



مروری بر هیدروژل‌های حساس به محیط و پیشرفت آن‌ها در درمان بیماری سرطان

پیام کاظمیان

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

محراب فلاحی سامبران*

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: Mehrab.fallahi@aut.ac.ir

چکیده

در سال‌های اخیر با افزایش علاقه به پژوهش در مواد جدید پلیمری عامل دار و فناوری نانو سیستم‌های دارو رسانی، آن‌ها در مرکز توجهات پزشکی به ویژه برای درمان سرطان قرار گرفته‌اند. در این خصوص هیدروژل‌ها نیز به ویژه هیدروژل‌های حساس به محیط به دلیل خواص ممتازشان از جمله سمیت پایین، زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری خوب توجهات زیادی را به خود جلب کرده‌اند. دنیای پزشکی دهه-های اخیر شاهد نمونه‌های موفق هیدروژل‌ها به عنوان حامل داروی ضد سرطان بوده است. حامل‌های هیدروژلی نسبت به شیمی درمانی سیستمیک می‌توانند عوارض جانبی کم‌تری ایجاد کنند و این حامل‌ها همچنین امکان دارو رسانی پایدار به محل تومور را به آسانی فراهم می‌کنند. هیدروژل‌های هوشمند و حساس به محیط می‌توانند به محرک‌های محیطی نیز پاسخ دهند. امروزه برخی از محرک‌های داخلی و خارجی به طور وسیعی برای طراحی هیدروژل‌های هوشمند جهت درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیدروژل‌های هوشمند می‌توانند تحت دما، نور، پتانسیل رد اکس، میدان مغناطیسی، تحریک فراصوتی و pH دچار تخریب یا تغییرات ساختاری و کانفورماسیونی شوند که می‌توانند برای دستیابی به بازده بالا در انتقال دارو به منظور درمان سرطان به صورت درجا استفاده شوند. در این تحقیق اندازه‌های مختلف هیدروژل‌های مورد استفاده در درمان سرطان و مسیرهای دارو رسانی، در مورد استراتژی‌های طراحی هیدروژل‌های پاسخگو به محرک و تحقیقات مربوط به هیدروژل‌های هوشمند گزارش شده در سال‌های اخیر مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

کلید واژه: هیدروژل، سرطان، سیستم‌های دارو رسانی، مواد حساس به محیط.

مقدمه

سرطان همیشه یکی از کشنده‌ترین بیماری‌ها بوده است. در سال ۲۰۱۸ حدود ده میلیون نفر در سراسر جهان بر اثر سرطان درگذشتند [۱]. درمان‌های فعلی سرطان عبارت از جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و ایمونوتراپی هست. گرچه شیمی درمانی ممکن است تا حدودی موثر باشد، اما کاربرد گسترده آن امروزه به دلیل واکنش‌های جانبی دارویی، شاخص درمانی کم، تحمل دارویی و ضعف هدفمندی محدودتر شده است [۲].

برای بهبود اثر شیمی درمانی و کاهش عوارض جانبی استراتژی‌های جدید دارو رسانی مانند بهره گرفتن از فناوری نوظهور نانو که می‌تواند تجمع انتخابی داروها در بافت تومور را از طریق انفعال و فعال سازی مسیرهای هدف گیری محقق سازد، در سال‌های اخیر ارائه شده است. گرچه نانوذرات از مزایای بسیاری برای دارو رسانی هدفمند برخوردار هستند اما برخی از آن‌ها از رهایش انفجاری، چسبندگی زیستی ضعیف و تغییر شکل غیرقابل برگشت رنج می‌برند و بنابراین برای استفاده طولانی مدت مناسب نیستند [۳].

هیدروژل یکی دیگر از استراتژی‌های موثر در انتقال دارو است که شامل مقدار زیادی آب و یک شبکه پلیمری با پیوندهای عرضی و با سازگاری زیستی عالی و دارای سمیت سلولی قابل اغماض است و از قابلیت برجسته کپسوله کردن دارو برخوردار است [۴] و بنابراین به طور گسترده‌ای در سال‌های اخیر برای درمان سرطان از آن‌ها استفاده شده است [۵].

اگرچه شکل و اندازه هیدروژل‌ها بسیار متفاوت است اما روش‌های آزاد سازی دارو در آن‌ها به دلیل فعل و انفعالات مشابه بین داروها و شبکه پلیمری مشابه هستند. در مقایسه با بافت طبیعی، بافت تومور ویژگی‌های زیاد منحصر به فردی مثل هیپوکسی (کمبود اکسیژن)، pH اسیدی و نفوذپذیری دارد که می‌تواند برای طراحی سیستم دارو رسانی مورد استفاده قرار گیرند [۶].

به طور کلی، هیدروژل‌ها برای درمان سرطان هم می‌توانند با اندازه‌های مختلف از نانوزل تا ژل ماکروسکوپی طراحی شوند [۷] مانند هیدروژل‌های تزریقی درجا [۸] و هم می‌توانند بر اساس مکانیسم‌های مختلف رهایش دارو با محرک‌های داخلی و محرک‌های خارجی طراحی شوند. در بخش‌های بعدی این مقاله در مورد اندازه‌های مختلف هیدروژل‌ها و راه‌های انتقال آن‌ها و انواع محرک‌های مورد استفاده در هیدروژل‌ها برای درمان سرطان بحث شده است.

