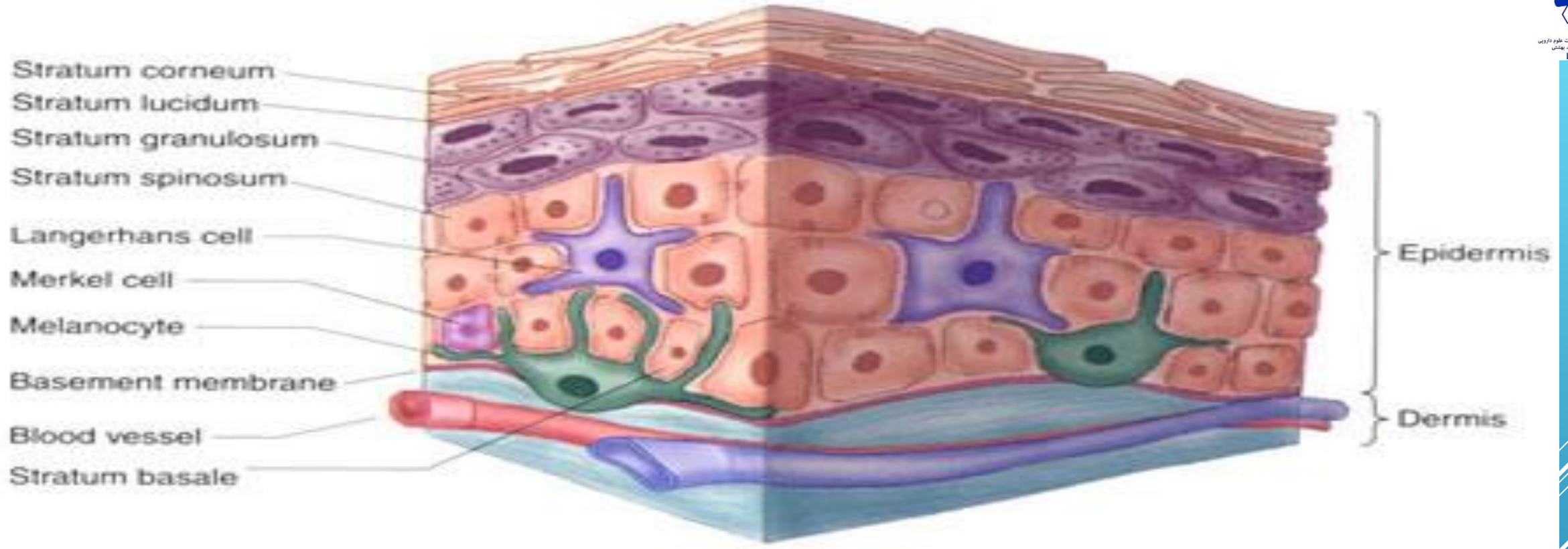


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الحمد لله رب العالمين
والصلاة والسلام على
سيدنا محمد وآله الطيبين
الطاهرين
الذين هم خاتم النبيين
الذين لا نبي بعدهم
والله اعلم بالصواب

► طراحی سامانه های هدفمند دارورسانی جهت درمان ملانوما

دکتر بهزاد شریف مخمل زاده
دانشیار گروه داروسازی
داشکده داروسازی، دانشگاه علو پزشکی جندی
شاپور اهواز

- ▶ مقدمه
- ▶ ساختار پوست
- ▶ معرفی ملانوما و عوامل موثر در بروز آن
- ▶ درمان های رایج
- ▶ معرفی hallmark ها در ملانوما و استراتژیهای targeting آنها
- ▶ کاربرد نانو تکنولوژی در دارورسانی هدفمند به سلولهای ملانوما



ساختار پوست و عملکرد سلولهای ملانوسیت در پوست

▶ رنگ پوست:

سلولهای ملانوسیت و تولید ملانین در آنها

اپیدرم ۴ نوع سلول دارد: کراتینوسیت، ملانوسیت (به نسبت ۱ به ۱۰ نسبت به کراتینوسیت ها)، لانگرهانس و مرکل

سلولهای جنینی Neural crest به پوست مهاجرت کرده و در لایه بازال مستقر گردیده و سپس به سلولهای ملانوسیت تبدیل میگردند. ملانوسیت ها سلولهای دندریکی هستند که از طریق همودسموزوم ها به لایه بازال چسبیده اند.

وظیفه اصلی ملانوسیت ها ساخت رنگدانه ملانین تحت تاثیر هورمون Melanocyte-stimulating Hormones که از غده هیپوفیز ترشح می شود، است. (این پروسه تحت تاثیر عواملی همچون نور خورشید و هورمون ACTH تحریک میشود). ملانین نوعی بیوپلیمری متشکل از ملانین قرمز (حاوی گوگرد و محلول در pH7.2 و ملانین سیاه و نامحلول در آب. ملانین تولید شده در ملانوسیت توسط ملانوزوم ها به کراتینوسایت ها انتقال می یابد.

ملانوزوم ها از سیتوپلاسم ملانوسیت ها در اثر فاگوسیتوز به سیتوپلاسم کراتینوسیت انتقال یافته و توسط این

سلولها در سطح پوست انتشار می یابد. هر ملانوسیت، ملانین ۳۶ کراتینوسیت اطراف خود را تامین می کند.

نکته: در سطح سلولهای کراتینوسایت (PAR-2) protease-activated receptor 2 وجود دارد که با ارسال

سیگنال سبب انتقال ملانوزوم ها از ملانوسیت ها به کراتینوسیت ها می گردد. تریپسین با تحریک این گیرنده

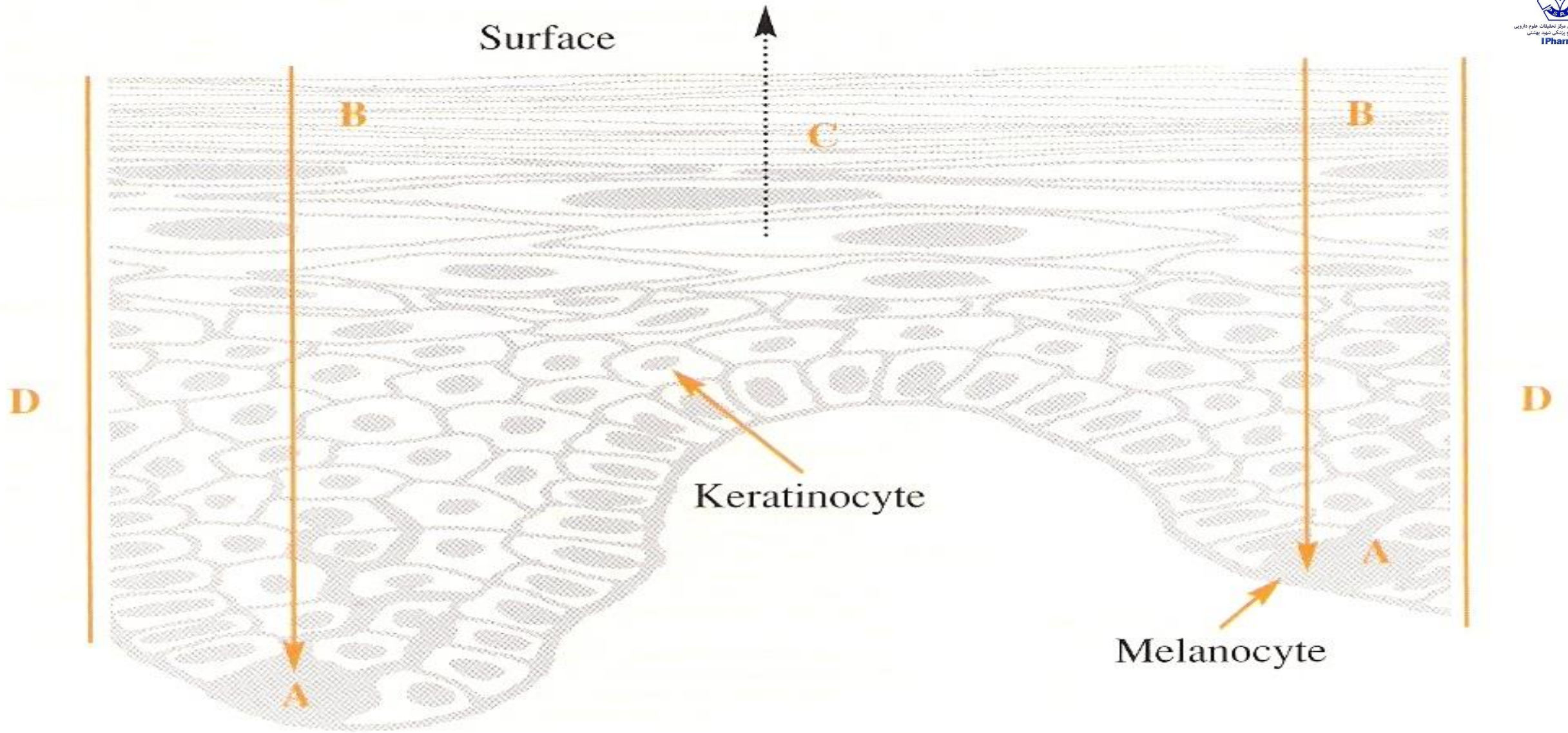
سبب افزایش این انتقال می گردد و عوامل SERINE- PROTEASE INHIBITOR سبب کاهش این انتقال می گردند.

