



تومورهای جامد

آن‌ها در تومورهای جامد، شناخته شده است و دلایل زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند این سلول‌ها به درمان با اشعه نسبتاً مقاوم‌اند. سلول‌های هیپوکسیک می‌توانند تومور را بعد از پرتو درمانی^۷، دوباره بسازند. این کار به عهده‌ی سلول‌های بنیادی است که در نواحی هیپوکسیک برخی تومورها وجود دارد. درباره‌ی این که چرا سلول‌های دور از رگ‌های خونی در مقابل شیمی‌درمانی مقاوم‌اند، حداقل سه علت بالقوه وجود دارد (شکل ۱). علت اول: داروهای ضدسرطان به طور انتخابی عمل می‌کنند و خاصیت

کشندگی خود را روی سلول‌های در حال تقسیم اعمال می‌کنند و سلول‌هایی که تکثیر نمی‌یابند یا

سلول‌هایی که تکثیر آن‌ها به کندی انجام می‌شود، به این داروها مقاوم‌اند. علت دوم: برخی داروها در محیط‌های هیپوکسیک، محیط‌های اسیدی یا محروم از مواد مغذی ممکن است، کم‌تر فعال باشند؛ علت سوم: سلول‌های دور افتاده از رگ‌های خونی به سبب دسترسی محدود دارو به آن‌ها، در معرض غلظت‌های کم دارو قرار می‌گیرند.

پژوهش‌های منتشر شده پیرامون مقاومت سرطان‌ها به شیمی‌درمانی، نشان می‌دهد که بیش‌تر آن‌ها به سازوکارهای ژنتیکی و سلولی مقاومت پرداخته‌اند، در حالی که بخش کوچکی از این پژوهش‌ها به نقش محیط تومور توجه دارد. این گرایش به سازوکارهای ژنتیکی و سلولی، به عنوان عوامل مؤثر بر مقاومت دارویی، به استفاده‌ی بسیار زیاد از کشت‌های سلولی تک‌لایه^۸ برمی‌گردد. این کشت‌های سلولی در بررسی سرطان‌ها به عنوان مدل تحقیقاتی به کار می‌روند، مدلی که نشان‌دهنده‌ی محیط تومورهای جامد نیست. سلول‌های

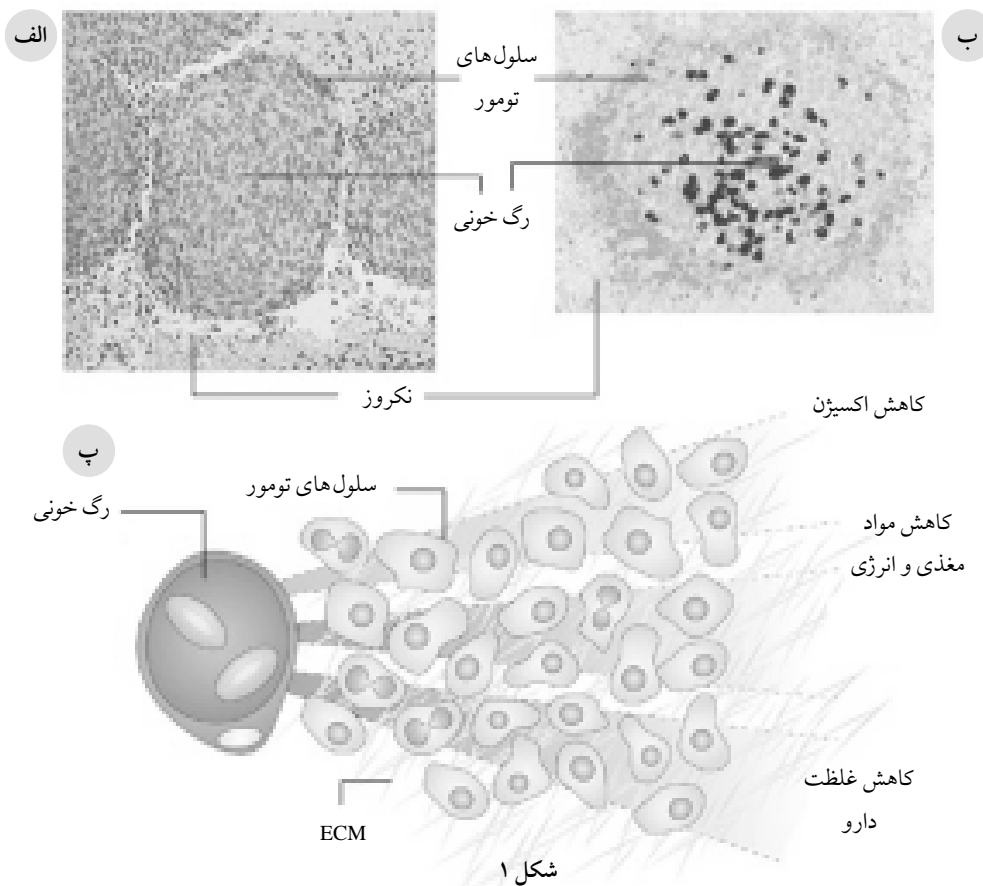
کمبود اکسیژن کنار آمده‌اند، هدف قرار دهند. به علاوه، وجود این شبکه‌ی رگی به هم ریخته و نبود رگ‌های لنفوی کارآمد، سبب افزایش فشار مایع بین‌بافتی^۲ (IFP) می‌شود. درنهایت، ترکیب و ساختار ماده‌ی زمینه‌ای خارج سلولی^۴ (ECM) ممکن است، حرکت مولکول‌ها به درون تومور را کند سازد. روی هم رفته، این ویژگی‌های محیط اطراف تومور، واگذاری داروهای ضدسرطان را به سلول‌هایی که از رگ‌های خونی دور افتاده‌اند، محدود می‌کند.

