

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

لعل عالمنا المتغير قد أحدث ثورات علمية وكل ثورة تأتي أكثر من سابقتها من حيث الدقة والهدف والتأثير ولعل مجالنا أي مجال العلوم الصيدلانية هو الأكثر حضوراً بين هذه الثورات وقد نال حيزاً كبيراً مكنه من تطوير نفسه بشكل مذهل ولعل هذه التقنية الحديثة في إيصال الأدوية لهي من أكثر ما تم التوصل إليه حتى الآن من حيث الفائدة المذهلة التي ستغير مجرى العلوم الصيدلانية بشكل جذري خصوصاً في الأمراض المستعصية كمرض السرطان والذي من خلال هذه التقنية ستكون هناك نتائج باهرة في السيطرة على هذا المرض الخبيث خصوصاً في التأثير المباشر على الخلايا الممرضة دون التأثير على الخلايا السليمة

ونظراً لأهمية هذا الموضوع فقد ارتأيت أن أضع بين أيديكم هذا البحث لأخونا وزميلنا المبدع / عبد الرحمن زريق وأسأل الله أن يوفقنا وإياه لما فيه خير أمتنا العربية والإسلامية

ألوكرم / موسى عبد الله الشريمي

Nanotechnology In Drugdelivery

تقنية النانو في إيصال الأدوية

دراسة أعدت لنيل شهادة البكالوريوس في الصيدلة والكيمياء

الصيدلية

بإشراف الدكتور

مفيد ياسين

إعداد

عبد الرحمن أحمد زريق

The First Nanotechnologists

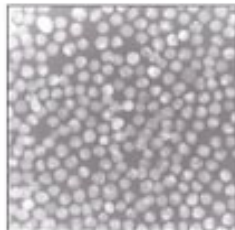
Ancient stained-glass makers knew that by putting varying, tiny amounts of gold and silver in the glass, they could produce the red and yellow found in stained-glass windows. Similarly, today's scientists and engineers have found that it takes only small amounts of a nanoparticle, precisely placed, to change a material's physical properties.

Gold particles in glass

Size*: 25 nm
Shape: sphere
Color reflected:

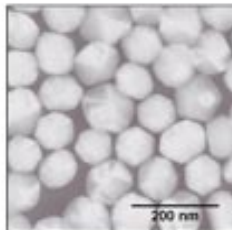


100 nanometers =
0.0001 millimeter



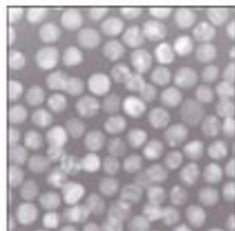
Silver particles in glass

Size*: 100 nm
Shape: sphere
Color reflected:

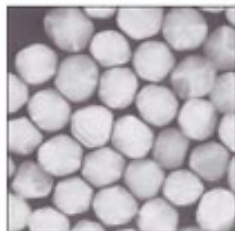


Had medieval artists been able to control the size and shape of the nanoparticles, they would have been able to use the two metals to produce other colors. Examples:

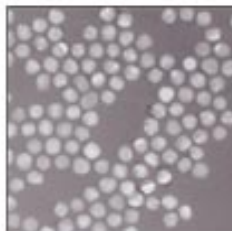
Size*: 50 nm
Shape: sphere
Color reflected:



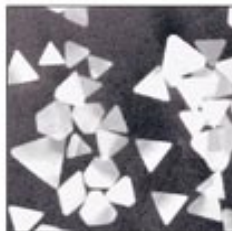
Size*: 100 nm
Shape: sphere
Color reflected:



Size*: 40 nm
Shape: sphere
Color reflected:



Size*: 100 nm
Shape: prism
Color reflected:

