



تأثیر دارورسانی با مهندسی نانو در بهبود اثربخشی دارودرمانی بیماری صرع (epilepsy)

دکتر منصوره نظری

دانشکده داروسازی دانشگاه UTA45'

با وجودی که بیان ژن‌های خاص (در یک فرد) باعث ایجاد ND می‌شود ولی زمان و میزان تخریب عصبی تا حد زیادی به محیط اطراف آن‌ها در لحظه بستگی دارد. مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد که نورودژنراتیوها می‌توانند بسیار جدی یا حتی در موارد خاص تهدید کننده زندگی باشند. ولی این موضوع به نوع و مرحله بیماری بستگی دارد (۲).

اختلالات نورودژنراتیو (ND) میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگر چه سن یکی از مهمترین عوامل خطر در ایجاد همه اختلالات نورودژنراتیوها است، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که ترکیبی از ساختار ژنتیکی و عوامل محیطی می‌توانند به‌طور مساوی در افزایش خطر ابتلا به نورودژنراتیوها نقش داشته باشد (۱).

نانوذرات با موفقیت برای دارورسانی هدفمند به بسیاری از اندام‌ها، از جمله مغز مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۶). در هنگام درمان طولانی مدت، سیستم عصبی مرکزی (CNS) به مدت طولانی تری در معرض AED قرار می‌گیرد که این موضوع منجر به عوارض جانبی می‌شود (مانند اختلال در شناخت، مشکلات روانی و اختلال در عملکرد کبد و کلیه) و در مواقعی نیز صرع مقاوم به دارو رخ می‌دهد (۷). این عوارض در مورد صرع وضعیتی شدت بیشتری گرفت چون نیاز بود که دارودرمانی به مدت طولانی و موثر انجام گیرد، در حالی که پاسخ مناسبی برای کنترل این نوع صرع ایجاد نمی‌شود. این نواقص نیازمند ایجاد روش‌هایی جهت بهبود استراژی و بالاتر بردن اثر بخشی این دسته دارویی بود. دارودرمانی ایده‌آل برای تشنج صرع نیازمند مرتفع کردن دو ویژگی است:

۱. رهایش دارو در زمان نیاز جهت مهار ترشحات صرع.

۲. نفوذپذیری موثر به سد خونی-مغزی.

در دهه‌های گذشته بیشترین تلاش متمرکز بر ساخت سیستم‌های دارورسانی هوشمند بود البته، ساخت نانوذرات متنوع مانند نانوذرات پلیمری، هیدروژل‌ها با خاصیت انکپسوله شدن بالا مزایای زیادی را نسبت به دارودرمانی ساده قدیمی‌تر در کنترل صرع نشان داده‌اند. اما با این وجود هنوز مشکلات بزرگی باقی مانده است. نخست سیستم‌های دارورسانی هوشمند برای AED در کنترل توسعه سیگنال‌های هیجانی به صورت آبی موفق نبودند در ضمن، عوارض ناخواسته این سیستم‌ها بوده که هنوز در درمان‌های طولانی مشابه حالت

صرع یک اختلال مغزی مزمن است که حدود ۱ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهد که با تشنج‌های مکرر مشخص می‌شود صرع می‌تواند با زوال شناختی پیشرونده همراه باشد که گاهی شبیه یک بیماری عصبی است (۳). عواملی که مستعد چنین پیامد بدی هستند عبارتند از: سن شروع اولیه و طول مدت طولانی صرع، علت زمینه‌ای و نوع صرع (۴). تشنج صرع در اثر فعالیت‌های غیرطبیعی بیش از حد و همزمان عصبی در مغز، ایجاد می‌شود. در صورتی که اقدامات فوری برای مهار تخلیه الکتریکی انجام نشود، این ترشحات صرع می‌توانند به سرعت به کل مغز سرایت کنند. داروهای ضد صرع (AEDs) به‌عنوان اصلی‌ترین درمان بالینی برای کنترل حملات صرع در نظر گرفته می‌شوند. به دلیل ویژگی بازگشت‌پذیری تشنج صرع، در دارودرمانی طولانی مدت، حفظ غلظت پلاسمایی داروهای ضدصرع در محدوده ثابتی از دوزهای درمانی ضروری است. داروهای معمولی AED، مانند فنی‌توئین (PHT) معایبی چون پنجره درمانی باریک و هدف‌گیری ناکافی مغز به دلیل وجود سد خونی-مغزی (BBB) دارند (۵).