در کراتینوسیت ها، ملانین از ملانوزوم آزاد شده و دور DNA سلول را گرفته و مانع از اثرات موتاژنیک نور

خورشید بر آن می گردد

ملانوسیت ها تا هنگامیکه درون لایه بازال قرار گرفته اند دچار پرولیفراسیون نشده اما به محض خروج از لایه

بازال، افتراق یافته و قابلیت تکثیر پیدا می کنند.



▶ انواع سرطان سلولهای پوستی

1- Squamous cell carcinoma (SCCs) ▶

2- basal cell carcinoma (BCCs) ▶

Cutaneous malignant melanoma ▶
(CMs)

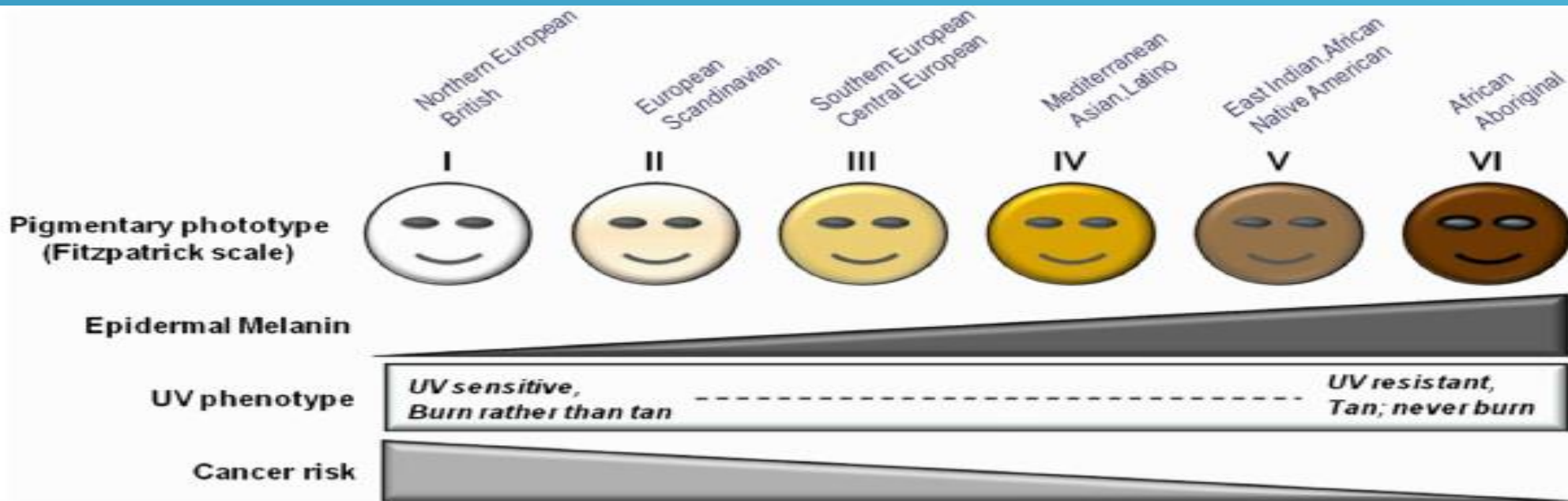
ملانوما و عوامل موثر بر ایجاد آن

▶ ملانوما نوعی سرطان پوست است که از بد خیمی در تکثیر سلولهای ملانوسیت پوست ایجاد شده و یکی از تهاجمی ترین سرطان ها است که مقاومت بسیار بالایی در برابر درمان دارد.

▶ از ۷۶۰۰۰ بیمار تشخیص داده شده در یک سال در امریکا احتمال مرگ ۹۷۰۰ تن از آنها وجود دارد. ۴% سرطان های پوست را تشکیل داده اما علت ۷۹% مرگ و میر ناشی از سرطان های پوست است. آمار این بیماری رو به گسترش است و افراد جوان را هم درگیر نموده است.

عوامل موثر بر بدخیمی ملانوما: ▶

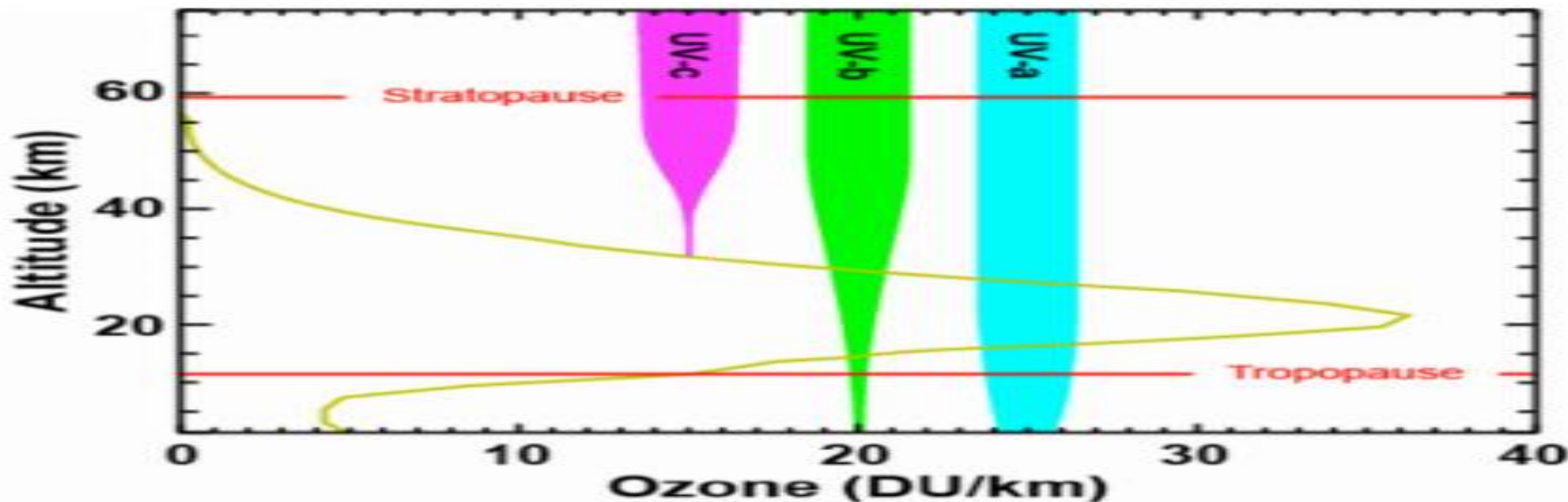
- تیپ پوست بر مبنای طبقه بندی Fitzpatrick



