درمان هدفدار سرطان: *مقاله مروری*

محمدرضا نوری دلوئی*
بهاره کاشانی

گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.
تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵ -۰۲۱
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

دریافت: ۱۳۹٦/۰۷/۰۱ ویرایش: ۱۳۹٦/۰۷/۰۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۰٤/۱٦ آنلاین: ۱۳۹۷/۰٤/۲۳

چکیده

سرطان از جمله مشکلات جدی سلامت جوامع امروزی است که تلاش‌های بسیار گسترده‌ای برای مقابله با آن در حال انجام است. با این وجود در بسیاری از موارد سلول‌های سرطانی در نهایت می‌توانند با راهکارهای درمانی ارایه شده مقابله کرده و حتی گاهی با بروز مقاومت به شیمی‌درمانی از درمان‌های به کار رفته برای رشد سریع‌تر تومور بهره ببرند. بنابراین به‌ویژه در دو دهه‌ی اخیر، دانشمندان تلاش کرده‌اند برای مبارزه‌ی موفقیت‌آمیز با سرطان، راه‌کارهای خود را نیز به همین اندازه هوشمندانه انتخاب کنند. از جمله بهترین راهکارها برای این دفاع هوشمندانه، هدفگیری نقاط ضعف سلول‌های نئوپلاستیک و استفاده از آن برای ساخت داروهاست که در این حالت، سلول‌های سرطانی با احتمال به‌نسبت بالا، فرصت مقابله نخواهند داشت. به مجموع تلاش‌هایی که برای این کار انجام می‌گیرد «درمان هدفدار سرطان» گفته می شود. این رویکرد درمانی معمولاً شامل دو رویکرد متفاوت است: ۱- استفاده از داروهای ویژه برای هدفگیری نقاط ضعف سلول‌های سرطانی. ۲- راه‌هایی که دارو را به‌طور مستقیم به سلول‌های غیرعادی انتقال داده و از آسیب‌های جانبی بیشتر به بیماران جلوگیری کنند. هدف نهایی این تحقیقات جدید، ارایه درمان‌های شخصی به هر بیمار بر اساس علت زمینه ای بیماری وی است که علم پزشکی را وارد حوزه‌ی "پزشکی فرد محور" خواهد نمود. در این مقاله‌ی مروری، با استفاده از منابع معتبر و جدید، ابتدا اهدافی که برای این درمان هدفمند به‌کار می‌روند، همراه با منطق انتخاب آن‌ها و داروهای حاصل از آن‌ها معرفی گردیده و در ادامه، روش‌های هوشمند انتقال دارو نیز مورد بررسی و بحث قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: سرطان، روش انتقال، دارو، درمان هدفدار.

سال‌هاست که بیماری سرطان افراد بسیار زیادی را مورد آسیب قرار داده است و دومین علت جهانی مرگ‌ومیر پس از بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد.[۱] سرطان بیماری بسیار پیچیده‌ی ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی و دارای تنوع فراوانی در سطوح بافتی، توموری و سلولی است که این گوناگونی می‌تواند به درمان‌های نامناسب منجر شود.[۲و۳] سلول‌های سرطانی با برهم زدن نظم شگفت‌انگیز سلول‌های بدن به قوانین حاکم بر تقسیم سلولی بی‌اعتنا شده و "ساز" خود را می‌زنند. سرعت پیشرفت تومور به پس زمینه‌های زیستی، ایمنی‌شناختی، ژنتیکی و محیطی فرد بستگی دارد. پیچیدگی سرطان با کشف رده‌های ژنی گوناگون دخیل در آن و به‌ویژه ژن‌های بازدارنده‌ی تومور و مسیرهای مولکولی بیشتر می‌شود.[٤] با این وجود، شواهد نشان داده‌اند که بخش چشم‌گیری از عوامل مستعدکننده سرطان را نمی‌توان به تغییر در توالی‌های کدکننده‌ی پروتیین نسبت داد. به‌عنوان نمونه شناسایی شمار زیادی از RNAهای غیرکدکننده‌ی بلند یا lncRNAها (Long Non-

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

coding RNAs) با طول بیشتر از ۲۰۰ جفت باز در انسان، از جایگاه این مولکول‌ها در آسیب‌شناسی سرطان و نقش آن‌ها در تومورزایی پرده برداشته است.[۵] اعتقاد بر این است که تراریختی یک فرآیند طولانی و چند مرحله‌ای است که با تجمع جهش در لوکوس‌های گوناگون ژنوم ایجاد می‌شود. از این‌رو مطالعات گسترده در زمینه‌ی تشخیص اختصاصی و درمان مناسب امری حیاتی است با این وجود سلول‌های سرطانی نیز قادر هستند از سازوکارهای هوشمند بدن در راه بقای خود و مبارزه با عوامل درمانی استفاده کنند.[۸-۶و۴]

به همین خاطر است که دانشمندان در تلاش هستند با شناسایی دقیق جهش‌های درگیر در ایجاد هر سرطان، بهترین گزینه را برای رژیم درمانی هر بیمار پیشنهاد دهند تا با این رویکرد، از بروز عوارض جانبی شیمی درمانی تا حد امکان جلوگیری کرده و نیز بازده درمان را به حداکثر برسانند. نکته‌ی مهم در این میان این است که این داروها باید قادر باشند به جای جهش‌های ثانویه یا "مسافر (Passenger)" که در انواع متعدد و در همه‌ی سرطان‌ها شکل می‌گیرد، جهش‌های اولیه یا "راننده (Driver)" در روند سرطان را هدف بگیرند.[۱۱-۹] برای انجام این کار دو راهکار متفاوت پیشنهاد شده است: ۱- بررسی ژنوم سلول‌های سرطانی هر فرد، به‌ویژه در مراحل ابتدایی و پیش از متاستاز، برای پیدا کردن جهش‌های مسؤول ایجاد بیماری. در این حالت می‌توان بهترین دارو را برای هدفگیری مسیر دارای نقص انتخاب کرد. ۲- پیدا کردن راهکارهایی که قادر باشند داروهای شیمی‌درمانی را با بیشترین تراکم به توده سرطانی انتقال دهند.[۱۲]

