

# מחסום דם-מוח ומתן תרופות לגידולים ברקמת המוח - מאמר סקירה

רונית ר. גולד

המרכזית, בשל תכונותיו הפיסיולוגיות. מאמר זה יתאר את מאפייניו של מחסום דם-מוח ותפקודו, ואף יציג מספר גישות טיפול המנסות להתגבר ולהשפיע על מחסום דם-מוח, במטרה להגביר את מעבר התרופות לגידולים במוח.

התאמת הטיפול בממאירות ראשונית ומשנית במוח ממשכה להוות אתגר באונקולוגיה, למרות ההבנה המדעית של הסיבות לממאירות באדם והטיפול האנטי סרטני המתקדם. מחסום דם-מוח Blood Brain Barrier (BBB) מהווה מכשול פיסי ופיסיולוגי בעת מתן כימותרפיה סיסטמית למערכת העצבים

## מבוא

שמובילות להארכת ההישרדות ובעקבותיה גובר הסיכון לפתח גרורות מוחיות (Deeken & Loscher, 2007). כמו כן שכיחות גידולי המוח הראשוניים עולה, ונעה בין 5-8 חולים ל-100,000 תושבים. עדיין לא ברור אם נתון זה נובע כתוצאה מגורמים סביבתיים או גנטיים (Laquintana et al., 2009).

הטיפול המקובל לגידולי מוח כולל הסרה ניתוחית מירבית של הגידול, המלווה בקרינה וכימותרפיה. אולם למרות ריבוי מחקרים, כמו גם יישומן של גישות חדשות לטיפול, הפרוגנוזה נותרה גרועה. ההישרדות החציונית של חולי GBM הינה 20 שבועות בלבד לאחר ניתוח להסרת הגידול, 36 שבועות לאחר ניתוח וקרינה, ותוספת של טיפול כימותרפי מקובל מעלה את ההישרדות החציונית לכ-40 שבועות (Laquintana et al., 2009). ממאירויות ראשוניות של המוח עמידות יותר לרוב התרופות הכימותרפיות, וכדי להגביר מעבר כימותרפיה הן לאזורי הגידול הגדולים והן לגרורות המיקרוסקופיות, אשר עלולות להתחמק מכימותרפיה סיסטמית, נדרש שימוש בטכניקות שונות של מתן כדי לטפל בצורה יעילה (Deeken & Loscher, 2007).

הגידולים הראשוניים והמשניים במוח מתוחמים על-ידי מחסום דם-מוח Blood Brain Barrier (BBB) - מנגנון שמגן על המוח מפני חשיפה לרעלים פנימיים וחיצוניים כאחד. מחסום זה מונע מרוב התרופות לעבור מזרם הדם אל רקמת המוח (Deeken & Loscher, 2007). במאמר זה תוצג הפיזיולוגיה של מחסום דם-מוח, תפקידו המשמעותי במעבר חומרים, והאסטרטגיות השונות שניתן ליישם בכדי להגביר את מעבר הכימותרפיה למוח.

הטיפול בממאירות הראשונית והמשנית במערכת העצבים המרכזית ממשיך להוות אחד האתגרים הגדולים באונקולוגיה, למרות ההתקדמות המשמעותית בהבנת הבסיס המולקולרי להתהוות הסרטן, ולמרות התפתחותן של תרופות מונחות מטרה לטיפול בסרטן (Deeken & Loscher, 2007). הגידולים הראשוניים במוח נחשבים אלה שמקורם בתאי הגליה שהינם תאים נירוי-אפיתיליאליים, ומסוגים כגליומות. ישנם שלושה סוגים עיקריים של גליומות שהוכרו על-ידי ארגון הבריאות העולמי: אסטרוציטומה, אוליגודנדורגליומה ואוליגואסטרוציטומה. גידולים אלו נחלקים לתתי סוגים ומדורגים היסטולוגית משלב I עד IV, כאשר שלב IV הוא האגרסיבי ביותר ונקרא גליובלסטומה מולטיפורמה (GBM) (Laquintana, Trapani, Denora, Wang, Gallo, & Trapani, 2009). גרורות מוחיות מתגלות באחוז משמעותי אצל חולים שסובלים מממאירויות שכיחות, בשיעור של 55% במלנומה, 16% בסרטן ריאות, 7% בסרטן השד ו-5% בסרטן המעי הגס (Deeken & Loscher, 2007).

השכיחות של גילוי גרורות מוחיות נמצאת בעליה, כפי הנראה בעקבות מספר גורמים, כגון: ביצוע בדיקות סקר והדמיה, השיפור והנגישות לטכנולוגיות רדיולוגיות כמו Magnetic Resonance Imaging (MRI), ושיפור בתרופות לטיפול במחלה סיסטמית

רונית ר. גולד, RN, MPA

רכזת הדרכה, אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל-אביב

ע"ש סוראסקי, ronit.danny@gmail.com

החיצים מצביעים על כיוון זרימת הנוזלים בתנאים נורמאליים. תאים נורוגליאליים מסוג אסטרוציטים, יכולים אף הם להגביל את התנועה של חומרים מסוימים. לדוגמה, האסטרוציטים סופגים יוניי אשלגן ועל-ידי כך מווסתים את ריכוז האשלגן בחלל החוץ תאי (Berne & Levy, 1998).

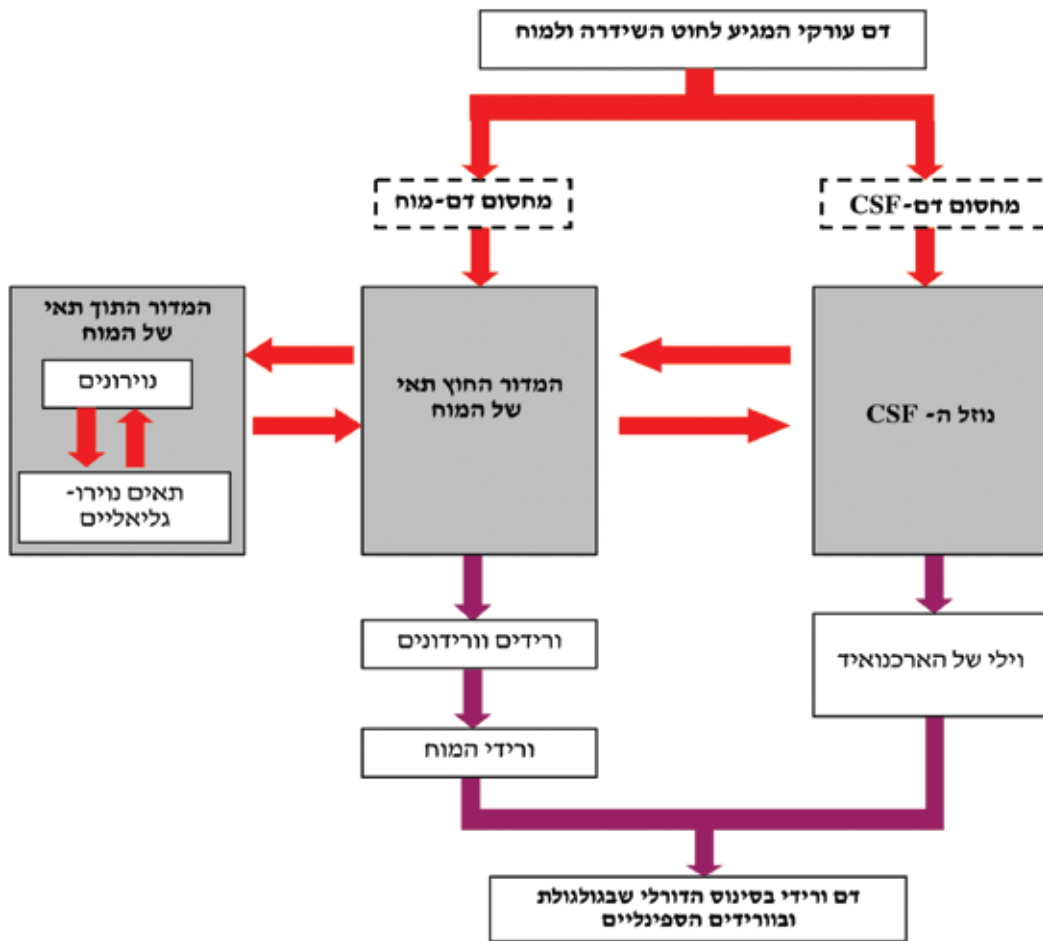
מרכיבים חשובים של נוזל ה-CSF, המקיף את המוח וחוץ השדרה, אינם דומים בריכוזם לנוזל החוץ-תאי במיקום אחר בגוף. לפיכך מחסום דם-CSF מגביל כניסה של חומרים בעלי משקל מולקולרי גבוה, ועל-ידי כך מאפשר ויסות שלהם. מחסום דם-CSF ומחסום דם-מוח, נמצאים בכרוואיד פלקסוס (שהינו המקור העיקרי לייצור נוזל ה-CSF), בממברנה הארכנואידית ובכל האזורים החיוניים ברקמת המוח (Berne & Levy, 1998). שטח הפנים של ה-BBB גדול יותר מאשר מחסום דם-CSF בערך פי 5000 (Deeken & Loscher, 2007).