تومورهای جامد

اگر داروهای ضدسرطان نتوانند به تمام سلول‌های یک تومور (سلول‌های کلون‌زا^۹ یا سلول‌های بنیادی تومور^۶) دست یابند، شیوه‌ی عملکرد، قدرت و کارایی آن‌ها به خطر خواهد افتاد. از آن‌جا که زنده ماندن حتی یک سلول تومور می‌تواند سبب تشکیل دوباره‌ی آن شود، برای درمان مؤثر یک سرطان، داروهای ضدسرطان باید در دسترس تمام این سلول‌ها قرار گیرند. از این رو، لازم است تا بین سلول‌های تومور و رگ‌های خونی آن فاصله‌ی زیادی وجود نداشته باشد.

نتیجه‌ی ساختار نامنظم رگ‌ها در تومورهای جامد، واگذاری محدود اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌هایی است که از رگ‌های خونی سالم دور مانده‌اند. سازمان‌دهی به هم ریخته‌ی رگ‌ها به ساخت محصولات سوخت و سازی از قبیل لاکتیک اسید و کربونیک اسید می‌انجامد و PH محیط خارج سلولی پایین می‌آید. هم‌چنین این ساختار نامنظم، سبب ایجاد سلول‌های هیپوکسیک می‌شود که وجود

حدود ۱۰^{۱۳} سلول در بدن انسان وجود دارد و بیش‌تر آن‌ها به اندازه‌ی قطر چند سلول از مویرگ‌های خونی فاصله دارند. این سازمان‌دهی، واگذاری اکسیژن و مواد مغذی را به سلول‌ها آسان می‌کند. این نوع سازمان‌دهی، واگذاری کارآمد بیش‌تر داروها را نیز امکان‌پذیر می‌کند. با این همه، در سرطان‌های جامد^۱، تنظیم هوموستاتیک بافت و رشد رگ‌های خونی از کنترل خارج می‌شود. سلول‌های تومور، اغلب این قابلیت را دارند که در مقایسه با سلول‌های تشکیل‌دهنده‌ی مویرگ‌های خونی با سرعت بیش‌تری تکثیر شوند. بنابراین، این نوع تکثیر سلول‌های تومور، رگ‌های خونی را وادار می‌کند که از یک‌دیگر جدا شوند، تراکم رگ‌ها را کاهش دهد و جمعیتی از سلول‌ها را ایجاد کند که از رگ‌های خونی دور می‌مانند (با فاصله‌ای بیش از ۱۰۰ میکرومتر). این وضعیت سبب هیپوکسی^۲ که شاخصی از وجود سرطان است، می‌شود. برخی از داروها طوری طراحی شده‌اند تا سلول‌های هیپوکسیک را که با



شکل ۱

تراوایی دیواره‌ی رگ‌ها نفوذ دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما تصور می‌شود که این موضوع در بسیاری از تومورهایی که عمل سوراخ شدن^{۱۳} رگ‌های خونی در آن‌ها دیده می‌شود، کم‌اهمیت باشد. داروها به همراه جریان ویژه‌ی مایع که از رگ‌های خونی به سمت بافت‌های طبیعی برقرار می‌شود، حرکت می‌کنند و نفوذ آن‌ها، هم از راه انتشار و هم جریان همرفت^{۱۴} انجام می‌شود. این جریان ویژه‌ی مایع در بافت‌های طبیعی، با جذب شدن مایع به بافت‌های لنفاوی در تعادل است. اما تومورها اغلب فاقد بافت لنفاوی کارآمد هستند. این حالت می‌تواند به افزایش مقدار IFP در تومورها بینجامد. افزایش IFP نیز جریان همرفت را کاهش می‌دهد و توزیع داروها را مهار می‌کند.