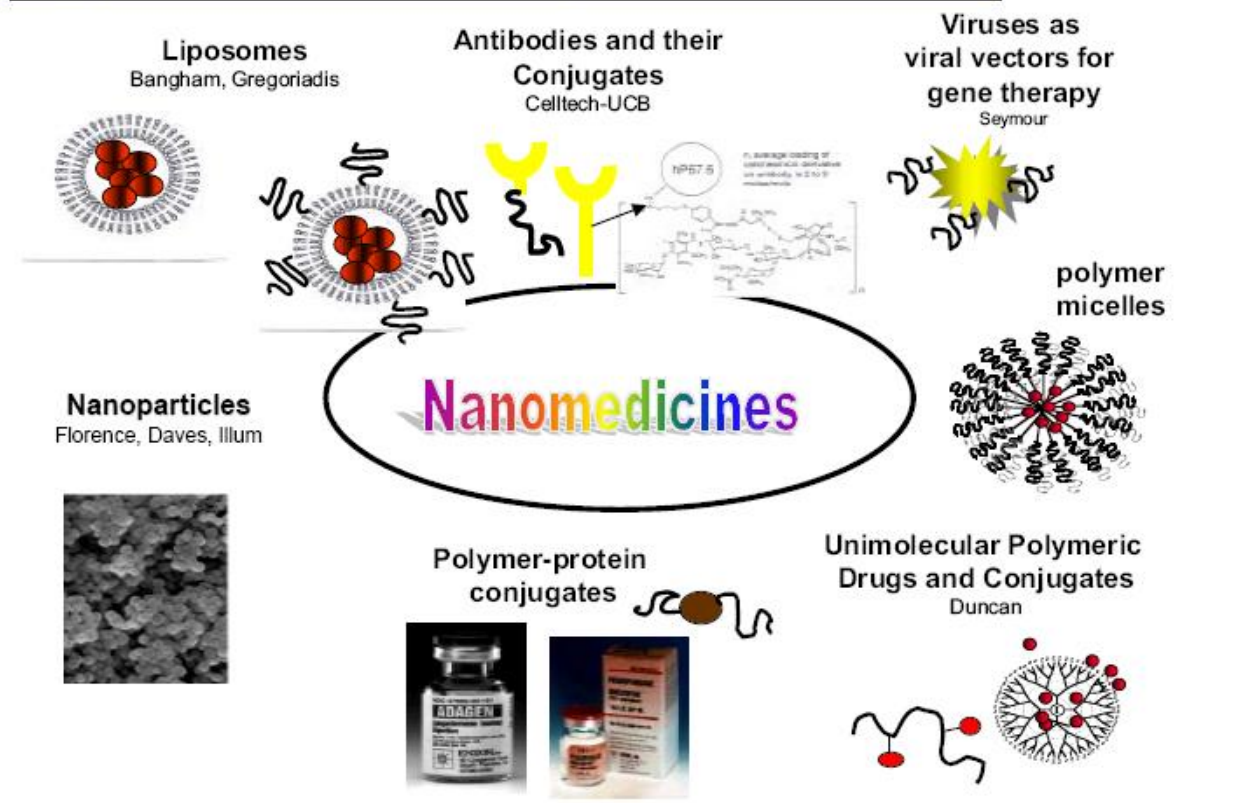


Source: Dr. Chad A. Mirkin, Institute of Nanotechnology, Northwestern University

*Approximate



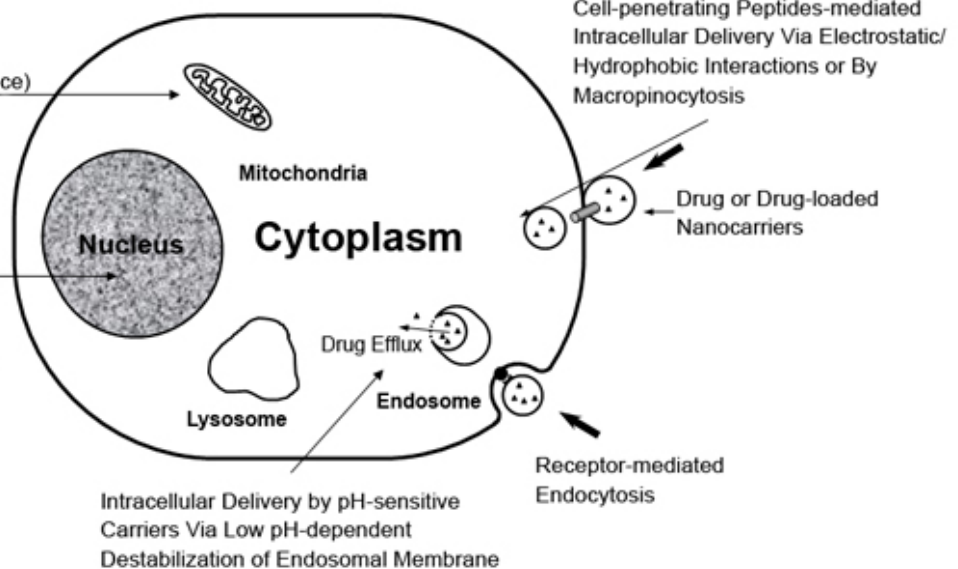
Many "Nanomedicines" are already in routine clinical use



Pharmaceuticals to Be Delivered to Treat Cancer

Proapoptotic Drugs
(to Mitochondria Surface)

DNA, Antisense
Oligonucleotides, Small
Interfering RNA – First, to
Perinuclear Space; Then,
Inside Nuclei



المحتوى Contents

1	◀ مقدمة عامة.....
2	◀ الفصل الأول..... مدخل إلى تقنية النانو
	◀ الفصل الثاني..... طريقة النانو المستخدمة في إيصال الأدوية
7	1.2. مقدمة.....
7	2.2. في مجال التصوير الشعاعي.....
7	1.2.2. جزيئات نانوية ذات علامات حيوية.....
8	2.2.2. الجزيئات النانوية للذهب المغلفة بالنشاء.....
8	3.2. في مجال مكافحة الجراثيم.....
8	1.3.2. قنابل السيليكا الذكية للقضاء على الجراثيم.....
9	4.2. في مجال مكافحة السرطان.....
9	1.4.2. إيصال أدوية "العلاج الكيميائي بالدينامية الضوئية" بواسطة الجزيئات النانوية للذهب.....
10	2.4.2. طريقة "هام-هارث" النانوية لإيصال الأدوية.....
12	3.4.2. استخدام الخلايا الجذعية من الحبل السري لنقل كبسولات الأدوية المضادة للسرطان مباشرة إلى الأورام...
13	4.4.2. الليبوزومات في إيصال الأدوية.....
14	5.4.2. الجزيئات النانوية المغناطيسية.....
16	6.4.2. الجزيئات النانوية تستهدف المستضد.....
17	7.4.2. الجزيئات النانوية المغلفة مغناطيسياً.....
17	8.4.2. القضاء على الأورام باستخدام [جزيئات نانوية + ضوء].....
18	9.4.2. الصمامات النانوية.....
19	10.4.2. فيروس اصطناعي لإيصال الأدوية.....
19	11.4.2. الخطط الرئيسية لإيصال الأدوية ذات الجزيئات النانوية.....
20	12.4.2. قفص بوليميري يحسن إيصال الأدوية.....
21	13.4.2. استخدام الجراثيم لادخال الجزيئات النانوية إلى الخلايا.....
23	14.4.2. الماس النانوي المائي لإيصال أدوية المعالجة الكيميائية.....
25	15.4.2. جزيئات نانوية تحمل الأدوية إلى أعماق الأورام الصلبة.....
26	16.4.2. الجزيئات النانوية تنتقل متطفلة على خلايا الدم الحمراء.....
27	17.4.2. التحكم عن بعد بالجزيئات النانوية لإيصال الأدوية مباشرة إلى الأورام.....
30	18.4.2. الجريان عبر الدم: الأسطوانات النانوية للأدوية تنتقل بشكل أفضل من الكريات النانوية.....
31	19.4.2. النطاف كنموذج لروبوتات نانوية لإيصال الأدوية.....
33	20.4.2. "حصان طروادة": إيصال أدوية محملة على الجزيئات النانوية إلى عمق الأورام.....



