونه حاوی ۱۲ نوار برای تشخیص پروتئین‌های مرتبط با التهاب و کارکرد پروستات نتایج یک آزمایش خون از یک بیمار سرطان پروستات غلظت‌های بالای آنتی ژن خاص پروستات (مرکز) و اینترفرون گاما (راست) را نشان می‌دهد.



پروتئین‌ها از میان یک آرایه از نوارهای پوشیده از پادتن‌ها عبور می‌کنند. هر نوار حاوی پادتن‌هایی است که به پروتئین خاصی می‌چسبند. پس از عبور نمونه پلاسما، نشان‌های فلورسنت در طول آرایه «بارکد» از آن جدا می‌شوند، و فقط به پادتن‌های چسبیده به پروتئین متصل می‌شوند.

کانال‌های میکروسیالاتی درون یک تراشه چهار سانتیمتری می‌تواند یک قطره از خون را گرفته، پلاسما را از گلبول‌ها جدا سازد. پلاسما و پروتئین‌های معلق در آن وارد کانال‌های باریک‌تر می‌شوند.

مبانی: فناوری نانو در طب

در مقیاس یک نانومتر، مواد و قطعات می‌توانند به نحو منحصر به فردی با سلول‌ها و مولکول‌های زیستی تعامل داشته باشند. مقیاس فناوری‌های نانومورد استفاده در پژوهش یا درمان عموماً بین ۱۰ نانومتر (اندازه یک پروتئین پادتن) تا ۱۰۰ نانومتر (اندازه یک ویروس) است. این قطعات و ذرات به صورت حسگرهای آشکارساز مولکول‌هایی همچون پروتئین‌ها یا DNA یا به صورت بهبود دهنده تصویربرداری، یا به شکل ابزاری برای هدف قراردادن بافت‌های خاص و رسانش به عوامل درمانی کاربرد دارند.

نانو قطعات

نوع فناوری نانو	کاربرد	نحوه عملکرد
 <p>نانوسیم‌ها پروتئین پادتن سیگنال الکتریکی</p>	حسگری	سیم‌های رسانایی به عرض ۱۰ تا ۲۰ نانومتر، از عرض کانالی که نمونه از آن می‌گذرد، عبور داده می‌شود. برای آشکارسازی پروتئین‌ها یا DNA، پروب‌های ساخته شده از DNA یا پادتن مکمل روی هر سیم چسبانده می‌شوند. پروتئین در هنگام تلاقی با پادتن متناظر خود، به پروب چسبیده، خصوصیت رسانش الکتریکی سیم را تغییر می‌دهد، تا به این ترتیب پاسخ به شکلی الکتریکی آشکارسازی شود.
 <p>لرزانک‌ها DNA پروب نمونه DNA</p>	حسگری	پروب‌های مولکولی همچون DNA تک رشته‌ای نیز می‌توانند به بازوهایی به ضخامت دو سه نانومتر متصل شوند. به هنگام تماس با نمونه DNA، رشته‌های مکمل به پروب روی لرزانک چسبیده، آن را اندکی خم می‌کنند. این پاسخ را به صورت مرئی یا به واسطه تغییر رسانش الکتریکی بازو می‌توان آشکار کرد.
 <p>نقاط کوانتومی تومور کشف شده</p>	تصویربرداری	نانوبلورهای ساخته شده از عناصری همچون کادمیم یا جیوه که در لاتکس یا فلز جاسازی شده باشند، با انتشار فلوروسانس در طول موجی متفاوت به نور واکنش می‌دهند، که شدت انتشار به ترکیب نانوبلور وابسته است. پادتن‌های متصل به بلورها به این نقاط کوانتومی امکان می‌دهد بافت‌های خاصی همچون یک تومور را هدف قرار دهند. نتیجه به سادگی با ابزارهای تصویربرداری مرسوم قابل مشاهده است.
 <p>نانوپوسته‌ها طلا سیلیکا</p>	هدف‌گیری و تصویربرداری از یک بافت	نانوکره‌های توپر سیلیکا - که گاهی درون یک لایه نازک طلا پوشانده می‌شوند - بدون کار داشتن با بافت‌های سالم، صرفاً درون بافت تومور تجمع می‌یابند. مولکول‌های درمانگر را می‌توان به سطح کره‌ها متصل کرد، یا به محض تجمع تعداد زیادی از نانوکره‌ها در تومور و جذب حرارت ارسالی به تومور به وسیله آنها، آن بافت را از بین برد. نانوپوسته‌ها بسته به ترکیب‌شان می‌توانند نور را جذب یا پراکنده ساخته، تصاویر تومور حاصله از اشکال خاصی از طیف سنجی را بهبود دهند.
 <p>نانوذرات پوسته‌لیپیدی هسته دارویی پروتئین ترانسفرین</p>	هدف‌گیری و رسانش دارو به یک بافت	از انواع مواد، ذراتی می‌توان ساخت تا مولکول‌های دارویی را در هسته خود گرفته در زمان و مکان مطلوب رها سازند. این محفظه‌های دارو رسانی از پوسته‌های لیپیدی ساده‌ای تشکیل شده اند، که بدون هیچ تلاشی از طریق دیواره‌های مویرگی تومورها به درون آنها خزیده، سپس به آهستگی یک داروی شیمی درمانی مرسوم را در بافت رها می‌سازند. نانوذرات جدیدتر ساختاری پیچیده‌تر دارند، که عبارتند از: عناصر بیرونی مثل پادتن‌ها برای هدف قراردادن پروتئین‌های خاص تومور، و نیز موادی برای کمینه‌کردن تراکنش ذرات با بافت‌های سالم.

