وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

أنظمة توصيل الأدوية القائمة على تقنية النانو في علاج الورم الميلانيني عبر الجلد

Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems in the Transdermal Treatment of Melanoma

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية :

إعداد الطالب :

حسام عبد المجيد

بإشراف الدكتور :

معتصم بالله زيتون

2024-2025

الفهرس:

العنوان:	رقم الصفحة:
المقدمة	5
الفيزيولوجيا المرضية	6
المسببات	10
انتشار المرض	14
الانذارات	15
الاعتبارات التشخيصية	16
الأعراض السريرية	19
التشخيص	20
العلاج	25
العلاج بالخلايا الجذعية	36
القسم العملي	41
المراجع	45

جدول الاختصارات والمصطلحات:

الاختصار	المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية

1. المقدمة :

1. السرطان : هو مرض جيني تنمو فيه بعض خلايا الجسم بشكل لا يمكن السيطرة عليه وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم, يمكن أن يبدأ السرطان في أي مكان في جسم الإنسان, والذي يتكون من تريليونات الخلايا, عادةً تنمو الخلايا البشرية و وتكاثر (من خلال عملية تسمى انقسام الخلايا) لتكوين خلايا جديدة حسب حاجة الجسم إليها (عندما تكبر الخلايا أو تتلف أو تموت, تحل محلها خلايا جديدة). في بعض الأحيان تتعطل هذه العملية, وتنمو الخلايا غير الطبيعية وتتكاثر عندما لا ينبغي لها ذلك, وتشكل هذه الخلايا أوراماً, ويمكن أن تكون هذه الأورام سرطانية أو غير سرطانية (حميدة).
2. يوجد ثلاث أنواع رئيسية من الجينات التي تساهم في الإصابة بالسرطان :
   - جينات الأولية المسببة للسرطان genes–Proto–Oncogenes
   - جينات قمع الورم tumor suppressor genes
   - جينات إصلاح الحمض النووي DNA repair genes
3. الجلد : هو أكبر عضو في الجسم فهو يحمي من الحرارة وأشعة الشمس والإصابات والعدوى.

   يتكون الجلد من عدة طبقات ولكن الطبقتين الرئيسيتيسن هما

   البشرة Epidermis : الطبقة العليا أو الخارجية

   و الأدمة Dermis : الطبقة السفلية أو الداخلية

   يبدأ سرطان الجلد في البشرة التي تتكون من 3 أنواع من الخلايا :
   - الخلايا الحرشفية : خلايا رقيقة ومسطحة تشكل الطبقة العليا من البشرة
   - الخلايا القاعدية : خلايا مستديرة تقع تحت الخلايا الحرشفية
   - الخلاية الميلانية : الخلايا التي تصنع الميلانين و توجد في الجزء السفلي من البشرة

   الميلانين : الصبغة التي تعطي الجلد لونه الطبيعي, عندما يتعرض الجلد لأشعة الشمس تنتج الخلايا الميلانية المزيد من الصبغة والتي تسبب اسمرار الجلد

2. معلومات عامة عن الميلانوما (الورم الميلانيني):

1. هو نوع من سرطان الجلد ينشا في الخلية الميلانية, وتوجد الخلايا الميلانية في طبقة الخلايا القاعدية وهي أعمق جزء من البشرة. ينشأ الورم الميلانيني عادةً على الجلد المعرض للشمس في أغلب الأحيان ويتضمن ذلك : جلد الذراعين والوجه والساقين.

3. الأعراض :

- تظهر على شكل شامة
- تطور نمو جديد مصطبغ أو غير معتاد على الجلد
- يمكن أن تظهر في الأنسجة المصطبغة الأخرى مثل : العين و الأمعاء

4. الفيزيولوجيا المرضية :

- إن الحدث الممرض الأولى الذي تبدأ عنده الخلايا بعملية التسرطن في الميلانوما هو تحول الميلانين من مضاد للأكسدة إلى محفز للأكسدة في الخلايا الميلانية بسبب بعض العوامل مثل : أشعة UV
- يؤدي هذا التحول إلى زيادة مستويات الجذور الحرة للأكسجين داخل الخلايا وبالتالي إتلاف جزيئات DNA في الخلية الميلانية
- تعمل الطفرات على تنشيط مسارات إشارات خلوية مختلفة وتؤدي إلى تكاثر غير منضبط وتمايز أنواع معينة من الخلايا
- يعد البروتين كيناز المنشط بالميتوجين MAPK هو مسار الإشارة الأكثر أهمية في عملية التكاثر أو موت الخلايا المبرمج Apoptosis في الميلانوما
- يتم تنشيط مسار MAPK بشكل خاطئ ويؤدي هذا إلى تثبيط موت الخلايا المبرمج وبالتالي يسبب طفرات مختلفة مثل :
- BRAF-V600E أو Proto-Oncogene أو طفرات الجين الورمي البروتيني
- RAS أو Neuroblastoma-RAS أو الورم الأوروومي العصبي