21.4.2.	الجزئيات النانوية تحسن إيصال الأدوية.....	34
22.4.2.	نظام القضبان الكمية يمكن الأدوية من "الانسلال" بأمان ، ويتيح التشخيص في الدماغ.....	36
◀ الفصل الثالث..... تطبيقات تقنية النانو المستخدمة في إيصال الأدوية		
1.3.	مقدمة.....	38
2.3.	في مجال التصوير الشعاعي.....	39
1.2.3.	الـnanobialys تنقل الأدوية عبر الدم إلى الأورام.....	39
2.2.3.	الجزئيات النانوية للذهب.....	40
3.3.	في مجال اللقاحات.....	40
1.3.3.	لقاح للأورام.....	40
2.3.3.	لقاحات الميسيلات النانوية.....	41
3.3.3.	استنشاق لقاح السل أكثر فعالية من الحقن التقليدية.....	42
4.3.	في مجال مكافحة السرطان.....	43
1.4.3.	الانزلاق من خلال جدران الأوعية الدموية للأورام.....	43
2.4.3.	طريقة فارماسول لإيصال الأدوية بتقنية النانو.....	45
3.4.3.	' صيدلة ميكروية ' في الجسم.....	45
4.4.3.	استخدام جزئيات نانوية من رنا مرسل المستهدف علاجياً.....	47
5.4.3.	آلات نانوية لعلاج السرطان.....	48
6.4.3.	الجزئيات النانوية للذهب.....	49
7.4.3.	عزل الخلايا السرطانية باستخدام الجزئيات النانوية.....	50
8.4.3.	تقنية النانو تصوغ الـTNP-470 على شكل Lodamin.....	51
9.4.3.	الأدوية المغلفة بالتليس بالبنية النانومترية تمكن من استهداف أدوية المعالجة لمرضى جراحة العظام.....	52
10.4.3.	بناء أورام كروية لاكتشاف عقاقير أفضل.....	53
◀ الفصل الرابع..... مستقبل تطبيق تقنية النانو		
1.4.	تكنولوجيا «النانو» وأمل التجديد المستمر.....	55
2.4.	تطبيقات في الآفاق.....	56
3.4.	النانو ضد الشيخوخة.....	56
4.4.	الهجوم النانوي المتشعب المتكامل.....	57
5.4.	النانو.... رغبة وعزيمة في البقاء.....	59
6.4.	التعمير (طول العمر) مستحيل.....	60
7.4.	تقنية النانو هل تغير من الترتيب الطبيعي للأشياء.....	61
8.4.	النانو..... الخوف من فجوة بين الأجيال.....	62
◀ المراجع.....		
63		

كلمة شكر

لم يبق من الرحلة إلا القليل وها هو الهدف الذي طالما حلمنا به قد تحقق .
ولا يسعنا في نهاية هذه الرحلة السعيدة إلا أن نتقدم بخالص الشكر
والتقدير والعرفان بالجميل لمن له الفضل بعد الله سبحانه وتعالى فيما
وصلنا إليه :

الدكتور مفير ياسين

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على دراسة هذا المشروع ولم يخل
علينا بعلمه وجهده ووقته، ولما قدمه لنا من معلومات قيمة ومفيدة متمنين
له دوام الصحة والعافية .



الإهداء

إلى أمرواح شهداء مرض السرطان
إلى ذوي ضحايا مرض السرطان
إلى مراكز الأبحاث حول السرطان
إلى الجمعيات والهيئات والمؤسسات التي تعنى بمكافحة السرطان
وإلى كل من بذل جهداً في مجال مكافحة السرطان

إهداء خاص

إلى أطفال مرض السرطان في العالم الإسلامي



مقدمة

Introduction

تقنية النانو هي إحدى التقنيات الحديثة التي يعول عليها العلماء في المستقبل القريب والبعيد على حد سواء. وتستحوذ هذه التقنية منذ العقد الفائت على اهتمام الباحثين والأكاديميين، وتكاد تكون الرقم واحد في مراكز البحث في اليابان، أحد أهم الدول الصناعية في العالم، ذلك أن هذه التقنية تشمل شريحة واسعة وأساسية في كافة العلوم الحيوية والصناعية والاقتصادية.