ایجاد تقاضا برای یک رویکرد سامانه‌ها مستلزم کاهش هزینه سنجش هر پروتئین به چند پنی است، که بسیاری از فناوری‌های نانو شانس کمی برای رسیدن به این اهداف دارند.

دو نفر از ما یک تراشه چهار سانتیمتری ساخته ایم، که مقدار پروتئین‌های یک قطره خون را با کمک یک گونه بسیار کوچک‌سازی شده از راهبردهای مرسوم تشخیص پروتئین اندازه‌گیری می‌کنند (عکس ص ۴۷). این تراشه صرفاً شامل شیشه، پلاستیک و واکنشگرهاست و از این رو بسیار ارزان است. دستگاه ما حدود دو میکرولیتر خون را گرفته، گلبول‌ها را از پلاسما جدا کرده، سپس دوازده پروتئین پلاسما را اندازه می‌گیرد. کل این فرآیند فقط دو تا سه دقیقه طول می‌کشد. هزینه پیش بینی شده استفاده از پیش نمونه این دستگاه شاید ۵ تا ۱۰ سنت بر هر پروتئین باشد. با این حال این فناوری در زمان توسعه نهایی باید قادر به جوابگویی به تقاضاهای هزینه‌ای طب سامانه‌ها باشد.

توسعه قابلیت‌های این تراشه برای اندازه‌گیری صدها هزار پروتئین زمان بر است. با این حال پیشرفت‌های طراحی ادوات میکروسیالاتی، شیمی سطح و دانش اندازه‌گیری به سرعت در حال پرکردن فاصله بین توانمندی امروز و آنچه یک طب پیش بینانه و فردگرایانه نوین و جا افتاده می‌طلبد، هستند. مثلاً استفن کوئک و اکسل شررر همتایان ما در کالتک یک سامانه میکروسیالاتی ساخته‌اند، که چند شیر و پمپ را روی یک تراشه جای داده است. این سامانه از لوله آلات ظریف امکان هدایت دقیق عوامل شیمیایی، زیست مولکول‌ها و نمونه‌های زیستی را در یکی از چندین محفظه روی تراشه فراهم می‌کند، تا در هر محفظه اندازه‌گیری مستقل و جداگانه‌ای صورت گیرد. بنابراین کار آنها با ارتقای مفهوم آزمایشگاه واحد روی تراشه به «چندین آزمایشگاه روی تراشه»، راه را برای کاهش بیشتر هزینه سنجش زیستی فراهم می‌کند.