- نشاهد هذا الخلل في 15–30% من الحالات وحوالي 30% منها متعلق بالكودونات 12, 13, 61 .
- تظهر الطفرة في الجين المثبط للورم للفوسفاتيز أو التنسين المتماثل في نصف خطوط الخلايا الميلانوما , وهذه الطفرة تعزز من نشاط أنزيم فوسفينوسيتايد–3 كيناز ويؤدي إلى تكاثر الخلايا , وبالتالي إنتاج بروتينات مضادة لموت الخلايا المبرمج Anti–Apoptotic مثل : B–cell lymphoma وتقلل من بروتينات موت الخلايا المبرمج Apoptotic protein مثل : P14 , P16

5. معدل الإصابة والوفيات :

تقدير عدد الحالات الجديدة والوفيات الناجمة عن الميلانوما في الولايات المتحدة لعام 2024 :

الحالات الجديدة : 100,640

الوفيات : 8,290

الميلانوما هو أكثر أنواع سرطانات الجلد شيوعاً في الولايات المتحدة

الرجال الأكبر سناً هم الأكثر عرضة للخطر; ومع ذلك الميلانوما هو السرطان الأكثر شيوعاً لدى الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 25–29 عاماً, وثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى أولئك الين تتراوح أعمارهم بين 15–29 عاماً.

الميلانوما العنبي أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العين , حيث يتم تشخيص حوالي 2000 حالة سنوياً.

يتزايد معدل الإصابة بالميلانوما بشكل كبير في جميع أنحاء العالم

وهو في المركز الخامس بين أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين الرجال والسادس بين النساء

على الرغم من أنه يمثل 4% فقط من سرطانات الجلد إلا أن الميلانوما هو أكثر أنواع سرطان الجلد عدوانية ويشكل أكثر من 80% من الوفيات المرتبط بسرطان الجلد

6. عوامل الخطورة :

تشمل عوامل الخطورة للإصابة بالميلانوما عوامل جينية وعوامل بيئية :

- التعرض للشمس

- الخصائص الصبغية
- الشامات المتعددة
- التاريخ العائلي والشخصي للإصابة بالميلانوما
- كابحات المناعة Immunosuppression
- التعرض البيئي

7. المظاهر السريرية :

يحدث الميلانوما بشكل رئيسي عند البالغين, وأكثر من 50% من الحالات تنشأ في مناطق الجلد الطبيعية ظاهرياً

يمكن أن يحدث الميلانوما في أي مكان , بما في ذلك الأسطح المخاطية والعنبية, إلا أنه يحدث عند النساء بشكل أكثر شيوعاً على الأطراف, وعند الرجال يحدث بشكل أكثر شيوعاً على الجذع أو الرأس أو الرقبة

تشمل العلامات المبكرة في الشامة التي قد تشير إلى حدوث تغير في الميلانوما ما يلي :

- تغير اللون إلى اللون الأغمق أو متغير
- حكة
- زيادة في الحجم
- التقرح أو النزيف (علامات لاحقاً)

8. التشخيص :

ينبغي إجراء خزعة, ويفضل أنت تكون عن طريق الاستئصال الموضعي, لأي آفات مشبوهة لا يجب أبداً حلاقة الآفات المشبوهة أو كيها

يجب على اخصائي علم الأمراض ذو الخبرة فحص العينات للسماح بالتصنيف الدقيق

تشير الدراسات إلى أن التمييز بين الآفات الصبغية الحميدة و والميلانوما المبكرة قد يكون صعباً, وحتى أطباء الأمراض الجلدية ذوي الخبرة قد يكون لديهم آراء مختلفة

لتقليل احتمالية التشخيص الخاطئ للمريض, يجب النظر في إجراء مراجعة ثانية بواسطة اخصائي علم الأمراض المؤهل

9. العوامل التشخيصية :