מחסומים אלו אינם קיימים בהיפותלמוס, area postrema ובלוטת האצטרובל - שם חומרים עוברים בקלות בדיפוזיה לתוך חלל הרקמה, מכיוון שלאזורים אלה ישנם רצפטורים סנסוריים המגיבים

**התכונות הפיזיולוגיות של מחסום דם-מוח**

הסביבה המקומית של הנוירוניים במוח נשמרת, במטרה להגן עליהם מגורמים ומחומרים הנמצאים בנוזל הבין-רקמתי (interstitial), החיוני לשמירת ההולכה העצבית. התנועה של מולקולות גדולות ובעלות מטען יוניי גבוה, הנכנסות מזרם הדם לחוט השדרה ולרקמת המוח, מוגבלת בצורה קפדנית על-ידי מספר גורמים: ויסות זרימת הדם במערכת העצבים המרכזית, מחסום דם-מוח, התפקיד הבולם (buffer) של תאי הנוירוגליה, וחילוף החומרים בין נוזל ה-cerebrospinal fluid (CSF) והנוזל הבין-רקמתי של המוח.

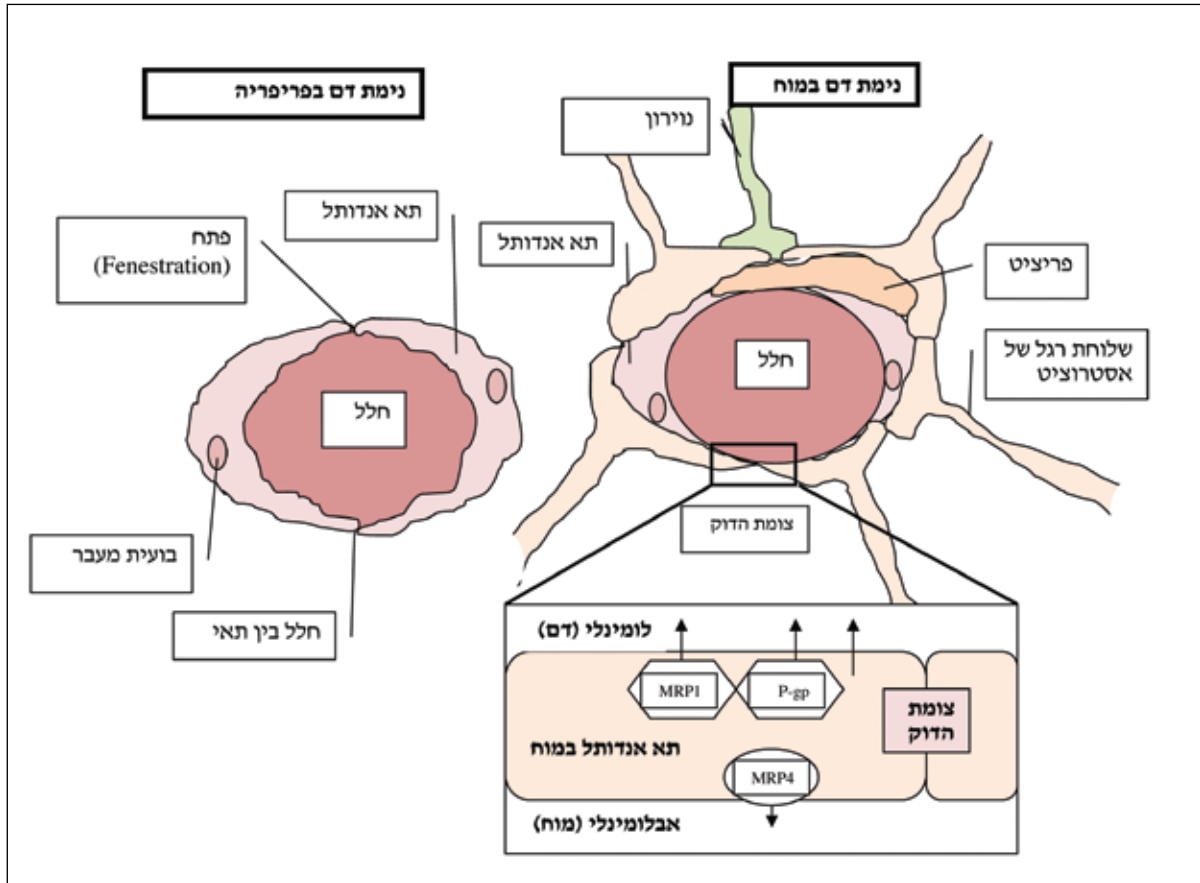
חלק גדול מנוזל ה-CSF מסולק בעיקר הזרימה דרך שלוחות הוילי של הארכנואיד, שהינם קפלים מיקרוסקופיים דמויי אצבעות הבולטים מתוך הארכנואיד לחללים שבין כלי הדם. הארכנואיד הינה שכבה בעלת אופי שסתומי, העוטפת את חוט השדרה והמוח ובה מצויים כלי דם. לאחר המעבר בשכבת הארכנואיד, נוזל ה-CSF עובר אל תוך הורידים שבסינוס הדורלי אשר בעצם הגולגולת. תיאור זרימת הדם ואתרי הויסות של הזרימה מוצגים באיור 1.