فناوری فوق‌العاده کوچک‌سازی شده پیامدهای مهم مشابهی در درمان و پیشگیری دارد. درک شبکه‌های بیمار شده می‌توانند نهایتاً روشهای درمانی نوین را به سمت هدف‌های جدیدی مثل برگرداندن پویایی شبکه‌ها به

اعضای بدن هستند، که این مسأله به معنای کاهش اثرات جانبی نامطلوب متداول داروهای سرطانی است.

حتی وقتی یک داروی متعارف را می‌خواهیم به سلول‌های تومور وارد کنیم، ممکن است پیش از انجام هر کاری پروتئین‌های پمپ‌کننده سلول^۴ آن را از سلول بیرون بیندازند (یک سازوکار مرسوم مقاومت به دارو). نانوذرات از طریق اندوسایتوزیس^۵ وارد سلول می‌شوند و لذا محموله نانوذره از دسترس پمپ‌های سلولی در امان است (شکل ص ۵۰).

برخی از روشهای درمان سرطان که هم اکنون جزو نانوذرات دسته‌بندی می‌شوند، مدت‌ها وجود داشته و شامل برخی از این مزایای بنیادی نانوذرات همچون رسیدن به سلول‌های تومور بدون اثرگذاری بر سلول‌های سالم بوده‌اند. به عنوان مثال دوکسوروبیسین لیپوزومی که یک ترکیب شیمی درمانی مرسوم محبوس درون یک پوسته لیپیدی است، تاکنون برای درمان سرطان تخمدان و مغز استخوان چندگانه به کار رفته است. شکل محبوس در لیپید این دارو در مقایسه با دوکسوروبیسین عادی، مسمومیت بسیار کمتری برای قلب دارد؛ هر چند یک اثر جانبی جدید از آن (مسمومیت پوستی) نیز اخیراً گزارش شده است.

نانوذرات جدیدتر - مثل مورد موسوم به IT-101 که فاز اول آزمایشات ایمنی انسانی را پشت سر گذاشته است - طراحی پیچیده‌تر و لذا کارکردهای متعددی دارند. IT-101 یک ذره ۳۰ نانومتری آرایش یافته از پلیمرهاست که به داروی ریز مولکول کامپوتوسین متصل می‌شود. ذرات IT-101 برای گردش بیش از ۴۰ ساعت درون خون بیمار طراحی شده‌اند؛ حال آنکه خود کامپوتوسین فقط چند دقیقه می‌تواند در خون باقی بماند. این دوره گردش طولانی مدت به IT-101 اجازه می‌دهد تا به تومورها وارد شده، در آنها تجمع پیدا کند. پس از ورود این ذرات به سلول‌های تومور، کامپوتوسین به آهستگی از آنها جدا می‌شود، که این بر تأثیر دراز مدت این دارو می‌افزاید. به محض رهایش دارو، باقی اجزای نانوذره از یکدیگر گسسته شده و مولکول‌های کوچک پلیمر بدون هیچ آسیبی از طریق کلیه بدن را ترک می‌گویند.

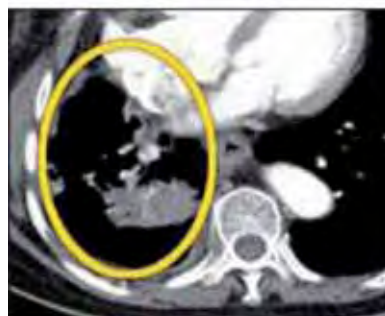
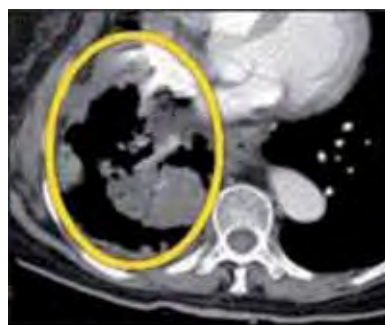
فناوری نانو می‌تواند میزان داروهای مورد نیاز برای درمان یک سرطان را تا حد زیادی کاهش دهد.

روی هدف:

یک نانوداروی تجربی

IT-101 کامپوتوسین (یک داروی شیمی درمانی) را درون یک نانوذره کیسوله نموده، که برای گردش طولانی مدت در جریان خون و تجمع در تومورها طراحی شده است. در یک آزمایش ایمنی انسانی روی تعدادی از بیماران دارای سرطان پیشرفته، نشانه‌هایی از کارایی درمان مشاهده شد.