يتأثر التشخيص بخصائص الأورام الأولية والنقيلية, وقد تم دمج أهم العوامل التشخيصية في التصنيف المعدل لعام 2009 للجنة المشتركة الأمريكية للسرطان وتتضمن ما يلي :

- سمك أو مستوى الغزو الميلانوما (هجرة الخلايا من الورم الأولي)
- مؤشر الانقسام المتساوي, والذي يتم تعريفه على أنه عدد الانقسامات المتساوية لكل مليمتر تقرح أو نزيف في الموقع الأساسي
- عدد الغدد الليمفاوية الإقليمية المصابة, مع التمييز بين النقيلة الكبرى والنقيلة الصغرى
- النقائل الجهازية
- ارتفاع مستوى لاكتات ديهدروجيناز في المصل

10. تصنيف الميلانوما :

التصنيف الخلوي :

وهي الأنواع الأكثر شيوعاً :

- Superficial spreading melanoma الورم الميلانيني سطحي الانتشار (70% من الحالات)
- Nodular melanoma الورم الميلانيني العقدي
- Lentigo maligna melanoma النمشة الخبيثة أو الورم ميلانيني خبيث
- Acral melanoma ورم ميلاني طرفي نمشي (يتواجد في راحة اليد, تحت الظفر)

ويمكن تصنيفها إلى نوعين رئيسين :

- جلدي Cutaneous : تغزو الأنسجة المجاورة وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم
- غير جلدي Non-Cutaneous : وهي تشكل 5% من جميع الحالات ولكنها أكثر عدوانية من النوع الجلدي, ونادراً ما تنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم .

معدل البقاءعلى قيد الحياة 25% للميلانوما الجلدية و 81% لغير الجلدية

تشاهد الميلانوما غير الجلدية في نوعين رئيسين:

العين : وهي تشكل 73% من الحالات

الغشاء المخاطي : يتضمن الجهاز الهضمي و القنوات الصفراوية والشرجية

الميلانوما العينية تظهر غالباً في القزحية والغلاف المشيمي للعين و الجسم الهدبي
الميلانوما المخاطية يتم اكتشافها في الجهاز التناسلي الأنثوي

التنصيف الجيني :

باستخدام 6 أنواع من التحليل الجزيئي على مستوى DNA–RNA والبروتين, حدد الباحثون أربع أنواع فرعية جينومية رئيسية :

- طفرة BRAF
- طفرة RAS
- طفرة NF1
- طفرة Triple–Wild–type : (BRAF,RAS,NF1)

طفرة BRAF : نوع من الطفرة في الجين يؤدي إلى تشكيل الشكل المتحور من بروتين BRAF ويؤدي ذلك إلى انقسام الخلايا ونموها بشكل غير منضبط ويؤدي ذلك إلى سرطان
توجد طفرة BRAF في الميلانوما بشكل شائع ويمكن العثور عليها في أنواع سرطان أخرى
يوجد أشكال مختلفة من طفرة : BRAF V600
BRAF V600 E الشكل الأكثر شيوعاً
BRAF V600 K

11. مراحل الميلانوما :

تعرف اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان أربع مراحل للميلانوما, وتكون بناءً على :

- تقييم الورم الأولي
- العقد الليمفاوية الإقليمية
- المواقع النقيلية البعيدة

المرحلة الأولى : قابلة للشفاء بدرجة كبيرة وهي شكل موضعي من الميلانوما
المرحلة الثانية : أيضاً شكل موضعي من الميلانوما, لكن مع ارتفاع خطر تكرار المرض
المرحلة الثالثة : تنتشر إلى الغدد الليمفاوية الإقليمية
المرحلة الرابعة : تنتشر إلى خارج الغدد الليمفاوية الإقليمية

12. الخيارات العلاجية :

هناك أنواع مختلفة من العلاج لمرضى الميلانوما :

1. العلاج الجراحي : الاستئصال الجراحي هو العلاج الأساسي لجميع مراحل الميلانوما, يتم استئصال موضعي واسع لإزالة الورم الميلانيني وبعض الأنسجة الطبيعية حوله, يتم إجراء تطعيم للجلد بعد الاستئصال الجراحي

تطعيم الجلد : هو إجراء يتم فيه أخذ الجلد من جزء آخر من الجسم ليحل محل الجلد الذي تمت إزالته (لتغطية الجرح الناتج عن الجراحة)

2. العلاج الكيميائي : علاج للسرطان يستخدم الأدوية لوقف نمو الخلايا السرطانية, أما عن طريق قتل الخلايا السرطانية أو منعها من الانقسام