איור 1: יחסי הגומלין והתפקוד של מחסום דם מוח ומחסום דם-CSF (Berne & Levy, 1998)

ה-BBB, יוצגו מאפייני נימת דם בפריפריה, בהשוואה לנימת דם במוח (איור 2). מכיוון שהיעד העיקרי של ה-BBB הוא להגן על הניורונים מפני חומרים רעילים פוטנציאליים הנמצאים בזרם הדם הסיסטמי, נימי הדם במוח יוצרים בסיזורם מחסום הדוק וברור, ללא פתחים (fenestrations), בשונה מנימי הדם באברים אחרים. כמו כן, תאי האנדotel במוח מדגימים פעילות פינוציטית (pinocytosis) נמוכה מאד. פינוציטוזיס היא פעולה בה תא "בולע" נוזל חוץ-תאי ותוכנו אל תוך הציטופלסמה של התא בצורה של בועית (vesicle). לפיכך תהינה מעט מאד בועיות פינוציטיות בתאי האנדotel במוח, אך מנגד ישנו מספר רב של מיטוכונדריות, בעלות נפח גדול יותר מאשר בפריפריה. לעומתם, תאי האנדotel בפריפריה מחוברים באמצעות חלבונים המסודרים בצורה מחזורית, כאשר הפתחים נתמכים על-ידי חיבורים רופפים יחסית בין התאים. גודל הפתחים נע בין 6-7 ננומטר, מעט קטנים יותר ממולקולת אלבומין. הדבר מאפשר מעבר חופשי של חומרים הנמצאים בפלסמה, למשל מהדם אל רקמת הכבד (Deeken & Loscher, 2007).

לשינויים ספציפיים בנוזלים בגוף, כגון שינויים אוסמולריים ורמת הגלוקוז בדם. אלה מספקים אותות למערכת העצבים ולמערכת ההורמונאלית, במטרה לבצע משוב המווסת את הגורמים הללו (Berne & Levy, 1998). באופן כללי, מחסום דם-CSF ומחסום דם-מוח חדירים מאד למים, לפחמן דו-חמצני, לחמצן ולרוב החומרים המסיסים בשומן, כמו אלכוהול וחומרים מאלחשים. לעומת זאת, המחסומים הינם בעלי חדירות נמוכה לאלקטרוליטים, כגון נתרן, כלוריד ואשלגן, וכמעט בלתי חדירים לחלוטין לחלבוני הפלאסמה ולרוב המולקולות האורגניות הגדולות שאינן מסיסות בשומן. לכן, מחסומים אלו לעיתים מקשים על השגת ריכוז תרפויטי, של תרופות שאינן מסיסות בשומן ושל חלבונים נוגדנים בנוזל ה-CSF או ברקמת המוח (Guyton & Hall, 2000). הסיבה לחדירות הנמוכה של שני המחסומים היא המבנה של "צמתים הדוקים" (tight junctions), הנובע מהחיבור החזק והייחודי של תאי האנדotel האחד לשני (Berne & Levy, 1998; Guyton & Hall, 2000). כדי להבין טוב יותר את המאפיינים הייחודיים של



איור 2: השוואה סכמטית בין נימת דם במוח לנימת דם בפריפריה (Deeken & Loscher, 2007)

ספציפי, כמו במעבר של גלוקוז, חומצות אמינו, בסיסים פוריניים, נוקליאוטידים, לקטט ועוד (Laquintana & Deeken, 2007; et al., 2009).

מרכיב עיקרי ודינמי בפעילות ה-BBB הוא של טרנספורטרים (transporter), שתפקידם לאפשר ספיגת מרכיבים מזרם הדם אל המוח, ולווסת יציאה של תרופות, סובסטרטים וטוקסינים חזרה לזרם הדם. בהגדלה של ה"צומת ההדוק" המוצג באיור 2, מודגם מיקום מעבר החומרים לתוך התא ומחוץ לתא. הטרנספורטרים המסלקים אשר ממוקמים בצד הפונה לחלל נימת הדם (לומינלי), מגבילים מעבר של חומרים מזרם הדם אל רקמת המוח. טרנספורטרים אשר ממוקמים בצד שמחוץ לחלל נימת הדם (אבלומינלי), פועלים בתיאום עם אלה שבצד הלומינלי, ועל-ידי כך מגבירים את סילוק (efflux) התרופות מהמוח (Deeken & Loscher, 2007).

גליקופרוטאין-P (P-gp) הוא טרנספורטר שהתגלה לפני למעלה משלושים שנה, כחלבון בעל ביטוי יתר בתנגודת של תאי סרטן לתרופות. גליקופרוטאין זה נמצא במספר רקמות, כולל מערכת העיכול והכבד, שם הוא מעורב בתהליכי ספיגה מדרכי העיכול, כמו גם בתהליכי הפרשה של חומרים אקסוגניים ואנדוגניים לתוך מערכת העיכול. כמו כן הוא מעורב בפינוי הכלייתי של חומרים מזרם הדם. בנוסף גליקופרוטאין-P משמש כמשאבה לסילוק פעיל של חומרים חזרה לזרם הדם, לאחר שעברו בדיפוזיה לתוך תא האנדותרל. בצורה זו סובסטרטים של גליקופרוטאין-P מסולקים באופן פעיל מאנדותרל המוח חזרה לזרם הדם, וכניסתם לרקמת המוח מוגבלת ואף נמנעת. עיכוב פעילות גליקופרוטאין-P, הביא לחדירה טובה יותר של תרופות כימותרפיות (כגון וינקריסטין, פקליטקסל

ודונורוביצין) לרקמת המוח (Deeken & Loscher, 2007). כמו כן גליקופרוטאין-P נמצא ברמה גבוהה בגליובלסטומות עמידות, שם נראה שהוא מגביל את כניסתן של תרופות כימותרפיות אל המוח, למרות החדירות הגבוהה של כלי הדם בגידול (Laquintana et al., 2009).

בנוסף לגליקופרוטאין-P קיימים טרנספורטרים אחרים שמשותפים בתחזוקה של מחסום דם-מוח ממשפחת Multidrug Resistance Protein (MRP), המהווים משאבות סילוק של חומרים. כמו כן, קיים טרנספורטר נוסף שהתגלה לראשונה בתנגודת לכימותרפיה של תאי סרטן השד, ולכן נקרא Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). ל-BCRP מספר תפקידים קריטיים במגוון תהליכים פיזיולוגיים בגוף, כגון ספיגה ותיווך של מעבר סובסטרטים בחלל מערכת העיכול, בצינורות כיס המרה ומהכליות לשתן, בשלייה ובמוח. רשימת הטרנספורטרים המעורבים ביצירת ה-BBB, כמו גם תרופות כימותרפיות המהוות סובסטרטים לכל טרנספורטר מוצגת בטבלה 2.

רשת נימי הדם במוח נרחבת. ישנם כ-100 ביליון נימי דם, שאורכם הכולל מגיע לכ-650 קילומטר. כל נירון מתנקז לכלי דם משלו, ובהמשך חומרים שונים עוברים ישירות לכל נירון, אם אכן החומר יכול לעבור את מחסום ה-BBB (Deeken & Loscher, 2007). נימי הדם ב-BBB מוקפים בממברנה בזלית ונתמכים ביומכאנית גם על-ידי קצוות התאים האסטרוציטים סביב כלי הדם. האסטרוציטים (astrocytes) הם תאים גליאליים בצורה של כוכב הקשורים לתפקודים רבים במוח, ביניהם גם אספקת חומרים כימיים לרקמת העצבים. שלוחות האסטרוציטים מכסות מעל ל-90% משטח פני האנדותרל, ולכן לאסטרוציטים תפקיד משמעותי בשליטה על החדירות של ה-BBB. קצוות האסטרוציטים עוטפות בחוזקה את דופן כלי הדם, ונוכחותם בעלת חשיבות רבה ליצירה ולתחזוקה של המחסום האנדותרלי. בנוסף, תאים פריציטיים (pericytes), שהינם תאים מזנכימליים לא ממויינים, חובקים אף הם את נימי הדם במוח, ובכך תורמים ליציבות ה-BBB ולויסות זרם הדם בנימי הדם (Berne & Levy, 1998; Laquintana et al., 2009). סיבי עצב מנגנליונים פריפריים ונירונים הנמצאים ברקמת המוח, מווסתים את תפקודם התקין של כלי הדם במוח, וכתוצאה מכך נוצרות "יחידות נירו-וסקולריות" תפקודיות, אשר להם תפקיד חשוב בויסות מדויק של הפעילות העצבית (Deeken & Loscher, 2009; Laquintana et al., 2007).