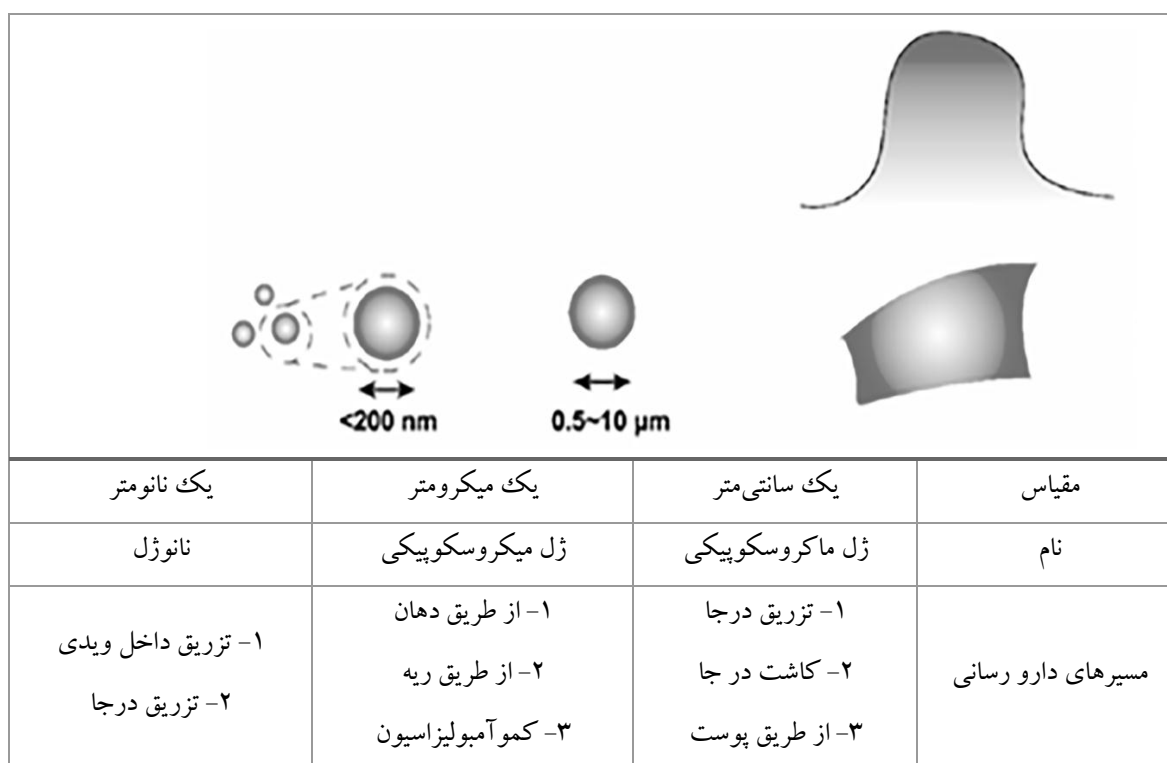
مواد و روش‌ها

- هیدروژل‌های چند مقیاسی برای درمان سرطان و مسیرهای دارو رسانی
هیدروژل به یک ساختار سه بعدی پلیمری اشاره دارد که از پلیمرهای آب دوست تشکیل شده‌اند و از نظر زیست شناختی در سال ۱۹۶۰ برای اولین بار توسط ویچرل و لیم (Wichterle and Lim) مورد استفاده قرار گرفته است [۹]. در طول چند دهه گذشته، تعداد منابع منتشر شده تحت عنوان "هیدروژل‌ها" با سرعت فوق العاده‌ای افزایش یافته است. به عنوان مثال در سال ۲۰۱۰ نزدیک به ۵۰۰۰ مقاله انتشار یافته است که تقریباً ۵ برابر تعداد مقالاتی است که در آن سال مربوط به فناوری نانو منتشر شده است و اخیراً نیز به یکی از موضوعات داغ تبدیل شده است [۱۰]. محبوبیت هیدروژل‌ها را می‌توان به چهار ویژگی و خصوصیات مهم آن‌ها یعنی زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، توانایی بارگذاری دارو و رهایش کنترل شده دارو نسبت داد. سازگاری زیستی نشان می‌دهد که هیدروژل پس از کاشت در بدن مسمومیت سلولی یا سیستمیک آشکاری ایجاد نمی‌کند و همچنین موجب تحریک سیستم ایمنی بدن نمی‌شود.

علاوه بر این، بسیاری از پلیمرهای طبیعی و پلیمرهای مصنوعی که برای تهیه هیدروژل‌ها به منظور درمان سرطان از آن‌ها استفاده می‌شوند دارای قابلیت تجزیه و تخریب زیستی هستند (به عنوان مثال کیتوسان [۱۱]، اسید

مطابق شکل ۱ هیدروژل‌ها را می‌تون براساس اندازه آن‌ها به سه دسته تقسیم بندی کرد: ژل‌های ماکروسکوپی، میکروژل‌ها (نیم الی ده میکرومتر) و نانوژل‌ها (کم‌تر از دویست نانومتر). ماکروژل‌ها به دو صورت ژل شدن درجا (تصویر بالا در شکل ۱) و مشمع پوستی (تصویر پایین در شکل ۱) هستند. اندازه و ساختارهای مختلف هیدروژل‌ها نقش آن‌ها و تجویز مسیر دارو رسانی را برای درمان سرطان تعیین می‌کنند.

هیالورونیک [۱۲]، آلژینات [۱۳]، پلی استرها [۱۴] و پلی فسفاژن [۱۵]. علاوه بر این هیدروژل‌ها به دلیل دارا بودن تخلخل بالا از توانایی جذب و بارگیری مقدار زیادی مواد محلول در آب مانند پروتئین‌های فعال و پپتیدها برخوردار هستند [۱۶]. همچنین می‌توان میزان رهایش ماده دارویی را با ایجاد تغییرات ساختاری در هیدروژل‌ها کاملاً کنترل و مدیریت کرد [۳].



شکل ۱: هیدروژل‌ها در مقیاس‌های مختلف و مسیرهای تحویل آن‌ها به بدن

درمانی برای بافت‌های طبیعی را می‌تواند کاهش و کارآیی درمان را نیز افزایش دهد [۸]. علاوه بر این وجود هیدروژل اجازه می‌دهد تا یک داروی شیمی درمانی به طور پایدار در محل مدنظر رها شود، حلالیت و انتخاب دارو را افزایش داده و می‌تواند دوز کلی دارو را کاهش دهد [۱۷]. میکروژل به هیدروژلی با اندازه تقریباً نیم تا ده میکرون نامیده می‌شود.