تغذیه سلولهای ملانوما: این سلولها در توده سرطانی با سایز کمتر از ۲ میلی متر مکعب از طریق انتشار غیر فعال مواد غذایی را دریافت می نمایند اما با بزرگتر شدن توده به اندازه بیش از ۲ سلولها به منظور دریافت مواد غذایی بیشتر پدیده angiogenesis یا رگ زایی رخ میدهد تا مواد غذایی بیشتر دریافت نمایند و در این شرایط سرعت رشد توده بیشتر می گردد چون مواد غذایی بیشتری به سلول میرسد

| Stage | Depth |
|-------|---------------------------|
| I | Tumor with ≤ 1.0 mm |
| IIA | 1.01–2.0 mm |
| IIB | 2.01–4.0 mm |
| III | 4.0 mm \leq tumor depth |

- **نور خورشید:** اثر نور خورشید بر پوست و احتمال بروز ملانوما به دنبال آن وابسته به نوع پوست است. در پوست تیپ ۱ و ۲ در اثر نور خورشید برنزه شدن رخ نمی دهد بلکه سوختگی رخ میدهد. در این افراد $melanocortin\ 1$ receptor بیشتری دارند. در این افراد به همین علت تخریب و موتاسیون DNA رخ میدهد و این تخریب ها تجمع یافته و در نهایت سبب ملانوما میگردد. اما در افراد تیپ ۳ و بالاتر به علت تعداد زیاد ملانین برنزه شدن رخ داده و مقاومت در برابر ملانوما بیشتر است



نور خورشید سبب ایجاد التهاب و تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن در پوست شده که به DNA و کلاژن آسیب وارد نموده و در انسانان ژنی به نام Braf وجود دارد که در اثر نور فعال شده و پروتئین BRAF تولید نموده که این پروتئین سبب پرولیفراسیون سلولها میگردد. از سوی دیگر تغییر دیگر فعال شدن آنزیم های پروتئین کیناز می باشد که مسئول فسفریلاسیون پروتئین ها می باشند که در متابولسیم سلولی، تفرق و تکثیر سلولی و فرآیند مرگ سلولی اثر میگذارند.

- **سرکوب سیستم ایمنی:** می تواند منجر به تکثیر بیشتر سلولهای سرطانی گردد

- **ژنتیک:** بر ایجاد، گسترش و بدخیمی ملانوما اثر گذار است

- **سنتز ویتامین دی:** این ویتامین در پوست باعث مهار MAP kinase می گردد که در تکثیر سلولهای ملانوسیت نقش مهمی دارند. کمبود ویتامین دی در اثر مصرف نا مناسب ضد آفتاب سبب فعال شدن MAP kinase و افزایش احتمال سرطان میگردد.

- ۱- استفاده از آنتی اکسیدان هایی نظیر ویتامین سی، ای و آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز
- ۲- جراحی و برداشت ضایعه و تعیین درجه آن با توجه به ضخامت ضایعه
- ۳- کموتراپی با داروهای: dacarbazine, temozolomide, vincristine, vinblastine, lumostine, cisplatin, Taxol (معایب: اثرات به شدت توکسیک). شانس موفقیت درمان زیر ۲۰% است و مقاومت در برابر دارو از چالش های دیگر کموتراپی است.
- ۴- ایمونوتراپی با سایتوکائین ها (IL;2,5,7, 21) و اینترفرون آلفا (عوارض بسیار خطرناک). اساس ایمونوتراپی target کردن CTLA-4 و PD-1/PD-L1 است. ایمونوتراپی برای همه بیماران پاسخ نمی دهد و همراه با عوارض جانبی خطرناکی است.
- ۵- مهار کننده BRAF مثل darafenib, vemurafenib (احتمال افزایش سرطان کارسینومای squamous cell)
- ۶- استفاده از آنتی بادی نظیر tremelimumab بر علیه CTLA-4 که نوعی پروتئین بر سطح T-CELL است که مانع از فعالیت T-cell ها میشود (تنوع ژنتیکی در پروتئین مذکور اثر بخشی آنتی بادی ها را کاهش میدهد)

استراتژی درمان سنتی ملانوما

▶ ۱- بر مبنای HALLMARK ها در سلولهای ملانوما

▶ ۲- استفاده از ظرفیت نانو ذرات جهت Targeting دارو بر روی سلولهای ملانوما بر اساس HALLMARK ها

▶ به منظور کاهش مقاومت دارویی و متمرکز کردن دارو در محل اثر و کاهش عوارض دارویی

استراتژی های نوین درمان ملانوما



HALLMARKS در سلولهای ملانوما

▶ دلیل مقاومت سلولهای ملانوما متاستاز دهنده به درمان تغییر و پیچیده شدن ساختار این سلولهاست که این پیچیدگی ها با نشانه ها یا hallmarks اختصاصی شناسایی میشوند که در مورد ملانوما ۱۰ نشانه اختصاصی وجود دارد که هم بیانگر پیچیدگی ها است هم مبنای طراحی سامانه های دارورسانی هدفمند.

▶ ۱- genomic instability and mutation

این ناپایداری خود سبب موتاسیون است و سبب افزایش نشانه ها می گردد. در سلولهای طبیعی با پایداری ژنومی مجموعه ای از پروتئین ها ساخته شده که یا از بدخیمی جلوگیری نموده و یا به ترمیم DNA آسیب دیده می پردازند.