اهداف اصلی درمان هدفدار سرطان (Targeted cancer therapy): ۱- مسیرهای پیام رسانی سلولی (Cell signaling): یکی از مواردی که به‌طور قطع در روند سرطان‌زایی نقش فوق‌العاده دارد، برهم خوردن نظم مسیرهای پیام رسانی سلولی است که به تکثیر بیش از حد سلولی منجر شده و یا از توقف تکثیر در زمان لازم جلوگیری می‌کند. از جمله مهم‌ترین این مسیرها به شمار می‌آیند:

مسیر گیرنده‌ی عامل رشد اپی‌تلیالی (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) یکی از مهم‌ترین مسیرهای تیروزین کینازی است که چنان که از اسم آن برمی‌آید، محرک رشد و تکثیر سلول‌هاست. در یک مطالعه که بر روی گروه خاصی از بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول‌های غیرکوچک (Non-Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) انجام شد،[۱۳] دومین حلقه‌ی (Loop) فعال ٤٧ ژن از ۵۸ ژن تیروزین کیناز انسانی مورد بررسی قرار گرفت که در میان آن‌ها در پروتیین EGFR طیفی از تغییرات ژنتیکی؛ شامل حذف در اگزون ۱۹ و جهش‌های بدمعنی (Missense) معیّنی در حلقه‌ی فعال کننده (L858R) و حلقه‌ی P پروتیین (G719S) مشاهده شد. در این پژوهش گروه مورد مطالعه افرادی بودند که نسبت به داروی Gefetinib (AstraZeneka، Iressa، ZD1839) پاسخ بسیار مناسبی نشان دادند. با بررسی‌های انجام شده، مشخص گردید از آن‌جا که این دارو فسفریلاسیون مسیرهای پایین دست عامل رشد اپی‌تلیالی را مهار می‌کند، می‌تواند بهترین بازدهی را برای افرادی در پی داشته باشد که این جهش اولیه را در سلول‌های توموری خود داشته باشند. کشف این مساله موجب شد که این دارو تنها برای گروه هدف خاص تجویز شود، زیرا تجویز آن برای سایر افراد، به استثنای آثار جانبی، در درازمدت تاثیری بر رشد تومور آن ها نخواهد داشت.[۱۳]

با این وجود در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که شماری از بیماران گروه هدف این دارو نیز پس از مدتی مقاومتی نسبی نسبت به داروی Gefetinib نشان می‌دادند که به احتمال زیاد ناشی از حضور و فعالیت سلول‌های بنیادی سرطانی در توده‌ی هتروژن است. در این حالت از پادتن مونوکلونالی به نام Cetuximab (Erbitux، IMC-C225) استفاده شد که سازوکار هدفمندتری داشته و با اتصال به قلمروی (Domain) دوم این گیرنده، موجب درونی شدن (Internalization) آن و توقف پیام رسانی می‌گردد.[۱٤] نکته‌ی مهم دیگری که در این پژوهش به دست آمد این بود که این جهش در جمعیت ژاپنی بسیار رایج‌تر از جمعیت آمریکایی است که می‌تواند پرسش‌هایی را در مورد تاثیرات قومیتی در رابطه با ایجاد سرطان‌های متفاوت برانگیزد. دیگر داروهای مورد استفاده برای مهار مسیر EGFR در جدول ۱ ارایه شده‌اند.

برای مسیر RAS که در پایین دست EGFR قرار دارد، به‌دلیل وجود جهش‌های متفاوت، راهکارهای مهاری و به طبع داروهای هدفمند متفاوتی طراحی شده‌اند.[۱۵] برای نمونه، پروتیین RAS برای کارکرد طبیعی خود نیازمند یک تغییر و تعدیل پس از رونویسی (Post-Transcription Modification, PTM) است که طی آن یک گروه فارنسیل (Farnesyl) را به آن متصل می‌شود. داروهای متعددی برای مهار این PTM طراحی شده‌اند که به نام گروه «مهارکننده‌های فارنسیل ترانسفراز یا (Farnesyl Transferase Inhibition, FTIs) شهرت دارند. اسامی و مشخصات شماری از این داروها در جدول ۲ آمده است.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

جدول ۱: داروهای طراحی شده برای مهار مسیر EGFR

نام دارو	هدف	مرحله‌ی آزمایش	نتایج آزمایش
Erlotinib (Tarveca)	مهار اتصال ATP	تایید شده	موثر در درمان سرطان ریه (NSCLC)
Panitumumab	پادتن مونوکلونال برای گیرنده‌ی مربوطه	تایید شده	سرطان کولورکتال
Cetuximab	درونی شدن گیرنده	تایید شده	موثر در درمان سرطان کولورکتال و کارسینومای سلول سنگفرشی در تومورهای سر و گردن- در حال بررسی برای NSCLC
Lapatinib	EGFR و HER2	تایید شده	موثر در درمان سرطان پستان
Canertinib	ATP binding pocket	I/II	در حال بررسی برای سرطان ریه (NSCLC) و سرطان پستان
Gefitinib	مهار فسفریلاسیون	تایید شده	موثر در درمان NSCLC

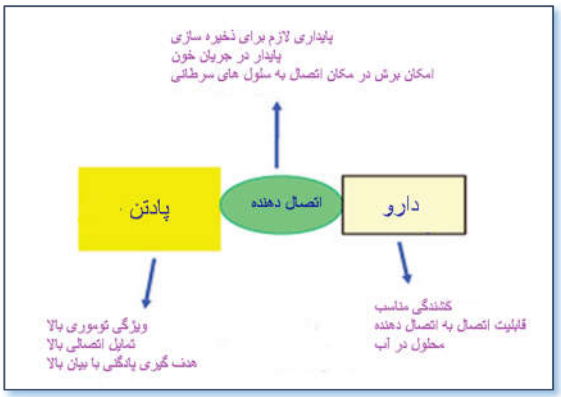
جدول ۲: داروهای طراحی شده برای مهار مسیر RAS