در سی تی اسکن زیر، نمایی از برش میانی یک بیمار دارای تومور بزرگ ریه (بالا، توده خاکستری درون دایره) پیش از درمان و پس از ۶ ماه درمان با IT-101 که تومور به شدت کوچک شده است (پایین)، نشان می‌دهد.



وضع عادی بکشاند. در کوتاه‌مدت، رویکرد سامانه‌ها می‌تواند با یافتن ترکیبات دارویی بهینه مناسب هر بیمار، اثرگذاری داروهای موجود را به شدت افزایش دهد. به علاوه فناوری نانومی‌تواند مقدار داروهای مورد نیاز درمان یک سرطان را شدیداً کاهش دهد.

کوچک و هدفمند

نانوذرات درمانگر در مقایسه با بسیاری اشیاء کوچک، ولی در مقایسه با مولکول‌های دارویی بزرگ اند. لذا کار کردن در این مقیاس مستلزم کنترل بی‌نظیری روی رفتار این ذرات درون بدن است. نانوذرات اندازه‌های مابین یک تا ۱۰۰ نانومتر داشته و از انواع عوامل دارویی موجود مثل داروهای شیمی درمانی یا رشته‌های RNA خاموش‌کننده ژن (siRNA) ساخته می‌شوند.

ممکن است این محموله‌ها درون مواد سنتزی همچون پلیمر یا مولکول‌های شبه‌لیپیدی، و عوامل هدف یاب همچون پادتن‌ها جا داده شوند. سایر مولکول‌های ساخته شده برای چسبیدن به پروتئین‌های سلولی خاص را نیز می‌توان به سطح این ذرات متصل کرد. این ترکیب ساختاری حوزه عمل درمان‌های نانوذره‌ای را کاملاً گسترده کرده، انجام وظایف پیچیده در زمان و مکان مناسب درون بدن بیمار را میسر می‌نماید.

یکی از بزرگترین چالش‌ها در توسعه و استفاده از داروهای سرطانی، رساندن آنها به بافت‌های بیمار بدون مسموم نمودن کل بدن است. فقط اندازه نانوذرات کفایت تا به آنها خواص ویژه‌ای برای ورود و خروج از تومورها اهدا کند. نانوذرات کوچک‌تر از ۱۰ نانومتر مشابه داروهای موسوم به «ریز مولکول»^۳ سریعاً از طریق کلیه دفع می‌شوند، حال آن ذرات بزرگ‌تر از ۱۰۰ نانومتر به سختی می‌توانند از تومور عبور کنند. ذرات مابین ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر درون جریان خون تا یافتن تومورها حرکت می‌کنند، ولی نمی‌توانند از دیواره مویرگ‌ها به سلول‌های سالم راه یابند. دلیل این تفاوت آن است، که دیواره مویرگی تومورها غیرعادی و حاوی سوراخ‌های بزرگی است، که نانوذرات می‌توانند از آنها به تومورها وارد شوند. در نتیجه نانوذرات متمایل به تجمع درون تومورها با حداقل اثرات سوء بر سایر

پیش تعیین شده باشد. به عنوان مثال، اگر کسی بخواهد مانع نقش یک پروتئین در بی‌اثرسازی یک دارو شود، می‌تواند نانوذره‌ای را بسازد، که پیش از ره‌ایش مولکول‌های دارو، siRNA باز دارنده ژن آن پروتئین را رها سازد. با افزایش درک ما نسبت به تحولات مولکولی مرتبط با بیماری و بهبودی، راهکار نانوذره‌ای می‌تواند نقش روبه‌روشدی را در درمان بیماری‌ها در مقیاس مولکولی باز کند.

محض ورود به سلول‌ها، نانوذرات مولکول‌های siRNA را رها می‌کنند. این مولکول‌های مصنوعی متناظر یک ژن مورد نظر بوده، آن را از تولید یک پروتئین خاص باز می‌دارند.