يتم أخذ العلاج الكيميائي عن طريق الفم أو حقنة في الوريد أو العضل

العلاج الكيميائي الجهازي : العلاج بالأدوية المضادة للسرطان التي تنتقل عبر الدم إلى الخلايا السرطانية في جميع أنحاء الجسم

العلاج الكيميائي الإقليمي : العلاج بالأدوية المضادة للسرطان إلى منطقة محددة في الجسم, عادةً يتم وضع العلاج الكيمائي مباشرة في السائل النخاعي أو أحد الأعضاء أو تجويف الجسم

أحد أنواع العلاج الكيمائي الإقليمي هو ضخ الأطراف المعزولة بالحرارة: هو إجراء يتم فيه استخدام محلول دافئ يحتوي على أدوية مضادة للسرطان للاستحمام أو تمريره عبر الأوعية الدموية للأنسجة أو العضو الذي يحتوي على الورم, يتم إيقاف تدفق الدم من وإلى الطرف مؤقتاً باستخدام عاصبة, ويتم وضع الأدوية مباشرة في دم الطرف

3. العلاج الإشعاعي : علاج للسرطان يستخدم الأشعة السينية عالية الطاقة أو أنواع أخرى من الإشعاع لقتل الخلايا السرطانية أو منعها من النمو, يمكن استخدامه كعلاج مسكن لتخفيف الأعراض وتحسين جودة الحياة

4. العلاج المناعي : علاج يستخدمه الجهاز المناعي للمريض لمحاربة السرطان, يتم يتم استخدام المواد التي يصنعها الجسم أو التي يتم تصنيعها في المختبر لتعزيز أو توجيه أو استعادة دفاعات الجسم الطبيعية ضد السرطان, يتم استخدامه لعلاج الميلانوما المتقدمة أو الأورام التي لا يمكن إزالتها بالجراحة.

أنواع العلاج المناعي :

- العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية Immune Checkpoint inhibitors :

آلية العمل هي حجب للبروتنيات المسماة نقاط التفتيش والتي تصنعها بعض أنواع خلايا الجهاز المناعي مثل: الخلايا التائية وبعض الخلايا السرطانية

تساعد نقاط التفتيش على منع الاستجابات المناعية من أن تكون قوية للغاية, وفي بعض الأحيان يمكنها منع الخلايا التائية من قتل الخلايا السرطانية

عندما يتم حظر نقاط التفتيش, يمكن للخلايا التائية أن تقتل الخلايا السرطانية بشكل أفضل

هناك نوعان من العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية :

1. العلاج بمثبطات : CTLA-4

CTLA-4 : هو بروتين موجود على سطح الخلايا التائية والذي يساعد في الحفاظ على الاستجابات المناعية للجسم تحت السيطرة, عندما يرتبط CTLA-4 ببروتين آخر يدعى B7 في الخلية المقدمة للمستضد فإنه يمنع الخلية التائية من قتل الخلية السرطانية.

مثبطات CTLA-4 ترتبط ب CTLA-4 وتسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.

تساعد بروتينات نقاط التفتيش مثل : B7-1 , B7-2 الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد APC, و CTLA-4 الموجودة على الخلايا التائية في الحفاظ على الاستجابات المناعية للجسم تحت السيطرة.

عندما يرتبط مستقبل الخلية التائية TCR بالمستضد وبروتينات مجمع التوافق النسيجي الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد,

يرتبط CD28 ب B7-1/ B7-2 الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد APC, وبالتالي تنشيط للخلية التائية.

ومع ذلك, فإن ارتباط B7-2, B7-1 مع CTLA-4 يبقي الخلية التائية في حالة غير نشطة بحيث لا تتمكن من قتل الخلايا السرطانية في الجسم.

يؤدي منع ارتباط B7-1, B7-2 مع CTLA-4 باستخدام مثبط نقطة التفتيش المناعية (وهو جسم مضاد Antibody) ل CTLA-4 ,وبالتالي يسمح للخلايا التائية من أن تكون نشطة وتقتل الخلايا السرطانية.

2. العلاج بمثبطات PD-1 , : PD-L1

PD-1 : هو بروتين موجود على الخلايا التائية يساعد في الحفاظ على الاستجابة المناعية للجسم تحت السيطرة.

