

کاربرد نانو زیست فناوری در درمان هیدمند نوروبلاستوما، پیشرفت های اخیر، شکاف های پژوهشی و چشم اندازهای آینده

ابوالفضل قانع^{۱*}، افسانه حسین زاده^۲

۱- دانشجو، abi99gh@gmail.com

۲- دانشجو، hosseinzadeh.afsane95@gmail.com

خلاصه

نوروبلاستوما یکی از تهاجمی ترین بدخیمی های دوران کودکی است که علی رغم پیشرفت های درمانی، همچنان با میزان بالای عود، مقاومت دارویی و مرگ و میر همراه است. هدف این مطالعه، بررسی نظام مند نقش نانوزیست فناوری در توسعه راهبردهای درمان هیدمند نوروبلاستوما و ارزیابی ظرفیت ترجمه بالینی این فناوری ها بود. نتایج نشان داد که ایمونولیپوزوم های هیدمند ضد GD2، نانوذرات پلیمری PEG-b-PLGA، سامانه های حامل siRNA علیه MYCN، نانوحامل های هدف گیرنده نوکلئولین و نانوفرمولاسیون های فنرتینید قادرند اختصاصیت هدف گیری تومور، جذب سلولی و اثربخشی درمان را افزایش داده و سمیت خارج هدفی را کاهش دهند. همچنین، هدف گیری مولکول های کلیدی نظیر GD2، MYCN، ALK و نوکلئولین در ترکیب با فناوری های نوظهوری مانند هوش مصنوعی و سامانه های organ-on-chip، چشم انداز جدیدی برای توسعه درمان های شخصی سازی شده ایجاد کرده است. با وجود نتایج امیدوارکننده پیش بالینی، کمبود کارآزمایی های بالینی اختصاصی، ناهمگنی زیستی تومور و چالش های تولید در مقیاس صنعتی همچنان از موانع اصلی کاربرد بالینی این فناوری ها محسوب می شوند. در مجموع، شواهد موجود نشان می دهد که نانوزیست فناوری می تواند نقش محوری در توسعه نسل آینده درمان های دقیق و هیدمند نوروبلاستوما ایفا کند.

کلمات کلیدی: نانو زیست فناوری، دارو رسانی هیدمند، ایمونولیپوزوم، هوش مصنوعی در نانوپزشکی، GD2- MYCN، نانوذرات PEG-PLGA

۱. مقدمه

نوروبلاستوما (Neuroblastoma) شایع‌ترین تومور جامد خارج‌جمجمه‌ای دوران کودکی و یکی از مهم‌ترین علل مرگ ناشی از سرطان در کودکان به شمار می‌رود. این بدخیمی از سلول‌های مشتق از تاج عصبی منشأ گرفته و از نظر بالینی و ژنتیکی ناهمگنی قابل توجهی دارد؛ به‌طوری که برخی تومورها به‌صورت خودبه‌خودی پسرقت می‌کنند، در حالی که انواع پرخطر با متاستاز گسترده و پیش‌آگهی نامطلوب همراه هستند. (1)

مطالعات ژنومی نشان داده‌اند که آمپلیفیکاسیون MYCN، جهش‌های ALK و سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی نقش کلیدی در تهاجم تومور، مقاومت درمانی و کاهش بقا دارند. همچنین GD2 به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اهداف درمانی اختصاصی نوروبلاستوما شناخته می‌شود. (2)

علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل در شیمی‌درمانی، جراحی، پرتودرمانی، پیوند سلول‌های بنیادی و ایمونوتراپی ضد GD2، بیماران مبتلا به نوروبلاستوما پرخطر همچنان با میزان بالای عود بیماری و مقاومت درمانی مواجه هستند. (3)

نانوزیست‌فناوری با فراهم کردن سامانه‌های دارورسانی هدفمند، امکان انتقال کنترل‌شده داروها، ژن‌ها و RNAهای درمانی را فراهم کرده و موجب افزایش تجمع دارو در بافت توموری و کاهش سمیت سیستمیک می‌شود. (4)

با این حال، بخش عمده راهبردهای نانودارورسانی پیشنهادی برای نوروبلاستوما همچنان در مرحله پیش‌بالینی قرار دارند و انتقال موفق آن‌ها به محیط بالینی با چالش‌هایی نظیر ناهمگنی زیستی بیماران، تفاوت میان مدل‌های حیوانی و انسانی و محدودیت‌های تولید صنعتی مواجه است. (۳۰،۳۲)

جهش‌های ALK به‌عنوان مهم‌ترین ناهنجاری ژنتیکی قابل هدف‌گیری دارویی در نوروبلاستوما شناخته می‌شوند و مهارکننده‌های نسل جدید ALK چشم‌انداز درمانی امیدوارکننده‌ای ایجاد کرده‌اند. (5،6)

نوکلئولین سطحی نیز به‌عنوان یک هدف مولکولی نوظهور در نوروبلاستوما مورد توجه قرار گرفته و نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان‌های هدفمند مبتنی بر نانوحامل‌ها نشان داده است. (7)

۱. زیست‌شناسی مولکولی نوروبلاستوما و اهداف درمانی هدفمند

موفقیت راهبردهای نوین نانودارورسانی در نوروبلاستوما به شناخت دقیق مکانیسم‌های مولکولی دخیل در ایجاد، پیشرفت و مقاومت درمانی این تومور وابسته است. نوروبلاستوما از سلول‌های مشتق از تاج عصبی منشأ می‌گیرد و به دلیل ناهمگنی ژنتیکی و بیولوژیکی بالا، طیف وسیعی از رفتارهای بالینی را از پسرقت خودبه‌خودی تا بیماری متاستاتیک بسیار تهاجمی نشان می‌دهد. مطالعات ژنومی گسترده نشان داده‌اند که برخلاف بسیاری از سرطان‌های بزرگسالان، نوروبلاستوما دارای بار جهشی نسبتاً پایینی است؛ با این حال، تغییرات کلیدی در ژن‌ها و مسیرهای تنظیم‌کننده رشد، تمایز و بقای سلولی نقش تعیین‌کننده‌ای در پاتوژنز بیماری ایفا می‌کنند. (1،2)