في هذا البحث سوف نتناول بشكل خاص تقنية النانو كوسيلة من وسائل إيصال الأدوية إلى أهدافها بدقة ونوعية، وسنستعرض أهم الطرق التي تستخدم تقنية النانو لهذا الهدف وفق عدة محاور مشار إليها في الفصل الثاني، بينما سيهتم الفصل الثالث باستعراض أبرز الاستخدامات التطبيقية في المجال الحيوي السريري للأدوية النانوية. في الفصل الرابع سوف نتطرق إلى مستقبل هذه التقنية، وهو مستقبل قريب للغاية من كونه حلم يخالجه العلماء.



الفصل الأول

مدخل إلى تقنية النانو

Introduction About Nanotechnology

1.1. تقنية النانو Nanotechnology

يقصد بكلمة "نانو" الشئ المتناهي في الصغر وتعني تحديداً جزء من البليون من وحدة القياس المتر، وعلم النانو هو علم الجزيئات والأجسام المتناهية الصغر، أما الأبحاث في مجال النانو فهي الأبحاث التي تجري على المركبات التي يتراوح بعدها بين 1 و100 نانومتر.

تطلق كلمة نانو باللغة الإنكليزية على كل ما هو ضئيل الحجم دقيق الجسم. فالنانومتر يساوي واحد مليار من المتر (10^{-9})، ويساوي عشر مرات من قطر ذرة الهيدروجين، مع العلم أن قطر شعرة الرأس العادية في المعدل يساوي 80000 نانومتر. ويوجد تفاوت كبير بين المواد النانوية والمواد الميكروية.

2.1. إمكانيات تقنية النانو The abilities of nanotechnology

تقنية النانو تمكن من امتلاك الإمكانيات لزيادة كفاءة استهلاك الطاقة، وتساعد في تنظيف البيئة، وتحل مشاكل الصحة الرئيسية، كما إنها قادرة على زيادة الإنتاج التصنيعي بشكل هائل وبتكاليف منخفضة جداً، وستكون منتجات النانو أصغر. ومن المتوقع أن تساهم تقنية النانو في تحقيق تقدم في مجالات عديدة مثل الصناعات الالكترونية والمجال الطبي والبيئة والطاقة والزراعة والغذاء والفضاء.... وكذلك في توفير ماء عالي النقاوة.

3.1. تقنية النانو تغير حياة الإنسان نحو الأفضل Nanotechnology change human life to be best

بدأ مصطلح (تقنية النانو) ينتشر في مجال الصناعات الإلكترونية المتصلة بالمعلوماتية. فلو تفحصنا البطاقات المستخدمة في الحواسيب اليوم، وخاصة الحواسيب المحمولة لوجدت أنها مضغوطة إلى درجة كبيرة، فالبطاقة التي لا يزيد سمكها على بضعة ملليمترات، تتكون في الحقيقة من خمس طبقات، أو لنقل رقاقات مضغوطة مع بعضها. كما أننا لو تفحصنا الكابلات والمكثفات التي كان وزنها يقدر بالكيلوغرام، لوجدنا أن وزنها لا يتجاوز أجزاء الملي غرام. فقد تضاعل الحجم وتضاعفت القدرة وكل ذلك بفضل اختزال سُمك الكابلات وضغط حجم المكثفات والدارات، مما قصر المسافة التي تقطعها الإلكترونات، وأكسب الحواسيب سرعة أكبر في تنفيذ العمليات. تشير عبارة تكنولوجيا النانو إلى التفاعلات بين المكونات الخلوية والجزيئية والمواد المهندسة وهي عادة مجموعات من الذرات والجزيئات والأجزاء الجزيئية عن المستوى البدائي الأول للبيولوجيا. وتكون هذه الأشياء الدقيقة بشكل عام ذات أبعاد تقل عن 100 نانومتر ويمكن أن تكون مفيدة بحد ذاتها أو كجزء من أجهزة أكبر تحتوي على أشياء دقيقة متعددة. وعند المستوى الدقيق (النانو)، نجد أن الخواص الطبيعية والكيميائية والبيولوجية تختلف جوهرياً، وغالباً بشكل غير متوقع عن تلك المواد الكبيرة الموازية لها بسبب أن خواص الكمية الميكانيكية للتفاعلات الذرية يتم التأثير عليها بواسطة التغيرات في المواد على المستوى الدقيق. وفي الواقع أنه من خلال تصنيع أجهزة طبقاً لمعيار النانومتر من الممكن السيطرة على الخصائص الجوهرية للمواد بما في ذلك درجة الانصهار والخواص المغناطيسية وحتى اللون بدون تغيير التركيب الكيميائي لها.

من جهة أخرى فإن هناك العديد من الاستخدامات التي تخدم مجال الصناعات الإلكترونية مثل مجال صناعة الترانزستور حيث بدأ مصنعوا الترانزستور في الوصول إلى الحدود الطبيعية لمدى صغر رقائق السيليكون والنحاس التي تصنع منها مثل هذه المواد، وقد ساعدت هذه التقنية هؤلاء العلماء في الوصول إلى طريقة مبتكرة لتصنيع ترانزستورات أصغر بكثير من الرقائق الحالية، ليس من خلال تقليل حجم الرقائق الحالية ولكن من خلال تصنيعها من الجزيئات الفردية. فقد ساعدت الأبحاث التي تم القيام بها بواسطة أربعة علماء يعملون في مركز الأبحاث التابع لوكالة الفضاء الأمريكية (ناسا) على تمهيد الطريق لبناء ترانزستورات من الأنابيب الكربونية البالغة الصغر التي تم صنعها من طبقة واحدة من الذرات الكربونية يتم قياسها من خلال النانومتر.