نام دارو	هدف	مرحله‌ی آزمایش	نتایج آزمایش
Zanestra (R115777)	پردازش RAS (FTI)	III	فاقد تاثیر در سرطان کولورکتال فاقد تاثیر در سرطان پانکراس در استفاده هم زمان با gemcitabine
ISIS 2503	HRAS mRNA	II	فاقد تاثیرات بالینی
ISIS 5132	C-RAF1 mRNA	II	فاقد تاثیرات بالینی
CI-1040 (PD184352)	MEK	I	تاثیرات محدود و نسبی
BAY 43-9006	RAF	I	تاثیرات محدود و نسبی
Herceptin (Trastuzamab)	ERBB2	III	تایید شده برای درمان سرطان پستان

جدول ۳: مولکول‌های کوچک مهارکننده‌ی HIF-1α:

نام دارو	هدف مولکولی	وضعیت
2ME2	پلیمریزه شدن میکروتوبول‌ها	در حال آزمون بالینی
ENMD-1198	پلیمریزه شدن میکروتوبول‌ها	مرحله‌ی I و II
17-AAG / 17-DMAG	HSP90	ورود به مرحله‌ی I
Geldanamycin	HSP90	عدم استفاده بالینی (به‌علت هپاتوسیتوتوکسیسیتی)
Camptothecin (Topotecan)	توپوایزومراز I	تایید شده
YC-1 ((3-(50-hydroxymethyl-20-furyl)-1-benzylindazole)	نامعلوم	عدم ورود به استفاده بالینی (به‌دلیل احتمال خون ریزی و افت فشارخون در مدل‌های حیوانی[۱۹و۲۴])
Temsirolimus (CCI-779)	mTOR	مرحله‌ی I - مرحله‌ی II (برای استفاده ترکیبی[۲۵])
Everolimus (RAD001)	mTOR	II [۲۶]
Deforolimus (AP23573)	mTOR	I [۲۷]

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]



شکل ۱: اجزای یک پادتن حامل و ویژگی‌های ضروری هریک از آن‌ها

چنان‌چه ملاحظه می‌شود، برخی از داروها مانند خانواده‌ی ISIS با وجود مهار کردن اتصال گروه فارنسیل، به تنهایی فاقد تاثیر محسوس هستند. این امر دلایل متعددی دارد؛ از جمله اینکه مهار این روند می‌تواند موجب جایگزین شدن اتصال گروه ژرانیل–ژرانیل (Geranyl-geranyl) به پروتیین‌های مربوطه شود که تغییرات کارکردی ایجاد شده در این حالت به نحو کامل قابل پیش‌بینی نخواهد بود. بنابراین تنها پیدا کردن مسیر هدف برای طراحی دارو کافی نیست، بلکه باید بتوان کارکرد آن را در زمینه‌ی بسیار پیچیده‌ی سیستم بدن نیز پیش‌بینی کرد. وجه دیگری از پروتیین‌های مسیر RAS که با دارو قابل کنترل است، بخش کارکرد کینازی آن‌ها است. از این روند در داروهای BAY43-9006 برای مهار C-RAF، Imatinib یا Gleevec برای مهار آنکوژن BCR-ABL در پایین دست مسیر RAS و U0126 و PD98059 برای مهار MEK در کارسینومای کولون استفاده شده است.[۱۶]

۲- رگزایی یا آنژیوژنز (Angiogenesis): جنبه‌ی دیگری از تومورها که تلاش‌های گسترده‌ای برای مهار آن در جریان است، ویژگی رگزایی آن‌هاست که مسیرهای متعددی را در بر می‌گیرد.

مسیر عامل رشد اندوتلیالی عروق (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) یکی از مهم‌ترین مسیرهای درگیر در رگزایی است که دارای دو گیرنده‌ی مهم به نام‌های FLT1 و FLK1 (KDR) می‌باشد. پروتیین vegf توسط یک پادتن مونوکلونال هدف‌گیری شده که داروی Bevacizumab (Genentech, Avastin) را ایجاد کرده است.

جدول ٤: سیاهه‌ی پادتن‌های مونوکلونال رایج در انواعی از سرطان‌ها

نام دارو	نوع سرطان
Rituxan (Retuximab)	لنفومای سلول‌های B
Herceptin (Trastuzumab)	سرطان پستان
Campath (Alemtuzumab)	انواع خاصی از لوکمی‌ها
Erbitux (Cetuximab) **Vectibix (Panitumumab)** **Avastin (Bevacizumab)**	سرطان کولورکتال

این دارو نخستین درمان هدفمند برای مهار رگزایی است که مورد تایید FDA قرار گرفته است. همچنین Bay 43-9006 و SU-011248 نیز برای سرطان کلیه در حال بررسی می‌باشند. روش درمانی دیگری که برای مهار این مسیر به کار می‌رود «مولکول‌های کوچک آنتاگونیستی (Small-molecule antagonists)» شامل SU5416 و SU6668 هستند. این مولکول‌های کوچک به شکل رقابتی جایگاه تیروزین کینازی گیرنده‌های این مسیر را اشغال نموده و مسیر را غیرفعال می‌کنند. نسل جدیدی از این مولکول‌ها به نام SU011248 نیز طراحی شده است که می‌تواند رخداد مهار را برای گیرنده‌های متعدد انجام دهد. بنابراین، برای بیمارانی به کار می‌رود که در مراحل پیشرفته‌ی بیماری قرار داشته و تومورهای متعددی دارند.[۱۷]