پیشرفت‌های اخیر در ژنومیکس سرطان و پزشکی دقیق منجر به شناسایی مجموعه‌ای از اهداف مولکولی شده است که نه تنها در زیست‌شناسی نوروبلاستوما نقش اساسی دارند، بلکه بستر مناسبی برای طراحی سامانه‌های نانودارورسانی هدفمند فراهم می‌کنند. در میان این اهداف، GD2، MYCN، ALK و نوکلئولین بیشترین اهمیت را از نظر کاربردهای درمانی و ترجمه بالینی به خود اختصاص داده‌اند. (3)

۱-۱- GD2؛ مهم‌ترین هدف سطحی برای نانودارورسانی هدفمند

گانگلیوزید GD2 یک گلیکواسفنگولیپید غشایی است که در بیش از ۹۵ درصد تومورهای نوروبلاستوما با تراکم بالا بیان می‌شود، در حالی که حضور آن در اغلب بافت‌های طبیعی محدود است. این ویژگی، GD2 را به یکی از اختصاصی‌ترین اهداف درمانی در سرطان‌های کودکان تبدیل کرده است. مطالعات نشان داده‌اند که GD2 در چسبندگی سلولی، مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلول‌های نوروبلاستوما نقش دارد و افزایش بیان آن با رفتار تهاجمی‌تر تومور همراه است. (1)

Nanofenretinide بیان GD2 سطحی را افزایش داده و اثر سیتوتوکسیک نکسیتاماب را تقویت می‌کند (استراتژی امیدوارکننده برای کاهش دوز آنتی‌بادی و نوروپاتی ناشی از آن). (11)

این موفقیت، GD2 را به یک هدف ایده‌آل برای توسعه نانوحامل‌های هدفمند تبدیل کرده است. در سال‌های اخیر، ایمونولیپوزوم‌ها و نانوذرات عملکردی‌شده با آنتی‌بادی‌های ضد GD2 توانسته‌اند تجمع انتخابی دارو در بافت توموری را افزایش داده و سمیت خارج‌هدفی را کاهش دهند. از این رو، GD2 در حال حاضر موفق‌ترین هدف سطحی برای طراحی سامانه‌های نانودارورسانی در نوروبلاستوما محسوب می‌شود. (8)

با وجود اختصاصیت بالای GD2 برای هدف‌گیری سلول‌های نوروبلاستوما، عوارضی نظیر نوروپاتی دردناک و تفاوت سطح بیان GD2 میان بیماران می‌تواند اثربخشی درمان‌های مبتنی بر این هدف مولکولی را محدود کند. (۱۸،۱۹)

۲-۱- MYCN؛ محرک ژنتیکی اصلی و هدف راهبردی RNA درمانی

آمپلیفیکاسیون ژن MYCN یکی از مهم‌ترین شاخص‌های پیش‌آگهی نامطلوب در نوروبلاستوما است و در حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد بیماران پرخطر مشاهده می‌شود. (1)

افزایش تعداد نسخه‌های این ژن با رشد سریع تومور، متاستاز زودرس، مقاومت درمانی و کاهش قابل توجه میزان بقا ارتباط مستقیم دارد. MYCN به‌عنوان یک فاکتور رونویسی مرکزی، بیان صدها ژن درگیر در چرخه سلولی، متابولیسم، همانندسازی DNA و سنتز پروتئین را تنظیم می‌کند و نقش کلیدی در حفظ فنوتیپ تهاجمی تومور دارد. (9)

هدف‌گیری غیرمستقیم از طریق مهار mTOR/Aurora و تحویل مستقیم siRNA با RTN دو رویکرد اصلی برای مهار MYCN هستند. (12،13)

با وجود اهمیت بیولوژیکی MYCN، هدف‌گیری مستقیم این پروتئین همواره با چالش‌های فراوانی همراه بوده است؛ زیرا فاقد جایگاه‌های اتصال مناسب برای داروهای کوچک‌مولکول است. در این شرایط، نانویست‌فناوری راهکار جدیدی برای مهار MYCN فراهم کرده است. نانوذرات حامل siRNA، microRNA و الیگونوکلوئیدهای ضدحس قادرند بیان MYCN را به‌صورت اختصاصی کاهش داده و رشد تومور را مهار کنند. به همین دلیل، MYCN به یکی از مهم‌ترین اهداف درمان‌های مبتنی بر RNA و سامانه‌های نانودارورسانی نسل جدید تبدیل شده است. (10)

۳-۱- ALK؛ برجسته‌ترین هدف دارویی قابل درمان در نوروبلاستوما

گیرنده تیروزین‌کینازی ALK مهم‌ترین ژن جهش‌یافته قابل هدف‌گیری دارویی در نوروبلاستوما محسوب می‌شود. جهش‌های فعال‌کننده ALK در حدود ۸ تا ۱۰ درصد بیماران مشاهده شده و از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR، MAPK/ERK و JAK/STAT موجب افزایش تکثیر، بقا و مقاومت سلول‌های سرطانی می‌شوند. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که در بسیاری از موارد، فعالیت ALK با مسیر MYCN ارتباط عملکردی داشته و موجب تشدید رفتار تهاجمی تومور می‌شود. (5)