PD-L1 : هو بروتين موجود في بعض أنواع الخلايا السرطانية

عندما يرتبط PD-1 ب PD-L1 فإنه يمنع الخلية التائية من قتل الخلية السرطانية .

تمنع مثبطات PD-1, PD-L1 بروتينات PD-1, PD-L1 من الارتباط ببعضها البعض, وهذا يسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.

تساعد بروتينات نقاط التفتيش, مثل PD-L1 الموجود على الخلية الورمية,

و PD-1 الموجود على الخلية التائية في الحفاظ على الاستجابة المناعية تحت السيطرة.

يؤدي ارتباط PD-L1 مع PD-1 إلى منع الخلية التائية من قتل الخلية السرطانية في الجسم.

يؤدي منع ارتباط PD-L1 مع PD-1 باستخدام مثبط نقطة التفتيش المناعية (Anti-PD-1, Anti-PD-L1) إلى تمكين الخلايا التائية من قتل الخلة السرطانية

3. IL−2 : الإنترلوكين يعزز من نمو ونشاط العديد من الخلايا المناعية, وخاصة الخلايا الليمفاوية (نوع من خلايا الدم البيضاء).
4. يمكن للخلايا اللمفاوية مهاجمة الخلايا السرطانية وقتلها
5. TNF : العلاج بعامل نخر الورم وهو بروتين تصنعه خلايا الدم البيضاء لمستضد أو عدوى, يتم تصنيع TNF في المختبر واستخدامه كعلاج لقتل الخلايا السرطانية

5. العلاج الهدف أو النوعي :

يستخدم الأدوية أو المواد الأخرى لتحديد ومهاجمة خلايا سرطان محددة

أنواع العلاج الهدف :

1. العلاج بالفيروسات المحللة للأورام : يستخدم فيروساً يصيب الخلايا السرطانية ويحطمها ولكن ليس الخلايا الطبيعية.
قد يتم إعطاء العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيمائي بعد العلاج بالفيروسات المحللة للورم لقتل المزيد من الخلايا السرطانية, ومثال على هذه العلاجات :
Talimogene Laherparepvec : هو نوع من علاجات فيروسات المحلل للورم المصنوعة من شكل من أشكال فيروس الهربس الذي تم تغييره في المختبر, يتم حقنه مباشرة في الأورام الموجودة في الجلد والعقد الليمفاوية.
2. Angiogenesis Inhibitors :
مثبطات تكوين الأوعية الدموية : وهي تعمل على منع نمو الأوعية الدموية الجديدة التي تحتاجها الأورام للنمو.
3. Vaccine therapy :
4. العلاج باللقاح هو علاج للسرطان يستخدم مادة أو مجموعة من المواد لتحفيز الجهاز المناعي للعثور على الورم وقتله.
5. مثبطات نقل الإشارة : تعمل على منع الإشارات التي تنتقل من جزيء إلى آخر داخل الخلية, ويتم استخدامها لعلاج الميلانوما المتقدمة أو الأورام التي لا يمكن إزالتها بالجراحة.

تشمل مثبطات نقل الإشارة : Signal transduction inhibitor

- مثبطات BRAF : تمنع نشاط البروتينات التي تنتجها جينات BRAF الطافرة, ومن هذه الأدوية : (Encorafenib ,Vemurafenib ,Dabrafenib)
- مثبطات MEK : تمنع البروتينات المسماة MEK1 & MEK2 والتي تؤثر على نمو الخلايا السرطانية وبقائها, ومن هذه الأدوية

Binimetinib) ,Cobimetinib , : (Trametinib

يمكن مشاركة مثبطات BRAF & MEK ومن هذه التركيبات :

Dabrafenib & Trametinib

Vemurafenib & Cobimetinib

Encorafenib & Binimetinib

13. جدول بالأدوية الموافق عليها من قبل : FDA

DRUG	BRAND NAME	TARGET MOLECULE
Aldesleukin	Proleukin	Interleukin 2
Binimetinib	Mektovi	MEK2 & MEK1
Encorafenib	Braftovi	BRAF Kinase
Cobimetinib	Cotellic	MEK1 & MEK2
Dabrafenib	Tafinlar	BRAF Kinase
Dacarbazine		RNA & DNA
Talimogene	Imlygic	Unknown
Recombinant -interferon alfa 2b	Intron A	alpha Interferon
Trametinib	Mekinist	MEK
Ipilimumab	Yervoy	CTLA4