گرچه چند لارو در حال حاضر برای مدیریت اختلالات نورودژنراتیو تایید شده‌اند که اکثر آن‌ها آن‌ها فقط به رفع علائم مرتبط کمک می‌کنند این فقدان درمان‌های هدفمند پاتونز در درجه اول به دلیل اثرات محدود کننده سد خونی-مغزی (BBB) است که مغز را از ورود ۹۹ درصد از تمام «ترکیبات خارجی» حفظ می‌کند از زمان کشف آن‌ها

زیست سازگار هستند، طراحی شدند. بارگیری بهبود یافته دارو و مکانیسم پاسخ‌دهی به جریان الکتریکی حامل فعال PDA باعث رهایش پیوسته AED تحت اثر محرک‌های متناوب نشان دهنده این بود که قابلیت مهار صرع وضعیتی را دارد. اگر ویژگی‌های پاتولوژی ترشحات زیاد و غیرطبیعی تشنج را در نظر بگیرید، سیستمی دارورسانی که قادر باشد به جریان الکتریکی پاسخ دهد، می‌تواند قابلیت درمانی جدیدی برای درمان موثر صرع باشد. پیش از این، سیستم هیدروژل پاسخ دهنده به جریان الکتریکی نیز گزارش شده بود ولی نواقصی مانند عدم رضایت‌مندی کیفیت هدف‌گیری، تا حدودی سمیت برای محیط زیست داشته و علاوه بر این‌ها، سیستم رهایش دارو پیوسته نبود. در نوین‌ترین روش پیشنهادی DDS طراحی شده برای دارورسانی AED از منومرهای پیرول و دوپامین استفاده شد تا همزمان پلیمر شدن آن‌ها منجر به ایجاد نانو ذره کروی شود. مولکول‌های دارو همزمان بارگیری شدند. همکاری همزمان PDA که الهام گرفته از طبیعت بوده در DDS چند مزیت داشته است. اول در مورد کیفیت بارگیری دارو که به دلیل ایجاد چند میانکنش بین PDA و فنی‌توین بهبود یافته بود. این میانکنش‌ها شامل میانکنش‌های هیدروژنی، الکتروستاتیک و پای می‌باشند. مزیت دوم به دلیل شیمی خاص PDA می‌باشد که باعث ایجاد سطح بیشتر عملکرد شده و نهایتاً باعث کونژوگه شدن پلیمرهای PEG و پپتیدهایی که مغز را هدف‌گیری کرده‌اند، می‌گردد. سومین مزیت نانوذرات هیبریدی است که جذب مجزای

اولیه (بدون دارورسانی هوشمند) بوده است و دومین دلیل مهم این‌که هنوز هیچ استراتژی موثری برای حفظ غلظت دارو در سطح مقدار مصرف موثر درمانی وجود ندارد. این مشکل از معایب اصلی است که به‌خصوص در طول تشنج‌های مداوم وجود دارد. مشکل بزرگ دیگری که داروهای AED با آن مواجه هستند، گذار از سد خونی-مغزی است. برای بهبود گذار از این سد تکنیک‌هایی مانند ترانسیتوزیس میانجی شونده با گیرنده و اختلال در سد خونی-مغزی به کار گرفته شدند علاوه بر این، سد خونی-مغزی می‌تواند تحت القای فیزیکی مانند هیپرترمی بالا دچار اختلال شود. تابش نور مادون قرمز (NIR) با دقت بالای فضا زمانی می‌تواند باعث ایجاد اختلال کانونی شده و نهایتاً باعث دارورسانی به بافت‌های عمیق‌تر مغز به شیوه کاملاً غیرتهاجمی می‌شود. بنابراین، در تحقیقاتی که اخیراً انجام شده سعی بر آن شد که تکنیک ترکیبی ترانسیتوزی و NIR می‌تواند به‌طور سینرژیستیک باعث بهبود هدف‌گیری AED در مناطق صرعی شود. ولی هنوز سؤال بزرگ این‌جا است که چطور این دورا به گونه‌ای ادغام کنیم که برای درمان صرع به‌صورت یک سیستم واحد کاربرد داشته باشد؟