واستنتج العلماء إمكانية تصنيع الترانزستورات من الأنابيب البالغة الصغر، وشملت اكتشافاتهم الغوارثيمية لتشكيل هذه التطبيقات، والتقنيات الجديدة لإرسال المعلومات، والمكونات الكربونية التي تعمل مثل المحطات الطرفية لمفتاح تشغيل الترانزستور ووسائل استخدام سلاسل أنابيب النانو بالأنظمة الإلكترونية.

4.1. الطب وتقنية النانو Medicine and nanotechnology

1.4.1. "ريتشارد سمالي" وتقنية النانو "Richard Smalley" & nanotechnology

في عام 1999م، الحائز على جائزة نوبل للكيمياء "ريتشارد سمالي Richard Smalley" خاطب لجنة الولايات المتحدة الأمريكية التابعة لمجلس النواب عن علم النانوتكنولوجيا تحت موضوع: "تأثير تقنية النانو على الصحة، الثروة، وحياة الناس" وقال: "سيكون لتقنية النانو تأثيرات مشتركة لعلم الإلكترونيات الدقيقة، والتصوير الطبي، والهندسة بمساعدة الحاسوب وتكوين مركبات كيميائية اصطناعية متطورة خلال هذا القرن".

2.4.1. العلماء وتقنية النانو Scientists and nanotechnology

في الوقت الحاضر يعمل الباحثون على عزل الخلايا ومراقبة وظائفها الفسيولوجية، وتقول الدكتورة جودي عن مشروعها: "إن تعريض الخلية لمؤثرات الإشعاع أو درجة الحرارة أو معدلات تدفق السوائل أو الكيمويات الأخرى سيغير البيئة الخلوية الخارجية. وحاليا يتم كل ذلك ولكن بوتيرة بطيئة جداً. إلا أن التكنولوجيا التي نعكف على تطويرها تسمح باستخدام عدد كبير من الخلايا في وقت واحد، وهذا بدوره يسمح للعلماء بدراسة سلوكيات الخلية بدقة أكبر مما كان متوفراً في الماضي. فقد كانوا آنذاك يستطيعون مراقبة ما يحدث خارج الخلية دون أن تكون لديهم أية فكرة عما يحدث بداخلها."

الأداة المفضلة لدى جودي هي الرقاقة البيولوجية وهي قطعة صغيرة مربعة من الزجاج مساحتها سنتيمتر مربع، وبها قنوات نانوية تستطيع أن تعزل الخلية والمنافذ المتصلة بالخلية. ويستطيع العالم أن يراقب ما يحدث للخلية عن طريق المجهر. وبخبرنا جودي أن شركات تصنيع الأدوية تبدي اهتماماً كبيراً بهذه التكنولوجيا التي يعمل على تطويرها لأنها ستسمح لتلك الشركات بتطوير مكشقاتها في علم وصناعة الدواء.

3.4.1. تقنية النانو وعلاج السرطان Nanotechnology and cancer therapy

يمكن للأجهزة النانوية أن تعمل بشكل جذري على تغيير علاج السرطان إلى الأفضل وأن تزيد بشكل كبير من عدد العناصر العلاجية، وذلك لأن الوسائل دقيقة، فعلى سبيل المثال يمكن أن تعمل كأدوات مصممة حسب الطلب



تهدف لتوصيل الدواء وقادرة على وضع كميات كبيرة من العناصر الكيميائية العلاجية أو الجينات العلاجية داخل الخلايا السرطانية مع تجنب الخلايا السليمة وسوف يعمل ذلك بشكل كبير من تخفيض أو التخلص من المضاعفات الجانبية السلبية التي تصاحب معظم طرق العلاج الحالية للسرطان.

هناك مثال جيد من العالم البيولوجي، وهي كبسولة الفيروس المصنعة من عدد محدد من البروتينات، كل منها له خصائص كيميائية محددة تعمل معاً على إنشاء وسيلة متعددة الوظائف دقيقة لتوصيل المواد الجينية. سوف تعمل تكنولوجيا التصغير على تغيير أساس تشخيص وعلاج والوقاية من السرطان، ومن خلال الوسائل الدقيقة المبتكرة القادرة على القيام بوظائف طبية بما في ذلك الكشف عن السرطان في مراحله المبكرة وتحديد موقعه في الجسم وتوصيل الأدوية المضادة للسرطان إلى الخلايا السرطانية وتحديد إذا ما كانت الأدوية تقتل الخلايا السرطانية أم لا.

4.4.1. تطوير خطة تكنولوجيا التصغير لمعالجة السرطان

Reduction technology method developed for cancer therapy

تقوم خطة تكنولوجيا التصغير لمعالجة السرطان على تزويد ودعم مهم في هذا المجال من خلال مشاريع داخلية وخارجية ومعمل لتوحيد مقاييس التكنولوجيا الدقيقة الذي سوف يعمل على تطوير معايير هامة لأجهزة ووسائل التكنولوجيا الدقيقة التي سوف تمكن الباحثين من تطوير واجهات عمل متعددة الوظائف وتقوم بمهام متعددة.

◀ قابل نانوية لتفجير الخلايا السرطانية Nano bomb burst cancer cells

طور علماء من مركز السرطان (ميموريان كيتيرنج) الأمريكي قابل مجهرية ذكية تخترق الخلايا السرطانية، وتفجرها من الداخل. استخدم العلماء بقيادة (بيفيد شينبيرج) التقنية النانوية في إنتاج القنابل المنمنمة، ومن ثم استخدامها في قتل الخلايا السرطانية في فئران المختبر. وعمل العلماء على تحرير ذرات مشعة من مادة (أكتينيوم 225) ترتبط بنوع من الأجسام المضادة من (قص جزئي)، ونجحت هذه الذرات في اختراق الخلايا السرطانية ومن ثم في قتلها.