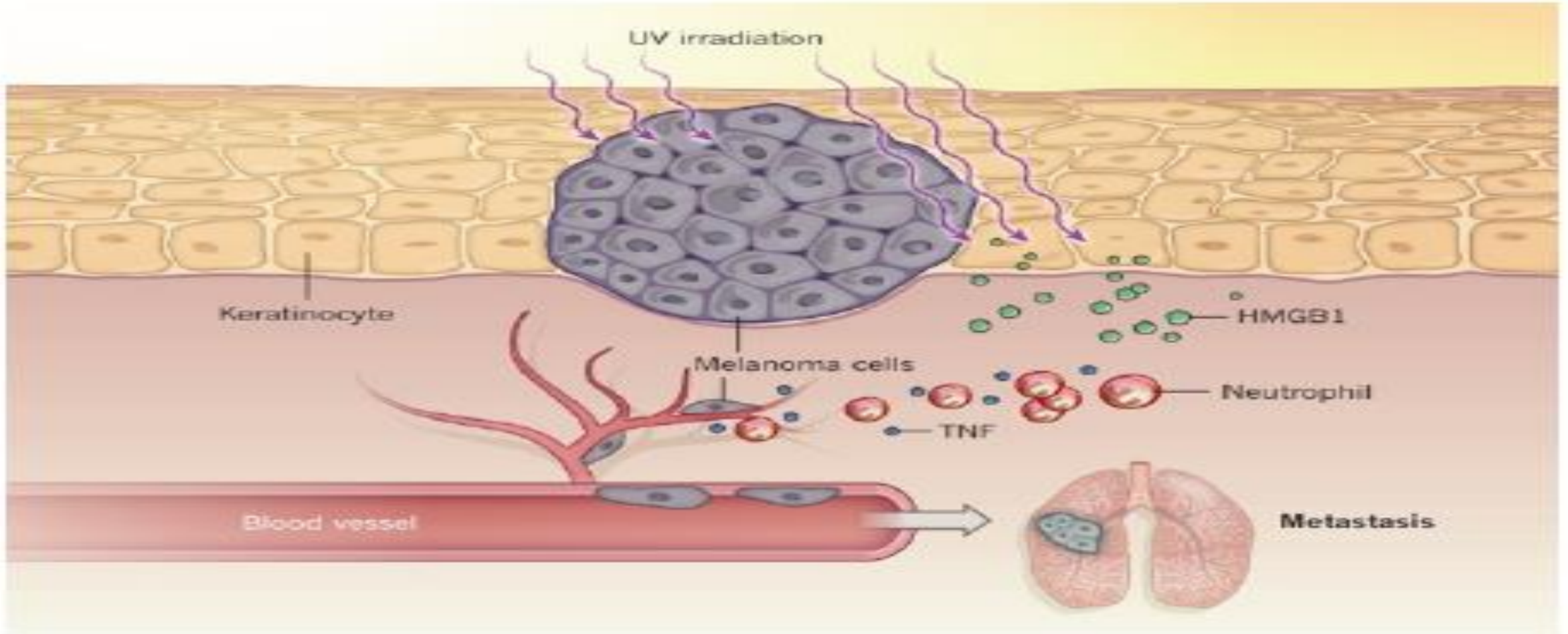
در صورتیکه این پروتئین ها قادر به ترمیم نباشند پروتئین p53 فعال میشود تا فرآیند مرگ سلولی را القا نماید تا سلولهای بدخیم از بین بروند.

ناپایداری ژنومیکی در اثر تابش نور خورشید بخصوص UVC است . یکی از hallmark های تابش نور خورشید در این ناپایداری تبدیل cytosine به thymine است.

۲- tumor-promoting inflammation

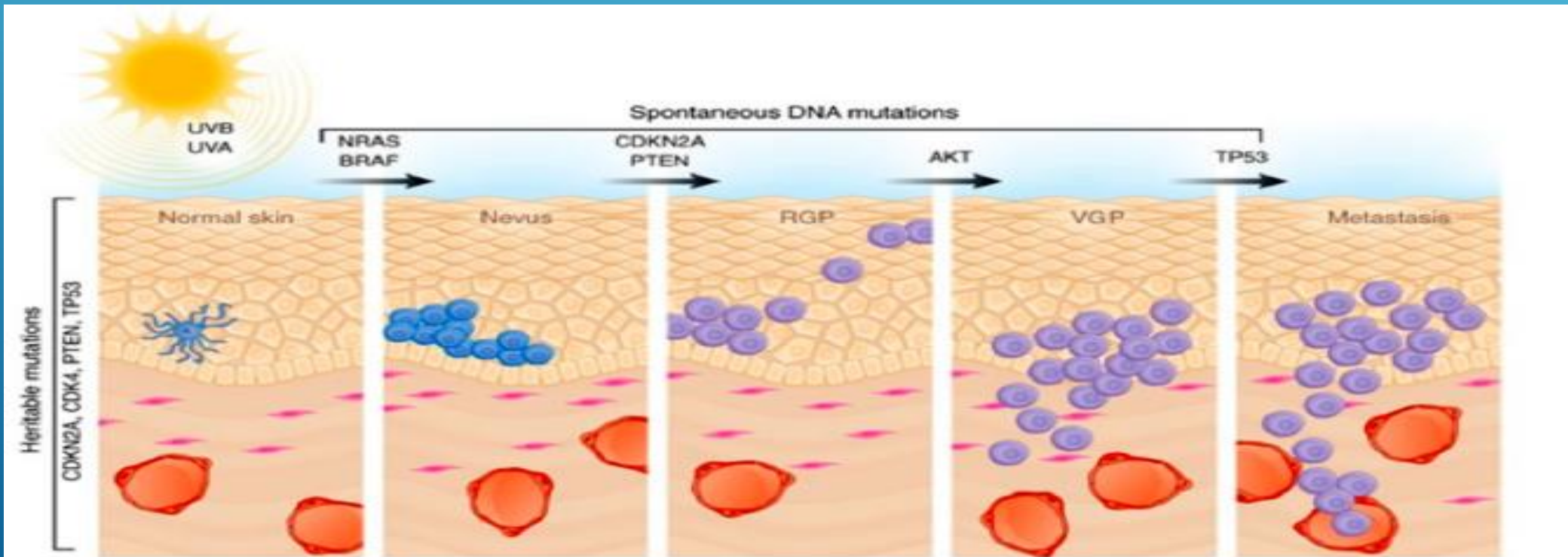
اگر چه فعالیت سیستم ایمنی سبب مرگ سلولهای سرطانی می گردد اما التهاب ناشی از آن سبب تولید سیگنالها، آنزیم ها و رادیکالهای آزاد در محیط سرطانی شده که سبب افزایش پرولیفراسیون و تحریک آنژیوژنز و مقاومت در برابر مرگ سلولی می گردد.

در ملانوسیت ها و کراتینوسایت ها التهاب مزمن ناشی از نور خورشید سبب آزاد شدن سایتوکائین هایی نظیر HMGB1 می گردد که آن هم سبب فراخوان نوتروفیل ها و افزایش ترشح TNF α شده که آن هم باعث آنژیوژنز و متاستاز میشود.



۳- SUSTAINED PROLIFERATIVE SIGNALING

از جمله نشانه های ملانوما سیگنالهای مداوم پرولیفراسیون سلولی است. در ۴۰ تا ۶۰٪ سلولهای ملانوما این سیگنالها در اثر فعال شدن BRAF بخصوص BRAF V600E رخ داده که سبب تغییر اسید آمینه والین به گلوتامیک اسید شده و تولید مداوم پروتئین را القاء می نماید. مهار کننده هایی نظیر Vemurafenib بر همین مبنا طراحی شده اند.



۴- growth suppression resistance

دو پروتئین اصلی سرکوب کننده تومور p53 و retinoblastoma protein هستند که می توانند با وقفه سیکل سلولی مرگ سلولی را القاء نمایند. بروز مقاومت در برابر این پروتئین ها که از جمله hallmark های ملانوما محسوب میشوند سبب مقاومت سلولها در برابر فرآیند آپتوز میشود. موتاسیون در ژن CDKN2A سبب این مقاومت میشود که سبب کاهش در تولید پروتئین P16 هم میشود.

۵- resistance cell death

مرگ سلولی فرآیندی برنامه ریزی شده است که در آن در اثر آسیب به DNA سیتوکروم سی از میتوکندری آزاد شده که به همراه پروتئین Apaf-1 و caspase ساختاری به نام apoptosome را تشکیل داده که سبب فرآیند آپتوز میشود. در سلولهای ملانوما ی متاستاتیک در اثر نقصان در Apaf-1 دیگر apoptosome تشکیل نمی گردد و مرگ سلولهای بدخیم متوقف می گردد.