پروتیین دیگری که در مسیر رگزایی اهمیت فراوانی دارد، عامل قابل القا توسط هیپوکسی (Hypoxia-Inducible Factor, HIF-1α) نام دارد که در شرایط کاهش اکسیژن، در سلول‌ها فعال شده و موجب رگزایی و حفظ بقای سلولی می‌گردد. داروهای طراحی شده برای مهار این پروتیین عموماً از نوع مولکول‌های کوچک آنتاگونیستی هستند[۱۸] و سازوکار بیشتر آن‌ها به تدریج در حال معرفی شدن است، چرا که بسیاری از آن‌ها مهار HIF-1α را از طریق مهار مولکول‌های دیگری القا می‌کنند.[۱۹] چنان‌چه در جدول ۳ ارایه شده، حتی مهارکننده‌های توپوایزومرازی یا مهارکننده‌های پلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها قادر هستند کارکرد HIF-1α را نیز مهار کنند. از این رو سازوکار آن‌ها هدفمند و اختصاصی در نظر گرفته نمی‌شود. از سوی دیگر HIF-1α برای پایداری خود به HSP-90 نیازمند است. بنابراین با هدفگیری این مولکول نیز می‌توان مسیر رگزایی را کنترل کرد.[۱۲]

مسیر جایگزین دیگری که به مهار HIF-1α منجر می‌شود، از طریق

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

جدول ۵: درمان‌های miRNA در مرحله‌ی بالینی

دارو	miRNA	بیماری	مرحله‌ی آزمایش
Miravirsen (SPC3649)	miR-122	هپاتیت C	I
MSC exosomes	متعدد	دیابت ملیتوس نوع I	II/III
MRX34	miR-34	سرطان کبد اولیه، لنفوما، ملانوما، مالتیپل مایلوما، کارسینومای سلول‌های کلیوی، سرطان‌های ریه (SCLC- NSCLC)	I
TargoMiR	miR-16	مزوتلیومای بدخیم پلئولار، سرطان ریه (NSCLC)	I

جدول ۶: داروهای طراحی شده با siRNA در مراحل آزمایشی بالینی

دارو	هدف مولکولی	بیماری	ناقل	مرحله‌ی آزمایش
APN041	Cb-1-b	تومورهای Solid متاستاتیک	ترانسفکشن Ex-vivo	I
EPHARNA	EphA2	سرطان های پیشرفته و تکرارشونده	نانوپارتیکل لیپیدی	I
iPsiRNA	LMP2, LMP7, MECL1	ملانومای متاستاتیک	ترانسفکشن Ex-vivo	I
CALAA-01	RPM2	تومورهای Solid	نانوپارتیکل سیکلودکسترین	I
Atu027	PKN3	سرطان پیشرفته یا متاستاتیک پانکراس	نانوپارتیکل لیپیدی	I/II
TKM080301	PLK1	سرطان اولیه یا ثانویه‌ی کبد	نانوپارتیکل لیپیدی	I
SiG12D LODER	KRAS-G12D	سرطان پانکراس پیشرفته	تزریق پلیمر در حین آندوسکوپی	II
DCR-MYC	MYC	کارسینومای هپاتوسلولار	نانوپارتیکل لیپیدی	Ib/II
PSCT19	PD-L1/PD-L2	بدخیمی‌های هماتولوژیک	ترانسفکشن Ex-vivo	I/II
ALN-VSP02	VEGF/KSP	تومورهای Solid	نانوپارتیکل لیپیدی	I

مهار mTOR است. پروتیین هدف راپامایسین در پستانداران (Mammalian Target of Rapamycin) یا mTOR از طریق مسیر پیام‌رسانی PI3-kinase و کیناز AKT، سبب تحریک ترجمه‌ی mRNAی مربوطه به پروتیین HIF-1α فعال می‌شود.[۲۰و۲۱] بنابراین این داروهایی نیز علیه این پروتیین طراحی شده‌اند.[۲۲] لازم به ذکر است که به تازگی داروهایی همانند PT2399 برای هدف‌گیری HIF-2α نیز مطرح شده و مراحل پیش بالین را می‌گذرانند.[۲۳]

۳- پایداری ژنوم: برهم خوردن توانایی حفظ پایداری ژنوم از موارد مهم زمینه‌ای ایجاد و پیشرفت سلول‌های نئوپلاستیک به شمار می‌آید. با توجه به این نقطه ضعف سلول‌های سرطانی، یکی از راهکارهای درمانی بسیار امیدبخش این است که در سلول‌هایی که مسیرهای ترمیم DNA در آن‌ها آسیب دیده است، از داروهایی استفاده گردد که موجب آسیب به ژنوم می‌شوند.[۲۸] در این حالت دارو تنها موجب مرگ سلول‌های غیرعادی شده و سایر سلول‌های سالم بدن فرد، با توجه به توانایی ترمیم ژنوم خود می‌توانند با این تنش محیطی مقابله کنند. از جمله اصلی‌ترین داروهایی که به این منظور به کار می‌روند، مواد آلکیله کننده هستند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان Cyclophosphamide، Ifosfamide، Chlorambucil، Melphalan، Decarbazine و Temozolomide را نام برد که داروی آخر حتی می‌تواند از سد خونی-مغزی نیز عبور کند.[۲۹] گروه دیگر این داروها شامل مواد پلاتین‌دار هستند که اثر مشابهی داشته و شامل Cisplatin، Carboplatin و Oxoplatin هستند. لازم به ذکر است که دانشمندان در روش هوشمندانه‌تری درمان‌هایی ترکیبی را پیشنهاد کرده‌اند که در آن‌ها در ابتدا با راهکارهایی، مسیرهای ترمیمی سلول‌های سرطانی مهار شده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

و سپس با به کار بردن داروهای ذکر شده آسیب ژنومی ایجاد می‌گردد. این رویکرد داروهای آلکیله کننده یا پلاتین‌دار را در طیف وسیع‌تری از افراد قابل استفاده می‌سازد، اگرچه متاسفانه امکان بروز آثار جانبی شیمی‌درمانی نیز افزایش می‌یابد.[۳۰]

روش‌های انتقال هدفمند دارو: چنان‌چه پیشتر اشاره شد، یکی از انواع درمان هدفدار سرطان، ابداع و بهره‌گیری از روش‌هایی است که بتوانند دارو را به نحو مستقیم به سلول‌های سرطانی انتقال داده و با جلوگیری از رسیدن دارو به سلول‌های سالم فرد، آثار سوء داروهای شیمی‌درمانی را به حداقل برسانند.