گزارشاتی براین اساس چاپ شده که در مطالعه‌ای یک سیستم دارورسانی (DDS) چند کاربره برای دارودرمانی صرع با استفاده از رهایش پایدار دارو در پاسخ به جریان الکتریکی تاثیر سینرژیستیک هدف‌گیری مغز انجام شد. این DDS توسط کوپلیمر یزاسیون پیرول و دوپامین که منومرهای کلاسیک پلیمر کونژوگه رسانا و

صرعی رهایش یافتند که منجر به رهایش پایدار دارو شد. با این حال، بهبود بیشتر حساسیت در مورد ترشحات متناوب مورد نیاز بود. مطالعات فعلی ثابت کرده که داروهای بارگیری شده می‌تواند به‌طور کامل در صورت القای مداوم رهایش یابند (۹). این موضوع در مورد کنترل موثر تشنج‌های مداوم که مشکل اصلی در دارودرمانی سنتی AED محسوب می‌شده، بسیار حایز اهمیت است. اگرچه این سیستم جدید دارورسانی مهندسی شده نانو در آزمون‌های *in vivo* و *in vitro* نتایج خیلی قوی‌تر و پتانسیل بالاتری از دارودرمانی صرع را نشان داده‌اند با این وجود، نیازمند مطالعات بیشتر و دقیق‌تری می‌باشند.

نوری در محدوده NIR را سبب می‌شوند (۸). این موضوع نشان‌دهنده پتانسیل تبدیل فتوترمال است. این نقش‌ها باعث استراتژی سینرژیک هدف‌گیری مغز می‌شود، ترکیبی از ترانسیتوز با واسطه گیرنده و اختلال در BBB که مسبب انتقال برای گذار بیشتر و موثر دارو از BBB می‌شود. علاوه بر این، ترکیب PDA به‌طور قابل توجهی حساسیت رهش دارو در سیستم بهبود بخشید. طی این مطالعه مذکور نشان داده شد که داروهای AED می‌توانند در واکنش سریع (مانند ۳۰ ثانیه) در پاسخ به میدان الکتریکی آزمایشگاهی به‌طور موثری رهایش یابند. برخلاف سیستم هیدروژل الکتروروسیانسیو (۵)، داروهای AED محصور شده در سیستم پلیمری در این روش با کاهش ترشحات

منابع:

1. Hayden AN. Leptich E. Arey RN. Invited review: Unearthing the mechanisms of age-related neurodegenerative disease using *Caenorhabditis elegans*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Mol Integr Physiol* 2022;111166.
2. Lamprey RN. Chaulagain B. Trivedi R. Gothwal A. Layek B. Singh J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci* 2022;23:1851.
3. Begley C. Wagner RG. Abraham A. The global cost of epilepsy: A systematic review and extrapolation. *Epilepsia* 2022;63(4)
4. Perazzo D. Moore R. Kasparian NA. Rodts M. Chronic pediatric diseases and risk for reading difficulties: a narrative review with recommendations. *Pediatr Res* 2022.
5. Khan ZM. Wilts E. Vlaisavljevich E. Long TE. Electroresponsive Hydrogels for Therapeutic Applications in the Brain. *Macromolec Biosci* 2022;22:2100355.
6. de Lange EC. Hammarlund Udenaes M. Understanding the Blood-Brain Barrier and Beyond: Challenges and Opportunities for Novel CNS Therapeutics. *Clin Pharmacol Therap* 2022;111(4):758-773.
7. Larson AM. Thibert RL. Thiele EA. Pediatric Epilepsy Treatment. *Handbook of Pediatric Epilepsy*;2022:115-175
8. Habib S. Singh M. Angiopep-2-Modified Nanoparticles for Brain-Directed Delivery of Therapeutics: A Review. *Polymers* 2022;14:712.
9. Wu D. Fei F. Zhang Q. Wang X. Nanoengineered on-demand drug delivery system improves efficacy of pharmacotherapy for epilepsy. *Sci Adv* 2022;8: eabm338