בנוסף למחסומים הפיסיים המרכיבים את ה-BBB, יכולת ההתנגדות הגבוהה של נימי הדם במוח, מהווה מחסום כנגד כניסת חומרים קוטביים ויוניים אל המוח. התנגדות זו נמדדת פי 100-200 מאשר ההתנגדות החשמלית בנימי הדם בפריפריה. סיכום ההבדלים בין כלי הדם בפריפריה לבין אלה שבמוח מוצג בטבלה 1.

טבלה 1: השוואה בין תכונות פיזיולוגיות של תאי אנדותרל בפריפריה ובמוח		
תכונה	תא אנדותרל בפריפריה	תא אנדותרל במחסום דם מוח
מפגשים בין-תאיים	רופפים	הדוקים
בועיות של תאים פינוציטים	קיימות	חסרות
פתחים (fenestrations)	קיימים	חסרים
התנגדות חשמלית	נמוכה	גבוהה

(Deeken & Loscher, 2007)

### מעבר חומרים וסובסטרטים במחסום דם מוח

המבנה ההדוק של המחסום האנדותרלי אינו מאפשר מעבר חומרים בין-תאיים בתנאים פיזיולוגיים. על מנת שחומרי תשתית במחזור הדם הכללי יוכלו להיכנס לרקמת המוח ולעבור את ה-BBB, המולקולות צריכות לעבור בדיפוזיה פאסיבית או בצורה אקטיבית בתיווך של נשא. דיפוזיה פאסיבית היא תהליך בו חומר חוצה את ה-BBB כשהוא תלוי במפל הריכוזים מהדם אל המוח ובמאפייניו הפיסיים-כימיים. הדיפוזיה הפסיבית מוגבלת לחומרים קטנים, לא קוטביים ומסיסים בשומן. מרכיבים מסיסים במים או קוטביים יכולים לחדור רק על-ידי מעבר אקטיבי דרך ה-BBB בתיווך רצפטור, כמו אינסולין וטרנספריין, או באמצעות נשא

ופעילותו של מחסום דם-מוח (Laquintana et al., 2009).  
 ה-BBB הוא מחסום יעיל כנגד כניסת רוב התרופות הכימותרפיות  
 בשימוש, אך יעילותו מופרת באזורים של ממאירות. מעט מאד  
 מחקרים שבדקו טיפול במחלה גרורתית למוח, דיווחו על שיעור  
 התגובה בנגעים במוח לעומת התגובה בנגעים בפריפריה. באופן  
 כללי, מחקרים קליניים הראו, שגרורות במוח מגיבות לכימותרפיה  
 כמו גידול המקור ובדומה לגרורות מחוץ לרקמת המוח. למשל,  
 Rosnen ואחרים (1986) דיווחו על טיפול במאה מטופלות סרטן  
 שד עם גרורות סימפטומטיות במוח, שטופלו במישלבים שונים  
 של כימותרפיה, ומצאו כי ל-50% מהמטופלות היתה תגובה  
 מדידה בגרורות במוח, עם שיעור תגובה דומה במחלה הפריפרית  
 (מאוזכר אצל Deeken & Loscher, 2007). Fujita ועמיתים (2000)  
 טיפלו ב-30 חולי סרטן ריאה ומצאו שיעור תגובה של 50%  
 בגרורות במוח ו-62% במחלה שמחוץ למוח. שני מחקרים  
 נוספים, Korfel ועמיתים (2002) ו-Bernardo ועמיתים (2002)  
 מאששים ממצאים אלו, ומדווחים על שיעור תגובה דומה בגרורות  
 המוחיות לעומת המחלה שמחוץ למוח (מאוזכר אצל Deeken  
 & Loscher, 2007).  
 ממצאים אלה מראים למעשה, כי מחלה ראשונית במוח וגרורות  
 במוח מגיבות לכימותרפיה סיסטמית, כפי שסוכם במאמר סקירה  
 של Tosoni ואחרים (מאוזכר אצל Deeken & Loscher, 2007)  
 שיעור התגובה של תרופות או של מישלבים כימותרפיים שונים  
 באתרי המחלה הראשונית במוח היא: בסרטן ריאה מסוג התאים  
 הקטנים 0%-92%, בסרטן ריאה מסוג התאים שאינם קטנים  
 0%-82%, בסרטן שד 0%-58%, במלנומה 0%-50%.  
 אם כן, כיצד ניתן להסביר את העובדה שהימצאות גרורות במוח  
 מהווה גורם פרוגנוסטי גרוע להישרדות, וששכיחותן של גרורות  
 במוח עולה ככל שהתרופות הכימותרפיות יעילות יותר. התשובה

**מחסום דם-מוח בגידולים ראשוניים ובגרורות במוח**

מספר חוקרים בדקו את שלמות ה-BBB, הן בגידולי מוח והן  
 בגרורות למוח. מסקנותיהם היו, שישנם שינויים בין כלי הדם  
 ברקמת מוח בריאה, לבין רקמת מוח עם תאים ממאירים. שינויים  
 אלו כוללים מבנה לא יציב של הצמתים ההדוקים, והגדלת החלל  
 שסביב כלי הדם (Liebner et al. מאוזכר אצל Deeken & Loscher, 2007).  
 בנוסף, נצפתה עליה ברמה של הפעילות הפינוציטית  
 (Shibata מאוזכר אצל Deeken & Loscher, 2007). כמו כן נמצא  
 כי כלי הדם הנמצאים בסביבת הגידול במוח מדמים את כלי הדם  
 של רקמת הגידול המקורית, יותר מאשר את כלי הדם של רקמת  
 המוח (Deeken & Loscher, 2007).  
 מספר מחקרים מצאו כי בהשוואה לסביבת כלי דם נורמאלית  
 במוח, קיים שינוי בטרנספורטרים של תאי האנדותרל בכלי הדם  
 סביב הגידולים. לדוגמא, Regina ועמיתים (2001) מצאו רמת ביטוי  
 גבוהה ב-5% של גליקופרוטאין-P בכלי דם של גרורות במוח  
 ממלנומה, לעומת רקמת מוח בריאה. הם דיווחו בנוסף, שכלי הדם  
 סביב גרורות במוח מסרטן ריאה הראו רמת גליקופרוטאין-P  
 גבוהה ב-40%, לעומת רקמת מוח בריאה. לעומתם Becker  
 ועמיתים (1991) מצאו רמה נמוכה של גליקופרוטאין-P בכלי דם  
 סביב גידול במוח לעומת רקמת מוח בריאה, ואילו Toth ועמיתים  
 (1996) כלל לא מצאו הבדל ברמת הביטוי של גליקופרוטאין-P  
 (מאוזכר אצל Deeken & Loscher, 2007).