البته در عمل این درمان‌ها می‌توانند با دشواری‌هایی مواجه باشند. به هر روی، برای این کار سه راهبرد متفاوت وجود دارد: ۱- نخستین و پرکاربردترین روش، استفاده از پادتن‌هاست که در آن، پادتن‌ها به گونه‌ای طراحی می‌شوند که نشانگر (Marker) سطحی اختصاصی سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و به آن متصل شوند. در این حالت، بر اساس ویژگی این پادتن‌ها، می‌توان داروها را به دو دسته‌ی اصلی تقسیم کرد. در دسته‌ی نخست، پادتن‌های مونوکلونال مستقیما به‌عنوان دارو عمل می‌کنند که در این حالت آن‌ها را پادتن‌های کارکردی (Functional antibodies) می‌نامند. این مولکول‌ها در جریان خون غیرفعال بوده و تنها پس از اتصال به سلول‌ها تا حدی خاصیت کشندگی بروز می‌دهند. اگرچه شمار این داروها محدود است و معمولا به شکل ترکیبی با سایر داروهای شیمی‌درمانی یا هم زمان با پرتودرمانی به‌کار می‌روند. حتی در مواردی رادیوایزوتوپ‌هایی به آن‌ها متصل می‌شوند تا خاصیت کشندگی را افزایش دهند. سیاهه‌ی این گروه دارویی در جدول ٤ آمده است. حالت دوم از پادتن‌ها به عنوان حامل (Carrier) استفاده می‌شود که دارو را به صورت غیرفعال در جریان خون حمل کرده و به سلول سرطانی موردنظر می‌رساند (شکل ۱). در این حالت اتصال به گیرنده‌های ویژه موجب درونی شدن آن‌ها شده و دارو را نیز به درون سلول انتقال می‌دهد. داروها معمولا به گروه‌های آمین‌لایزین‌ها (Lysines) در نواحی Fc یا نواحی ثابت پادتن‌های حامل متصل می‌شوند.[۳۱]

تعداد مولکول‌های دارویی باید به دقت و به گونه‌ای تنظیم شود که بر روی خاصیت انحلال پذیری پادتن تاثیر منفی نگذاشته و نیز خاصیت سمیت سلولی (Cytotoxicity) نداشته یا آثار بیش از حد بروز ندهد. در زمینه‌ی طراحی این نوع از داروها، حاصل تلاش‌های ابتدایی انجام گرفته به نام داروهای نسل اول معروف شدند. پادتن‌های این داروها، موشی یا کایمر انسان-موش بوده و اتصال دهنده‌ی دارو به آن‌ها برای جدا شدن به خاصیت اسیدی اندوزوم‌ها یا خاصیت پروتئازی پروتئازوم‌ها نیازمند می‌باشد. اگرچه این نسل از داروها به دلیل پادتن‌های آلوژنیک خود تا حدی موجب ایجاد پاسخ ایمنی در بیمار شده و تکرار درمان را محدود می‌سازند. به همین دلیل در تلاش‌های بعدی، داروهای نسل دوم با پادتن‌های کامل انسانی و اتصال‌دهنده‌های دی‌سولفید طراحی شده و مورد استفاده قرار گرفتند. متوتروکسات و دوکسوروبیسین از مهمترین داروهای نسل اول و تاکسوییدها از داروهای نسل دوم می‌باشند.[۳۱]

۲- روش هدفمند دوم بر اساس این راهبرد طراحی شده است که توده‌های سلولی در حال رشد سریع، دارای رگ‌های متعددی هستند که با توجه به سرعت سنتز، ساختار کاملی نداشته و به اصطلاح Leaky می‌باشند. بنابراین در صورتی که داروها به مدت زمان لازم در جریان خون حضور داشته باشند، این سلول‌ها دارو را سریع‌تر و بیشتر از سلول‌های عادی بدن فرد جذب می‌کنند. برای فرار از سیستم رتیکولواندوتلیال (Reticuloendothelial) و حفظ طولانی‌تر دارو در جریان خون، از نانوپارتیکل‌هایی با سطح آبدوست و قطر تقریبی ۱۰۰ nm استفاده می‌شود. در صورتی که سطح این نانوپارتیکل‌ها با پادگن‌هایی (Antigen) پوشیده شود که پادگن سطحی سلول‌های سرطانی ویژه‌ای را مورد هدف قرار دهند، یک سیستم کارا و هدفمند برای انتقال دارو به سلول‌های سرطانی فراهم می‌گردد. تا به امروز، روش انتقال دارو به همراه نانوپارتیکل‌ها برای داروهای Paclitaxel، Doxorubicin، Irinotecan، Curcumin و Toptecan استفاده شده است.[۳۲] از این سیستم انتقالی حتی برای انتقال ژن به درون سلول‌های سرطانی نیز استفاده می‌شود. برای نمونه نانوپارتکل‌های کاتیونی با پایه لیپیدی (Lipid-based cationic nanoparticles) توسط Hood و همکاران برای رساندن ژن Raf جهش یافته به تومورهای موشی استفاده شدند که پروتیین جهش یافته‌ی تولید شده توانست مسیرهای پیام‌رسانی متعددی را مهار و به کاهش رشد تومور در موش‌ها منجر شود.[۳۳] این روش انتقال ژنی برای انواع گوناگونی از سرطان‌ها به کار رفته و همچنان به طور فزاینده‌ای در حال بررسی است.[۳۶-۳٤]