ژل‌های ماکروسکوپی، میکروژل‌ها و نانوژل‌ها - ژل‌های ماکروسکوپی به ژل‌های با اندازه بزرگ‌تر از چند میلی‌متر اطلاق می‌شود و به طور کلی برای تجویز از طریق پوست یا تزریق مستقیم / کاشت در اطراف بافت تومور استفاده می‌شود. بیش‌تر ژل‌های ماکروسکوپی برای درمان سرطان به صورت موضعی انجام می‌شود. در مقایسه با تجویز سیستمیک، تجویز درجا سمیت داروهای شیمی

و دقیق و رهایش آن را بر اساس نیاز فراهم می‌کنند. در اصل این رفتارهای هوشمندانه پاسخ دهی به محرک‌ها توسط برهمکنش پلیمر- پلیمر و پلیمر- حلال کنترل می‌شود [۲۰]. بطور دقیق‌تر، هیدروژل‌ها می‌توانند تحت تاثیر دما، نور، pH، پتانسیل ردوکس، میدان مغناطیسی و تحریک فراصوتی دچار تخریب یا تغییرات ساختاری و کانفورماسیونی شده و برای دستیابی به راندمان بالای دارو رسانی جهت درمان در جای سرطان استفاده شوند [۲۱].

- هیدروژل‌های حساس به دما

هیدروژل‌های حساس به دما متداول‌ترین هیدروژل‌های حساس به محرک هستند که در سال‌های اخیر توسعه یافته‌اند. مکانیزم ساز و کار آن را به می‌توان به پایین‌ترین دمای بحرانی محلول (Low Critical Solution Temperature) (LCST) نسبت داد که بالاتر از آن در حالت ژل و در غیر این صورت در حالت محلول هستند. از این رو، یک هیدروژل که LCST آن بین دمای اتاق و دمای بدن است، مناسب برای ژل شدن بعد از تزریق است.

تا به امروز، چندین پلیمر حساس به دما از جمله پلی (ان- ایزوپروپیل آکریل آمید) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این پلیمر دارای انتقال سل- ژل (Sol- Gel transition) در یک LCST برابر با ۳۲ درجه سانتیگراد است که مربوط به گروه‌های آبنگریز آن است [۲۲]. همچنین برخی از پلی پپتیدهای سنتزی مانند پلی پپتیدهای شبه الاستین دمای LCST قابلیت تنظیم از ۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد را از خود نشان می‌دهند [۲۳].

حتی در سال‌های اخیر شاهد افزایش توجه بسیار بیش‌تر به هیدروژل‌های حساس به حرارت هستیم. از این نظر که تلاش‌هایی زیادی صورت می‌گیرد تا حساسیت دمایی را با سایر حساسیت‌ها ترکیب کنند و هیدروژل‌های کارآمدتر با قابلیت پاسخگویی دوگانه به عنوان مثال حساسیت دوگانه به دما و میدان مغناطیسی و یا حساس به دما و pH بدست آورند.

در مقایسه با هیدروژل ماکروسکوپی هیدروژل‌هایی با اندازه‌ای در این محدوده از سطح بسیار بزرگ‌تری برخوردار هستند و پیوند مناسب با بیومولکول‌ها را فراهم می‌کنند [۴]. گزارش شده است که اجسام خارجی با این اندازه به راحتی توسط ماکروفاژهای بیگانه خوار مورد حمله قرار می‌گیرند و به دلیل خطر انسداد جریان خون برای تزریق داخل عروقی مناسب نیستند [۱۸].

با توجه به این موضوع، کاربرد میکروژل برای درمان سرطان معمولاً رساندن دارو به تومور موجود در یک عضو محدود به روش گوارشی و ریوی می‌شود. مطابق نتایج تحقیقات، به نانوذرات ژله‌ای با اندازه کم‌تر از ۲۰۰ نانومتر عنوان نانوذله اطلاق می‌شود. اندازه در مقیاس نانو به دلیل داشتن سطح ویژه بسیار بالا امکان تزریق داخل وریدی را فراهم می‌سازد و کارایی بارگذاری دارو را بهبود می‌بخشد. تزریق موضعی نیز گزینه بسیار خوبی برای نانوذله‌هاست، زیرا از نفوذ پذیری بهتری در بافت تومور برخوردار بوده و نسبت به محرک‌های محیط حساس‌تر هستند.

علاوه بر این، در مقایسه با نانوذرات پلی (اسید لاکتیک)، پلی (کاپرولاکتام) و پلی (لاکتید-کو- گلیکولید)، نانوذله‌ها به دلیل داشتن گروه‌های عاملی آبدوستی مثل هیدروکسیل (-OH)، کربوکسیل (-COOH)، آمینو (-NH₂)، آمید و سولفونیک (-SO₃H) از خاصیت آبدوستی بیش‌تری برخوردار هستند [۷]. همچنین نانوذله‌ها از مزایای بی‌ظیری مانند جلوگیری از تخریب یا حذف یا از بین رفتن داروهای بارگیری شده به دلیل خاصیت پاسخگویی‌شان به محرک به ویژه برای مولکول‌های زیستی خاصی مانند آنزیم‌ها و نوکلئیک اسیدها که به طور گسترده‌ای برای درمان سرطان استفاده می‌شوند، برخوردار هستند [۱۹].

