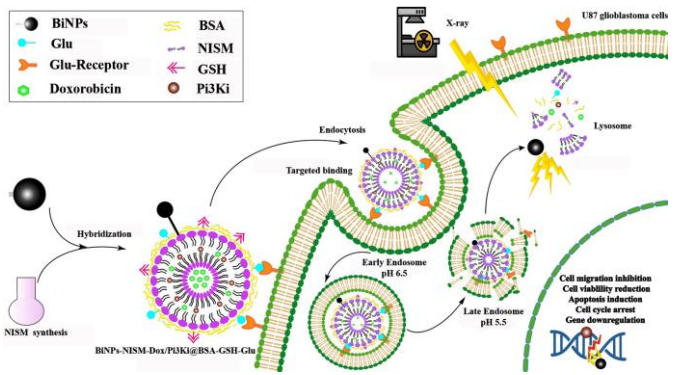
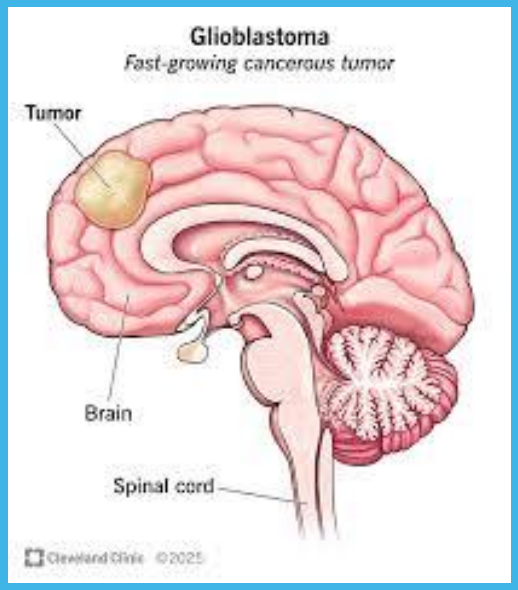
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی درمانی استان زنجان

درمان ترکیبی سرطان گلیوبلاستوما



مدیریت اطلاع‌رسانی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

دپارتمان بیوتکنولوژی پزشکی دانشکده پزشکی



عنوان پایان نامه

ساخت، مشخصه یابی و بررسی اثرات ضد سرطانی نانوحامل های هیبریدی نیوزوم- بیسموت هدفمند شده با گلوتاتیون حاوی مهار کننده PI3K و دوکسوروبیسین بر رده سلولی گلیوبلاستومای انسانی (U87)

پیام پژوهشی

نانوحامل هوشمند بیسموت-نیوزوم هدفمند حاوی دوکسوروبیسین و مهارکنندهPI3K ، قادر به مهار رشد و مهاجرت سلول‌های گلیوبلاستوما از طریق شیمی‌درمانی-پرتودرمانی سینرژیک می باشد

مخاطبان پیام

سیاست‌گذاران درمانی

سیاست‌گذاران پژوهشی

پیام ترجمان دانش

گلیوبلاستومای مولتی‌فرم (GBM[1]) تهاجمی‌ترین و کشنده‌ترین بدخیمی اولیه مغز است که با تکثیر سریع سلولی، تهاجم گسترده و مقاومت عمیق در برابر مداخلات درمانی مرسوم مشخص می‌شود. با میزان بروز تقریباً ۳ تا ۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال و میانگین بقای تنها ۱۲ تا ۱۵ ماه پس از تشخیص، ۱۴/۵GBM ٪ از کل تومورهای سیستم عصبی مرکزی و ۴۸.۶٪ از سرطان‌های بدخیم مغز را تشکیل می‌دهد. پاتوفیزیولوژی گلیوبلاستوما با چندین ویژگی بارز، از جمله ناهمگونی سلولی، رگ‌زایی گسترده و وجود سد خونی-مغزی نفوذناپذیر (BBB[1]) که نفوذ داروهای درمانی را به طور قابل توجهی محدود می‌کند، مشخص می‌شود. مسیر سیگنالینگ فسفواینوزیتید ۳-کیناز (Pi3K)/Akt به عنوان یک عامل سرطان‌زای حیاتی در بیش از ۸۰٪ موارد گلیوبلاستوما ظاهر می‌شود و بقای سلولی، تکثیر و مقاومت درمانی را افزایش می‌دهد.

دوکسوروبیسین (Dox) [1] یک مهارکننده قوی توپوایزومراز II است که باعث آسیب DNA و آپوپتوز می‌شود. با این حال، استفاده بالینی آن به دلیل نفوذ ضعیف به سد خونی مغزی محدود است.