خواص فیزیکی - شیمیایی داروها (مثلاً وزن مولکولی، شکل، بار الکتریکی و قابلیت حل شدن در آب) مقدار انتشار آن‌ها را به بافت تعیین می‌کند. هم چنین نفوذ یک

فارماکوکینتیک^۹ آن‌ها در حیوانات آزمایشگاهی به صورت کارآزمایی بالینی^{۱۰} مطالعه می‌شود. به این مفهوم که غلظت دارو در پلاسما و در بافت‌های مختلف بدن، و تومورها تعیین می‌شود؛ این کار برای مشخص کردن زمان عملکرد دارو پس از تجویز انجام می‌شود. رفتار دارو با شاخص‌هایی از قبیل حجم توزیع^{۱۱} (Vd)، نیمه عمر پاکسازی دارو و از پلاسما^{۱۲} توصیف می‌شود. با این‌که این شاخص‌ها برای تعیین مسیر کلی دارو، بافت‌های هدف، دفع آن از بدن و برای طراحی یک برنامه‌ی منطقی برای تجویز آن مهم‌اند، اما اطلاعات محدودی پیرامون دستیابی دارو به سلول‌های تومور هدف، در اختیار پژوهشگران قرار می‌دهند.

داروهای ضدسرطان هنگام توزیع درون تومور، از رگ‌های خونی به سمت سلول‌های تومور، شیب غلظتی تشکیل می‌دهند که با گذشت زمان تغییر می‌کند.

موجود در تومورهای جامد، در معرض عوامل محیطی مختلفی قرار می‌گیرند و دارویی که از رگ‌های خونی منتشر می‌شود، با غلظت‌های متفاوت به آن‌ها می‌رسد. برعکس، سلول‌هایی که به صورت تک لایه کشت شده‌اند، به طور کلی در معرض یک محیط یکنواخت قرار می‌گیرند و غلظت یکسانی از دارو به آن‌ها می‌رسد. پیشرفت کنند داروهای جدید ضدسرطان، راهکارهایی را که برای تولید و توسعه‌ی آن‌ها استفاده می‌شود، زیر سؤال برده است. این راهکارها به آزمایش در *in vitro* وابسته‌اند که برای پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ی سرطان‌ها، مثلاً برای فواصل زیاد بین‌رگی که در بسیاری از تومورها با آن‌ها مواجه ایم، مدل مناسبی نیستند.

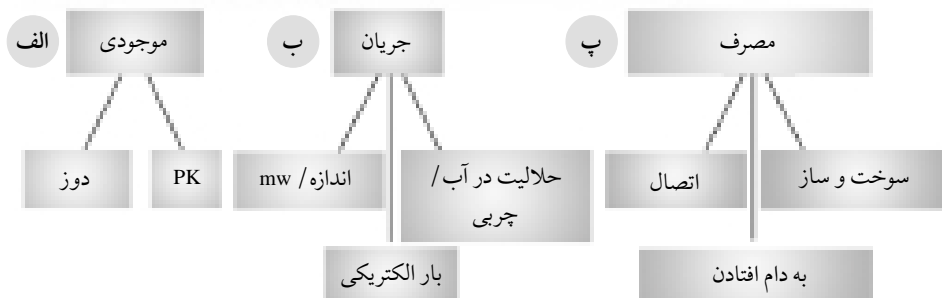
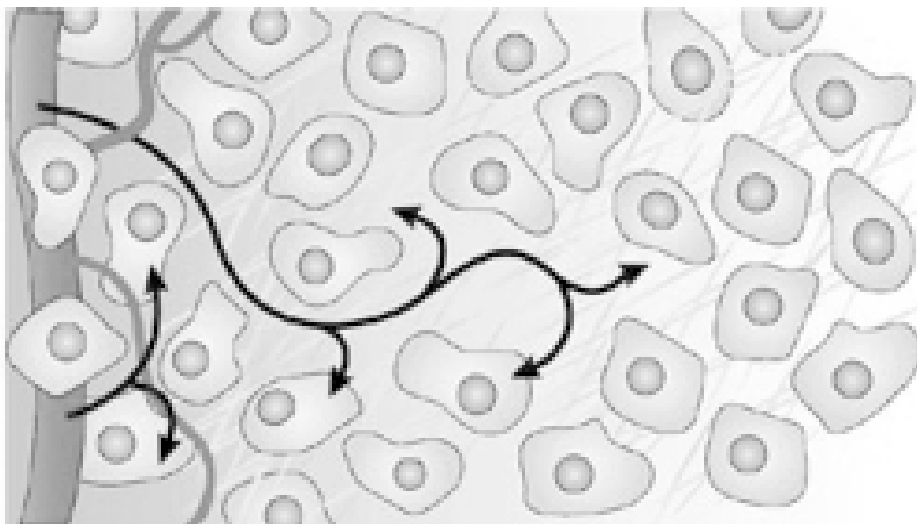
● عوامل مؤثر بر توزیع دارو