۶- Enabling replicative immortality

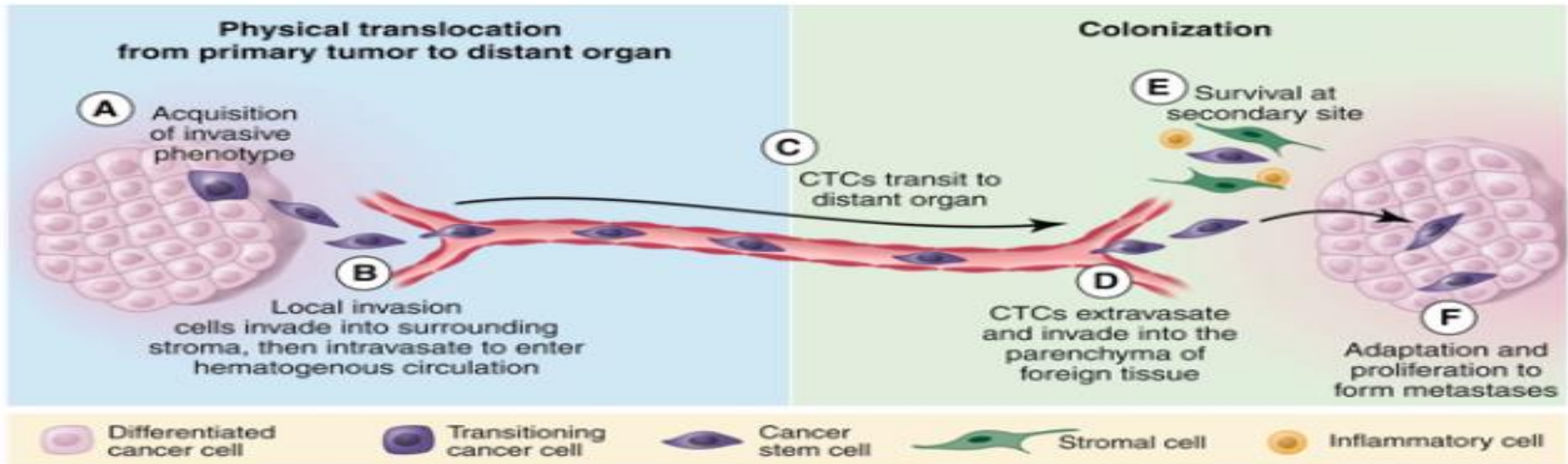
در اثر upregulation تلومراز رخ میدهد

۷- inducing angiogenesis

در اثر تکثیر سلولی بافت سرطانی دارای فشار بالاست که سبب کاهش پرفوزیون خون در بافت میشود. در غیاب جریان خون کافی، کمبود مواد غذایی و اکسیژن رخ داده و محیط از متابولیت ها و دی اکسید کربن پر میگردد. در این حالت هیپوکسی فرآیند آنژیوژنز فعال میگردد. عروق موجود تحریک میگردد تا عروق جدید را ایجاد نمایند. در سلولهای ملانوما آنژیوژنز در اثر تولید گلیکوپروتئین هایی آغاز می گردد که تمایل سلولهای اندوتلیال را به FGF (fibroblast growth factor) افزایش میدهند. ترشح پلی ساکارید های خطی نظیر هیپارین سولفات در تولید FGF و رسپتور آن بر روی سلولهای اندوتلیال موثر است

activating invasion and metastasis - ۸

۹۰% مرگ های ناشی از سرطان در اثر متاستاز به دیگر ارگان های بدن است. در این فرآیند سلوهای سرطانی وارد خون و لنف شده و به سایر بافت ها حمله می کند (intravasation)



در سلولهای ملانوما تخریب لایه بازال و ماتریس خارج سلولی در درم توسط invadopodia رخ داده که در اثر آن مجموعه ای از پروتئین ها مثل metalloproteinases تولید شده که سبب حالت مهاجمی در سلولهای ملانوما می گردد

۹- **Deregulating cellular energies**

با توجه به شرایط ایجاد شده در توده سرطانی از جمله حالت هیپوکسی ، تولید انرژی از حالت فسفریلاسیون اکسیداتیو هوازی به گلیکولیز بی هوازی تغییر می یابد. با توجه به اینکه این مسیر برابر تبدیل گلوکز به انرژی کم اثر است لذا انتقال دهندگان گلوکز نظیر GLUT1 در این سرطان افزایش می یابد.

۱۰- **avoiding immune destruction**

سیستم ایمنی نقش مهمی در شناسایی و حذف سلولها و میکروبهای مهاجم دارد . برخی سلولهای سرطانی می توانند به گونه ای عمل کنند که توسط سیستم ایمنی شناسایی و حذف نگردند.

- ▶ 1- Stromal microenviromental
- ▶ 2- Drug efflux enzymes
- ▶ 3-Tumor initiating cells
- ▶ 4- Altered expression of beta-tubulin
- ▶ 5- intracellular sequestration of drugs

عوامل موثر بر درمان ملانوما

▶ - محیط توده سرطانی

- ایجاد توده سرطانی نه تنها از طریق تکثیر سلولهای بدخیم است بلکه همراه با تغییر محیط بافت مربوطه به منظور حمایت از تکثیر سلولهای بدخیم است. استرومای ملانوما متشکل است از فیبروبلاست ها، میوفیبروبلاست ها، اندوتلیال سل، سلولهای ایمنی اینفیلتره شده، فاکتورهای رشد، سلولهای عضلات صاف و جدار عروق است.

- فیبروبلاستها در پاسخ به آسیب بافتی فعال شده و با ترشح فاکتورهای رشد به ترمیم بافتی کمک می کنند. در این میان فیبروبلاست های پیر با ترشح پروتئازها نقش مهمی در رشد توده سرطانی دارند. فیبروبلاست ها در بافت سالم با فیبروبلاست ها در بافت سرطانی از نظر فنوتایپی با یکدیگر متفاوت می باشند. مثلاً در فیبروبلاست بافت سرطانی CD56 وجود ندارد اما مقدار زیادی fibroblast-activated protein دارد. این پروتئین در تخریب ماتریس خارج سلولی و تکثیر غیر طبیعی سلولها نقش دارند.

- ویژگی دیگر استروما فشار بالای آن به دلیل تکثیر بالای سلولی است که مانع ورود سامانه های دارورسانی به این محدوده میشوند. این ویژگی به افزایش مقاومت ملانوما به درمان کمک می کند. عواملی که مقدار پرفیوزون بافتی را زیاد می کنند به غلبه بر این فشار کمک می کنند.