- هیدروژل‌های هوشمند برای درمان سرطان

هیدروژل‌ها به ویژه هیدروژل‌های هوشمند به طور گسترده‌ای در تحقیقات سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌ها می‌توانند هوشمندانه به تغییرات در محیط پاسخ مناسب بدهند و کنترل از راه دور دارو، دارو رسانی هدفمند

اخیرا رهایش قابل تنظیم داروها و درمان ترکیبی شیمیایی - حرارتی قابل تکرار نیز علاقه گسترده‌ای را برانگیخته است. نور ماورای بنفش به دلیل برخورداری از انرژی بالا رایج - ترین محرک فوتوپلیمریزاسیون سریع و درجا برای سنتز - هیدروژل‌های حساس به نور است. به عنوان مثال هیدروژل قابل تزریق فوتوپلیمریزه برای دارو رسانی پایدار و موضعی داروی تموزولومید برای درمان سرطان بدخیم گلیوبلاستوما طراحی شده است.

این هیدروژل در کم‌تر از ۲ دقیقه می‌تواند با مدول ویسکوز تقریباً ۱۰ کیلو پاسکال فوتوپلیمریزه شود. هیدروژل‌های حساس به نور به دلیل داشتن خواص منحصر به فردی چون فوتوپلیمریزاسیون درجا، رهایش داروی کنترل شده و هم افزایی در درمان بسیار محبوب هستند. ساختار هیدروژل‌ها برای کنترل دقیق رفتارشان تنظیم می‌شوند تا درمان کارآمدتری بدست آید. علاوه بر این درمان ترکیبی و مواد جدید تبدیل فوتوترمال احتمالاً در سال‌های آینده نقش هیدروژل‌ها را به‌عنوان حامل دارو در درمان تومور پررنگ‌تر خواهند کرد.

- هیدروژل‌های حساس به فراصوت

اثرات فراصوت بر روی بافت‌های بیولوژیکی شامل اثرات حرارتی و غیر حرارتی است. اثرات حرارتی اشاره به تبدیل انرژی صوتی به انرژی حرارتی دارد که باعث افزایش دما در بافت‌ها شده و غشای سلولی را به هم می‌زند و در نتیجه نفوذ پذیری عروق خون افزایش می‌یابد [۲۶].

اثرات غیر حرارتی که به اثرات کاویتاسیون نیز معروف است، به حباب‌های ریز گاز تولید شده توسط ارتعاش فراصوت اشاره می‌کند که به عنوان میکرو راکتورهایی عمل می‌کنند که باعث افزایش فشار و نفوذپذیری غشا شده و رهایش داروهای بارگیری شده شروع و سپس توسط سلول‌ها جذب می‌شوند.

برای سال‌ها، هیدروژل‌های حساس به فراصوت معمولاً با سایر هیدروژل‌های حساس یا حامل‌های ژن به صورت

علاوه بر این بارگذاری دارو در هیدروژل از بارگذاری تک داروی شیمی درمانی به بارگذاری مشترک داروی شیمی درمانی به همراه سایر داروهای درمانی نوظهور به خصوص آنتی بادی‌ها، سیتوکین‌ها و ژن‌ها تغییر یافته است. مسیرهای دارو رسانی نیز نسبت به قبل یعنی استفاده فقط از تزریق در جا متنوع تر شده‌اند.

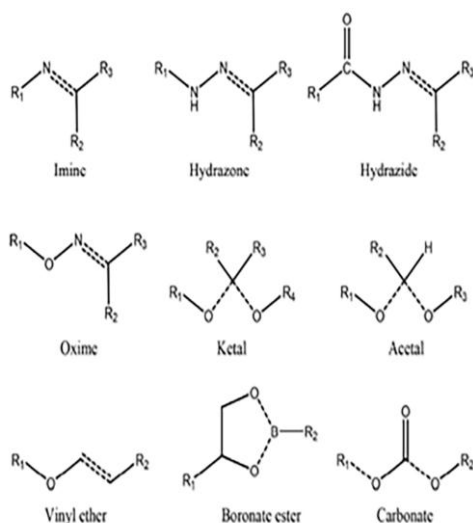
جدا از جنبه عملکردی هیدروژل‌های حساس به حرارت، مطالعات دیگری نیز وجود دارند که در دماهای مختلف، سینتیک رهایش دارو و کنترل دقیق رفتار رهایش را با تنظیم تخلخل هیدروژل‌ها بررسی کرده‌اند. هیدروژل‌های حساس به حرارت برای دارو رسانی کارآمد و همزمان چندین داروی شیمی درمانی واجد شرایط هستند.

- هیدروژل‌های حساس به نور

نور به عنوان یک محرک خارجی نه تنها می‌تواند تشکیل هیدروژل‌ها را تقویت کند بلکه موجب رهایش دارو از هیدروژل‌ها نیز می‌شود. اول، ساختار شیمیایی یا کانفورماسیون هیدروژل‌ها تحت تاثیر تابش، اشعه ماورا بنفش یا نور مرئی تغییر می‌کند و یک انتقال سل - ژل جهت تشکیل هیدروژل بدست می‌آید.

می‌توان سیس ایزومریزاسیون آروبنزن‌ها در حضور نور ماورا بنفش و شروع پلیمریزاسیون رادیکال آزاد با نور را مثال زد [۲۴]. دوم، ماده‌ای با بازده تبدیل فوتوترمال (Photothermal) عالی در یک هیدروژل کپسوله شده و به بدن تزریق می‌شود. در طی فرآیند انرژی نور تحت تابش از طریق یک منبع نوری خارجی (عموما نور فروسرخ) به گرما تبدیل می‌شود تا ساختار ژل بهم ریخته و دارو از آن آزاد شده و بافت‌های تومور را بکشند.

این روش به نام درمان فوتوترمال نیز شناخته می‌شود. امروزه رایج‌ترین تمرکز درمان با فوتوترمال بر روی موادی با راندمان تبدیل فوتوترمال بالا به ویژه فلز، ترکیبات غیر فلزی و رنگ‌های آلی است [۲۵].