پیش از آن‌که داروها به صورت عملی روی انسان به کار روند، خواص

دارو در بافت به مقدار مصرفش وابسته است. گرفته می شود (شکل ۲). داروهای محلول در آب، راحت تر در ECM توزیع می شوند و بنابراین در اطراف و بین سلول ها به طور مؤثر در بافت به مقدار مصرفش وابسته است. انتشار می یابند. داروهای محلول در چربی مصرف دارو در بافت، داروی آزاد از محیط در غشاهای لیپیدی نفوذ می کنند و می توانند برداشت می کند و جلوی نفوذ بیش تر دارو به داخل سلول ها منتقل شوند.

یک نگاه

- بیش تر پژوهش هایی که درباره ی مقاومت تومورها به داروهای ضدسرطان انجام می شود، فقط عوامل سلولی و یا ژنتیک را که در سطح یک سلول منفرد قابل اجراست، مورد توجه قرار می دهند.
 - محدودیت توزیع بسیاری از داروهای ضدسرطان از رگ های خونی به سلول های تومورهای جامد، اثر بخشی آن ها را کاهش می دهد.
 - عوامل محدود کننده ی توزیع دارو در تومورهای جامد: فواصل زیاد بین رگ های خونی، ترکیب پیچیده ی ماده ی زمینه ی بین سلولی، چسبیدن سلول - سلول، بالا بودن فشار مایع بین بافتی، نبود جریان همرفت، سوخت و ساز دارو و اتصال دارو به عناصر بافتی.
 - تکنیک های جدید *in vivo* و *in vitro* امکان ارزیابی کمی نفوذ دارو را فراهم می کنند.
 - چندین راهکار برای توزیع بهتر داروهای ضدسرطان در تومورهای جامد، وجود دارد تا قابلیت درمانی آن ها بهبود یابد.
 - به کارگیری راهکارهای جدید در ساخت داروهایی با قابلیت نفوذ زیاد، به تولید داروهای ضدسرطان مؤثرتر کمک خواهد کرد.
- برخی داروها به صورت پیش دارو ساخته می شوند و این توانایی را دارند تا در شرایط خاص به شکل فعال درآمده، اثر خود را اعمال کنند. مثلاً تیراپازامین^{۱۵} پیش دارویی است که در شرایط هیپوکسیک، احیا شده، به شکل فعال درمی آید و خاصیت سلولی کشتی پیدا می کند. داروهایی مانند تیراپازامین برای رسیدن به سلول های هیپوکسیک باید بتوانند به طور مؤثر در بافت نفوذ کنند، اما این مولکول ها وقتی از سلول هایی عبور می کنند که اکسیژن کافی دارند و یک رگ خونی را محاصره کرده اند، با کاهش فشار اکسیژن مواجه می شوند. این کاهش فشار اکسیژن سبب افزایش سوخت و ساز آن ها می شود. بنابراین، بین سوخت و ساز (شکلی از فرآیند مصرف) و نفوذ مؤثر، ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. اگر سوخت و ساز پیش دارو بسیار زیاد باشد، دارویی برای انتشار باقی نمی ماند و اگر سوخت و ساز پیش دارو بسیار کم باشد، سلول های هیپوکسیک کشته نخواهند شد.



شکل ۲

● روش های مطالعه ی نفوذ دارو

مطالعه ی مدل های چندسلولی در شرایط *in vitro*، رایج ترین ابزار مورد استفاده برای ارزیابی کمی و کیفی نفوذ دارو است. ارزیابی مستقیم در شرایط *in vivo* این مزیت را دارد که به شرایط بالینی، بسیار نزدیک تر است؛ اما برتری تکنیک های *in vitro* این است که می توان توزیع دارو را در نبود عوامل پیچیده کننده ی مطالعه مانند فارماکوکینتیک و سوخت و ساز کبدی که بین انسان و حیوان آزمایشگاهی متفاوت اند، بررسی کرد. چنین مدل های کارآمدی در ارزیابی نفوذ دارو، نقش مهمی در کشف و توسعه ی دارو دارند.

* اسفروویدهای چندسلولی.