برخلاف بسیاری از اهداف مولکولی نوروبلاستوما، ALK در حال حاضر دارای مهارکننده‌های اختصاصی با شواهد بالینی معتبر است. مهارکننده‌های نسل جدید به‌ویژه لورلاتینیب توانسته‌اند در بیماران مبتلا به نوروبلاستوما عودکننده یا مقاوم، پاسخ‌های درمانی امیدوارکننده‌ای ایجاد کنند و بر بخشی از مکانیسم‌های مقاومت دارویی غلبه نمایند. از دیدگاه نانوپزشکی، ALK یک هدف بسیار ارزشمند برای انتقال اختصاصی مهارکننده‌های تیروزین‌کینازی، سامانه‌های RNAi و درمان‌های ترکیبی محسوب می‌شود و انتظار می‌رود نقش آن در نسل آینده درمان‌های شخصی‌سازی شده افزایش یابد. (6)

۴-۱- نوکلئولین؛ هدف نوظهور برای هدایت نانوحامل‌ها

نوکلئولین یک فسفوپروتئین چندعملکردی است که در شرایط طبیعی عمدتاً در هسته و هستک سلول قرار دارد، اما در بسیاری از سلول‌های سرطانی از جمله نوروبلاستوما به‌صورت غیرطبیعی در سطح سلول نیز بیان می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان نوکلئولین با تکثیر سلولی، آنژیوژنز، مهاجرت، متاستاز و مقاومت درمانی ارتباط مستقیم دارد. بیان سطحی نوکلئولین امکان استفاده از لیگاندها و آپتامرهای اختصاصی را برای هدایت نانوحامل‌ها فراهم می‌کند. این ویژگی سبب شده است نوکلئولین به یکی از اهداف نوظهور در طراحی سامانه‌های دارورسانی هوشمند تبدیل شود. نتایج مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهد که نانوذرات هدف‌گیرنده نوکلئولین قادرند انتقال انتخابی داروها به سلول‌های نوروبلاستوما را افزایش داده و سمیت سیستمیک را کاهش دهند. بنابراین، این مولکول می‌تواند نقش مهمی در توسعه نسل آینده نانوپلتفرم‌های درمانی ایفا کند. (7)

۲- کاربردهای نانویست‌فناوری در درمان هدفمند نوروبلاستوما

پیشرفت‌های اخیر در نانویست‌فناوری، افق‌های جدیدی را برای درمان هدفمند نوروبلاستوما گشوده است. محدودیت‌های درمان‌های متداول از جمله سمیت سیستمیک، توزیع غیراختصاصی دارو، مقاومت دارویی و عود بیماری، پژوهشگران را به سمت توسعه سامانه‌های نانودارورسانی سوق داده است. نانوحامل‌ها با قابلیت حمل کنترل‌شده داروها، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و عوامل تصویربرداری، امکان افزایش تجمع دارو در بافت توموری و کاهش آسیب به بافت‌های سالم را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، قابلیت عملکردی‌سازی سطح نانوذرات با لیگاندها، آنتی‌بادی‌ها و آپتامرهای اختصاصی، هدف‌گیری انتخابی سلول‌های نوروبلاستوما را امکان‌پذیر ساخته است. (4-10)

۲-۱- مکانیسم‌های انتقال نانوذرات به بافت توموری

کارایی سامانه‌های نانودارورسانی در نوروبلاستوما به توانایی نانوذرات در عبور از موانع زیستی، تجمع در بافت توموری و انتقال مؤثر عوامل درمانی به سلول‌های سرطانی وابسته است. پس از تزریق سیستمیک، نانوذرات باید از حذف سریع توسط سیستم رتیکیولوآندوتلیال اجتناب کرده و زمان گردش مناسبی در خون داشته باشند تا بتوانند به بافت توموری دسترسی پیدا کنند. در گذشته، پدیده افزایش نفوذپذیری و ماندگاری (Enhanced Permeability and Retention; EPR) به‌عنوان مهم‌ترین مکانیسم تجمع نانوذرات در تومورها شناخته می‌شد. بر اساس این پدیده، عروق نابالغ و نشت‌پذیر تومور امکان عبور نانوذرات را فراهم کرده و تخلیه لنفاوی ضعیف موجب تجمع آن‌ها در بافت سرطانی می‌شود. (14)

با این حال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که انتقال نانوذرات در تومورهای انسانی تنها با اثر EPR قابل توضیح نیست و فرآیندهای فعال انتقال نیز نقش مهمی در این زمینه دارند. امروزه مفهوم انتقال فعال و ماندگاری (Active Transport and Retention; ATR) مطرح شده است. در این مکانیسم، نانوذرات از طریق مسیرهای اندوسیتوزی وابسته به سلول‌های اندوتلیال و تعامل با اجزای ریزمحیط تومور به بافت سرطانی منتقل می‌شوند که می‌تواند موجب افزایش کارایی درمان و بهبود ترجمه بالینی نانوداروها شود. (15)

به‌منظور افزایش اختصاصیت درمان، بسیاری از نانوحامل‌ها به لیگاندها، آنتی‌بادی‌ها یا آپتامرهای هدفمند متصل می‌شوند تا گیرنده‌های اختصاصی سلول‌های نوروبلاستوما از جمله GD2 را شناسایی کنند. پس از اتصال به گیرنده هدف، نانوذرات عمدتاً از طریق اندوسیتوز وابسته به گیرنده وارد سلول شده و محموله درمانی خود را آزاد می‌کنند. این ویژگی سبب افزایش غلظت دارو در سلول‌های سرطانی و کاهش سمیت در بافت‌های سالم می‌شود. (16)

یکی از چالش‌های اصلی پس از ورود نانوذرات به سلول، گرفتار شدن آن‌ها در اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها است. در چنین شرایطی، مولکول‌های درمانی به‌ویژه RNAهای درمانی و siRNAها ممکن است پیش از رسیدن به هدف مولکولی خود تخریب شوند. به همین دلیل، طراحی سامانه‌های دارای قابلیت فرار اندوزومی (Endosomal Escape) به یکی از مهم‌ترین محورهای پژوهش در نانوپزشکی تبدیل شده است. استفاده از لیپیدهای یونی، پلیمرهای حساس به pH و نانوحامل‌های زیست‌تقلیدی می‌تواند آزادسازی مؤثر عوامل درمانی را در سیتوپلاسم تسهیل کند. (17)