وأكد (شينبيرج) أن فريق العلماء توصل إلى طريقة فعالة لربط الذرات بالأجسام المضادة ومن ثم إطلاقها ضد الخلايا السرطانية. واستطاعت الفئران المصابة بالسرطان أن تعيش 300 يوم بعد هذا العلاج، في حين لم تعيش الفئران التي لم تتلق العلاج أكثر من 43 يوماً. وتوجد في كل (قنبلة) خلية ذات عناصر إشعاعية قادرة على إطلاق ثلاث جزيئات عند اضمحلالها. وكل جزيئة من هذه الجزيئات تطلق أشعة (ألفا) ذات الطاقة العالية، لذلك فإن وجودها داخل الخلية السرطانية يقلص من احتمال قيام أشعة ألفا بقتل الخلايا السليمة. وتم تجريب الطريقة على خلايا مستتبنة مختبرياً من مختلف الأنواع السرطانية التي تصيب الإنسان، مثل الأورام السرطانية في الثدي والبروستات وسرطان الدم. وستجرَّب الطريقة أولاً في مكافحة سرطان الدم بعد أن تأكد العلماء أن التجارب على الفئران سارت دون ظهور أعراض جانبية.

◀ النانوبيوتيك... أحدث بديل للمضاد الحيوي Nanobiotic the newest surrogate of antibiotic

توصل العلماء الأمريكيون إلى طريقة علمية جديدة لمكافحة البكتيريا القاتلة التي طورت مقاومة ضد المضادات الحيوية، والبكتيريا القاتلة الفتاكة التي طورت مناعة ذاتية للمضادات الحيوية، والبكتيريا المحورة وراثياً المستخدمة



عادة في الحرب البيولوجية. ويعتبر هذا النوع الجديد من الأدوية الذكية بديلاً غير مسبوق للمضادات الحيوية، ويساعد على حل مشكلة مقاومة هذه الأنواع البكتيرية للأدوية. ومن المعروف أن الجراثيم نشطت المقاومة للأدوية؛ بسبب إفراط المرضى في استخدام المضادات الحيوية، وعدم إدراك الأطباء لقدرة البكتيريا الكبيرة على تطوير نفسها لمقاومة المضادات الحيوية، كما تدخلت علوم الهندسة الوراثية والمناعة والكيمياء الحيوية في هندسة بعض الكائنات وراثياً بحيث لا تؤثر فيها المضادات الحيوية، كما لا تؤثر فيها الطعوم أو اللقاحات التي تم تحضيرها بناء على التركيب الجيني للكائنات الطفيلية الممرضة العادية. وكانت منظمة الصحة العالمية قد أصدرت مؤخراً تحذيراً من أن جميع الأمراض المعدية تطور مناعة ضد المضادات الحيوية بصورة منتظمة.

5.1. مخاوف حول التأثيرات الممكنة على الصحة الإنسانية والبيئة

Risks and able effects about human helth and environment

إيريك دريكسلر Eric Drexler العالم الذي وضع أسس النانو تكنولوجي حذر من التطوير القوي جداً والتقنيات الخطيرة. في كتابه Engines of Creation تصور دريكسلر بأن الجزيئات الذاتية الاستساخ التي عمل بها الناس قد تتجنب سيطرتنا. ولو أن هذه النظرية أساعت إلى سمعة الباحثين في هذا الحقل على نحو واسع، فإن العديد من المخاوف تبقى بخصوص تأثير تقنية النانو على الصحة الإنسانية والبيئة بالإضافة إلى تأثير الصناعة الجديدة. يقلق النشطاء بأن العلم وتطور تقنية النانو سيتقدمان سريعاً ويستطيعان إبتكار الإجراءات التنظيمية المناسبة.

6.1. أفضل عشرة تطبيقات لتقنية النانو لمساعدة الفقراء

The top ten of nanotechnology applications for helping poor people

في القريب العاجل، سيكون بمقدور الطبيب في أي قرية نائية في العالم الثالث وضع نقطة دم من المريض على قطعة بلاستيك صغيرة وبعد دقائق معدودة سينتهي الفحص الطبي الشامل بما في ذلك اختبارات الدم مثل تحليل الأمراض الخطيرة كالمalaria والإيدز واضطرابات الهرمونات وحتى السرطان. هذه القطعة من البلاستيك تسمى معمل الشريحة وهو أحد المنتجات الثورية والنتائج المتطورة من أبحاث تقنية النانو التي ستحول حياة المليارات البعيدين عن المدنية.

لجنة مكونة من 63 خبيراً لتحديد أهم عشرة تطبيقات للنانو تكنولوجي تحتاجها البشرية وخاصة الدول النامية في مجالات المياه والزراعة والصحة والطاقة والبيئة في السنوات العشر القادمة. وهذه الدراسة هي الأولى من نوعها في ترتيب تطبيقات تقنية النانو من حيث تأثيرها على التنمية، وها هو الترتيب الذي تم التوصل إليه من قبل اللجنة:

- 1- تخزين الطاقة وإنتاجها وتحويلها.
- 2- تحسين الإنتاج الزراعي.
- 3- معالجة مياه الشرب.
- 4- تشخيص الأمراض ومتابعتها.
- 5- تسليم الأدوية.
- 6- معالجة الطعام وتخزينه.
- 7- معالجة تلوث الهواء.
- 8- البناء.
- 9- مراقبة الصحة.
- 10- مقاومة الآفات والحشرات.