Drug efflux enzymes ▶

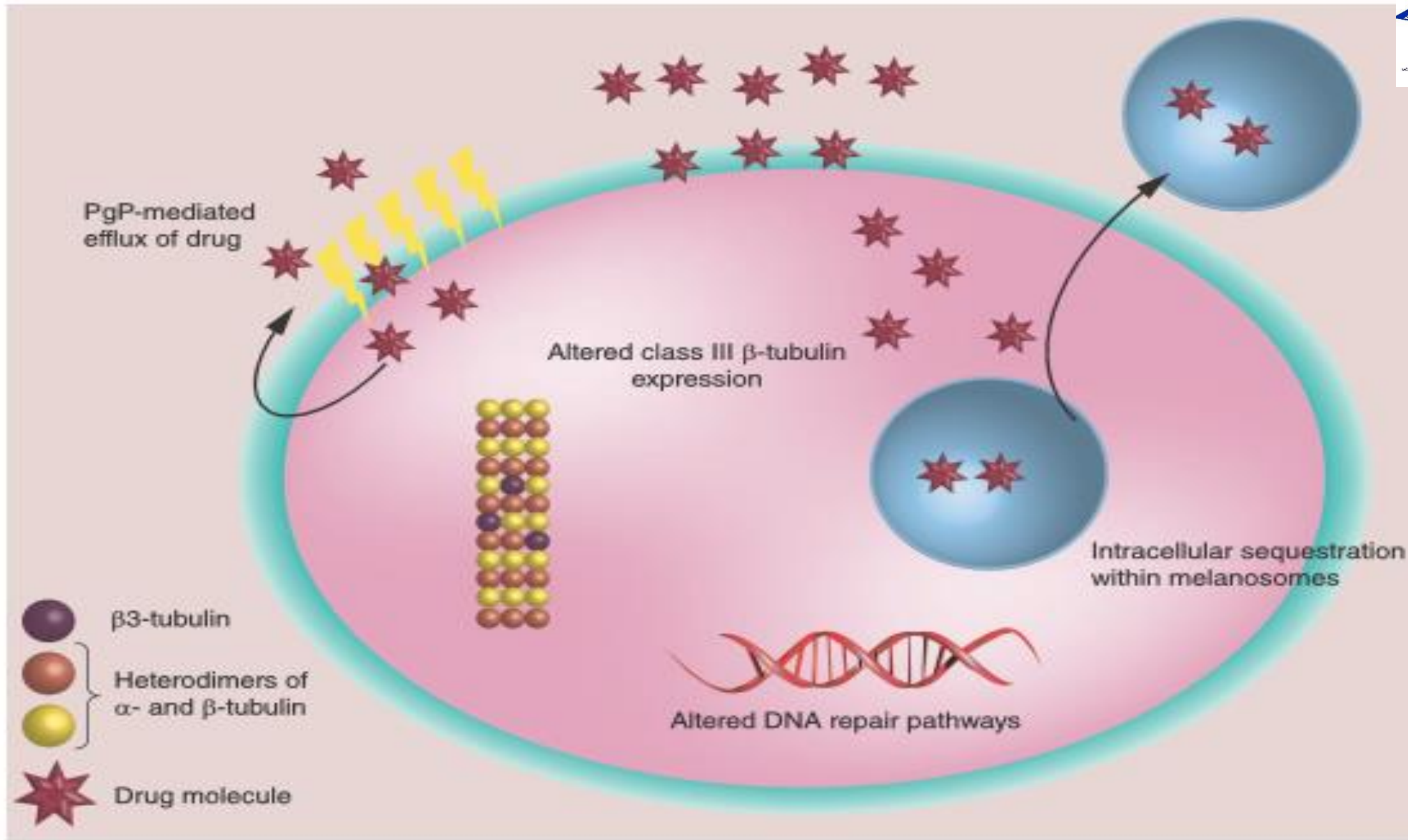
- پروتئین‌هایی نظیر پی‌گلیکوپروتئین با افزایش efflux دارو سبب خروج دارو از بافت سرطانی و افزایش مقاومت در برابر داروها میشوند. افزایش دوز و دفعات تکرار دارو می‌تواند این اثر را تا حدی خنثی کند که البته با عوارض جانبی همراه خواهد بود. میزان این پروتئین‌ها در بافت سرطانی افزایش یافت و همگام با درمان افزایش بیشتری هم پیدا می‌نماید. استفاده از مهارکننده‌های این پروتئین‌ها مثل وراپامیل و والسپودار توانسته‌اند باعث افزایش اثر بخشی PTX در درمان ملانوما شوند.

Tumor initiating cells ▶

- یک سری cancer stem cells وجود دارند که به عنوان سلولهای شروع کننده سرطان معروف هستند . این سلولهای دارای خاصیت تومورونیسیتی بالا، پروليفراسيون بالا و قدرت بازسازی بالایی هستند. مارکرهای این سلولها عبارتند از CD20, CD271, CD133 and ABCB5
- سلولهای با ریت بالای CD271 در بیماران مبتلا به ملانوما بدخیم گزارش شده است.
- مهار این سلولها می تواند از رشد توده جلوگیری کند. مثلا استفاده از آنتی بادی سلولهای ABCB5 با کاهش این سلولها سبب ممانعت از رشد نومور شده است.
- درمان ملانوما با سیستم های هدفمند شده بر علیه این نوع سلولها بسیار موثر تر از سیستم های هدفمند شده برای سلولهای ملانوما غیر STEM CELL است.

Altered expression of β -tubulin ►

- توبولین نوعی پروتئین لوله ای است که محل اثر برخی از داروها می باشد.
سبب موتاسیون در این نوع پروتئین ها که مانع اتصال دارو به این پروتئین ها می گردد سبب بروز مقاومت در برابر دارو میشود. این موتاسیون بیشتر در اثر ایجاد پلی مرف ها مختلف توبولین ایجاد میگردد. مقاومت در برابر PTX با این مکانیسم گزارش شده است. این موتاسیون توسط ژنهای نظیر TUBB3 کد میشود که در ملانوما به مقدار زیادی بیان شده است.









▶ انواع دارورسانی به سلولهای ملانوما:

۱- دارورسانی غیر فعال: به علت غیر اختصاصی بودن سیستم برای توده سرطانی، خصوصیات ضعیف بیوفارماسیوتیکال (داروی آزاد توزیع غیر انتخابی در بدن دارد) اثرات درمانی محدود و همراه با عوارض جانبی است. دارورسانی غیر فعال به توده ملانوما به علل دانسیته بالای عروق، استحکام کم جداره عروق، آنژیوژنز و کاهش جریان لنفوی رخ میدهد.

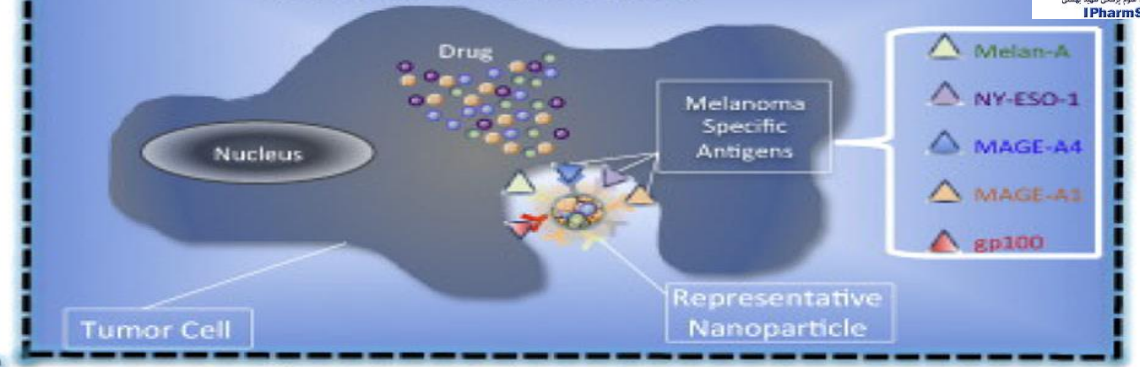
۲- دارورسانی فعال و هدفمند بر مبنای استفاده از حامل های هوشمند بر مبنای نانو تکنولوژی که بخشی از محدودیت های دارورسانی غیر فعال را مرتفع می نماید. اگرچه نانو ذرات سبب افزایش دارورسانی غیر فعال به ملانوما میشوند اما به علت فشار بالا در تومور نانو ذرات هم تا حدی می توانند سبب بهبود دارورسانی غیر فعال می شوند اما با اتصال اختصاصی نانو ذرات به سلولهای ملانوما (دارورسانی فعال) افزایش برداشت دارو توسط سلولهای ملانوما رخ میدهد.