علاوه بر این، مطالعات جدید نشان داده‌اند که غشای پایه عروق توموری (Basement Membrane) نیز به‌عنوان یک سد فیزیکی مهم در برابر نفوذ نانوذرات عمل می‌کند. بنابراین، توسعه نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور و طراحی سامانه‌هایی با قابلیت عبور از این موانع زیستی می‌تواند موجب افزایش انتقال دارو به بافت توموری و بهبود اثربخشی درمان‌های هدفمند در نوروبلاستوما شود. (18)

۲-۲- ایمونولیپوزوم‌های هدفمند ضد GD2

در سال‌های اخیر، توسعه نانوحامل‌های هدف‌گیرنده GD2 فراتر از ایمونولیپوزوم‌های کلاسیک رفته و شامل نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی، نانوبادی‌ها (Nanobodies) و سامانه‌های مبتنی بر وزیکول‌های زیستی شده است. مطالعات جدید نشان داده‌اند که اتصال آنتی‌بادی‌ها یا قطعات آنتی‌بادی ضد GD2 به سطح نانوذرات می‌تواند موجب افزایش اختصاصیت هدف‌گیری، بهبود جذب سلولی و افزایش تجمع دارو در بافت توموری شود. علاوه بر این، استفاده از نانوبادی‌های ضد GD2 به دلیل اندازه کوچک‌تر، نفوذ بهتر در بافت تومور و کاهش ایمنی‌زایی، به عنوان یک راهبرد نوظهور در نانودارورسانی سرطان‌های GD2 مثبت مطرح شده است. (19)

همچنین، ترکیب سامانه‌های نانودارورسانی هدف‌گیرنده GD2 با رویکردهای ایمنی‌درمانی نظیر سلول‌های CAR-T و CAR-NK علیه GD2 به عنوان یکی از استراتژی‌های آینده‌نگر در درمان نوروبلاستوما شناخته می‌شود. مطالعات پیش‌بالینی اخیر نشان داده‌اند که این رویکردهای ترکیبی می‌توانند علاوه بر افزایش تخریب سلول‌های توموری، بر برخی از محدودیت‌های درمان‌های منفرد غلبه کنند. انتظار می‌رود توسعه نانوپلتفرم‌های چندمنظوره هدف‌گیرنده GD2، امکان انتقال همزمان دارو، RNAهای درمانی و عوامل ایمنی‌درمانی را فراهم کرده و اثربخشی درمان‌های شخصی‌سازی‌شده در نوروبلاستوما را بهبود بخشد. (20)

۲-۳- نانوذرات پلیمری مبتنی بر PLGA برای افزایش اثربخشی درمان

پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) یکی از پرکاربردترین پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر در نانو پزشکی است که به دلیل ایمنی زیستی بالا و تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است. نانوذرات مبتنی بر PLGA قادرند داروهای ضدسرطان را به‌صورت کنترل‌شده آزاد کرده و زمان ماندگاری آنها را در گردش خون افزایش دهند. در نوروبلاستوما، این نانوذرات برای انتقال عوامل شیمی‌درمانی، ترکیبات ضدتکثیر و داروهای هدفمند مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات PEG-b-PLGA می‌توانند نفوذ دارو به بافت توموری را افزایش داده و اثرات ضدتوموری قوی‌تری نسبت به فرمولاسیون‌های متداول ایجاد کنند. (10، 4)

۲-۴- سامانه‌های نانویی حامل siRNA و خاموش‌سازی MYCN

با توجه به نقش محوری MYCN در پیشرفت نوروبلاستوما، توسعه راهکارهای مبتنی بر خاموش‌سازی ژن به یکی از مهم‌ترین حوزه‌های پژوهشی تبدیل شده است. مولکول‌های siRNA قابلیت مهار اختصاصی بیان ژن را دارند، اما ناپایداری در خون و تخریب سریع توسط نوکلئازها استفاده بالینی آنها را محدود می‌کند. نانوحامل‌ها می‌توانند از siRNA در برابر تخریب محافظت کرده و انتقال آن را به سلول‌های توموری تسهیل کنند. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که نانوذرات حامل siRNA علیه MYCN موجب کاهش بیان این انکوژن، مهار تکثیر سلولی و کاهش رشد تومور در مدل‌های حیوانی شده‌اند. این نتایج، RNA درمانی مبتنی بر نانوذرات را به یکی از امیدبخش‌ترین رویکردهای درمانی آینده تبدیل کرده است (9,10).

۲-۵- نانوحامل‌های هدف‌گیرنده ALK

شناسایی جهش‌های فعال‌کننده ALK فرصت مناسبی برای توسعه درمان‌های هدفمند فراهم کرده است. با وجود اثربخشی مهارکننده‌هایی نظیر لورلاتینیب، مقاومت دارویی و محدودیت‌های فارماکوکینتیکی همچنان از چالش‌های مهم درمان محسوب می‌شوند. در این زمینه، نانوحامل‌ها می‌توانند انتقال اختصاصی مهارکننده‌های ALK را به بافت توموری بهبود بخشند و غلظت درمانی مؤثر را در محل تومور حفظ کنند. علاوه بر این، ترکیب مهارکننده‌های ALK با سامانه‌های نانویی حامل RNA های درمانی یا داروهای شیمی‌درمانی، به‌عنوان یک راهبرد درمانی چندهدفه مورد توجه قرار گرفته است (5,6).