Vemurafenib	**Zelboraf**	**BRAF Kinase**
Pembrolizumab	**Keytruda**	**PD-1**
Nivolumab	**Opdivo**	**PD-1**
Tebentafusp	**Kimmtrak**	**Gp100**
Lifileucel	**Amtagvi**	
Melphalan Hydrochloride	**Hepzato**	**Inhibition OF DNA & RNA**

- أنظمة توصيل الأدوية القائمة على تقنية النانو :

استخدام تقنية النانو في توصيل الأدوية وتصوير السرطان يمكن أن يحسن الفعالية ويقلل السمية

البنية النانوية Nanostructure : تحمي الدواء المعْطى عن طريق إطالة الدورة الدموية (أي تحرر أبطأ للدواء), وبالتالي تحسين تراكم الدواء في الأنسجة المرضية.

- أهم الناقلات عبر الجلد :

Transdermal carriers : الناقلات عبر الجلد هي أنظمة حويصلية وأهمها :

- الليبوزومات
- نيوزومات
- الترانسفيروسومات

Particular system : أنظمة خاصة

- الجسيمات النانوية البوليمرية
- الجسيمات النانوية المغناطيسية
- الجسميات النانوية الكربونية
- الجسيمات النانوية الذهبية
- الجسيمات النانوية السليكا

Dendrimers

Liposomes :

تستخدم الليبوزومات بشكل واسع في الصيدلة بسبب مرونتها وفعاليتها وطرق تطبيقها المتنوعة مثل : التطبيق الموضعي والوريدي والفموي

وهي عبارة عن هياكل نانوية مجهرية كروية ذات قلب مائي محاطة بطبقة ثنائية من الفوسفوليبيد واحدة أو أكثر, يتراوح من 10 نانومتر إلى عدة ميكرو متر اعتماداً على تقنية البناء, يمكن استيعاب الأدوية الكارهة للماء والمحبة للماء لأن هناك حاجة إلى مرحلتين داخلية وخارجية لتكوين طبقات ثنائية من الفوسفوليبيد محاطة بمحتوى مائي (مكون مائي).

تصنع الليبوزومات من الدهون الطبيعية مثل : الليسيثين و السفينغوميلين, والدهون الاصطناعية مثل : الديبالميتول من خلال طرق مختلفة مثل : ترطيب الفيلم الدهني الرقيق متبوعاً بالتحريك والموجات فوق الصوتية والتبخير في الطور العكسي والبثق.

البثق Extrusion: هي طريقة شائعة لإنتاج مجموعة متجانسة من الليبوزومات أحادية الطبقة, تعتمد الطريقة على دفع معلق دهني عبر مسام أسطوانية في غشاء بولي كربونات.

تتمتع الليبوزومات بفعالية علاجية أكبر بالمقارنة مع الأدوية التقليدية خاصةً أدوية مثل : مضادات السرطانات و المضادات الحيوية والمضادات الفطرية

ويكون التحرر أبطأ للدواء و امتثال أفضل للمريض و سمية أقل و توافر حيوي أعلى.

لكن اختراق الجلد واستقرار الليبوزومات أقل من الناقلات النانوية الأخرى مثل : Ethosomes ,Transferosomes

نظراً لوجود الكوليسترول في بنيتها, فإن الليبوزومات لها طبيعة صلبة, وهذه الناقلات النانوية غير قادرة على الوصول إلى طبقات أعمق وتحرر للدواء في البشرة.

الطرق الأكثر شيوعاً لتحضير الليبوزومات : حقن الإيتانول متبوعاً بالبثق.

يتم في بعض الأحيان تعديل سطح الليبوزوم وتغليفه ببوليمير محب للماء مثل: بولي إيتلين غليكول لإطالة عمر النصف للدورة الدموية لليبوزومات أي (يوفر للدواء ذو التحرر المطول جرعة من الدواء على فترة زمنية ممتدة).

يؤدي دمج البوليمرات في الطبقة الدهنية الثنائية إلى زيادة قدرة الليبوزومات على حبها للماء واستقرارها في البيئة المائية.

إن تفعيل الليبوزومات باستخدام ربيطات الاستهداف يمكن أن يجعلها أكثر قابلية للاستخدام في توصيل الأدوية لتطبيقات مثل : علاج السرطان.

يمكن علاج الميلانوما المقاومة لدواء Vemurafenib باستخدام مثبطات البروتين كيناز C المرتبط و الكلوروفورم و طريقة الترطيب المعدلة .