با این حال این نانوذره‌های چند کاره فقط آغاز داستانند. به محض جا افتاده شدن کامل اصول کارکرد نانوذرات درون بدن انسان، از این مفهوم می‌توان برای خلق یک سامانه درمانی استفاده کرد، که قادر به تلفیق داروهایی با نرخ ره‌ایش از

در آزمایشات بالینی، دزهایی از دارو که کیفیت زندگی عالی را در عین دوری از اثرات جانبی همچون استفراغ، اسهال، ریزش موی خاص شیمی درمانی و سایر موارد جدید نتیجه دهد، به دست می‌آید. کیفیت عمومی بالای زندگی در حین درمان هیجان آور است و اگر چه آزمایشات فاز اول روی تثبیت سلامتی تکیه دارد، این آزمایشات فعال بودن دارو در بیماران را نیز می‌توانند تأیید کنند (شکل صفحه ۴۹). بهبود کیفیت زندگی از آن رو باعث دلگرمی است؛ که بیماران پیش از ورود به آزمایشات فاز اول سرطان چندین مرحله از درمان‌های متداول را بدون موفقیت سپری کرده‌اند. پس از ۶ ماه آزمایش نیز تعداد زیادی از این بیماران به مصرف ملایم‌تر دارو ادامه می‌دهند و همچنین آنهایی که با حدود یک سال یا بیش‌تر درمان تا مدت درازی از مرگ نجات می‌یابند (شامل بیماران سرطان لوزالمعده، کلیه و ریه پیشرفته).

از آنجایی که نمودار اثرات جانبی این داروی جدید بسیار کم است، از این پس در آزمایشات فاز دوم (فاز کارایی) زنان واجد سرطان تخمدانی که شیمی درمانی را سپری کرده‌اند، نیز آزمایش خواهد شد. به جای صرفاً «نشستن و تماشا کردن» پیشرفت سرطان، می‌توان IT-۱۰۱ را به عنوان درمان ابقایی و به امید جلوگیری از پیشرفت بیماری به کار بست. این مشاهدات از آزمایش IT-۱۰۱ و اخبار دلگرم‌کننده مشابه از آزمایشات سایر درمان‌های مبتنی بر نانوذره در حال ترسیم دورنمایی از سقف توانمندی نانوذره‌ها هستند. در واقع نسل بعد سنتز نانوذرات بسیار پیچیده‌تر بوده، عصاره‌ای از پتانسیل حقیقی این فناوری را ارائه خواهد کرد؛ چیزی که در رویکرد سامانه محور به بیماری و درمان، بی‌بدیل و غیر قابل انکار خواهد بود.

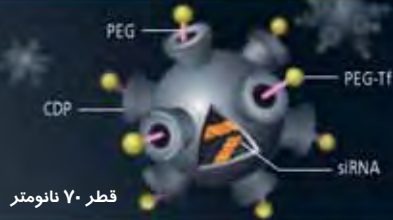
شرکت Calando Pharmaceuticals در پادسانای کالیفرنیا از سال ۲۰۰۸ آزمایشات یک سامانه رسانشی siRNA را - که به‌وسیله‌ی یکی از ما ابداع شده است - به عنوان یک راهکار جدیدتر شروع کرده است. پروتئین‌های روی سطوح نانوذرات، گیرنده‌های خاصی را که به وفور بر سطح سلول‌های سرطانی ظاهر می‌شوند، هدف می‌گیرند. به

مطالعه موردی: طراحی شده برای تحویل دارو

یک داروی نانوذره‌ای تجربی موسوم به CALAA-۰۱ بخشی از مزایای این عوامل را نمایش می‌دهد. علاوه بر تمایل طبیعی به تجمع در تومورها، می‌توان این نانوذرات را طوری طراحی کرد تا روی یک یا چند گیرنده متداول روی سلول‌های سرطانی لانه گزینند. وضعیت ورود به سلول آنها نیز آنها را از بیرون رانده شدن به‌وسیله‌ی پمپ‌های سلولی - که برخی داروها را بیرون می‌ریزند - در امان نگه می‌دارد.

ساختار سفارشی شده

ذره ساخته شده از مواد زیست سازگار: یک پلیمر حاوی سیکوئیدکسترین و ساقه‌هایی از جنس پلی اتیلن گلیکول (PEG) متصل شده به پروتئین‌های ترانسفرین (Tf). درون این ذره تا حدود ۲۰۰۰ مولکول siRNA به عنوان عوامل دارویی ذخیره شده‌اند.