**כימותרפיה ומחסום דם-מוח**

רוב התרופות הכימותרפיות לממאירויות ברקמת המוח ניתנות  
 בצורה סיסטמית דרך הווריד או במתן פומי, אולם יעילותן נמוכה  
 כתוצאה ממספר גורמים: תנגודת של תאי הגידול המתרחשת באופן  
 טבעי או נרכש, סלקטיביות נמוכה של התרופות האנטי-סרטניות

טבלה 2: טרנספורטים המעורבים ביצירת מחסום דם-מוח והסובסטרטים שלהם	
טרנספורטר	סובסטרטים
P-גליקופרוטאין	דוקסורוביצין, דונורוביצין, דוסטקסל, פקליטקסל, אפירוביצין, אידרוביצין, וינבלסטין, וינקריסטין, אטופוסיד
MRP1	אטופוסיד, דונורוביצין, דוקסורוביצין, אפירוביצין, מלפלן, וינקריסטין, ויבלסטין
MRP2	אטופוסיד, דונורוביצין, דוקסורוביצין, אפירוביצין, מלפלן, וינקריסטין, ויבלסטין
MRP3	אטופוסיד, דונורוביצין, דוקסורוביצין, אפירוביצין, מלפלן, וינקריסטין, ויבלסטין
MRP4	מתוטרקסט, מרקפטופורין, תיאוגואנין-6
MRP5	מרקפטופורין, תיאוגואנין-6
MRP6	אקטינומיצין-D, ציספלטין, דונורוביצין, דוקסורוביצין, אטופוסיד
BCRP	מיטוקסנטרון, מתוטרקסט, טופוטקן, אימטיניב, ארלוטיניב, גפיטיניב

(Deeken & Loscher, 2007)

לפי Muldoon ועמיתים (2007), הגורמים המביאים לקליטה נמוכה של כימותרפיה ב-BBB הם:

**1. קשירה לחלבונים בפלסמה** – תרופות כימותרפיות רבות (כגון אטופוסיד, מלפלן, וינקריסטין ופקליטקסל) נקשרות למעלה מ-90% לחלבונים בפלסמה, דבר שמפחית את החלק החופשי של התרופה בפלסמה, אשר זמינה לחצות את ה-BBB.

**2. משקל מולקולרי מומס** – ה-BBB חוסם דליפה דרך כלי הדם של רוב המולקולות הגדולות מ-180 דלטון. משקלן המולקולרי של הרבה תרופות כימותרפיות עולה על 400 דלטון, כגון וינקריסטין, פקליטקסל ואטופוסיד.

**3. מעבר אקטיבי אל מחוץ ל-BBB** – ה-BBB מבטא רמות גבוהות של משאבות לסילוק תרופות מהמוח (לדוגמה, גליקופורטאין-P, טרנספורטר ABCG2 וטרנספורטרים נוספים) שבאופן פעיל מסירים תרופות כימותרפיות כדוגמת: פקליטקסל, וינקריסטין, וינבלסטין, דוקסורוביצין ואטופוסיד מהמוח. עיכוב של יציאה אקטיבית יכולה להגביר את הקליטה במוח, ולשפר את היעילות הקלינית של התרופות.

ריכוז התרופות בגידולי המוח יכול להשתנות בעקבות אופן מתן התרופה. למשל ריכוז אטופוסיד וציספלטין נמצאו גבוהים יותר באופן משמעותי, לאחר מתן תוך עורקי מאשר מתן תוך ורידי. וינקריסטין ווינבלסטין חדרו פחות לגידולים במוח למרות מסיסותם הגבוהה בשומן, ולמרות שניתנו לעורק, עקב פעילותם המסלקת של טרנספורטרים. דוקסורוביצין לא אותר במוח לאחר מתן תוך ורידי, אך יכול לחדור למוח לאחר מתן תוך עורקי. אולם מתן תוך עורקי של דוקסורוביצין קשור עם שיעור גבוה של רעילות עצבית (neurotoxicity) (Muldoon et al., 2007).

למרות שמצופה שתרופות המסיסות בשומן יעברו באופן מידי בדיפוזיה דרך ה-BBB, רוב התרופות הללו הינן בעלות חדירות נמוכה מאשר המצופה. תרופות אלו, כולל תרופות כימותרפיות, עוברות בצורה אקטיבית דרך ה-BBB ודרך מחסום דם-CSF (Deeken & Loscher, 2007; Laquintana et al., 2009).

כאמור, ריכוז של תרופות מסיסות בשומן ברקמת המוח נשלט לרוב על-ידי הקישור לחלבון בפלסמה, המעבר האקטיבי אל מחוץ למוח ועל-ידי המטבוליזם של התרופה. לעומתן, העברה (delivery) של תרופות מסיסות במים לגידולים במוח מורכבת יותר. מתוטרקסט היא התרופה ההידרופילית הנפוצה ביותר בשימוש בלימפומה ראשונית של המוח, אולם יש לתת מינונים גבוהים של התרופה, על מנת להשיג ריכוז תרפויטי בגידול וסביבתו במוח. מתן תוך ורידי בבולוס, מגביר מעבר מתוטרקסט לנוזל הבין-רקמתי במוח פי שלושה, בהשוואה למתן תוך ורידי איטי. מתן מתוטרקסט תוך עורקי למוח מגביר את הריכוז פי 4-7 כאשר בנוסף מבצעים הפרעה אוסמוטית ל-BBB, לעומת מתן תוך עורקי בלבד. בנוסף, ריכוז התרופה יכול להשתנות בעקבות סוג הגידול. במחקרם של Fine ועמיתים (מאוזכר אצל Muldoon et al., 2007) נמצאו רמות פקליטקסל גבוהות פי 2.5 בגרורות

נעוצה בשינוי שה-BBB עובר בזמן שיש ממאירות במוח. באזורים אלו מחסום הדם והגידול נפגם ברמות ביטוי הטרנספורטרים ותפקודם, כמו גם במידת החדירות של האנדוטל (Deeken & Loscher, 2007; Muldoon et al., 2007). חדירות כלי הדם סביב הגידול משתנה בין סוגי הגידולים, הן מרחבית והן מבחינת תזמון, עם עליה גבוהה בחדירות במרכז הגידול, ועם BBB שלם יחסית בקצוות המשגשגים של הגידול (Muldoon et al., 2007). הדבר מאפשר מעבר של כימותרפיה סיסטמית, המספיקה להגיע לממאירות ולהגביר את שיעור התגובה, אולם הדבר נכון רק לגבי נגעים ממאירים גדולים במוח. בנגעים זעירים של תאים בודדים הפגם ב-BBB אינו משמעותי, ואז פחות כימותרפיה תגיע לאזור - דבר שיביא לגדילתם, להתפתחות כלי דם חדשים ולהגעה למימדים קליניים משמעותיים (Deeken & Loscher, 2007). תיאוריה זו אושרה באופן חלקי על-ידי העובדה, שהיכולת הטכנית שלנו לאבחן הדמיית ממאירות במוח השתפרה בעזרת אמצעי ההדמיה הקיימים כיום, וכך יותר חולים מאובחנים עם מעורבות מוחית של נגעים קטנים, בנוסף לנגעים גדולים וסימפטומטיים. התיאוריה הגורסת ש-BBB שאינו ניזוק מגן על צברים קטנים של ממאירות מכימותרפיה סיסטמית יכולה להיות מאומתת, לו ניתן היה למדוד ולהשוות את רמות הציטוטוקסיקה במוח, בין אזורים של נגעים גדולים במוח ובין האזורים הקרובים להם, בהם למראית עין נראית רקמת המוח בריאה. אולם מעט מאד מחקרים בדקו רמות תרופה ברקמת המוח, בשאלת מחקר זו. מספר מחקרים בשנות השמונים של המאה העשרים בדקו רמת ציטוטוקסיקה במוח, לאחר נתיחת גופה, ומצאו רמות גבוהות יותר באזורים בהם הגידול גדול, מאשר ברקמות הסמוכות. באופן מעניין, הריכוזים הגבוהים של כימותרפיה נמצאו במרכז האזור הנקרטי של הגידול. כמו כן, רמות התרופה שנמצאו ברקמת המוח באופן כללי היו נמוכות יותר, מאשר באזורים שמחוץ למוח (Deeken & Loscher, 2007).