Nanoparticle Carriers

- (A)  Gold
- (B)  Polymer
- (C)  Liposome
- (D)  Dendrimer
- (E)  Albumin
- (F)  Nanotube

Active Targeting

Receptor Mediated Endocytosis



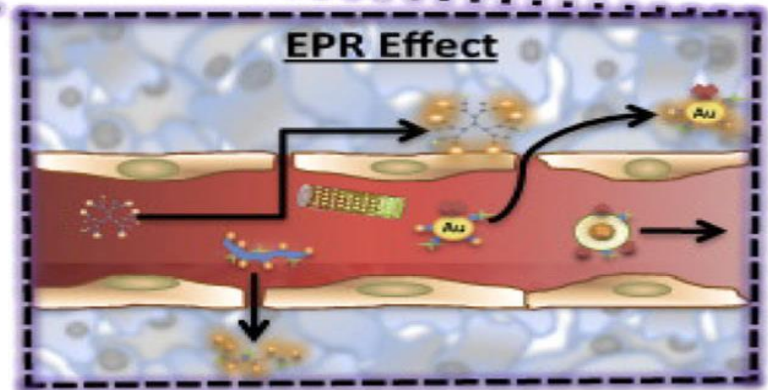
Tumor

Endothelial Cell Lining

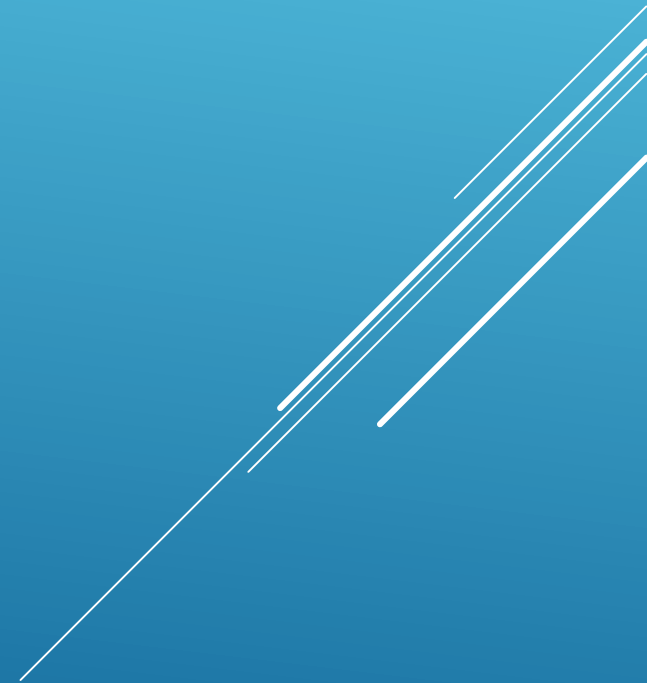
LEGEND

-  Drug
-  Targeting moiety
-  Antibody
-  Albumin

EPR Effect



- ▶ Nanotechnology-based for active drug delivery in melanoma treatment



▶ نانو ذرات با چند مکانیسم سبب بهبود درمان ملانوما شده اند:

- بهبود نفوذ بافتی دارو

- افزایش غلظت دارو در محل اثر بر مبنای شناسایی hallmark ها و target نمودن دارو در سلولهای ملانوما

- کاهش عوارض جانبی دارو

- افزایش پایداری داروها و افزایش بار گیری دارو بر اساس نیروهای الکترواستاتیک ، تداخل غیر کووالانت نظیر هیدروژن باندینگ ، تداخل پای- پای و بر مبنای خصوصیات هیدروفوب-هیدروفیل

- بهبود محلولیت آبی دارو در مایعات بیولوژیک

- تاثیر بر فرآیند آپوپتوز (مرگ سلولی)

- آسیب به DNA سلولهای ملانوما

- تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن

- ▶ به منظور دارورسانی فعال به ملانوما از پپتیدها، آنتی بادی ها، ملکولهای کوچک و آپتامرها استفاده شده است.
- ▶ رسپتورهای مورد استفاده در ملانوما به منظور دارورسانی فعال بیشتر در سطح سلول، شبکه مویرگی و stroma قرار دارند.

دارورسانی فعال به سلولهای ملانوما با استفاده از
نانو ذرات اصلاح شده بر مبنای HALLMARK های
سلولهای ملانوما

مهم ترین HALLMARK های مورد استفاده در دارورسانی

هدفمند به ملانوما:

اینترگرین $\alpha v \beta 3$ در سلول های ملانوما بیش از سلولهای طبیعی است و بر این مبنا لیپوزوم های اصلاح شده با THYROACETIC ACID تهیه شده که اختصاصی این نوع اینترگرال را شناسایی می نماید و دارو را در سلول ملانوما متمرکز می نماید. با این حا مل مقدار برداشت دارو توسط تومور تا دو برابر افزایش یافته است. این اینترگرین در سلولهای اندوتلیال عروق جدید بوجود آمده در ملانوما به وفور وجود دارند. این اینترگرین هم سبب افزایش انژیوژنز شده و هم باعث رشد تومور و افزایش خاصیت مهاجمی سلولها میشود. TRIPEPTIDE RGD از جمله عواملی است که با اتصال با این اینترگرین داروهای ضد سرطان را در ملانوما متمرکز می نماید.

سطح نانوپارتيكل های حاوی DOX با منو كلونال آنتی بادی DI 17E6 پیوند داده شده که با این اینترگرین متصل شده و سبب افزایش برداشت DOX توسط سلولهای ملانوما شده است.

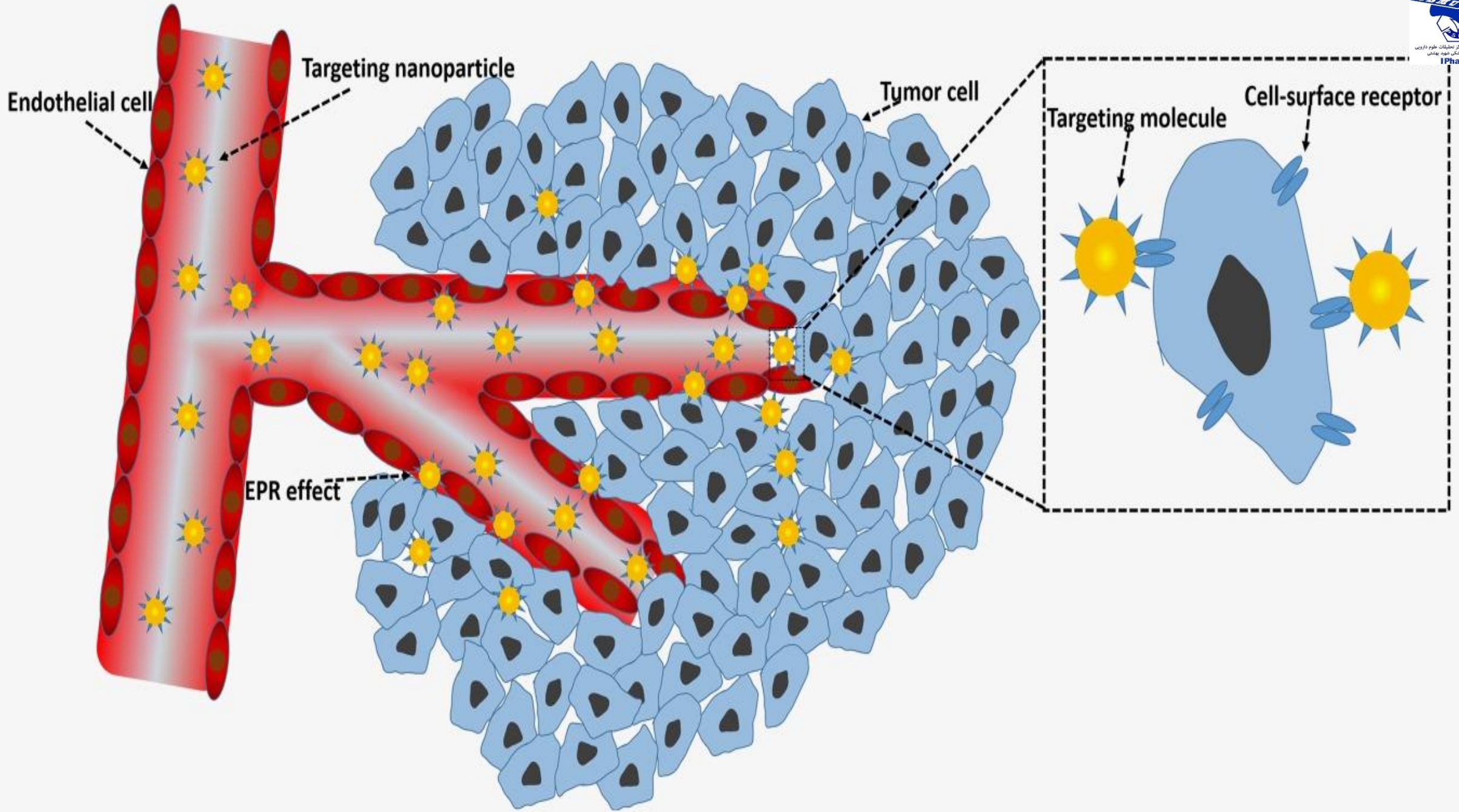
HALLMARK : CELL-PENETRATING PEPTIDE RGD دیگری است که برای کورکومین مورد استفاده قرار گرفته است.