لقد أثبتت الدراسة توافق أهداف تقنية النانو مع أهداف التنمية الدولية التي حددتها الأمم المتحدة في الألفية الثالثة، في عام 2000م تعهدت جميع الدول الأعضاء في الأمم المتحدة وعددها 189 بالوصول إلى 8 أهداف لدعم التنمية الإنسانية وتشجيع الاستقرار الاقتصادي والاجتماعي حتى عام 2015م.

ويشرح القائمون بالدراسة كيف يمكن لهذه التطبيقات العشرة المساهمة بتحقيق أهداف الأمم المتحدة. يقول الدكتور بيتر سينجر، أحد القائمين على الدراسة: "إن تطبيقات تقنية النانو لها تأثير كبير في تحسين أحوال معيشة الكثير من الناس في العالم الثالث". وبالتأكيد فإن العلوم والتكنولوجيا لن يكفيا وحدهما لإيجاد الحلول السحرية لحل جميع مشكلات الدول النامية ولكنها عوامل أساسية في التنمية. تقنية النانو هي مجال حديث، وسوف تعطي حلولاً جذرية وغير تقليدية، بل وغير مكلفة لكثير من المشكلات المزمنة في العالم النامي. وقد أشار الباحثون إلى أن بعض البلدان النامية أطلقت مبادرات خاصة لاستخدام تقنية النانو لضمان قوة اقتصادها ومثال ذلك الهند التي خصصت 20 مليون دولار من خلال وزارة العلوم والتكنولوجيا لأبحاث تقنية النانو في الأعوام من 2004م إلى 2009م.

الفصل الثاني

طريقة النانو المستخدمة في إيصال الأدوية

Nanotechnology Which Being Used In The Drug Delivery

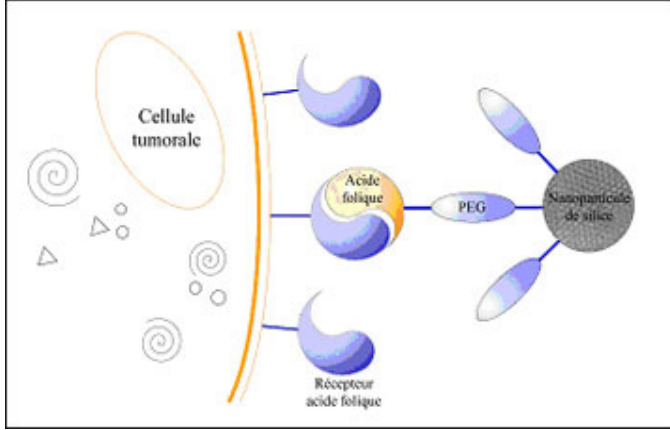
1.2. مقدمة Introduction

تُقاس الخلايا بالميكرونات، ويساوي الميكرون الواحد مليون جزء من المتر، وتقاس الذرات بالنانومتر الذي يعادل الواحد منه مليار جزء من المتر أو واحداً على 80 ألف جزء من عرض شعرة الإنسان. وترمي تقنية النانو إلى بناء وتسخير أشياء على المستوى الذري (من حيث الحجم).

وهناك تصوران لنمو تقنية النانو، أولاهما ما يسمى بتكنولوجيا استقطار الثمالة، حيث يسعى مهندسوا الجزيئات إلى تشكيل بنيات من النانو يتم إنتاجها الواحدة بعد الأخرى من وحدات جزيئية. أما التصور الثاني فيقوم على تصغير التكنولوجيات الموجودة إلى الحد الأقصى. وقد نشأ النوع الأخير من علوم وتطبيقات الإلكترونيات الدقيقة، وتعرف مخترعته باسم الميمات "MEMS". ظلت تكنولوجيا التصنيع المستخدمة في صنع الميمات تتطور باستمرار بفضل صناعة الدوائر الكهربائية المتناهية الصغر. ولقد أصبح من الممكن الآن إنتاج بنيات كهربية أو ميكانيكية أو سائلة تتميز بدقة الحجم بصورة تكاد تكون متناهية، إذ ينتج من الزجاج أو السيلكون وحدات ومعدات أصغر حجماً من الميكرون. وهذا يعني أن الآلات المعقدة يجرى استبدالها بأخرى أصغر فأصغر حجماً.

2.2. في مجال التصوير الشعاعي In the mammography

1.2.2. جزيئات نانوية ذات علامات حيوية Nanoparticles with vital signs



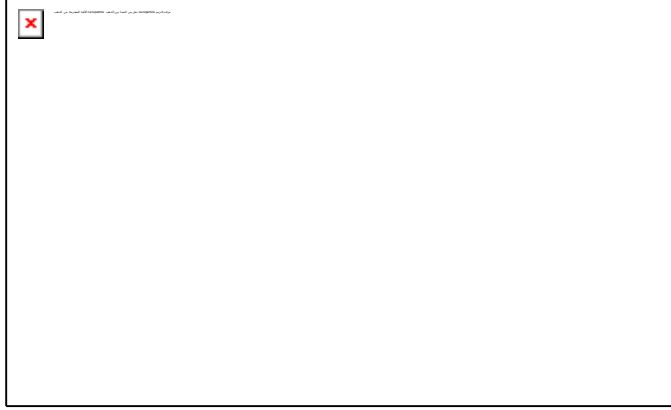
الشكل (1): الارتباط النوعي للجزيئة النانوية على الخلية السرطانية

في مجال التصوير الشعاعي للأورام، تم تطوير جزيئات نانوية تحمل علامات حيوية قادرة من خلالها التعرف على الخلايا السرطانية في سرطان الثدي وسرطان عنق الرحم، هذه الجزيئات قادرة على امتصاص طاقة فوتونين اثنين من الأشعة تحت الحمراء القريبة وإعادة انبعاث الأشعة منها لاستخدامها في التصوير الشعاعي الطبي (الفلوروسينيت).