اسفروویدها^{۱۶}، توده های کروی شکلی از سلول های تومور هستند که بسیاری از ویژگی های تومورهای جامد، مانند وجود ECM، اتصالات محکم بین سلول های اپی تلیوم، ایجاد شیب غلظت مواد مغذی و تکثیر از خارج به سوی مرکز را نشان می دهند. اسفروویدها تا قطر نزدیک به ۱ میلی متر رشد می کنند. کشت دادن اسفروویدها در محیطی که داروی ضدسرطان دارد، مطالعه ی کینتیک^{۱۷} نفوذ دارو را در بافت ها امکان پذیر می کند. برای ردیابی داروها می توان از خاصیت فلورسنت یا نشاندار کردن با مواد رادیواکتیو، استفاده کرد.

تکنیک هایی وجود دارند که با استفاده از آن ها می توان زنده بودن سلول ها را در اعماق مختلف اسفروویدها پس از مجاور کردن آن ها با یک داروی ضدسرطان، مورد ارزیابی قرار داد. مجاور کردن اسفروویدها با تریپسین^{۱۸} در دوره های زمانی متوالی، سبب کنده شدن لایه های سلولی پی در پی می شود. اگر سلول های جدا شده، توان تشکیل کلونی را داشته باشند، زنده بودن آن ها به اثبات می رسد.

پاسخ اسفروویدها به داروها از پاسخ

سلول هایی که به صورت تک لایه کشت شده اند، متفاوت است. این تفاوت ها نه تنها در نفوذ محدود دارو در وضعیت هیپوکسی و تکثیر سلولی وجود دارد، بلکه به دلیل وجود اثر تماس سلولی^{۱۹} نیز با یک دیگر اختلاف دارند. رشد سلول های تومور در تماس با یک دیگر به تغییراتی در بیان برخی ژن ها می انجامد و بر پاسخ آن ها به عوامل درمانی تأثیرگذار است.

* کشت های سلولی چند لایه.

کشت های سلولی چند لایه^{۲۰} (MCCs) که لایه های چند سلولی^{۲۱} (MCLs) و غشاهای چند سلولی^{۲۲} نیز نامیده می شوند، از سلول های توموری تشکیل شده اند که روی تکیه گاه غشایی پلاستیکی تراوا، رشد می کنند. معمولاً از کشت های سلولی وقتی استفاده می شود که ضخامت آن ها به ۲۵۰-۲۰۰ میکرومتر (قطر حدود ۲۰-۱۵ سلول) برسد. MCCها در تکنیکی که نخستین بار توسط ویلسون و همکارانش به کار رفت، در مخزنی از محیط کشت سیال، شناور شدند، در حالی که در بخش بالایی آن ها محیط کشت نیمه مایع قرار داشت. عبور داروی موجود در محیط نیمه مایع از میان MCCها به محیط سیال زیرین، با گذشت زمان، اندازه گیری می شود. MCCها نیز مانند اسفروویدها بسیاری از خصوصیات تومورهای جامد را دارند، مثلاً ایجاد ECM، شیب غلظت مواد مغذی و تکثیر سلول، و هم چنین وجود نواحی هیپوکسیک در لایه های ضخیم تر. غلظت هر دارویی را که بتوان در محیط کشت سنجید، می توان از راه MCCها مطالعه کرد. معمولاً نفوذ داروها در MCCها با نفوذ آن ها از میان غشای تراوای بدون MCC مقایسه می شود.

* روش های *in vivo*. تزریق مواد رنگی

به تومورهای حیوانی برای بررسی توزیع آن ها، از حدود ۵۰ سال پیش انجام می گیرد. رنگ آمیزی ناهمگن، پژوهشگران آن زمان را بر آن داشت تا بگویند که معماری

رگی تومورها بر شیمی درمانی تأثیر می گذارد. پژوهش هایی هم که این اواخر روی داروهایی مانند دوکسوروبیسین و با استفاده از رنگ های فلورسنتی مانند هوچست^{۲۳} انجام گرفته، ناهمگنی قابل ملاحظه ای را نشان داده است. هوچست می تواند به DNA سلول متصل شود و کم ترین سمیت را برای سلول دارد. از این روش در یک پژوهش، برای مطالعه ی تومورهای موش استفاده شد. بعد از تیمار موش با دوکسوروبیسین، رنگ هوچست به صورت درون وریدی تزریق شد. این روش نشان داد که فعالیت دوکسوروبیسین با دور شدن آن از رگ های خونی تومور، کاهش می یابد، به هر حال پیچیدگی تکنیکی این روش، کاربرد گسترده ی آن را محدود کرد. ارزیابی مستقیم توزیع داروها در بافت تومور از لحاظ تکنیکی، چالشی بزرگ به حساب می آید و به تعیین مقدار دارو در نواحی مختلف تومور نیاز دارد. برخی شیوه های میکروسکوپی این توانایی را دارند که تا عمق چند صد میکرون از تومورها را تصویربرداری کنند و تغییرات ایجاد شده در پاسخ به تیمارهای مختلف را مورد مطالعه قرار دهند. برای این که میکروسکوپ در این روش ها، بتواند قدرت تفکیک مورد نظر را داشته باشد، لازم است تا غلظت دارو به صورت کمی اندازه گیری شود. اما از آن جا که بیش تر این داروها رنگ یا خاصیت فلورسنت کافی ندارند، نمی توان آن ها را به صورت مستقیم اندازه گیری کرد. پرتونگاری، قدرت تفکیک کافی را فراهم می کند؛ اما پیچیدگی این تکنیک در نشاندار کردن رگ های خونی تومور، کاربرد آن را محدود می کند.