۳- از جمله جدیدترین راهکارهایی که مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است، به کار بردن RNAهای غیرکدکننده برای مهار یا تنظیم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

مسیرهای پیام‌رسانی است. یکی از مهم‌ترین اعضای این گروه، miRNAها هستند. microRNA (miRNA)ها گروهی از RNAهای کوتاه با طول تقریبی ۲۱–۱۹ نوکلئوتید (تا ۲۵ در برخی منابع) هستند که بر روی پایداری mRNAها موثر بوده و وظیفه تنظیم سطح بیان ژن‌های بسیاری را بر عهده دارند. این توالی‌ها، که برخی دارای پروموتر اختصاصی بوده و شماری درون توالی‌های اینترونی یا اگزونی سایر ژن‌ها مستقر هستند، پس از گذراندن چند مرحله‌ی پیش‌ساز و به کمک آنزیم‌هایی، به فرم بالغ و فعال تبدیل می‌شوند. سپس هر miRNA با اتصال به mRNAهای هدف و براساس میزان تطابق با توالی مربوطه، به سرکوب بیان محصول ژن هدف منجر می‌شوند.[۳۷]

لازم به ذکر است که سازوکارهای متعدد دیگری نیز برای کارکرد miRNAها پیشنهاد شده است که برخی حتی شامل افزایش بیان ژن‌ها در اثر اتصال به miRNA می‌باشد.[۴۰–۳۸] با توجه به مجموعه‌ی موارد گفته شده، کاربرد miRNAها به عنوان دارو نیازمند دقت و کنترل بسیار زیاد است. با این وجود پژوهشگران توالی‌های متعددی را به‌عنوان رویکرد درمانی معرفی کرده‌اند که در صورتی که بتوانند در آزمون‌های بالینی موثر ظاهر شوند، می‌توانند از امیدهای بسیار موفق در مبارزه با سرطان محسوب شوند. در این مطالعات، miRNAها هم به‌عنوان اهداف مولکولی برای داروها و هم به عنوان مهارکننده‌های دارویی برای سرکوب سایر ژن‌ها مطرح می‌شوند. برای نمونه، افزایش بیان miR-193a یکی از اهداف مولکولی برای کمک به بیماران AMLای است که دارای جهش در ژن c-Kit خود هستند.[۴۱] از سوی دیگر خانواده‌ی miR-29 به‌عنوان یکی از بهترین توالی‌های دارویی برای سرکوب پیشرفت AML در الگوهای موشی معرفی شده‌اند.[۴۲] داروی MRX34 که با تقلید از کارکرد miR-34 ساخته شده است، اولین دارو از این شاخه است که وارد آزمون‌های بالینی مرحله‌ی I برای بیماران مبتلا به کارسینومای هپاتوسلولار شده است.[۴۳] راهبردهای درمانی جاری با استفاده از miRNA در جدول ۵ معرفی شده‌اند.

گروه دیگر از RNAهای غیرکدکننده که جزو امیدهای درمانی جدید به شمار می‌آیند small interfering RNA (siRNA) نام دارند. این توالی‌ها عموما سنتزی و با طول تقریبی ۲۳–۲۱ نوکلئوتید هستند که نقشی مشابه miRNA ایفا می‌کنند.[۴۴] با توجه به روند ذکر شده، siRNAها قادر هستند از بیان ژن‌های هدف جلوگیری کنند که از این روش برای درمان سرطان‌ها استفاده شده است. برای نمونه بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به درمان‌های جاری (داروهای ضد EGFR) پاسخ مناسبی نمی‌دهند که علت آن به وجود جهش در ژن KRAS نسبت داده می‌شود. بنابراین به تازگی (۲۰۱۷) در یک طرح آزمایشی نانوپارتیکل‌هایی حاوی siRNA مناسب برای مهار این ژن طراحی شد که توانست میزان پاسخ به شیمی‌درمانی و مرگ سلولی را بهبود بخشد.[۴۵] اما از آن جایی که هریک از این توالی‌ها می‌توانند بر توالی‌های هدف متعددی تاثیر گذاشته و بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیک را تغییر دهند (Off-target)، استفاده دارویی آن‌ها نیازمند بررسی و پژوهش‌های بیشتر است.[۴۶]

برای انتقال توالی‌های siRNA داروهایی از جمله CALAA-01 و ALN-VSP02 ابداع شده‌اند، اما این سیستم‌های انتقالی باید قادر باشند در برابر اندونوکلئازها و لیپازهای درون سلولی و نیز حذف توسط سیستم رتیکولواندوتلیال مقاومت کنند. بدین منظور نانووکتورهایی برای انتقال این توالی‌ها سنتز شده‌اند که به‌دنبال تحقق سه هدف عمده هستند: ۱– حفظ siRNAها از تخریب، ۲– افزایش تراکم آن‌ها در اندام هدف و ۳– تسهیل جذب سلولی آن‌ها.[۴۷] گروه‌های عمده‌ی این ناقل‌ها، نانووکتورهای لیپیدی، نانووکتورهای غیرلیپیدی ارگانیک و نانووکتورهای غیرارگانیک هستند. البته تلاش‌هایی برای رفع مشکل مقاومت به درمان توسط siRNAها نیز در حال انجام است.[۴۸] طراحی این توالی‌ها باید به گونه‌ای باشد که سیستم ایمنی ذاتی را تحریک نکند، زیرا برخی ساختارهای ایجاد شده با فعال کردن گیرنده‌های TLR 3,7 و 8 (Toll-Like Receptors) می‌توانند موجب بروز پاسخ‌های ایمنی شدید در فرد دریافت کننده شوند.[۴۶]