בנוסף, הצטברות תרופות בגידול במוח הינה מוגבלת, בשל מפל הלחצים של הנוזל הבין-רקמתי במוח, הנובע מדליפה מכלי הדם סביב הגידול (Laquintana et al., 2009). הלחץ של נוזל זה יכול להגיע למעלה מ-50 מילימטר כספית באזורים סביב הגידול, לעומת 2 מילימטר כספית ברקמת מוח תקינה. ההבדל בלחצים מפחית מעבר של תרופות לגידול, ומגביר אובדן של התרופה לרקמת המוח שמסביב ואף לגמרי מחוצה לו (Muldoon et al., 2007).

כאמור, ריכוז כימותרפיה במערכת העצבים המרכזית תלוי במידת חדירות ה-BBB לתרופה, אך גם במידת המעבר האקטיבי של התרופה על-ידי טרנספורטרים ובמידת הפיזור שלה ברקמת המוח. פיזור התרופה במוח כולל קליטה (uptake) תאית, קשירה לשומנים ולחלבונים וצבירתה באברוני התא. מעבר התרופות נקבע על-פי רמת המסיסות בשומן של התרופה, כי התרופה תחילה מתמוססת בקרומים השומניים של ה-BBB, כדי לחצות אותו בדיפוזיה על-ידי תיווך של שומן.

משולב של כימותרפיה עם מעכב ספציפי של גליקופרוטאין-P וטרנספורטרים נוספים, יכול להועיל בהגברת החדירות של התרופות הכימותרפיות לרקמת המוח. ברם, מחקרים אלו נחלו כישלון או הצלחה חלקית, בעיקר בניסויים פרה-קליניים (Deeken et al., 2009; Loscher, 2007; Laquintana et al., 2009).

### ג. אסטרטגיות להשגת טיפול ממוקד בגידול

ביטוי יתר של קולטנים מסוגים שונים בתאי הגידול במוח יכולים להוות מטרה לטיפול ממוקד. פיתוח תרופות ממוקדות מטרה דורש ספציפיות וסלקטיביות גבוהות. בשנים האחרונות זוהו מספר מטרות תאיות פוטנציאליות, למשל ביטוי יתר של קולטנים לבנזודיאזפינים בגידולי מוח. כאשר ליגנדים שונים (חומרים כימיים הנקשרים לקולטנים) נקשרים לקולטנים אלו, נצפתה פעילות המעודדת מוות מתוכנת של התאים הסרטניים (apoptosis). למספר נתיבים של אותות, בייחוד אלה המעורבים בגורמי גדילה: Ras/Raf/MAPK mTOR, Epidermal growth factor receptors (EGFR) יש תפקיד חשוב בשגשוג של תאי הגידול ובשליחת גרורות. לפיכך יש לפתח טיפול ששם למטרה נתיבים אלו. ביטוי יתר של EGFR נצפה מעל 60% ב-GBM, ומהווה סמן לגליובלסטומה ראשונית. הדור הראשון של מעכבי EGFR (גפיטיניב, ארלוטיניב) לא הניב תוצאות משביעות רצון בגליומות ממאירות כטיפול בתרופה בודדת, לפיכך החל השימוש במישלבים של תרופות, כגון בווזיזומאב ואירינוטקן, שנמצא יעיל ובטוח בטיפול במחלה חוזרת ומתקדמת (Laquintana et al., 2009).

גישה נוספת למתן טיפול ממוקד היא על-ידי הפרעה ל-BBB באמצעות אולטרסאונד ממוקד מונחה MRI. ניתן להשיג דליפה עקבית מכלי דם, מבלי לפגוע ברקמה, על-ידי יצירת לחץ מקומי מכאני על קירות כלי הדם, באמצעות הזרקה של בועות גז לפני טיפול באולטרסאונד. בדיקה היסטולוגית הראתה שאולטרסאונד בעוצמה נמוכה גרם לפתיחה ממוקדת הפיכה, החולפת לחלוטין לאחר 24 שעות. באמצעות צביעה של חומר מסומן ניתן להבחין בהתרחבות של הצמתים ההדוקים, ובמעבר אקטיבי של וקואלות (אברון בתא שתפקידו ריכוז מים ומומסים בתא) דרך תאי האנדותרל. הפעולה לא גרמה לנזק בנורונים, לאפופטוזיס או לאיסקמיה, או לנזק ארוך טווח בכלי הדם. כמו כן נמדדו ריכוזים גבוהים באופן משמעותי של דוקסורוביצין ליפוזומאלי, וכך הושגו מינונים קליניים (Muldoon et al., 2007; Treat, McDanold & Hynynen, מאוזכר אצל Muldoon et al., 2007). במחקר אחר ניתנו נוגדנים לרקמת המוח באזורים שנחשפו לאולטרסאונד, והם נשאר פונקציונאליים, כלומר קשורים לאתר המטרה שלהם (Kinoshita et al., מאוזכר אצל Muldoon et al., 2007). מחקרים אלו פתחו פתח לשימוש בתרופות על בסיס נוגדנים כגון טרסטוזומאב, לגרורות ברקמת המוח (Muldoon et al., 2007).

**הפרעה אוסמוטית ארעית ל-BBB** Blood Brain Barrier Disruption (BBBD) למחסום דם-CSF ולמחסום דם-גידול, יכולה להיות מושגת באמצעות סירקולציה בכלי הדם בעזרת עירוי תוך-עורקי של תמיסה היפר-אוסמוטית, בדרך-כלל מניטול (Deeken &

למוח, מאשר בגידולי מוח ראשוניים. טיפול ב**דקסמתזון** יכול להפחית את ריכוז הכימותרפיה במוח סביב הגידול, מבלי להשפיע על ריכוז התרופה בגידול עצמו. כמו כן **מטבוליזם סיסטמי** יכול להפחית ריכוז התרופה וזמינותה למוח. אקטיבציה של ציטוכרום P450 (מערכת אנזימתית בכבד המשתתפת בפירוק ובספיגה של תרופות) עם תרופות נוגדות פרכוסים, יכולה להפחית את המינון של תרופות מסוימות עד פי שלושה (Muldoon et al., 2007).