در حالی که مهارکننده‌های ALK از جمله لورلاتینیب وارد ارزیابی‌های بالینی شده‌اند، اغلب راهبردهای هدف‌گیری MYCN هنوز محدود به مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی هستند؛ موضوعی که نشان می‌دهد میزان بلوغ فناوری و سطح شواهد برای این دو رویکرد درمانی متفاوت است. (5,6)

۲-۶- نانوپلتفرم‌های مبتنی بر نوکلئولین و آپتامرها

نوکلئولین سطحی به‌عنوان یک هدف مولکولی نوظهور، ظرفیت بالایی برای هدایت نانوحامل‌ها به سمت سلول‌های نوروبلاستوما دارد. آپتامر AS1411 که دارای تمایل اتصال بالا به نوکلئولین است، در طراحی سامانه‌های دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گرفته است. اتصال آپتامرها به سطح نانوذرات موجب افزایش اختصاصیت هدف‌گیری و بهبود جذب سلولی می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که نانوذرات هدف‌گیرنده نوکلئولین قادرند انتقال انتخابی عوامل ضدسرطان را افزایش داده و سمیت خارج‌هدفی را کاهش دهند. این رویکرد یکی از مسیرهای نوظهور در توسعه نانوپزشکی دقیق برای نوروبلاستوما محسوب می‌شود. (7)

۲-۷- نانوفرمولاسیون‌های فن‌رتینید و درمان‌های ترکیبی

(Fenretinide) یکی از مشتقات رتینوئیدی با اثرات ضدتوموری شناخته شده در نوروبلاستوما است، اما حلالیت پایین و فراهمی زیستی محدود، کاربرد بالینی آن را با چالش مواجه کرده است. توسعه نانوفرمولاسیون‌های فن‌رتینید توانسته است حلالیت، پایداری و انتقال این دارو را بهبود بخشد. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که نانوفرمولاسیون‌های فن‌رتینید موجب افزایش القای آپوپتوز و کاهش رشد تومور در مدل‌های نوروبلاستوما می‌شوند. همچنین ترکیب این سامانه‌ها با سایر درمان‌های هدفمند می‌تواند اثربخشی درمان را افزایش دهد. (10)

۸-۲- نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور

در سال‌های اخیر، طراحی نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور (Tumor Microenvironment-Responsive Nanoparticles) به یکی از پیشرفته‌ترین راهبردهای نانودارورسانی در درمان سرطان تبدیل شده است. ریزمحیط تومور در نوروبلاستوما دارای ویژگی‌های متمایزی از جمله pH اسیدی، هیپوکسی، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، فعالیت بالای آنزیم‌های پروتئولیتیک و حضور سلول‌های ایمنی سرکوبگر است که می‌توانند بر اثربخشی درمان تأثیر بگذارند. نانوذرات هوشمند با بهره‌گیری از این ویژگی‌ها قادرند آزادسازی دارو را به صورت انتخابی در محل تومور فعال کنند و از انتشار غیرضروری آن در بافت‌های سالم جلوگیری نمایند.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نانوحامل‌های حساس به pH می‌توانند در محیط اسیدی تومور دچار تغییر ساختار شده و محموله درمانی خود را آزاد کنند، در حالی که در بافت‌های طبیعی پایدار باقی می‌مانند. علاوه بر این، سامانه‌های پاسخ‌گو به ROS و آنزیم‌های توموری امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو را فراهم کرده و موجب افزایش تجمع داخل‌توموری عوامل درمانی می‌شوند. این ویژگی به‌ویژه برای انتقال RNA های درمانی و عوامل هدف‌گیرنده ژن‌های کلیدی نظیر MYCN اهمیت زیادی دارد. (21)

علاوه بر پاسخ‌گویی به محرک‌های شیمیایی، نسل جدیدی از نانوذرات زیست‌تقلیدی نیز توسعه یافته‌اند که با استفاده از غشاهای مشتق‌شده از سلول‌ها یا ویکول‌های خارج‌سلولی، توانایی تعامل مؤثر با ریزمحیط تومور را دارند. این سامانه‌ها ضمن افزایش زمان گردش خون، از شناسایی توسط سیستم ایمنی اجتناب کرده و نفوذ به بافت توموری را بهبود می‌بخشند. (22)

انتظار می‌رود ترکیب نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور با درمان‌های مولکولی هدفمند، یکی از مؤثرترین راهبردهای آینده در درمان شخصی‌سازی‌شده نوروبلاستوما باشد. (23)

۹-۲- سامانه‌های دارورسانی مبتنی بر اگزوزوم در نوروبلاستوما

اگزوزوم‌ها (Exosomes) وزیکول‌های خارج سلولی طبیعی با اندازه تقریبی ۳۰ تا ۱۵۰ نانومتر هستند که نقش مهمی در انتقال مولکول‌های زیستی و ارتباطات بین سلولی ایفا می‌کنند. در سال‌های اخیر، این ساختارها به دلیل زیست‌سازگاری بالا، ایمنی‌زایی پایین و توانایی انتقال طبیعی پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، به عنوان یکی از امیدبخش‌ترین نانوحامل‌های زیستی در نانوپزشکی شناخته شده‌اند. علاوه بر این، غشای لیپیدی طبیعی اگزوزوم‌ها می‌تواند از محموله‌های درمانی در برابر تخریب آنزیمی محافظت کرده و پایداری آن‌ها را در گردش خون افزایش دهد. (24،25)

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اگزوزوم‌های مهندسی شده می‌توانند به عنوان حامل RNA های درمانی، microRNA، siRNA ها و داروهای ضدسرطان مورد استفاده قرار گیرند. روش‌های نوین بارگذاری محموله و اصلاح سطحی اگزوزوم‌ها امکان هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های توموری را فراهم کرده و جذب سلولی را افزایش می‌دهند. این ویژگی‌ها به‌ویژه برای انتقال عوامل ژن‌درمانی در درمان سرطان‌های مقاوم به درمان اهمیت قابل توجهی دارند. (26،27)