این ویژگی البته همیشه نامطلوب نیست، چنان‌چه احتمال داده می شود موفقیت داروی Bevasiranib در درمان تقریبی رگزایی کروییدی (Choroidal neovascularization) به فعالیت غیروابسته به توالی TLR3 مربوط باشد که البته این کارکرد غیراختصاصی با اهداف درمان هدفدار سرطان در تناقض است.[۴۹] یکی از مفیدترین راهکارهای حل این مشکل، ایجاد تغییرات شیمیایی بر روی این توالی‌های سنتزی است که می‌تواند بر روی ساختار بازهای آلی(ایجاد سودویوریدین (Pseudouridine))، قندها (Locked Nucleic Acid, (LNA) و یا خود backbone (فسفوروتیوآت) انجام شود که پرکاربردترین آن‌ها تغییر قند در ناحیه‌ی 2′-OH می‌باشد. اگرچه این تغییرات باید بسیار حساب شده اعمال شوند تا از کارکرد درست siRNA جلوگیری نکنند. این مشکل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

به‌ویژه زمانی ایجاد می شود که ناحیه‌ی مربوط به شناسایی Dicer (۸ باز ابتدایی ´5) دستخوش تغییر قرار گیرد.[۵۰و۵۱] سیاهه‌ای از داروهای ضد سرطان با کاربرد siRNA در جدول ٦ موجود است. سرطان شاید یکی از پیچیده‌ترین مشکلات بشر در زمینه سلامتی باشد که هر ساله هزینه‌های مالی و عاطفی فراوانی به جوامع تحمیل می‌کند. باتوجه به عملکرد هوشمندانه سلول‌های سرطانی برای مقابله با راهکارهای درمانی، نیاز به طراحی بهتر داروها قابل چشم‌پوشی نیست. یکی از مناسب‌ترین این راهکارها، طراحی داروهای شیمی‌درمانی بر اساس نقاط ضعف سلول‌های سرطانی است که موجب می‌شود درمان برای هر بیمار به صورت شخصی و اختصاصی طراحی شود تا بالاترین کارآیی را همراه با حداقل آثار جانبی به همراه داشته باشد. در این زمینه هدف‌گیری مسیرهای پیام‌رسانی سلولی از جمله EGFR و RAS، مسیر رگزایی و مسیر ترمیم ژنوم تا کنون نتایج موفقی به همراه داشته‌اند. روش دیگر مورد بررسی به‌کارگیری روش‌های انتقال هدفمند و کارا برای داروهاست که نانوپارتیکل‌ها، miRNAها و siRNAها تاکنون در این زمینه موفق بوده‌اند.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524-548.
2. Noori-Daloii MR. Medical Molecular Genetics in the Third Millennium. Tehran, Iran: Samer Publication; 2012. [Persian]
3. Noori-Daloii MR, Ebadi N. Pharmacogenomics and cancer stem cells. *Med Sci* 2015;25(1):1-15.
4. Noori-Daloii MR, Zekri A. Genetic instability and centrosome abnormality in cancer. *Med Sci* 2014;24(3):125-35.
5. Noori-Daloii MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs roles in cancer occurrence. *Med Sci* 2015;25(3):163-82.
6. Noori-Daloii M, Nikpour B. Gene therapy in cancer and its development. *J Razi* 1999;10:9-28.
7. Noori-Daloii MR, Jalilian N. Applications of comparative genomic hybridization in cancer and genetic disorders: a review article. *Tehran Univ Med J* 2010;68(1):1-11
8. Noori Daloii MR, Fazilaty H , Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. *Tehran Univ Med J* 2013;70(11):671-83.
9. Willis RE. Targeted cancer therapy: vital oncogenes and a new molecular genetic paradigm for cancer initiation progression and treatment. *Int J Mol Sci* 2016;17(9).
10. Noori-Daloii M, Tabarestani S. Molecular genetics and gene therapy in breast cancer: a review article. *J Fculty Med Sabzevar Univ Med Sci* 2010;17(2):74-87.
11. Noori-Daloii M, Zekri A. Aura kinase family roles in cancer diagnosis and treatment: a review article. *Med Sci J Islamic Azad Univ* 2011;21:71-81.
12. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004;432(7015):294-7.
13. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.
14. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(1):15-31.
15. De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Pergameno M, Normanno N. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16 Suppl 2:S17-27.
16. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(1):11-22.
17. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(5):361-70.
18. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10):721-32.
19. Wilczynski J, Duechler M, Czyz M. Targeting NF-κB and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: part I. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011;59(4):289-99.
20. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, Otterness DM, Loomis DC, Kaper F, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002;22(20):7004-14.
21. Di Conza G, Trusso Cafarello S, Loroch S, Mennerich D, Deschoemaeker S, Di Matteo M, et al. The mTOR and PP2A Pathways Regulate PHD2 Phosphorylation to Fine-Tune HIF1α Levels and Colorectal Cancer Cell Survival under Hypoxia. *Cell Rep* 2017;18(7):1699-1712.
22. Wick W, Gorlia T, Bady P, Platten M, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, et al. Phase II study of radiotherapy and temsirolimus versus radiochemotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma without mgmt promoter hypermethylation (EORTC 26082). *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4797-4806.
23. Cho H, Du X, Rizzi JP, Liberzon E, Chakraborty AA, Gao W, et al. On-target efficacy of a HIF-2α antagonist in preclinical kidney cancer models. *Nature* 2016;539(7627):107-111.
24. Yeo EJ, Chun YS, Cho YS, Kim J, Lee JC, Kim MS, et al. YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(7):516-25.
25. Farley JH, Brady WE, Fujiwara K, Nomura H, Yunokawa M, Tokunaga H, et al. A phase II evaluation of temsirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation as first-line therapy in the treatment of stage III-IV clear cell carcinoma of the ovary. *J Clin Oncol* 2016:15_suppl;5531.
26. Schneider TC, de Wit D, Links TP, van Erp NP, van der Hoeven JJ, Gelderblom H, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):698-707.
27. Pearson AD, Federico SM, Aerts I, Hargrave DR, DuBois SG, Iannone R, et al. A phase 1 study of oral ridaforolimus in pediatric patients with advanced solid tumors. *Oncotarget* 2016;7(51):84736-84747.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

28. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):193-204.
29. Thomas ML, Coyle KM, Sultan M, Vaghar-Kashani A, Marcato P. Chemoresistance in cancer stem cells and strategies to overcome resistance. *Chemotherapy* 2014;3(125):2.
30. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):193-204.
31. Chari RV. Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc Chem Res* 2008;41(1):98-107.
32. Brannon-Peppas L, Blanchette JO. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56(11):1649-59.
33. Hood JD, Bednarski M, Frausto R, Guccione S, Reisfeld RA, Xiang R, et al. Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science* 2002;296(5577):2404-7.
34. Kim TH, Jin H, Kim HW, Cho MH, Cho CS. Mannosylated chitosan nanoparticle-based cytokine gene therapy suppressed cancer growth in BALB/c mice bearing CT-26 carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2006;5(7):1723-32.
35. Lee H-Y, Mohammed KA, Nasreen N. Nanoparticle-based targeted gene therapy for lung cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6(5):1118-34.
36. Wang K, Kievit FM, Zhang M. Nanoparticles for cancer gene therapy: Recent advances, challenges, and strategies. *Pharmacol Res* 2016;114:56-66.
37. Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. *Med Sci* 2011;21(3):151-61.
38. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 2008;132(1):9-14.
39. Lee S, Vasudevan S. Post-transcriptional stimulation of gene expression by microRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2013;768:97-126.
40. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. MicroRNA in disease and health: diagnostic and therapeutic potentials. gene therapy development and future perspectives. *Rijeka, Croatia: InTech* 2011:93-120.
41. Gao XN, Lin J, Li YH, Gao L, Wang XR, Wang W, et al. MicroRNA-193a represses c-kit expression and functions as a methylation-silenced tumor suppressor in acute myeloid leukemia. *Oncogene* 2011;30(31):3416-28.
42. Gong JN, Yu J, Lin HS, Zhang XH, Yin XL, Xiao Z, et al. The role, mechanism and potentially therapeutic application of microRNA-29 family in acute myeloid leukemia. *Cell Death Differ* 2014;21(1):100-12.
43. Abba ML, Patil N, Leupold JH, Moniuszko M, Utikal J, Niklinski J, et al. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy. *Cancer Lett* 2017;387:84-94.
44. Morris KV. siRNA-mediated transcriptional gene silencing: the potential mechanism and a possible role in the histone code. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(24):3057-66.
45. Krasnick B, Strand MS, Bi Y, Goedegebuure PS, Fleming T, Wickline SA, et al. Anti-KRAS siRNA nanoparticles for targeted colorectal cancer therapy. *J Clin Oncol* 2017;4_suppl:636.
46. Young SW, Stenzel M, Yang JL. Nanoparticle-siRNA: A potential cancer therapy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;98:159-69.
47. Shen H, Sun T, Ferrari M. Nanovector delivery of siRNA for cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2012;19(6):367-73.
48. Xiao B, Ma L, Merlin D. Nanoparticle-mediated co-delivery of chemotherapeutic agent and siRNA for combination cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14(1):65-73.
49. Stohrer M, Boucher Y, Stangassinger M, Jain RK. Oncotic pressure in solid tumors is elevated. *Cancer Res* 2000;60(15):4251-5.
50. Wang T, Shigdar S, Shamaileh HA, Gantier MP, Yin W, Xiang D, et al. Challenges and opportunities for siRNA-based cancer treatment. *Cancer Lett* 2017;387:77-83.
51. Noori-Daloii MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs: significance and function mechanisms. *Med Sci* 2015;25(2):79-94.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]

TUMJ Tehran University Medical Journal, July 2018; Vol. 76, No. 4: 231-240 Review Article

Targeted cancer therapy: *review article*

Mohammadreza Noori-Daloii Ph.D.*
Bahareh Kashani M.Sc. Student

Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 23 Sep. 2017 Revised: 30 Sep. 2017 Accepted: 07 Jul. 2018 Available online: 14 Jul. 2018

Cancer is one of the most dangerous health problems of today modern societies which has an increasing rate especially in developing countries. There are many diverse ongoing treatment attempts trying to defeat cancer. Despite that, scientists have been unable to find a permanent cure for this disease. In many cases although there is a successful first response in patients, cancer cells are finally able to withstand therapeutic procedures and even use chemo-resistance to take advantage of treatments to facilitate tumor growth, resulting in cancer remission. Therefore, and mostly in recent two decades, scientists have been trying to choose their treatments just as smart to be able to conquer cancer. One of the best methods of this smart defense is to target weak points of neoplastic cells and use them for designing drugs. In this case it would be most probable for cancer cells not to have a chance to confront and cause chemo-resistance. Total endeavors to fulfill this goal are named “targeted cancer therapy”. This therapeutic approach is mostly consisted of two different procedures: 1- designing and using specific drugs to target cancer cells’ mutated genes; which will be defined by checking the genetic background of tumor cells for each specific cancer type. EGFR, RAS, VEGF and HIF-1α are among the pathways that have already been used as targets. 2- The other procedure could be methods that would carry drugs directly to unhealthy cells to prevent further side effects for normal cells of patients. It would be possible by designing specific antibodies to target antigens of neoplastic cells. Ribonucleic sequences (miRNAs and siRNAs) are also very promising as new drugs and nanoparticles have enabled us to increase drug concentration in tumors. The ultimate goal of these new experiments is to suggest specific drugs for each patient based on the nature of one's disease and genetic background, which will bring about "personalized medicine" era. Using valid new references, this review article first presents targets that are currently being used for this targeted therapy, their logic of choice and the drugs that have already been produced for clinical trials. Smart methods of drug delivery are also presented and discussed afterwards.

Keywords: cancer, delivery method, drugs, targeted therapy.

*Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88953005
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-08]