شکل ۲: پیوندهای قابل تجزیه در هیدروژل‌های حساس به pH

با توجه به زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری و رهایش انتخابی دارو تحت شرایط اسیدی، هیدروژل‌های حساس به pH از پتانسیل‌های بالایی برای دارو رسانی به بافت‌های سرطانی برخوردار هستند. پیش داروهای هیدروژلی حساس به pH نه تنها تجمع دارو در بافت‌های طبیعی را کاهش داده و در نتیجه آن اثرات سمی سیستمیک کم می‌شود بلکه کارآیی درمان را نیز به خاطر رهایش ویژه دارو در سایت‌های اسیدی تومور ارتقا می‌دهد. یک پیش داروی هیدروکسی اتیل نشاسته برای جلوگیری از رشد و متاستازی سرطان پروستات طراحی و ساخته شده است.

در ترانوستیک‌های حساس به pH نه تنها داروها می‌توانند از هیدروژل‌های حساس به pH آزاد و رها شوند بلکه از سایت‌های تومور و رشد و نمو آن‌ها تصویربرداری می‌شود. در این زمینه نانوذله پلی اتیلن گلیکول حساس به pH طراحی و ساخته شده است. به طور خلاصه، اینکه هیدروژل‌های حساس به pH می‌توانند محموله خود را رها سازند یا نه، توسط شرایط pH محیط تعیین می‌شود. از آنجا که بافت تومور اسیدی تر از بافت طبیعی است، هیدروژل‌های حساس به pH ابزاری مفید برای تشخیص این بافت‌ها هستند.

هیدروژل‌های حساس به pH ممکن است کاندیدای رهایش عوامل تصویربرداری در غدد لنفاوی در همسایگی سایت-

ترکیبی استفاده شده است. تحقیق و پژوهش ژل‌های حساس به فراصوت برای درمان و تشخیص همزمان نیز به موضوع داغ در این زمینه تبدیل شده است. اثرات فراصوتی بر مکانیسم دارو رسانی ژل‌ها اغلب چندگانه هستند. انرژی تولید شده توسط ارتعاشات صوتی می‌تواند باعث گرمای زیاد موضعی بشود. به عنوان مثال اخیر از فراصوت متمرکز با شدت بالا (High- Intensity Focused Ultrasound (HIFU)) در درمان تومورها استفاده می‌شود. همچنین این اثر حرارتی تنظیم کننده رهایش داروهای ضد تومور از هیدروژل‌های حساس به حرارت می‌باشد [۲۷]. علاوه بر این، اثرات کاویتاسیون مرتبط با فراصوت، عمدتاً نفوذ پذیری غشا سلولی حامل‌های هیدروژلی حساس به فراصوت را افزایش می‌دهد. هیدروژل‌های حساس به فراصوت می‌توانند به عنوان یک شرایط کمکی برای بهبود توانایی ژل‌ها جهت رهایش داروها به طور انتخابی استفاده شوند و توانایی سلول‌ها در جذب داروها را توسط تولید انرژی بهبود بخشند.

- هیدروژل‌های حساس به pH

هیدروژل‌های حساس به pH نه تنها در ترمیم زخم و درمان‌های ضد باکتریایی بلکه در تومور درمانی هم کاربرد زیادی دارند [۲۸]. عامل اصلی در طراحی هیدروژل‌های حساس به pH این است که pH خارج سلولی (extracellular pH (pHex)) در میکرومحیط‌های تومور از ۵/۸ تا ۷/۲ و pH در لیزوزوم‌ها یا آندوزوم‌ها تقریباً برابر ۵/۵ است که هر دو اسیدی تر از pH در بافت طبیعی (۷/۴) هستند [۲۹]. بنابراین، هر دو محیط خارج سلولی و آندوزوم‌های داخل سلولی یک محیط اسیدی مناسب برای تخریب هیدروژل و رهایش دارو فراهم می‌کنند. حساسیت به pH را می‌توان هم به پروتونه شدن گروه‌های قابل یونیزه از جمله گروه کربوکسیل و هم به تخریب پیوندهای قابل تجزیه توسط اسید نسبت داد که برخی از آن‌ها در شکل ۲ آمده است.

های تومور باشند که در اتاق عمل به جراحان در تشخیص شناسایی غده‌های لنفی غیر طبیعی کمک می‌کنند.

- هیدروژل‌های حساس به رداکس

سطح گلوکاتینون به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی در سیتوپلاسم بسیار بالاتر از آن در ماتریس خارج سلول (ECM) است [۳۰]. در بافت‌های تومور به ویژه در تومورهای مقاوم به چند دارویی سطح گلوکاتینون در سیتوپلاسم چهار برابر بیش‌تر از بافت‌های سالم است [۳۱].

بنابراین، هیدروژل‌های حساس به رداکس می‌توانند به دلیل سطح بالای گلوکاتینون، داروها را عمدتاً در داخل سیتوپلاسم سلول‌های تومور رها کنند تا آن‌ها را در ECM و سلول‌های طبیعی رها کنند. بنابراین هیدروژل‌های حساس به رداکس به عنوان مثال دی تلوراید، دی سولفید و دی سلنید معمولاً با پیوندهایی ساخته می‌شوند که مستعد تخریب تحت غلظت‌های گلوکاتینون داخل سلولی هستند. در حال حاضر، تمرکز نانوژل‌های حساس به اکسیداسیون رداکس بر مقاومت دارویی تومور و تحویل پروتئین است. در نانوژل‌های حساس به رداکس پروتئین‌ها نه تنها فعالیت زیستی پایدار خود را حفظ می‌کنند بلکه به راحتی کپسوله شده و عمدتاً در سیتوپلاسم بسیار احیا کننده آزاد می‌شود. برای تومورهای مقاوم به دارو، هیدروژل‌های حساس به رداکس هم قادر به رساندن داروها و هم نوکلئیک اسیدها برای افزایش حساسیت تومور به شیمی درمانی هستند. پلی اتیلن ایمین می‌تواند با اسیدهای نوکلئیک ترکیب شده و یک کمپلکس پایدار تشکیل دهند. هیدروژل‌های حساس به رداکس در واقع زمانی داروها را آزاد می‌کنند که در معرض محیط خاص رداکس قرار بگیرد.