יש לציין כי **קרינה למוח**, הנמצאת בשימוש לטיפול בגידול ראשוני או לגרורה למוח, אף היא מגבירה את חדירות ה-BBB, דבר התורם ליעילות הטיפול הכימותרפי הסטנדרטי טמוזולאמיד, במטופלים חדשים המאובחנים בגליומה (Laquintana et al., 2009). לתרופות המבוססות על נוגדן חד-שבטי יש השפעה ניכרת על הטיפול הקליני בסרטן, אך לרובם קיימת מגבלה של מעבר דרך ה-BBB. חלק מהנוגדנים החד-שבטיים למעשה משפרים מתן של כימותרפיה. בווזיזומאב יכול להפחית את הלחץ של הנוזל הבין-רקמתי במוח, וכך מתאפשרת כניסה גדולה יותר של תרופה לתוך הגידול. השילוב של בווזיזומאב עם אירינוטקן, הנמצא בשימוש רווח בגידולי המעי הגס, הראה תוצאות מוקדמות מבטיחות בגליומות משלב גבוה (Muldoon et al., 2007).

## שיטות למתן תרופות לגידולים במוח בצורה לא פולשנית

להלן יוצגו מספר שיטות למתן טיפול תרופתי לגידולים במוח, המנסות לעקוף את מחסום דם-מוח ו/או להפריע לתפקודו, במטרה להגביר את מעבר התרופה לגידול.

### א. צימוד (conjugation) ישיר של תרופות אנטי-סרטניות

כדי לאפשר לתרופות אנטי סרטניות תכונה של מסיסות בשומן, מצמידים קבוצה ליפופילית לתרופת ה"אב" אותה רוצים להחזיר למוח. הדבר משפר את כניסת תרופת האב לרקמת המוח, ולאחר מכן הקבוצה הפונקציונלית יכולה להיפרד מתרופת האב. באופן דומה, תרופת האב יכולה להיות צמודה לווקטורים, כגון נוגדנים, פפטידים, חלבון נשא או וירוסים, כדי לחצות את ה-BBB. כיום בודקים קליטה של פקליטקסל במוח, כאשר התרופה צמודה לווקטור שהינו פפטיד של חומצה אמינית (Angiopep-2). פפטיד זה התגלה כווקטור שיכול לעקוף את גליקופרוטאין-P, שאחראי חלקית על פעולת הסילוק של פקליטקסל מהמוח. פרט לשיפור בחדירה, צימוד יכול להגביר את יעילות תרופת האב. פיתוח נוסף הוא נוסחה חדשה של טמוזולאמיד (TMZ-BioShuttle) המיוצר מכימיקל קוולנטי המוצמד לפפטיד בעל יכולת לחדור דרך קרום. דווח שיש לו פעילות טובה יותר במבחנה כנגד תאי גליומה, ונדרש מינון מופחת שעשוי להפחית תופעות לוואי סיסטמיות מהתרופה (Laquintana et al., 2009).

**ב. מתן משולב של כימותרפיה עם מעכבים של טרנספורטרים** סילוק פעיל של תרופות אנטי-סרטניות על-ידי גליקופרוטאין-P, BCPR ומשפחת MRP מגביר את התנגדות לתרופות אלו. מתן

### **(CED) Convection Enhanced Delivery**

על מנת להתגבר על פיזור גרוע של תרופה כימותרפית ברקמת המוח, CED פותח כדי לתת תרופה אנטי סרטנית באופן ישיר, דרך צנתר הממוקם בתוך או סביב הגידול (Laquintana et al., 2009). בצורה זו מוזרקות דרך הצנתר תרופה לחלל הבין-רקמתי (interstitial) תוך תחזוקה של מפל הלחצים. הפעולה יוצרת זרימה של נפח גדול דרך הנוזל הבין-רקמתי במוח. הליך זה יכול להביא לרמות גבוהות יותר של כימותרפיה ברקמת המוח מאשר במתן תוך ורידי. כיום זוהי שיטת הבחירה למתן ממוקד של תרופות טוקסיות. נפח הפיזור הממוקד של התרופה הטוקסית בעזרת CED תלוי בנפח ובקצב של העירוי, המשקל המולקולרי של התרופה, ריכוזה, מידת הקוטביות שלה, צמיגות וצפיפות הרקמה והזיקה שלה לאנטיגן מטרה. הגורם המגביל לבחירת מיון מרבי של תרופה וקצב העירוי, הוא התחלה של רעילות עצבית. שיטה זו כרוכה בתופעות של לחץ גבוה ולא עקבי בנוזל הבין-רקמתי, בפיזור לא הומוגני של התרופה ובפינוי מהיר של התרופה מאזור ההזרקה (Muldoon et al., 2007).

### **השתלת תרופות**

השתלת תוך מוחית של פולימר המכיל כימותרפיה הינו טיפול מבוסס זמני מסחרית. שתלים אלה מאופיינים במנגנונים לשליטה בקצב, בהתכלות ביולוגית, בצורות ובמידות משתנים. Gliadel® הוא פולימר המכיל BCNU (קרמוסטין) ומאושר ע"י ה-FDA משנת 1996, לטיפול במחלה חוזרת של גליומה בשלב מתקדם. טיפול זה הוסיף חודשיים בהשרדות, בחולים המאובחנים לראשונה ובמחלה חוזרת של גליומה ממאירה. אולם, התוצאות הקליניות שלו נחשבות צנועות עקב דיפוזיה גרועה יחסית של התרופה לרקמת המוח, וכן בשל סיבוכים שדווחו (כגון דליפת CSF ויתר לחץ תוך גולגולתי), ולכן היישום שלו מוגבל. טיפול ב-Gliadel® בשילוב עם כימותרפיה נוספת כגון טמוזולאמיד בחולים עם מחלה חוזרת, נמצא נסבל ובטוח יחסית (Laquintana et al., 2009).

### **פיתוח דור חדש של תרופות החודרות את ה-BBB**

גישה חדשה המסייעת להגברת החדירות של ה-BBB, היא מתן לא פולשני של נשאים נאנו-חלקיקים המכילים תרופה כימותרפית. נאנו-חלקיקים קטנים מ-12 נאנומטר, ולכן יכולים לחדור את הפתחים של ה-BBB בגליומות ממאירות, כמו כן הם מאופיינים בזמן מחצית חיים ארוך (Laquintana et al., 2009). התרופה עטופה בנאנו-חלקיקים המצופים בליפופרוטאין, אשר ממסך את מצבו האמיתי של החומר ומדמה אותו לליפופרוטאין בעל צפיפות נמוכה (Deeken & Loscher, 2007). החומר ניתן בעירוי תוך ורידי, עובר באנדוציטוזיס לתוך תאי האנדותרל של ה-BBB, ומחלחל פחות לרקמה הבריאה בשל ההפרעה ל-BBB הקיימת באזור הגידול. כך לתרופה יש מתן סלקטיבי לאזור הגידול (Laquintana et al., 2009). שיטה נוספת להחדרת תרופה דרך ה-BBB היא הצמדה של