هدف‌گیری غیر فعالانه تومور
هنگام ورود ذرات به جریان خون بیمار، آنها به گردش آزادانه در خون ادامه می‌دهند، اما نمی‌توانند به درون اکثر دیواره‌های مویرگی رخنه کنند. دیواره‌های مویرگی تومورها به شکل غیرعادی سوراخ دارند و نانوذرات می‌توانند با عبور از حفرات بزرگ آنها در بافت تومور تجمع یابند.

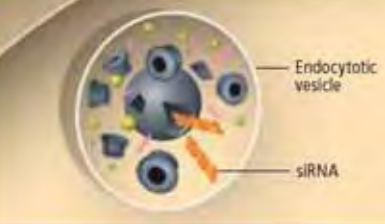
هدف‌گیری فعالانه تومور

گیرنده‌های ترانسفرین روی سطح یک سلول سرطانی به پروتئین ترانسفرین روی نانوذرات چسبیده، سلول را وادار می‌دارد به‌وسیله‌ی اندوسیتوزیس نانوذره را ببلعد.



ره‌ایش کنترل شده

به محض ورود به سلول، حسگر شیمیایی درون نانوذره در پاسخ به pH پایین محفظه اندوسیتوزیس، همزمان موجب گسست نانوذره و ره‌ایش مولکول siRNA می‌شود. این مولکول مانع ترجمه دستورالعمل‌های یک ژن مورد نیاز برای ادامه حیات سلول سرطانی می‌شود.



تصویر بزرگ

به صورت ایده‌آل پیش بینی می‌شود در یک رویکرد مبتنی بر سامانه‌ها، با تکیه بر آنالیز شبکه‌های مختل شده بر اثر بیماری و درک عمیق سازوکاری از بیماری، تمام ابعاد عینی پزشکی امروزی ما متحول شود؛ مثلاً تشخیص بهتر، راهکارهای جدید مؤثر در درمان و حتی پیشگیری. این رویکرد زیست‌شناسی سامانه‌ها نسبت به بیماری، موجب پیشرفت بسیاری از فناوری‌های جدید خواهد شد، که عبارتند از: میکروسیالات، فناوری‌های نانو، ابزارآلات نوین سنجش و مصورسازی، و پیشرفت‌های محاسباتی مورد نیاز در آنالیز، تلفیق و مدل‌سازی حجم بزرگی از داده‌های زیستی.

طی ۱۰ تا ۲۰ سال آتی، پزشکی پیش‌بینانه و فردگرایانه حداقل دو راهکار جدید را متحول خواهد کرد: توالی ژنوم انسان به ما امکان تعیین هر چه دقیق‌تر آینده سلامتی هر فرد را خواهد داد و سنجش ارزان قیمت پروتئین‌ها اجازه خواهد داد، تا نحوه تغییر و تحولات سلامتی یک فرد را به صورت منظم و جامع ارزیابی کنیم.

با تشخیص پروتئین‌ها درون یک شبکه بیمار شده، طب پیشگیرانه نیز پا می‌گیرد، تا در صورت بروز اختلال با کمک داروهای احتیاطی، رفتار شبکه را به وضعیت عادی برگرداند. به عنوان مثال، زنی که با افزایش خطر سرطان تخمدان روبروست، از ۳۰ سالگی شروع به مصرف نانوداروهای خواهد کرد، که برای جبران منابع مولکولی خطر طراحی شده است و از این طریق احتمال ابتدای خویش به سرطان تخمدان را پس از ۴۰ سالگی به ۲ درصد کاهش می‌دهد.

با دسترس بودن این قسم از اطلاعات پیرامون علل بیماری و سلامتی، افراد قادرند مشارکت مؤثرتری در تصمیمات پزشکی خویش ایفا کنند و این خیلی فراتر از ابزارها و اطلاعاتی خواهد بود که امروزه به دیابتی‌ها برای مدیریت سلامتی روزانه‌شان کمک می‌کند.