يوجد تركيبة علاجية كيميائية جديدة لعلاج الميلانوما المقاوم لدواء Vemurafenib مع تعزيز PC (palmitoyl–DL–carnitine chloride) للتأثر المضاد لتكوين الأوعية الدموية.

- Niosomes :

النيوزومات : ناقلات نانوية حويصلية ونظائر اصطناعية لليبوزومات, يبلغ قطرها من 100 نانومتر إلى 2 ميكرومتر ولها قلب مائي مغلف بعدة طبقات من المادة الخافضة للتوتر السطحي غير الأيونية, يمكنها حمل الأدوية المحبة للماء والكارهة للماء لأنها ناقلات قوية لتوصيل الأدوية بشكل مستدام ومستهدف.

النيوزومات قابلة للتحلل البيولوجي وغير مناعية, يومكن التحكم فيها بسهولة من حيث : (الشكل والحجم والسيولة), عن طريق تغير التركيب ولديها سعة كبيرة لحمل الدواء ويمكنها توصيل الأدوية الحساسة من خلال طرق إعطاء مختلفة (وريدي, عبر الجلد, فموي) وتظهر امتثالاً أفضل للمريض.

النيوزومات هي أكثر فعالية وأقل تكلفة وأكثر استقراراً من الليبوزومات

يمكن للنيوزومات توصيل العديد من العوامل أو الأدوية مثل :

مضادات السرطان و مضادات الاتهاب ومضادات الميكروبات .

تعمل الفوسفوليبيدات والمواد الخافضة للتوتر السطحي غير الأيونية ك حاجز لتوصيل الدواء عبر الجلد .

تشارك النيوزومات في آليات مختلفة لتوصيل الدواء عبر الجلد مثل :

تقليل فقدان الماء (ترطيب الطبقة القرنية للبشرة)

تخفيف البنية الخلوية

تحسين التدرج الديناميكي الحراري للنشاط الدوائي ك قوة دافعة للاختراق

عيوب النيوزومات :

عدم الاستقرار الفيزيائي والكيميائي

التجمع

اندماج الحويصلات

التسرب أو التحلل المائي للدواء المغلق

طرق تحضير النيوزومات :

ترطيب الطبقة الرقيقة

حقن الأثير

التبخير في الطور العكسي

حقن الدهون

طريقة Microfludization

يمكن تعديل غلاف الليبوزوم باستخدام البوليمرات المحبة للماء مثل : بولي ايتلين غليكول للدورة الطويلة للدواء (الهدف منها هو تحرر الدواء ببطئ من موقع الإعطاء بمعدل علاجي ثابت), في حين يتم استخدام زخرفة باستخدام الربيطة أو الأبتامرات أو الأجسام المضادة للعلاج الهدف.

- Transferosomes :

الترانسفيروسومات أو الجسم الحامل: عبارة عن ناقلات تعتمد على الدهون وهي أقل من 300 نانومتر وذات هياكل مرنة للغاية وقابلة للتشكيل وتظهر استجابة للإجهاد و استقراراً غروانياً لمدة 3 أشهر.

وهي تتكون من أربع أجزاء :

- الفوسفوليبيدات
- منشط للحافة مثل : المواد الخافضة للتوتر السطحي أو أملاح الصفراء
- أقل من 10% إيتانول
- الماء ك مركبة أو وسيلة

منشط الحافة : يعمل على تحسين نصف قطر الانحناء زيادة قابلية تشوه الغشاء مما يسمح لها بالمرور عبر القنوات في الطبقة القرنية للبشرة وبالتالي تقديم مفهوم توصيل متعدد الاستخدام.

يمكن للترانسفيروسومات استيعاب الأدوية الكارهة للماء والمحبة للماء في النواة المائية والطبقة ثنائية الفوسفوليبيد

طرق تحضير هي :

- التخبير الغشائي المدور
- التبخير في الطور العكسي
- الموجات فوق الصوتية
- الدوامية
- حقن الإيتانول
- التجميد
- الذوبان

يمكن للترانسفيروسومات أن تستوعب العديد من الأدوية

مثل : NSAID, الستيروئيدات , المخدرات الموضعية

ميزات الترانسفيروسومات :

القدرة على الاستهداف و انخفاض السمية و إطالة عمر النصفي للدواء والقدرة على التحلل البيولوجي وتمتلك فعالية احتجاز عالية وتحمي الدواء من التدهور الأيضي ويمكنها المرور عبر تضيقات ضيقة; ومع ذلك فهي غير مستقرة كيميائياً في مواجهة التدهور التأكسدي.