این چالش‌ها نیاز مبرم به رویکردهای جدیدی را برجسته می‌کند که می‌توانند سلول‌های تومور را دقیقاً هدف قرار دهند و دسترسی به دارو را افزایش دهند . درمان ترکیبی در درمان سرطان به استفاده همزمان یا متوالی از چندین عامل درمانی اشاره دارد که می‌توانند مسیرهای انکوژنیک متمایز را برای افزایش اثربخشی هدف قرار دهند. همچنین می‌تواند بر مکانیسم‌های مقاومت غلبه کند تا سمیت ناشی از دوزهای بالای دارو که با مونوتراپی رخ می‌دهد را کاهش دهد. استفاده از این رویکرد می‌تواند اثربخشی درمان را افزایش دهد. این تکنیک از تعاملات هم‌افزایی بهره می‌برد که ناهمگونی تومور، سیگنالینگ بقای جبرانی و فرار درمانی را به منظور بهبود نتایج بالینی مورد توجه قرار می‌دهد.

در گلیوبلاستوما، مسیر Pi3K/Akt/mTOR در بیش از ۸۰٪ موارد فعال است و باعث تکثیر، بقا و مقاومت در برابر درمان می‌شود. مهارکننده‌های Pi3K (به عنوان مثال، LY294002) این مسیر را مسدود می‌کنند، سیگنال‌های پیش‌ساز بقا را سرکوب می‌کنند و سلول‌های تومور را به شیمی‌درمانی حساس می‌کنند. مطالعات پیش‌بالینی نشان می‌دهند که مهار Pi3K پروتئین‌های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 را کاهش می‌دهد و آسیب DNA را توسط دوکسوروبیسین، یک مهارکننده توپوایزومراز II، افزایش می‌دهد. تحویل همزمان این عوامل در یک نانوحامل واحد، توزیع زیستی هماهنگ را تضمین می‌کند، سمیت خارج از هدف را به حداقل می‌رساند و در عین حال سمیت سلولی هم افزایی را به حداکثر می‌رساند.

گیرنده گلوتامات، به ویژه گیرنده‌های α-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازولپروپیونیک اسید (AMPA)[1]، به طور غیرطبیعی در GBM فعال می‌شود و تکثیر و تهاجم تومور را افزایش می‌دهد. با توجه به این موضوع، نانوذرات هدفمند شده با گلوتامات می‌توانند به گیرنده‌های AMPA متصل شوند و اندوسیتوز با واسطه گیرنده را تسهیل کنند. همچنین، سد خونی مغزی می‌تواند مانع بزرگی برای دارورسانی باشد. نیاز فوری به نفوذ همزمان به سد خونی مغزی و هدف‌گیری اختصاصی تومور، منطق استفاده از هدف‌گیری دوگانه توسط گلوتاتیون (GSH) و گلوتامات (Glu) را توجیه می‌کند، که می‌تواند اختصاصیت و تجمع درون توموری را افزایش دهد. ناقل گلوتاتیون وابسته به سدیم عمدتاً در غشای لومینال سلول‌های اندوتلیال مغز، کلیه و روده کوچک قرار دارد، در حالی که حضور آن در سلول‌های اندوتلیال اکثر اندام‌های دیگر نسبتاً محدود است.

برای مقابله بیشتر با مقاومت درمانی، نانوسیستم ما حاوی نانوذرات بیسموت (BiNPs) است که به دلیل عدد اتمی بالای خود (Z=83) می‌توانند به عنوان حساس‌کننده‌های پرتویی عمل کنند و این کار را با افزایش جذب دوز پرتو در محل تومور انجام می‌دهند. مدل‌های پیش‌بالینی نشان می‌دهند که BiNPها اثربخشی رادیوتراپی را در تومورها افزایش می‌دهند و در عین حال بافت سالم را حفظ می‌کنند.

آدرس مقاله انگلیسی:

https://www.nature.com/articles/s41598-026-54715-6

این تحقیق نشان‌دهنده یک تغییر الگو از درمان‌های تک عاملی مرسوم به سمت نانوپزشکی ترکیبی دقیق است که همزمان مسیر بقای Pi3K و یکپارچگی DNA را هدف قرار می‌دهد. ادغام هم‌افزایی شیمی‌درمانی، مهار مسیر و حساس‌سازی پرتویی در یک حامل تحویل واحد، پتانسیل بی‌سابقه‌ای را برای غلبه بر مکانیسم‌های مقاومت درمانی که از نظر تاریخی اثربخشی درمان گلیوبلاستوما را محدود کرده‌اند، ارائه می‌دهد. مکانیسم‌های انتقال سد خونی مغزی با واسطه گلوتاتیون و جذب سلولی هدفمند گیرنده گلوتامات، مبنای منطقی برای دستیابی به تجمع ترجیحی تومور و در عین حال به حداقل رساندن سمیت سیستمیک فراهم می‌کنند.

مجری



دکتر بهروز جوهری

دانشیار بیوتکنولوژی پزشکی

عضو هیات علمی

ایمیل مجری پایان نامه

Dr.johari@zums.ac.ir