روش جایگزین برای ردیابی مستقیم حضور دارو در بافت، استفاده از آنتی بادی های نشاندار شده با مواد فلورسنت است. با این روش می توان اثر دارو روی سلول را ردیابی کرد. نمونه ای از این روش فارماکودینامیکی^{۲۴}، شناسایی اثرات دارو بر روند تقسیم سلول است و با کمک آنتی بادی هایی انجام می گیرد که به نشانگرهای تقسیم سلولی مانند سایکلین ها، متصل می شوند. هم چنین، آنتی بادی هایی که به کاسپازها^{۲۵} یا نشانگرهای آپوپتوز^{۲۶} متصل می شوند، می توانند وقوع فرآیند آپوپتوز را تشخیص دهند. با این همه، ارزیابی اثر داروهای روی سلول هایی که از رگ های خونی دور هستند، در شرایط in vivo فرآیندی بسیار پیچیده است. به این ترتیب نیاز به مدل سازی در خارج از بدن موجود زنده احساس می شود.

تلاش های چشمگیری در حال انجام است تا برای مطالعه ی توزیع دارو در تومورها از تکنیک های تصویربرداری غیرتهاجمی، مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی^{۲۷} (MRI) استفاده کنند. اما قدرت تفکیک این تکنیک ها در حال حاضر، برای ردیابی نوسانات غلظت دارو در تومورها کافی نیست و باید قدرت تفکیکشان ۱۰۰ برابر بهبود یابد.

● **توزیع داروهای ضد سرطان در بافت**
 روش هایی که پیش از این شرح داده شد، اطلاعات قابل توجهی پیرامون نفوذ و توزیع داروهای مختلف در بافت و فعالیت آن ها در عمق های گوناگون بافت، ارائه می کنند. اطلاعات به دست آمده از دوکسوروبیسین از هر داروی دیگری بیش تر است، زیرا خاصیت فلورسنت آن، ردیابی مستقیمش را آسان می کند. نتایج آزمایشگاهی به دست آمده از دوکسوروبیسین، نفوذ محدود این دارو در اسفروئیدها و در نتیجه، کاهش فعالیت آن

در سلول های واقع در نواحی مرکزی تومورها را نشان می دهد. این نتایج با MCCها و تومورها نیز تأیید شده است.

پیرامون توزیع محدود دوکسوروبیسین در تومورهای جامد این سؤال مطرح می شود که چرا این دارو برای درمان تومورهای جامد، مفید است؟ پاسخ های احتمالی چنین است: کشته شدن و حذف سلول های رگ های خونی، سبب آزاد شدن دارو از این سلول ها و نفوذ آن ها به لایه های عمیق تر می شود. این حالت به همراه پاکسازی آهسته ی دارو از بافت باعث می شود که سلول های دور از رگ های خونی، در معرض غلظت های مؤثر دارو قرار گیرند (اگرچه به نظر می رسد پاکسازی سریع دارو از پلاسما، مقدار آن را برای نفوذ در بافت تومور محدود می کند). دوره های متوالی شیمی درمانی با دوکسوروبیسین به کشته شدن پی در پی سلول هایی می انجامد که فاصله ی آن ها از رگ های خونی تومور دورتر است.

دوکسوروبیسین همانند بسیاری از داروهای ضد سرطان، برای سلول های در حال تقسیم که در نزدیکی رگ های خونی تومور قرار دارند، بسیار سمی تر است.

سلول های بنیادی در برخی تومورها همانند سلول های در حال تقسیم، در نزدیکی رگ های خونی تومور قرار دارند و از این رو با وجود نفوذ محدود دارو، کشته می شوند.

با این همه، حتی اگر هر کدام یا همه ی این حالت ها در عمل نیز وجود داشته باشد، باز هم احتمال دارد که به علت نفوذ محدود دوکسوروبیسین، اثر آن کاهش یابد؛ بنابراین بهبود روند نفوذ، کارایی آن را افزایش می دهد.