- STAT-3 در سلولهای ملانوما زیاد می گردد و نانو ذراتی با استفاده از POLYETHYLENIMINE تهیه شده و با اسید استتاریک اصلاح شده که توانسته با شناسایی این مارکر سبب تمرکز مهار کننده STAT3 در سلولهای ملانوما شده است.

- رفتار تهاجمی سلولهای ملانوما ناشی از برخی از تغییرات در استرومای این سلولهاست. یکی از این تغییرات ایجاد پروتئین اسیدی غنی از سیستئین است به نام SPARC . پپتیدهایی با تمایل زیاد به SPARC طراحی شده اند که در سامانه های دارورسانی از آنها استفاده شده و سبب تمرکز داروهای کموتراپی در سلولهای ملانوما شده است. آلبومین هم قابلیت اتصال به پروتئین های SPARC را دارد و بر همین اساس نانوذرات داروی PTX حاوی آلبومین را تهیه نموده که سبب افزایش اثرات درمانی شده است.

- از ویژگیهای دیگر استرومای ملانوما و جود یک شبکه از فیبرین و فیبرینونکتین است که پنتاپپتید CREKA قابلیت اتصال به این شبکه را دارد. لیپوزومها و نانوپارتیکل های لیبل شده با CREKA سبب تجمع دارو در توده ملانوما شده است.

- ▶ گروهی دیگر از رسپتورها بر روی سلولهای ملانوما ایجاد شده که برداشت مواد غذایی برای رشد بیشتر را تسهیل نماید. یک نوع از این رسپتورها گلیکوپروتئینی است. لیبل کردن نانو ذرات با ترانسفرین برداشت دارو توسط سلولهای ملانوما را افزایش میدهد.
- ▶ یکی دیگر از تغییرات در سطح سلولها تغییر در glycosylation است که در اثر آن مقدار سیالیک اسید زیاد می گردد. از سوی دیگر فنیل برونیک اسید قابلیت اتصال به سیالیک اسید در سطح سلول ملانوما را دارد. نانو ذرات لیبل شده با فنیل برونیک اسید توانسته اند از طریق اتصال به سیالیک اسید در سطح سلول ملانوما سبب افزایش برداشت دارو شوند.
- ▶ افزایش توده ملانوما همراه است با افزایش مقدار رسپتور ملانوکورتین تیپ ۱ که جهت دارورسانی هدفمند به سلولهای ملانوما مورد استفاده قرار گرفته است. در این میان تری دکاپتید MSH و مشتقات آن با اتصال به رسپتور ملانوکورتین سبب افزایش نفوذ نانوذرات طلا و به دنبال آن کاهش رشد توده ملانوما شده است.
- ▶ کندروئیتین سولفات پروتوگلیکان ۴ یک بیومارکر اختصاصی دیگر است که در ملانوما زیاد شده و به عنوان یک هدف در طراحی نانو ذرات هدفمند مورد استفاده قرار گرفته است. منوکلونال آنتی بادی EP1 که بر روی نانو ذرات لیبل شده است سبب افزایش اثر درمانی تا ۲۵ برابر بیش از نانوذرات لیبل نشده گردیده است.





| Target molecule | target | nanocarrier | Tumor cell | Effect |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|--|
| Trail-receptor 2 monoclonal antibody | DR5 | LIPOSOME | Human Mellanoma A375 | Induced Apoptose |
| Interferin-inducible protein- folate | CXCR3 folate receptor | Polymeric micelle | Mouse mellanoma B16 | Inhibited angiogenegig, proliferation and apoptose |
| Hyaluronic acid | CD44 | SLN | // | Higher drug concentration in tumor, induced Apoptose |
| CNGR peptide | APN/CD 13 | Polymeric nanoparticles | // | Increased drug up-take |
| GKPK peptide | P32 | Ag-polymeric nanoparticles | Human mellanoma M21 | // |
| PHSCNK peptide | Integrin $\alpha 5 \beta 1$ | Multi-functional particle | Mouse mellanoma B16 | // |
| | | | | |

Table 1. Nanoparticles that can achieve direct killing of melanoma cells

| NPs style | Cell | Effect | Mechanism | Ref |
|--|--|---|--|-------|
| ZnO:Ag NPs | Human malignant melanoma (HT144) | Cytotoxicity | Generates reactive oxygen species (ROS) and induces lipid peroxidation | 32 |
| Selenium NPs | Human malignant melanoma cell line (A375) | Apoptosis | Induces oxidative stress, mitochondrial dysfunction | 33,34 |
| PAMAM G5 core-PAMAM G2.5 shell tecto-dendrimers | Epidermal melanoma (SK-Mel-28) | Selective cytotoxicity | Rapidly depletes intracellular GSH | 35 |
| Polymer-coated cerium oxide NPs | Human malignant melanoma cell line (A375) | Cytotoxic, proapoptotic, and anti-invasive effects | Pro-oxidant, inhibits caveolin-1 expression | 36 |
| Realgar nanoparticles | Human melanoma cell lines (BOWES and A375) | Autophagy and apoptosis | Induces DNA damage, NFκB pathway phosphorylation, redox stress | 37 |
| Anionic gamma-Fe ₂ O ₃ nanoparticles | Epidermal melanoma (SK-Mel-28) | Apoptosis | Induces DNA fragmentation | 38 |
| Single-walled carbon nanohorns | Conjunctival melanoma cell line (CRMM-1) | Inhibition of proliferation | Inhibits mitosis, growth, proliferation, and energy metabolism of cells | 39 |
| Cu ₂ O-NPs | Uveal melanoma cell | Apoptosis, inhibition of cells growth and migration | Damages mitochondria, autophagolysosomes and lysosomes, enhances reactive oxygen species level, apoptosis and autophagy; activates caspase-3 and caspase-9 | 40,41 |



انواع حامل های مورد استفاده در دارورسانی هدفمند به ملانوما که خود حامل دارای اثر درمانی می باشند