در نوروبلاستوما، استفاده از اگزوزوم‌های مهندسی شده برای انتقال RNA های درمانی و خاموش‌سازی ژن‌های سرطان‌زا نظیر MYCN به عنوان یک راهبرد نوظهور مطرح شده است. توانایی اگزوزوم‌ها در محافظت از RNA ها در برابر نوکلئازهای موجود در خون و همچنین تعامل طبیعی با ریزمحیط تومور می‌تواند موجب افزایش کارایی درمان و کاهش سمیت سیستمیک شود. اگرچه چالش‌هایی نظیر استانداردسازی روش‌های جداسازی، ناهمگنی زیستی و تولید در مقیاس صنعتی همچنان وجود دارند، اما اگزوزوم‌ها به عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین پلتفرم‌های نانودارورسانی برای درمان‌های شخصی‌سازی شده نوروبلاستوما شناخته می‌شوند. (28،29)

جدول ۱. مهم‌ترین نانوپلتفرم‌های مورد استفاده در درمان هدفمند نوروبلاستوما

نوع نانوپلتفرم	عامل درمانی	مزیت اصلی
ایمونولیپوزوم‌های هدفمند ضد GD2	داروهای سیتوتوکسیک و عوامل ایمنی‌درمانی	افزایش اختصاصیت هدف‌گیری و کاهش سمیت سیستمیک
نانوذرات پوشش‌یافته با آنتی‌بادی ضد GD2	داروهای شیمی‌درمانی	افزایش تجمع دارو در بافت توموری و بهبود جذب سلولی
MYCN، نانوذرات حامل siRNA	siRNA ضد MYCN	خاموش‌سازی ژن و مهار رشد تومور
MYCN، نانوذرات PEG-b-PLGA	siRNA، microRNA و الیگونوکلوئوتیدهای ضدحس	افزایش پایداری RNA و انتقال هدفمند به سلول‌های توموری
ALK، نانوحامل‌های هدفمند دارویی	Crizotinib، Lorlatinib	افزایش فراهمی زیستی و کاهش مقاومت دارویی
Nucleolin، نانوذرات مبتنی بر آپتامر AS1411	داروهای ضدسرطان	افزایش جذب سلولی و اختصاصیت هدف‌گیری
نانوذرات PLGA	داروهای ضدسرطان	آزادسازی کنترل‌شده دارو و افزایش ماندگاری در گردش خون
نانوفرمولاسیون فن‌رتینید	Fenretinide	افزایش حلالیت، فراهمی زیستی و اثربخشی درمان
نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور	داروها و RNAهای درمانی	آزادسازی انتخابی دارو در محیط تومور و کاهش سمیت خارج‌هدفی
اگزوزوم‌های مهندسی‌شده	siRNA، microRNA و mRNA درمانی	زیست‌سازگاری بالا، انتقال مؤثر اسیدهای نوکلئیک و هدف‌گیری پیشرفته

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، بیشترین تمرکز مطالعات نانودارورسانی در نوروبلاستوما بر هدف‌گیری GD2 و MYCN بوده است، در حالی که ALK و نوکلئولین به‌عنوان اهداف نوظهور، ظرفیت بالایی برای توسعه نسل آینده درمان‌های شخصی‌سازی‌شده مبتنی بر نانوفناوری دارند. مقایسه نانوپلتفرم‌های مختلف نشان می‌دهد که فناوری‌های مبتنی بر GD2 از نظر بلوغ فناوری و شواهد تجربی در وضعیت مطلوب‌تری قرار دارند، در حالی که سامانه‌های مبتنی بر اگزوزوم و نانوذرات پاسخ‌گو به ریزمحیط تومور هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار دارند. از دیدگاه نویسندگان، ترکیب این سامانه‌ها با درمان‌های مبتنی بر RNA می‌تواند یکی از مسیرهای آینده پژوهش باشد.

۳- چالش‌ها و چشم‌انداز آینده نانوزیست‌فناوری در درمان نوروبلاستوما

با وجود پیشرفت در توسعه سامانه‌های نانودارورسانی برای درمان نوروبلاستوما، همچنان موانع متعددی بر سر راه کاربرد گسترده این فناوری‌ها در محیط بالینی وجود دارد. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، ناهمگنی زیستی نوروبلاستوما و تفاوت در بیان اهداف مولکولی میان بیماران مختلف است که می‌تواند اثربخشی نانوپلتفرم‌های هدفمند را تحت تأثیر قرار دهد. علاوه بر این، نفوذ ناکافی برخی نانوذرات به عمق تومور، برداشت آنها توسط سیستم رتیکیلوآندوتلیال و محدودیت در تجمع انتخابی در بافت سرطانی از دیگر موانع مهم محسوب می‌شوند. (4)

از منظر فنی، تولید نانوحامل‌ها در مقیاس صنعتی، حفظ پایداری فرمولاسیون، کنترل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و کاهش هزینه‌های تولید همچنان از چالش‌های اساسی توسعه این فناوری‌ها به شمار می‌روند. همچنین، تعداد محدود کارآزمایی‌های بالینی در حوزه نوروبلاستوما موجب شده است که بسیاری از نتایج امیدوارکننده مطالعات پیش‌بالینی هنوز به کاربردهای درمانی گسترده در بیماران منجر نشوند. (10)

توسعه نانوپلتفرم‌های هوشمند، سامانه‌های چندمنظوره (Theranostics)، نانوحامل‌های مبتنی بر RNA و فناوری‌های ویرایش ژن، امکان طراحی درمان‌های دقیق‌تر و شخصی‌سازی‌شده را فراهم کرده است. همچنین، ترکیب نانوزیست‌فناوری با ایمونوتراپی، پزشکی دقیق و هوش مصنوعی می‌تواند به افزایش کارایی درمان و کاهش عوارض جانبی منجر شود. در این میان، اهداف مولکولی نظیر GD2، MYCN، ALK و نوکلئولین همچنان به‌عنوان مهم‌ترین بسترهای توسعه نسل آینده نانوپزشکی در نوروبلاستوما شناخته می‌شوند. (3)