عینیت یافتن شکلی از پزشکی که پیش‌بینانه، فردگرایانه، پیشگیرانه و مشارکت‌جویانه است، پیامدهای گسترده اجتماعی خواهد داشت. صنعت مراقبت پزشکی باید طرح‌های کسب و کار خود را - که

درمان‌های نانومقیاس

ذرات نانومقیاس طراحی شده برای درمان سرطان عبارتند از داروهای در حال استفاده همچون دوکسوروبیسین (یک عامل شیمی درمانی) محبوس درون لیپوزوم و همچنین گونه‌ای از یک ترکیب تجربی دارو- پلیمر که در آن مولکول‌های پلیمر و دارو مخلوط شده یا به صورت شیمیایی به نانوذرات (اعم از کامپوزیت‌ها، مزدوج شده‌ها، مایسل‌ها و درخت‌سان‌ها) متصل شده‌اند. ذرات هدف‌مند جدیدتر اجزای دیگری دارند، که کنش‌گری آنها را با سلول‌های سرطانی افزایش داده، ورود آنها را تسهیل می‌کنند.

نوع نانوذره	مرحله توسعه	مثال‌ها
لیپوزوم	تأیید FDA	DaunoXome, Doxil
مبتنی بر آلبومین	تأیید FDA	Abraxane
مایسل پلیمری	آزمایشات بالینی	Genexol-PM, SP1049C, NK911, NK012, NK105, NC-6004
مزدوج دارو- پلیمر (Polymer-drug conjugate)	آزمایشات بالینی	XYOTAX (CT-2103), CT-2106, IT-101, AP5280, AP5346, FCE28068 (PK1), FCE28069 (PK2), PNU166148, PNU166945, MAG-CPT, DE-310, Pegamotecan, NKTR-102, EZN-2208
لیپوزوم هدف‌گیری شده	آزمایشات بالینی	MCC-465, MBP-426, SGT-53
ذره مبتنی بر پلیمر هدف‌گیری شده	آزمایشات بالینی	FCE28069 (PK2), CALAA-01
ذره معدنی یا فلزی توپر	آزمایشات بالینی (طلا) و پیش بالینی	نانولوله‌های کربنی، ذرات سیلیکا، ذرات طلا (CYT-6091)
درخت سان	پیش بالینی	پلی آمیدوآمین (PAMAM)

هم اکنون از تولید داروهای بسیار کارا و به صرفه بازمانده‌اند - به صورت اصولی تغییر دهد. همچنین فناوری‌های نوظهور به دیجیتالی شدن پزشکی (یعنی قابلیت استخراج اطلاعات مرتبط با بیماری از تک مولکول‌ها، تک سلول‌ها یا تک تک افراد) خواهد انجامید؛ چرا که فناوری‌های اطلاعات و ارتباطات طی ۱۵ سال گذشته دیجیتالی شده‌اند. بر اثر ورود فناوری‌های پرسرعت و ارزان قیمت جدید، هزینه مراقبت پزشکی نیز شدیداً افت می‌نماید، تا جایی که ممکن است حتی در کشورهای در حال توسعه به شکل گسترده‌ای در دسترس افراد قرار گیرد.

پیشرفت‌های بسیار نوید بخش و هیجان‌آوری که انتظار می‌رود طی ۱۰ سال آینده در امر درمان سرطان محقق شود عبارتند از:

۱- تشخیص سرطان‌های ابتدایی - قابل درمان با روش‌های درمانی مرسوم - پیش از بروز علائم بیماری به کمک آزمایش خون.

۲- دسته‌بندی سرطان‌های اعضای خاص

۳- تشخیص شبکه‌های مختل شده بر اثر بیماری برای توسعه بسیار سریع‌تر داروهای واجد هزینه بسیار کمتر و کارایی بسیار بالاتر.

بنابراین این راهکار جدید پزشکی قابلیت آن را دارد که امر مراقبت پزشکی را برای هر فردی که در این زمان می‌زید، دگرگون سازد.

پی‌نوشت:

1. Presymptomatic
2. gene-silencing
3. Small-molecule drugs
4. Cellular Pump Proteins
- 5- Endocytosis: یک فرآیند طبیعی که چاله‌ای از غشای سلولی دور شی خارجی شکل گرفته، آن را به درون سلول می‌کشد.

منبع:

Scientific American, Feb. 2009