لسوء الحظ فإن تركيبات الترانسفيروسومات مكلفة لأنها مرتبطة ب سواغات دهنية والخيار الأكثر فعالية من حيث التكلفة هو الفوسفاتيديل كولين.

يتطلب الأمر المزيد من الجهد لتصنيع الترانسفيروسمات صناعياً بالتركيب والاستقرار والتحميل وحجم الجسمات المطلوبة .

- Ethosomes :

هو ناقل دهني حويصلي آخر يتكون بشكل أساسي من طبقة ثنائية الفوسفوليبيد وتركيز عالٍ من الإيتانول 20–40% ونواة مائية داخلية تحتجز الدواء.

إنه أصغر بكثير و أصغر مرونة من الليبوزومات وهو حل أفضل للأدوية الكارهة للماء.

حجمها الصغير 30 نانومتر إلى عدة ميكرون يسمح لها بالمرور عبر الجلد وتتميز عن غيرها من الناقلات الدهنية باحتوائها على تركيز عالٍ من الإيتانول

-
-
- المراجع :

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2024. American Cancer Society, 2024. Available onlineExit Disclaimer. Last accessed June 21, 2024.
2. Melanoma. Bethesda, Md: National Library of Medicine, 2012. Available online. Last accessed April 16, 2024.

3. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, et al., eds.: Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, 2006. NIH Pub. No. 06-5767. Available online. Last accessed April 16, 2024
4. Slingluff CI Jr, Flaherty K, Rosenberg SA, et al.: Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1643-91.
5. Corona R, Mele A, Amini M, et al.: Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. J Clin Oncol 14 (4): 1218-23, 1996. [PUBMED Abstract]
6. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP: Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. Hum Pathol 27 (6): 528-31, 1996. [PUBMED Abstract]
7. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al.: Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol 7 (2): 87-97, 2000. [PUBMED Abstract]
8. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al.: Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 18 (22): 3782-93, 2000. [PUBMED Abstract]
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 27 (36): 6199-206, 2009. [PUBMED Abstract]
10. León P, Daly JM, Synnestvedt M, et al.: The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. Arch Surg 126 (12): 1461-8, 1991. [PUBMED Abstract]
11. Mihm MC, Clemente CG, Cascinelli N: Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. Lab Invest 74 (1): 43-7, 1996. [PUBMED Abstract]
12. Shen P, Guenther JM, Wanek LA, et al.: Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? Ann Surg Oncol 7 (2): 114-9, 2000. [PUBMED Abstract]

13. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ: Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma. Cancer 79 (12): 2361-70, 1997. [PUBMED Abstract]
14. Shen P, Wanek LA, Morton DL: Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? Ann Surg Oncol 7 (8): 554-9; discussion 560-1, 2000. [PUBMED Abstract]
15. Hochwald SN, Coit DG: Role of elective lymph node dissection in melanoma. Semin Surg Oncol 14 (4): 276-82, 1998. [PUBMED Abstract]
16. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al.: Current therapy of cutaneous melanoma. Plast Reconstr Surg 105 (5): 1774-99; quiz 1800-1, 2000. [PUBMED Abstract]
17. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al.: Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet 351 (9105): 793-6, 1998. [PUBMED Abstract]
18. Koops HS, Vaglini M, Suciu S, et al.: Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin Oncol 16 (9): 2906-12, 1998. [PUBMED Abstract]
19. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al.: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. J Clin Oncol 30 (23): 2912-8, 2012. [PUBMED Abstract]
20. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al.: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 14 (1): 7-17, 1996. [PUBMED Abstract]
21. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al.: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 18 (12): 2444-58, 2000. [PUBMED Abstract]

22. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 372 (9633): 117-26, 2008. [PUBMED Abstract]
23. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al.: Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol 22 (1): 53-61, 2004. [PUBMED Abstract]
24. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364 (26): 2507-16, 2011. [PUBMED Abstract]
25. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al.: Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med 375 (19): 1845-1855, 2016. [PUBMED Abstract]
26. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al.: Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. J Clin Oncol 38 (6): 567-575, 2020. [PUBMED Abstract]
27. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al.: Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer 83 (5): 569-72, 2000. [PUBMED Abstract]
28. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378 (19): 1789-1801, 2018. [PUBMED Abstract]
29. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al.: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 377 (19): 1813-1823, 2017. [PUBMED Abstract]
30.