۳-۱- چالش‌های انتقال بالینی نانوپلتفرم‌ها در درمان نوروبلاستوما

بسیاری از نانوپلتفرم‌هایی که در مدل‌های سلولی و حیوانی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند، در مراحل بالینی به دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیک میان مدل‌های آزمایشگاهی و انسان، پیچیدگی ریزمحیط تومور و ناهمگنی زیستی بیماران، کارایی مورد انتظار را نشان نمی‌دهند. علاوه بر این، تفاوت در شدت اثر پدیده‌های انتقال نانوذرات مانند EPR و ATR میان مدل‌های حیوانی و تومورهای انسانی می‌تواند موجب کاهش تجمع مؤثر نانوذرات در بافت توموری شود. (30، 15)

یکی دیگر از موانع مهم، تولید نانوفرمولاسیون‌ها در مقیاس صنعتی و مطابق با الزامات تولید دارویی (Good Manufacturing Practice; GMP) است. حفظ یکنواختی اندازه ذرات، بار سطحی، پایداری فیزیکی و شیمیایی و کیفیت محصول نهایی در فرآیندهای تولید انبوه، یکی از مهم‌ترین چالش‌های توسعه بالینی نانوداروها محسوب می‌شود. علاوه بر این، هزینه بالای تولید، نیاز به فناوری‌های پیشرفته برای کنترل کیفیت و محدودیت‌های نظارتی می‌توانند روند تجاری‌سازی این سامانه‌ها را دشوار سازند. (31،32)

ارزیابی ایمنی بلندمدت نیز یکی دیگر از دغدغه‌های مهم در حوزه نانوپزشکی است. تجمع احتمالی برخی نانوذرات در کبد، طحال یا سایر اندام‌ها، سمیت مزمن، فعال‌سازی ناخواسته سیستم ایمنی و تغییرات فارماکوکینتیکی پیش‌بینی‌نشده از جمله مواردی هستند که نیازمند بررسی دقیق در مطالعات بالینی طولانی‌مدت هستند. در نتیجه، موفقیت آینده نانوپلتفرم‌های درمانی در نوروبلاستوما علاوه بر نوآوری در طراحی، به توسعه روش‌های استاندارد تولید، ارزیابی ایمنی و تدوین چارچوب‌های نظارتی مناسب وابسته خواهد بود. (32،30)

۴- نتیجه‌گیری

بررسی مطالعات نشان می‌دهد که GD2 و MYCN در حال حاضر عملی‌ترین اهداف برای توسعه سامانه‌های نانودارورسانی هستند. با این حال، کمبود مطالعات بالینی اختصاصی در نوروبلاستوما موجب شده است که بسیاری از نتایج امیدوارکننده هنوز قابلیت تعمیم نداشته باشند. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده بر توسعه مدل‌های بیمارمحور و ارزیابی همزمان کارایی و ایمنی بلندمدت این سامانه‌ها متمرکز شوند.

در این میان، نانوزیست‌فناوری با فراهم کردن بسترهای پیشرفته دارورسانی، نقش مهمی در ارتقای کارایی درمان‌های هدفمند ایفا کرده است. نانوحامل‌هایی نظیر ایمونولیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، سامانه‌های مبتنی بر RNA و نانوپلتفرم‌های هدف‌گیرنده آپتامرها توانسته‌اند بسیاری از محدودیت‌های درمان‌های متداول را کاهش داده و امکان انتقال انتخابی عوامل درمانی به بافت توموری را فراهم کنند. این فناوری‌ها علاوه بر افزایش اثربخشی درمان، ظرفیت کاهش سمیت سیستمیک و بهبود کیفیت زندگی بیماران را نیز دارند.

با وجود چالش‌های موجود در مسیر انتقال این دستاوردها از مطالعات پیش‌بالینی به کاربردهای بالینی گسترده، روند رو به رشد پژوهش‌ها نشان می‌دهد که همگرایی نانوفناوری، پزشکی دقیق، ژن‌درمانی و ایمونوتراپی می‌تواند نسل جدیدی از درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را برای بیماران مبتلا به نوروبلاستوما ایجاد کند. بر این اساس، نانوزیست‌فناوری نه تنها یک ابزار کمکی، بلکه یکی از ارکان اصلی آینده درمان هدفمند نوروبلاستوما محسوب می‌شود و انتظار می‌رود در سال‌های پیش رو نقش تعیین‌کننده‌ای در بهبود پیامدهای درمانی این بیماری ایفا کند.

۱۲. مراجع

1. Cheung, N. V., & Dyer, M. A. (2013). *Neuroblastoma: Developmental biology, cancer genomics and immunotherapy*. Nature Reviews Cancer, 13(6), 397–411.
2. Sainero-Alcolado, L., Sjöberg Bexelius, T., Santopolo, G., et al. (2024). *Defining neuroblastoma: From origin to precision medicine*. Neuro-Oncology, 26(12), 2174–2192.
3. Qiu, B., & Matthay, K. K. (2022). *Advancing therapy for neuroblastoma*. Nature Reviews Clinical Oncology, 19(8), 515–533.
4. Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). *Engineering precision nanoparticles for drug delivery*. Nature Reviews Drug Discovery, 20(2), 101–124.
5. Brenner, A. K., & Gunnes, M. W. (2021). *Therapeutic targeting of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) in neuroblastoma—A comprehensive update*. Pharmaceutics, 13(9), 1427.
6. Goldsmith, K. C., Park, J. R., Kayser, K., et al. (2023). *Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: Phase 1 trial results*. Nature Medicine, 29, 1092–1102.
7. Pastorino, F., Brignole, C., Di Paolo, D., et al. (2021). *Cell surface nucleolin represents a novel cellular target for neuroblastoma therapy*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 40, 180.
8. Perri, P., Brignole, C., Pastorino, F., & Ponzoni, M. (2024). *Immunoliposomes for neuroblastoma targeted therapy*. Anticancer Research, 44(2), 567–578.
9. Wilzén, A., Johnsen, J. I., & Martinsson, T. (2024). *MYCN-driven neuroblastoma: Biological mechanisms and therapeutic vulnerabilities*. Nature Reviews Cancer, 24(11), 765–782.
10. Galassi, L., Rossi, M., Lodeserto, P., et al. (2023). *Naxitamab activity in neuroblastoma cells is enhanced by nanofenretinide and nanospermidine*. Pharmaceutics, 15(2), 648.
11. Campos Cogo, S., Brehm Pinhatti, F. A., de Almeida Rodrigues, B., et al. (2025). *Role of anti-GD2 targeted PEG-b-PLGA nanoparticles in the treatment of MYCN driven neuroblastoma*. ACS Applied Bio Materials.
12. Tagalakakis, A. D., Jayarajan, V., Maeshima, R., et al. (2021). *Integrin-targeted, short interfering RNA nanocomplexes for neuroblastoma tumor-specific delivery achieve MYCN silencing with improved survival*. Advanced Functional Materials, 31(38), 2104843.