● **روش های تغییر توزیع دارو**

شناخت و درک بهتر از عوامل تعیین کننده ی نفوذ دارو، محققان را قادر

می سازد تا ساختار داروهای موجود را تغییر دهند یا داروهای جدیدی ساخته شود که به طور مؤثرتر در بخش خارج رگی تومورها نفوذ کنند. به علاوه، برای بهبود توزیع دارو در بافت می توان تغییراتی در محیط عمل دارو، مانند بیوشیمی سلول، معماری رگ خونی، همودینامیک^{۲۸} و ECM ایجاد کرد. امروزه فرصت مناسبی وجود دارد تا از ابزارها و تکنیک هایی که نفوذ بافتی و انتقال برون رگی را ارزیابی می کنند، برای تولید و توسعه ی داروهای جدید استفاده شود. اولین نمونه از تلاش هایی که برای تولید دارو با این شیوه انجام گرفت، داروهای مشابه تیراپازامین بود که بر مبنای خاصیت چربی دوستی^{۲۹} و بهبود وضعیت انتشار آن در بافت ساخته شد.

از آن جا که معماری رگ های تومور، در دسترسی سلول های تومور به داروهای ضد سرطان اهمیت خاصی دارد، انتظار این است که مهار رگ زایی^{۳۰} در تومورها توسط داروهای مهارکننده ی رگ زایی، اثربخشی شیمی درمانی را کاهش دهد. هم چنین، مهار رگ زایی، اثربخشی پرتودرمانی را به علت افزایش هیپوکسی، کم می کند. با این همه، برخی پژوهش های آزمایشگاهی، عکس این را نشان می دهند. مثلاً نوعی آنتی بادی که ضد عامل رشد اندوتلیوم رگی^{۳۱} (VEGF) است، به نظر می رسد اثرات شیمی درمانی را در برخی سرطان های انسانی افزایش می دهد. تجویز چنین داروهایی در موش سبب طبیعی شدن معماری رگی تومورها، بهبود جریان خون آن ها و کاهش IFP می شود. ساز و کار پیشنهاد شده برای این عمل، حذف رگ های نابالغ و بهبود ساختار و پوشش سلولی رگ های در حال ساخت است که به طبیعی شدن رگ های تومور می انجامد و از این راه سبب بهبود اثر شیمی درمانی می شود.

مسیری که یک دارو در بافت طی می کند به خواص فیزیکی - شیمیایی آن وابسته

است.

برای درمان سرطان‌ها چندین شیوه‌ی

درمانی به همراه هم به کار می‌روند.

با این همه، بیش‌تر سرطان‌هایی که قابلیت برگشت دارند، در نهایت کشنده هستند؛ زیرا درمان‌های کنونی، بیماری‌متاستاتیک را ریشه‌کن نمی‌کند. این تصور که داروها به‌طور مؤثر در سرتاسر بافت‌های بدن توزیع می‌شوند، در مورد تومورهای سرطانی کاملاً صدق نمی‌کند. فواصل بین رگ‌ها در تومورها اغلب زیاد است و سبب می‌شود برخی سلول‌ها به داروهای ضد سرطان دسترسی کافی نداشته باشند و نتوانند اثر درمانی مورد انتظار را اعمال کنند. اغلب از تکنیک‌هایی در تولید داروها استفاده می‌شود که اساس آن‌ها مطالعه‌ی سلول‌های منفرد سرطانی در کشت‌های تک‌لایه است و اهمیت نفوذ خارجی رگی دارو مورد توجه قرار نگرفته است. پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی مدل‌های ساده‌ی چندسلولی و روش‌های آنالیز تصویربرداری، ممکن است ارزیابی نفوذ دارو را آسان کند. این پیشرفت‌ها به کشف داروهای کمک می‌کنند که برای درمان تومورهای جامد، مؤثرتر و کارآمدتر هستند. به امید روزی که داروهای جدید بتوانند این بیماری غیرقابل درمان را ریشه‌کن کنند و مبتلایان بی‌شمار آن را نجات دهند.