بنابراین، به کارگیری هیدروژل‌های حساس به رداکس برای تحویل محموله رویکردی ایده‌آل برای تجمع عوامل درمانی در سیتوپلاسم سلول‌های تومور است و اثرات سوء بر سلول‌های طبیعی را کاهش می‌دهد. هیدروژل‌های

حساس به رداکس به دلیل زیست سازگاری ذاتی‌شان گزینه‌ای ارجح برای رساندن مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌های درمانی و اسیدهای نوکلئیک هستند.

- میدان مغناطیسی برای درمان سرطان

در مقایسه با انواع محرک‌ها مثل دما و pH میدان مغناطیسی دارای ویژگی‌های منحصر به فردی برای کنترل دارو رسانی از جمله عملیات از راه دور و تصویر برداری رزونانس مغناطیسی است. هیدروژل‌های مغناطیسی که ترکیبی از هیدروژل‌ها با مواد مغناطیسی مثل نانوذرات ابر پارامغناطیسی، مگنتیت، آهن پلاتین و آهن کبالت هستند، می‌توانند به سرعت به یک میدان مغناطیسی خارجی پاسخ دهند و در نتیجه قابلیت کنترل آن‌ها افزایش یابد [۳۲-۳۳]. میدان‌های مغناطیسی برای تحریک هیدروژل‌ها می‌توانند به میدان‌های مغناطیسی استاتیک و میدان‌های مغناطیسی متناوب تقسیم شوند.

میدان‌های مغناطیسی استاتیک می‌توانند هیدروژل‌های مغناطیسی را به سمت سایت مورد نظر هدایت کنند که یک ترکیب جذاب از دارو رسانی به موضع خاص و بر اساس نیاز محسوب می‌شود. در میدان‌های مغناطیسی متناوب، مواد مغناطیسی تعبیه شده در هیدروژل‌های حساس به حرارت، مانند ژلاتین می‌توانند مغناطیس خارجی را به گرمای محلی تبدیل کنند و سبب تحویل دارو و تغییر شکل هیدروژل شوند. اخیراً پیشرفت در هیدروژل‌های مغناطیسی توسط کنترل از راه دور از طریق هر دو میدان مغناطیسی استاتیک و متناوب حاصل می‌شود.

یک میدان مغناطیسی استاتیک می‌تواند هیدروژل‌های مغناطیسی را به منظور دارو رسانی هدفمند به محل مورد نظر هدایت کند. یک ماکروژل مغناطیسی حساس به حرارت با کیتوسان، بتا گلیسروفسفات و نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 برای تحویل واکسن باسیلوس کالمت- گرین (Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) جهت درمان سرطان مثانه فرموله شده است.

برداری رزونانس مغناطیسی و کنترل از راه دور در مرکز توجهات بیش‌تری قرار خواهند گرفت.

نتیجه‌گیری

با ظهور حامل‌های دارویی، مواد هیدروژلی به طور گسترده برای رساندن دارو به تومور استفاده شده است. تصور می‌شود که یک ماده ایده‌آل هیدروژلی خاصیت زیست‌تخریب پذیری بالا بدون تشکیل مواد سمی در طی فرآیند تخریب و راندمان بارگذاری بالا داشته باشد و دارای قابلیت پاسخگویی انعطاف پذیر به محرک‌ها بوده و حساسیت کافی به دو یا حتی چند محرک را داشته باشد. از منظر درمان سرطان هیدروژل‌های درجا نه تنها می‌توانند داروهایی را حمل کنند که از حلالیت ضعیف و پایداری کم رنج می‌برند بلکه می‌توانند یک انبار محلی برای دارو رسانی پایدار داروهای چندگانه نیز ارائه دهند. علاوه بر این ساختار مشبک هیدروژل، برای ایمنی درمانی سرطان مناسب بوده و یک میکرومحیط ایمن موضعی برای سلول‌های ایمنی ایجاد می‌کند تا به عنوان یک ماتریس و محیط کشت، تکثیر سلول‌های ایمنی را فراهم کنند. در مقایسه با سایر نانوذرات، نانوزل‌ها از حلالیت و زیست‌سازگاری بهتری در یک میزبان برخوردار هستند و بعد اصلاح شیمیایی از زودگذری توسط سیستم بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای مصون می‌مانند. پس از تزریق در جا سطح بزرگ‌تر نانوزل‌ها کارآیی بالاتر آن‌ها را در پاسخ به محرک‌ها تضمین می‌کند. با این وجود هنوز موانعی برای انتقال از مراحل آزمایشگاهی به کاربردهای کلینیکی وجود دارد. فارماکوکینتیک برای اثبات و نشان دادن موفقیت آن‌ها در شرایط خارج از بدن آسان است اما سرعت رهایش و متابولیسم در داخل بدن به دلیل مشکل بودن تشخیص پروتئین‌های درمانی و اسیدهای نوکلئیک در هاله‌ای از ابهام باقی می‌ماند. علاوه بر این، زیست‌سازگاری کوتاه مدت هیدروژل‌ها می‌تواند با استفاده از مدل‌های حیوانی ارزیابی شود اما هیچ تضمینی وجود ندارد که برای زیست‌سازگاری طولانی مدت به ویژه برای مواد جدید سنتزی نتیجه یکسان