13. Nguyen, L. N. M., Ngo, W., Lin, Z. P., Sindhwani, S., MacMillan, P., Mladjenovic, S. M., & Chan, W. C. W. (2024). *The mechanisms of nanoparticle delivery to solid tumours*. Nature Reviews Bioengineering, 2(3), 201–213.
14. Dasgupta, A., Sofias, A. M., Kiessling, F., & Lammers, T. (2024). *Nanoparticle delivery to tumours: From EPR and ATR mechanisms to clinical impact*. Nature Reviews Bioengineering, 2(9), 714–716.
15. Li, X., Hu, Y., Zhang, X., Shi, X., Parak, W. J., & Pich, A. (2024). *Transvascular transport of nanocarriers for tumor delivery*. Nature Communications, 15, 8172.
16. Kim, J., Eygeris, Y., Ryals, R. C., Jozić, A., & Sahay, G. (2024). *Strategies for non-viral vectors targeting organs beyond the liver*. Nature Nanotechnology, 19(4), 428–447.
17. Zhang, H., Wang, Z., Jiang, W., et al. (2024). *Breaking through the basement membrane barrier to improve nanotherapeutic delivery to tumours*. Nature Nanotechnology, 19(1), 95–105.
18. Terzic, T., Cordeau, M., Herblot, S., Teira, P., Cournoyer, S., Beaunoyer, M., Duval, M., & Sartelet, H. (2024). *GD2-directed therapies for high-risk neuroblastoma: Current advances and future perspectives*. Cancers, 16(5), 932.
19. Mount, C. W., Majzner, R. G., Sundares, S., Arnold, E. P., Kadapakkam, M., Haile, S., ... & Mackall, C. L. (2024). *GD2-targeted immunotherapy and cellular therapies in neuroblastoma: Current progress and future directions*. Nature Reviews Clinical Oncology, 21(4), 233–250.
20. Veschi, V., et al. (2024). *The neuroblastoma tumor microenvironment: From an in-depth characterization towards novel therapies*. EJC Paediatric Oncology, 3, 100161.
21. Zhang, Y., et al. (2024). *Biomimetic nanocarriers in cancer therapy: Based on intercellular and cell–tumor microenvironment communication*. Journal of Nanobiotechnology, 22, 604.
22. Polychronopoulos, P. A., Bedoya-Reina, O. C., & Johnsen, J. I. (2024). *The neuroblastoma microenvironment, heterogeneity and immunotherapeutic approaches*. Cancers, 16(10), 1863.
23. Fan, X., Zhang, Y., Liu, W., Shao, M., Gong, Y., Wang, T., Xue, S., & Nian, R. (2024). *A comprehensive review of engineered exosomes from the preparation strategy to therapeutic applications*. Biomaterials Science, 12, 3500–3521.
24. Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). *The biology, function, and biomedical applications of exosomes*. Science, 367(6478), eaau6977.
25. Ahmed, W., Mushtaq, A., Ali, S., Khan, N., Liang, Y., & Duan, L. (2024). *Engineering approaches for exosome cargo loading and targeted delivery: Biological versus chemical perspectives*. ACS Biomaterials Science & Engineering, 10(10), 5960–5976.
26. Chen, Z., Xiong, M., Tian, J., Song, D., Duan, S., & Zhang, L. (2024). *Encapsulation and assessment of therapeutic cargo in engineered exosomes: A systematic review*. Journal of Nanobiotechnology, 22, 18.

27. Iqbal, Z., Rehman, K., Mahmood, A., Shabbir, M., Liang, Y., Duan, L., & Zeng, H. (2024). *Exosome for mRNA delivery: Strategies and therapeutic applications*. *Journal of Nanobiotechnology*, 22, 395.
28. Yang, Q., Li, S., Ou, H., Zhang, Y., Zhu, G., Li, S., & Lei, L. (2024). *Exosome-based delivery strategies for tumor therapy: An update on modification, loading, and clinical application*. *Journal of Nanobiotechnology*, 22, 41.
29. Nguyen, L. N. M., Ngo, W., Lin, Z. P., Sindhwani, S., MacMillan, P., Mladjenovic, S. M., & Chan, W. C. W. (2024). *The mechanisms of nanoparticle delivery to solid tumours*. *Nature Reviews Bioengineering*, 2(3), 201–213.
30. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2019). *Nanoparticles in the clinic: An update*. *Bioengineering & Translational Medicine*, 4(3), e10143.
31. Germain, M., Caputo, F., Metcalfe, S., et al. (2020). *Delivering the power of nanomedicine to patients today*. *Journal of Controlled Release*, 326, 164–171.
32. Mitragotri, S., Lammers, T., Bae, Y. H., Schwendeman, S., De Smedt, S., Leroux, J. C., ... & Peer, D. (2023). *Drug delivery research for the future: Expanding the nano horizons and beyond*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(2), 107–126.