دگرگونی ECM ممکن است، نفوذ داروهای ضد سرطان را در بافت تومور تغییر دهد. زیرا برخی داروها در ECM گیر می‌افتند، در این حالت نفوذ دارو کاهش می‌یابد. برخی عوامل کمکی می‌توانند این اثر ECM را کم کنند. مجاور کردن اسفروبیدهای چندسلولی با آنزیمی به نام هیالورونیداز^{۳۲} سبب حساس‌تر شدن آن‌ها به شیمی‌درمانی می‌شود. این آنزیم با تجزیه‌ی یکی از ترکیبات ECM به نام هیالورونیک‌اسید^{۳۳}، نوعی اثر ضدچسبندگی اعمال می‌کند تا داروها با آزادی بیش‌تری در بخش خارج سلولی نفوذ کنند. همچنین مشخص شده که داروهای ضد سرطان در برخی از انواع MCCها که مولکول کاتنین^{۳۴} را ندارند، بهتر نفوذ می‌کنند. کاتنین مولکولی است که سبب چسبندگی سلول می‌شود. وجود این چسب‌های مولکولی، سبب اتصال و جمع شدن سلول‌ها به یک‌دیگر می‌شود. این وضعیت با افزایش فشار مایع بین‌بافتی ارتباط دارد. برای کم کردن این افزایش فشار می‌توان قبل از تجویز داروهای دیگر از مقدارهای ضدچسبندگی و پیش‌درمان با استفاده کرد. به علاوه، برای افزایش نفوذ داروها در ECM می‌توان از آنزیم‌های کلاژناز^{۳۵} استفاده کرد.

تغییر در نحوه‌ی عرضه‌ی دارو می‌تواند نفوذ آن در بافت را دگرگون کند. مثلاً عرضه‌ی دوکسوروبیسین در لیپوزوم‌ها^{۳۶}، سبب نفوذ مؤثر دارو در بافت تومور می‌شود. نفوذپذیر بودن رگ‌های تومور نسبت به ذرات لیپوزومی از مزایای این روش است. برخی داروها نیز به اندازه‌ای کوچک شده‌اند (در اندازه‌ی نانو) که با تأثیر بر خواص فارماکوکینتیکی آن‌ها، قابلیت نفوذشان در بافت تومور افزایش می‌یابد.

.....

8. Monolayer Cultures

9. Pharmacokinetics:

فعالیت داروها در بدن در یک دوره‌ی زمانی که شامل فرآیندهای جذب، توزیع، سوخت‌وساز و دفع دارو از بدن است.

10. Clinical Trials:

آزمایش اثر یک یا چند دارو به منظور ارزیابی اثربخشی آن‌ها.

11. Volume of Distribution:

حجمی فرضی که نشان‌دهنده‌ی حجمی است که داروی تجویز شده، در آن توزیع می‌شود. حجم توزیع زیاد نمایانگر نشئت مؤثر دارو به داخل بافت است؛ اما این ویژگی لزوماً به مفهوم توزیع کامل آن در بافت تومور نیست.

12. Clearance

13. Fenestration

14. Convection

15. Tirapazamine

16. Spheroids

17. Kinetics:

مطالعه‌ی علمی بازگردش یا سرعت تغییر یک عامل ویژه در بدن که به‌طور معمول به صورت مقدار ماده‌ی مورد نظر در واحد زمان بیان می‌شود.

18. Trypsin

19. Cell Contact Effect

20. Multilayered Cell Cultures

21. Multicellular Layers

22. Multicellular Membranes

23. Hoechst

24. Pharmacodynamics:

مطالعه‌ی اثرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک یک دارو روی سلول‌ها و بافت‌های بدن.

25. Caspases:

کاسپازها، آنزیم‌هایی از خانواده‌ی پروتازها هستند که پروتئین‌های هدف خود را در جایگاه‌های خاصی برش می‌دهند. این آنزیم‌ها مسؤول انجام فرآیند آپوپتوز در سلول‌ها هستند.

26. Apoptosis

27. Magnetic Resonance Imaging

28. Haemodynamics

29. Lipophilicity

30. Angiogenesis

31. Vascular Endothelial Growth Factor

32. Hyaluronidase

33. Hyaluronic acid

34. Catenin

35. Collagenase

36. Liposome

منبع

1. Andrew I. Minchinton and Ian F. Tannock. Drug Penetration in Solid Tumors, Nature Reviews Cancer, august 2006: 583-592.

زیرنویس

1. Solid cancers

2. Hypoxia:

کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها، کم‌تر از مقادیر فیزیولوژیک.

3. Interstitial Fluid Pressure:

فشار هیدروستاتیکی که در مایع بین‌سلولی بافت جامد وجود دارد.

4. Extra Cellular Matrix

5. Clonogenic Cells:

سلول‌هایی با قابلیت ازدیاد نسل که وقتی در شرایط مناسب قرار گیرند، یک کلونی را به وجود می‌آورند.

6. Tumour Stem Cells:

سلول‌هایی از تومور که توانایی از نو ساختن تومور را بعد از درمان دارند. سلول‌های بنیادی برخی تومورها، نشانگرهایی در سطح خود دارند که شناسایی آن‌ها را آسان می‌کند.

7. Radiotherapy