در بیش‌تر موارد، میدان مغناطیسی متناوب در رهایش دارو و شکل دادن به هیدروژل‌های حساس به حرارت بسیار مفید هستند. هیدروژل کیتوسان برای سنتز یک هیدروژل مغناطیسی حساس به حرارت شبکه‌ای شده است. هیدروژل مغناطیسی از دو ترکیب دوکسوروبیسین (Doxorubicin) و دوستاکسل (Docetaxel) برای شیمی‌درمانی و اکسید آهن برای القا هایپرترمی (Hyperthermia) مغناطیسی تشکیل شده است و زمانی که در میدان مغناطیسی متناوب قرار می‌گیرد متعاقباً رهایش دارو در آن اتفاق می‌افتد. این سیستم خاصیت القا کننده گرما و پاسخگویی مغناطیسی عالی از خود نشان داده و توانسته تحت میدان مغناطیسی متناوب مقدار زیادی گرما برای کنترل دمای اطراف تولید کند. در مدل‌های موش، هیدروژل به طور قابل توجهی اثر ضد تومور از خود به نمایش گذاشته و توانسته اندازه تومور را کوچک‌تر کند. یک رویکرد جدید نیز برای تنظیم شکل هیدروژل‌های مغناطیسی پیشنهاد شده است. هیدروژل پلی (ان- ایزوپروپیل آکریل آمید) حساس به حرارت شامل نانوذرات مغناطیسی می‌تواند توسط یک میدان مغناطیسی متناوب فعال شده و هیدروژل را گرم کند و انقباض حجمی بدست آمده و هیدروژل مغناطیسی تبدیل به انواع شکل‌های دو بعدی و سه بعدی شوند. اگرچه تاکنون پیشرفت زیادی در هیدروژل مغناطیسی برای درمان تومور حاصل شده است اما هنوز هم چالش‌هایی وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرند. اول، هیدروژل‌های مغناطیسی باید بیش‌تر مورد بررسی قرار گرفته شوند تا از گرم شدن بیش از حد تحت میدان مغناطیسی متناوب جلوگیری شوند تا منجر به آسیب گرمایی به بافت‌های سالم اطراف نشود. علاوه بر این، دارو رسانی با هیدروژل‌های مغناطیسی اساساً درگیر تحقیقات آزمایشگاهی خارج از بدن بیمار است. در نتیجه، ارزیابی‌های داخل بدن مانند فارماکوکینتیک هیدروژل‌های مغناطیسی و مطالعات نفوذ و تراوش نیز مورد نیاز است. با وجود این چالش‌ها، هیدروژل‌های مغناطیسی به احتمال زیاد در آینده به دلیل مزایای منحصر به فرد آن‌ها مانند تصویر

Biodegradable Hydrogels for On-Site Delivery to Treat Cervical Cancer. *Mater. Sci. Eng.*, C, 82, 102–109.

[12] Cho, E. J., Sun, B., Doh, K.-O., Wilson, E. M., Torregrosa-Allen, S., Elzey, B. D., Yeo, Y., 2015, Intraperitoneal Delivery of Platinum with In-Situ Crosslinkable Hyaluronic Acid Gel for Local Therapy of Ovarian Cancer. *Biomaterials*, 37, 312–319.

[13] Shih, T.-Y., Blacklow, S. O., Li, A. W., Freedman, B. R., Bencherif, S., Koshy, S. T., Darnell, M. C., Mooney, D. J., 2018, Injectable, Tough Alginate Cryogels as Cancer Vaccines. *Adv. Healthcare Mater.*, 7 (10), 1701469.

[14] Shen, W., Chen, X., Luan, J., Wang, D., Yu, L., Ding, J., 2017, Sustained Codelivery of Cisplatin and Paclitaxel via an Injectable Prodrug Hydrogel for Ovarian Cancer Treatment. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 9 (46), 40031–40046.

[15] Qiu, L., Fu, J., 2018, Applications of Self-Assembled Polyphosphazene Nano-Aggregates in Drug Delivery. In *Polyphosphazenes in Biomedicine, Engineering, and Pioneering Synthesis*, American Chemical Society, Vol. 1298, pp 143–164.

[16] Vermonden, T., Censi, R., Hennink, W. E., 2012, Hydrogels for Protein Delivery. *Chem. Rev.*, 112 (5), 2853–2888.

[17] Xiong, L., Luo, Q., Wang, Y., Li, X., Shen, Z., Zhu, W., 2015, An Injectable Drug-Loaded Hydrogel Based on a Supramolecular Polymeric Prodrug. *Chem. Commun.*, 51 (78), 14644–14647.

[18] Alexis, F., Pridgen, E., Molnar, L. K., Farokhzad, O. C., 2008, Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. *Mol. Pharmaceutics*, 5 (4), 505–515.

[19] Torchilin, V.P., 2014, Multifunctional, Stimuli-Sensitive Nanoparticulate Systems for Drug Delivery. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 13, 813.

[20] Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Dave, A. M., Kumbhar, S. G., Rudzinski, W. E., 2002, Stimulus-Responsive “Smart” Hydrogels as Novel Drug Delivery Systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28 (8), 957–974.

[21] Thambi, T., Phan, V. H. G., Lee, D. S., 2016, Stimuli-Sensitive Injectable Hydrogels Based on Polysaccharides and Their Biomedical Applications. *Macromol. Rapid Commun.*, 37 (23), 1881–1896.

[22] Yoshida, R., 1995, Uchida, K., Kaneko, Y., Sakai, K., Kikuchi, A., Sakurai, Y., Okano, T. Comb-Type Grafted Hydrogels with Rapid Deswelling Response to Temperature Changes. *Nature*, 374 (6519), 240–242.

[23] Meyer, D. E., Chilkoti, A., 1999, Purification of Recombinant Proteins by Fusion with Thermally-Responsive Polypeptides. *Nat. Biotechnol.*, 17 (11), 1112–1115.

[24] Pereira, R. F., Bártolo, P. J., 2014, Photopolymerizable Hydrogels in Regenerative Medicine and Drug Delivery. In *Hot Topics in Biomaterials*, Future Science Ltd, pp 6–28.

[25] Cheng, L., He, W., Gong, H., Wang, C., Chen, Q., Cheng, Z., Liu, Z., 2013, PEGylated Micelle Nanoparticles Encapsulating a Nonfluorescent Near-Infrared Organic Dye as a Safe and Highly-Effective Photothermal Agent for in Vivo Cancer Therapy. *Adv. Funct. Mater.*, 23 (47), 5893–5902.