BBB (Loscher, 2007). הפרעה זו פותחת באופן הפיך את ה-BBB על-ידי כיווץ תאי האנדותרל במוח, ופתיחת הצמתים ההדוקים שבין התאים. בזמן זה ה-BBB נפתח לכימותרפיה, לנוגדנים ולנאנו-חלקיקים. הבעיה בשימוש בהליך זה היא הפוטנציאל לרעילות עצבית, כתוצאה מריכוזים גבוהים של כימותרפיה לרקמת המוח הבריאה בעת המתן. תרופות כמו דוקסורוביצין, ציספלטיין וטקסנים גרמו לרעילות ברקמת המוח, למרות שהם נסבלים בצורה טובה כאשר ניתנים סיסטמית. התרופות שנמצאו בטוחות בהליך זה הן מתוטרקסט, קרבופלטיין, אטופוסיד, ציקלופוספמיד, מלפלן, נוגדנים חד-שבטיים ותרופות immune-conjugated. תופעות כגון הפרעת יתר ל-BBB ובצקת מוחית נדירות בהליך זה בבני אדם, מכיוון שניתן להסדיר את קצב עירוי המניטול במדויק, בהתאם לזרימת הדם. הליך זה נמצא בשימוש בתשעה מרכזים בארצות הברית, קנדה וישראל, וכרוך בתמותה ובתחלואה נמוכות. הרעילות שנצפתה בחולים ניתנה לטיפול, ולא נראו מקרים של דמנציה. ההשפעה של BBBD על היעילות היתה קשה לכימות במחקרים בבני אדם. עד כה לא בוצעו מחקרים רנדומאליים בפאזה שלישית, בשל מיעוט סוגי הגידולים התוך מוחיים המגיבים לטיפול (לימפומה ראשונית של המוח, גידולים של תאי הנבט וגידולים נורו-אקטודרמל פרימיטיביים) והצורך במומחיות רב-תחומית בביצוע מחקרים מסוג זה. במחקרים בפאזה שניה נמצא הבדל משמעותי כשהשוו מטופלים שטופלו ב-BBBD עם ובלי מתן קרינה לכל הראש. מחקרים אלה מצאו שכימותרפיה באמצעות BBBD הביאה לרמיסיות ארוכות יותר, עם תחלואה ותמותה ברמה סבירה, תוך שימור התפקוד הקוגניטיבי (Muldoon et al., 2007).

### **שיטות פולשניות למתן תרופות למוח**

#### **מתן תוך-עורקי עם הפרעה ל-BBB**

בהשוואה למתן תוך ורידי, מתן תוך עורקי של כימותרפיה מגביר את הריכוז הסיסטמי של התרופה על-ידי השמטה של המטבוליזם במעבר ראשון בכבד. אולם מתן תוך עורקי בלבד אינו משפר תוצאות קליניות בגידולי מוח, עקב מחסום דם מוח. כאמור לעיל, הפרעה אוסמוטית זמנית ל-BBB ולאחר מכן מתן כימותרפיה תוך עורקית הראתה עליה בריכוז התרופה במוח, תוך שימור תפקודים נוירולוגיים וקוגניטיביים עם רעילות סיסטמית מינימאלית. ההפרעה הזמנית מושגת על-ידי מתן תמיסת מניטול מחוממת דרך עורק (internal carotid/ vertebral), לאחר מכן מוזלפת כימותרפיה לזמן קצר של כעשר דקות. הפעולה מצריכה שימוש בצנתור, עם תופעת לוואי של איסכמיה. הערכה של התגובה בגידול נמדדת בסיוע MRI או CT. הפרעה זמנית ל-BBB ביחד עם כימותרפיה במתן תוך עורקי נחשבת פעולה מבטיחה, בעיקר עבור גידולים מסוימים (גידולים של תאי הנבט). כיום פעולה זו מוגבלת למוסדות מסוימים בגלל מורכבותה וסיבוכיה (Laquintana et al., 2009).



המפתח להצלחה במתן כימותרפיה לגידולים במוח, הוא מתן התרופה לגידול עצמו, לאזור סביבו ולגרורות המיקרוסקופיות הרחוקות ממסת הגידול העיקרית (Muldoon et al., 2007). הבנה טובה יותר של הפיזיולוגיה של מחסום דם-מוח הובילה לפיתוח של מספר אסטרטגיות טיפוליות, המגבירות את מעבר הכימותרפיה למוח. גישות אלה מנסות לעקוף את עקרונות הפרמקולוגיה הרגילים, להשפיע על מידת החדירות של ה-BBB ולהתחמק מפני משאבות הסילוק אשר בתאי האנדותרל. לכן המחקר כיום מתמקד בפיתוח של אסטרטגיות לא פולשניות, ממוקדות וספציפיות יותר.

### רשימת מקורות

Berne, R. M., & Levy, M. N. (1998). *Physiology* (4th ed.). Missouri: Mosby Inc.

Deeken, J. F., & Loscher, W. (2007). The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clinical Cancer Research*, 13(6), 1663-1674.

Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2000). *Textbook of medical physiology* (10th ed.). W.B. Saunders Company.

Laquintana, V., Trapani, A., Denora, N., Wang, F., Gallo, J. M., & Trapani, G. (2009). New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. *Expert Opinion Drug Delivery*, 6(10), 1017-1032.

Muldoon, L. L., Soussain, C., Jahnke, K., Johanson, C., Siegal, T., Smith, Q. R., ... Neuwelt, E. A. (2007). Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *Journal of Clinical Oncology*, 25(16), 2295-2305.

ליפוזום המכיל תרופה, לנוגדן המזזה קולטן לאורך האנדותרל. מולקולות אנדוגניות גדולות כגון טרנספרין, אינסולין ולפטין חוצות את ה-BBB תוך היצמדות לקולטנים. נוגדנים חד שבטיים מוצמדים לליפוזום המכיל תרופות יכולים לזהות קולטנים אלו כליגנדים ואז יבצעו אנדוציטוזיס (Deeken & Loscher, 2007).

אסטרטגיה פוטנציאלית לעקוף את גליקופרוטאין-P המסלק תרופות מה-BBB, היא בסיוע של וקטורים פפטידיים, היכולים לעבור דרך ה-BBB תוך קשירת חומר פעיל החודר בעזרתם לרקמת המוח.

גישה נוספת היא לפתח תרופה המתחזה לסובסטרט אנדוגני מזרם הדם, ואז הטרנספורטרים במחסום דם-מוח יכניסו אותה לרקמת המוח, התרופה תעקוף את יכולת הסילוק של ה-BBB ובכך תגביר מעבר של התרופה למוח. שיטות אלו נוסו במודלים של חיות והפיתוח שלהן ממשיך (Deeken & Loscher, 2007).

### לסיכום

תנאי מקדים ליעילות של כל תרופה אנטי-סרטנית היא שתגיע לגידול בריכוזים תרפואטיים. קיים קושי בהשגת רמות תרופה יעילות בממאירות מוחית, הן במקרה של ממאירות ראשונית במוח והן במקרה של גרורה. הדבר נובע מתפקודו של מחסום דם-מוח, אשר מהווה מכשול פיסי ופיסילוגי במעבר של תרופות למערכת העצבים המרכזית. בעקבות זאת, משטרי הטיפול הקונבנציונאליים מביאים בדרך-כלל לרמות נמוכות של כימותרפיה המגיעות למוח, והשיפור המושג הינו צנוע, במונחים של פרוגנוזה ושל הישרדות חצינית של חולים (Deeken & Loscher, 2007; Laquintana et al., 2009).

The first and only 100% human monoclonal antibody for mCRC\* in patients with nonmutated (wild-type) KRAS

**Vectibix®**  
(panitumumab)

Targeted Power.  
Confident Choice.  
Because Every Day Counts.

MEDISON Delivering innovative healthcare

AMGEN

\* mCRC: metastatic colorectal cancer  
 \* Vectibix® is indicated as monotherapy for the treatment of patients with EGFR-expressing, metastatic colorectal carcinoma with nonmutated (wild-type) KRAS after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.  
 \* Please see the full prescribing information