[26] Gao, Z.-G., Fain, H. D., Rapoport, N., 2005, Controlled and Targeted Tumor Chemotherapy by Micellar-Encapsulated Drug and Ultrasound. *J. Controlled Release*, 102 (1), 203–222.

[27] Jeong, H.-S., Hwang, H., Oh, P.-S., Kim, E.-M., Lee, T. K., Kim, M., Kim, H. S., Lim, S. T., Sohn, M.-H., Jeong, H.-J., 2016, Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Drug Release from Doxorubicin-Loaded PEGylated Liposomes and Therapeutic Effect in Colorectal Cancer Murine Models. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 42 (4), 947–955.

[28] Liang, Y., Zhao, X., Ma, P. X., Guo, B., Du, Y., Han, X., 2019, pH-responsive Injectable Hydrogels with Mucosal Adhesiveness Based on Chitosan-Grafted-Dihydrocaffeic Acid and Oxidized Pullulan for Localized Drug delivery. *J. Colloid Interface Sci.*, 536, 224–234.

[29] Ojugo, A. S. E., McSheehy, P. M. J., McIntyre, D. J. O., McCoy, C., Stubbs, M., Leach, M. O., Judson, I. R., Griffiths, J. R., 1999, Measurement of the Extracellular pH of Solid Tumours

باشد. بنابراین تحلیل و ارزیابی دقیق‌تری برای مواد جدید

باید در نظر گرفته شود. با توسعه مداوم ایمنی درمانی تومور

در سال‌های اخیر، ایمونوتراپی شخصی توسط تعداد بیش-

تری از مردم پذیرفته شده است و به این معنی است که ما

برای برآورده کردن نیازهای بیماران مختلف نیاز به کنترل

دقیق‌تر ماهیت حامل‌ها در دارورسانی هستیم. به طور کلی،

پیشبرد کاربردهای کلینیکی سیستم‌های رهایش دارو بر پایه

هیدروژل مستلزم تحقیقات جامعی است اما روند فعلی

حاکمی از احتمال بکارگیری هیدروژل‌های قابل تنظیم و قابل

کنترل بسیار دقیق در آینده نزدیک است. همچنین سینتیک

رهایش از هیدروژل‌های مختلف و محرک‌های محیطی باید

مورد تحقیق و بررسی بیشتر قرار بگیرد. تلاش‌های

مشترکی نیز توسط محققان بین رشته‌ای لازم است تا تضمین

شود که هیدروژل‌ها می‌تواند یک روش ایمن و عملی برای

دارورسانی هدفمند باشد.

منابع

[1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A., 2018, Global Cancer Statistics: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-Cancer J. Clin.*, 68 (6), 394–424, 2018.

[2] Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S., Maiti, P., 2018, Controlled Drug Delivery Vehicles for Cancer Treatment and Their Performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 3 (1), 7.

[3] Sepantafar, M., Maheronnaghsh, R., Mohammadi, H., Radmanesh, F., Hasani-Sadrabadi, M. M., Ebrahimi, M., Baharvand, H., 2017, Engineered Hydrogels in Cancer Therapy and Diagnosis. *Trends Biotechnol.*, 35 (11), 1074–1087.

[4] Li, J., Mooney, D. J., 2016, Designing Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *Nature Reviews Materials*, 1, 16071.

[5] Fang, Y., Tan, J., Lim, S., Soh, S., 2018, Rupturing Cancer Cells by the Expansion of Functionalized Stimuli-Responsive Hydrogels. *NPG Asia Mater.*, 10, No. e465.

[6] Danhier, F., Feron, O., Préat, V., 2010, To Exploit the Tumor Microenvironment: Passive and Active Tumor Targeting of Nanocarriers for Anti-Cancer Drug Delivery. *J. Controlled Release*, 148 (2), 135–146.

[7] Yallapu, M. M., Jaggi, M., Chauhan, S. C., 2011, Design and Engineering of Nanogels for Cancer Treatment. *Drug Discovery Today*, 16 (9), 457–463.

[8] Norouzi, M., Nazari, B., Miller, D. W., 2016, Injectable Hydrogel-Based Drug Delivery Systems for Local Cancer Therapy. *Drug Discovery Today*, 21 (11), 1835–1849.

[9] Wichterle, O., LIM, D., 1960, Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*, 185 (4706), 117–118.

[10] Lee, S. C., Kwon, I. K., Park, K., 2013, Hydrogels for Delivery of Bioactive Agents: A Historical Perspective. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 65 (1), 17–20.

[11] Jamal, A., Shahzadi, L., Ahtzaz, S., Zahid, S., Chaudhry, A. A., Rehman, I. u., Yar, M., 2018, Identification of Anti-Cancer Potential of Doxazocin: Loading into Chitosan Based

in Mice by Magnetic Resonance Spectroscopy: a Comparison of Exogenous ^{19}F and ^{31}P probes. *NMR Biomed.*, 12 (8), 495–504.

[30] Schafer, F. Q., Buettner, G. R., 2001, Redox Environment of the Cell as Viewed through the Redox State of the Glutathione Disulfide/ Glutathione Couple. *Free Radical Biol. Med.*, 30 (11), 1191–1212.

[31] Kuppusamy, P., Li, H., Ilangoan, G., Cardounel, A. J., Zweier, J. L., Yamada, K., Krishna, M. C., Mitchell, J. B., 2002, Noninvasive Imaging of Tumor Redox Status and Its Modification by Tissue Glutathione Levels. *Cancer Res.*, 62 (1), 307.

[32] (175) Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Li, B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T. J., Xu, F., 2013, Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications. *Adv. Funct. Mater.*, 23 (6), 660–672.

[33] Jalili, N. A., Muscarello, M., Gaharwar, A. K., 2016, Nanoengineered Thermoresponsive Magnetic Hydrogels for Biomedical Applications. *Bioeng Transl Med.*, 1 (3), 297–305.