إن لهذه الجزيئات النانوية القدرة على الارتباط بالخلايا السرطانية بشكل نوعي من خلال احتوائها سطحياً على طبقة مفردة من جزيئات الـ PEG المحبة للماء و حمض الفوليك. يتم التعرف على جزيئات حمض الفوليك من خلال مستقبلات خلايا هيلا (سرطان عنق الرحم) ومستقبلات خلايا MCF7 (سرطان الرحم). وبذلك نتمكن من القيام بتصوير ثلاثي الأبعاد باستخدام تقنية الفلوروسينيت لتصوير أبعاد الورم بدقة.

2.2.2. الجزيئات النانوية للذهب المغلفة بالنشاء Gold nanoparticles coated with starch

تم تطوير جزيئات نانوية للذهب يمكن تحريرها بواسطة انزيم معين يستهدف الغلاف المحيط بهذه الجزيئات. الدراسة أجريت على جزيئات ذهب نانوية مغلفة بالنشاء تمكنا من معايرة الأنزيم المحلله للنشاء الذي ينتجه الكائن الحي المدروس. وهذه النتائج يمكن أن تكون مفيدة بشكل خاص لإيصال الأدوية النانوية والتصوير والدراسات في المختبر. فعلى سبيل المثال، إذا أردنا تصوير الكائنات الحية المنتجة للأنزيم [ألفا أميلاز α amylase] يمكننا فعل ذلك بواسطة الجزيئات النانوية للذهب المغلفة بالنشاء بكل سرعة وسهولة، حيث يتحرر الذهب بعد حلمهة النشاء بواسطة الأنزيم، وتحرر الذهب يكون متناسباً مع إنتاج هذا الأنزيم، وسيعطي الذهب الحر ألواناً متميزة أثناء التصوير الشعاعي لتتم عملية تصوير الكائنات المنتجة للأنزيم.

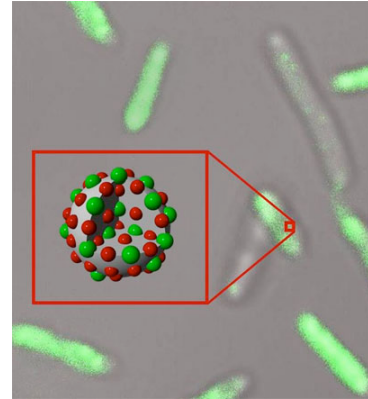


كذلك يمكن استخدام هذه الطريقة للكشف عن مثبطات ألفا أميلاز، وهذا الموضوع يحتل حيزاً هاماً في مجال التعديل الوراثي للنباتات. ويعتمد العلماء بشكل كبير على هذه التقنية في مجال التشخيص والعلاج. إن طرق التشخيص التقليدية إما أن تكون طويلة وتحتاج للكثير من الوقت، أو أنها تتطوي على خطوات مرهقة وفي بيئة صعبة، وقد تكون باهظة الثمن ومكلفة بالنسبة لشريحة كبيرة من السكان، أو أنها منخفضة الكفاءة والحساسية لذلك فإن استخدام المواد النانوية في مثل هذه الحالات يوفر كل هذه الصعوبات ويحل المشكلات القديمة.

3.2. في مجال مكافحة الجراثيم In the fight against germs

1.3.2. قنابل السيليكا الذكية للقضاء على الجراثيم Silica smart bombs to eliminate germs

تم تطوير جزيئات نانوية مصنوعة من السيليكا، وحملت بأكسيد النيتريك (NO) وهو جزيء هام عند الثدييات حيث أنه يلعب دوراً مهماً في تنظيم ضغط الدم، النقل العصبي، ومكافحة الإلتانات الجرثومية ضمن مجمل الوظائف الحيوية. وهناك أدلة على أن أكسيد النيتريك يقتل الجراثيم، لكن الجزء الصعب أنه يستلزم تخزينه في مثل هذه الطريقة لإيصاله إلى الخلايا الجرثومية. وفي حين أن الجسم لا يستطيع أن ينتج (NO) باستمرار، فيمكن أن يصل إنتاجه إلى حد القضاء على العدوى، وأحياناً لا يستطيع أن ينتج ما يكفي لشن هجوم كافٍ للدفاع. أما بوجود الجزيئات النانوية من السيليكا فبإمكاننا اختزان أكسيد النيتريك بسهولة والتحكم بتحرره.



الشكل (3): جزيئات السيليكا النانوية تتوضع على الجراثيم

جزيئات السيليكا النانوية تملك القدرة على إيصال أكسيد النتريك تماماً إلى الجراثيم الممرضة، ثم تحرره لقتلها. إن جزيئات السيليكا النانوية لا توصل الكمية الكافية من (NO) لقتل الجرثوم، إنما تعزز كميته أي بالاضافة الى NO الذي ينتجه الجسم بحيث يصبح المجموع كافياً للقضاء على الجراثيم، بمعنى آخر تكون الكمية اللازمة من NO لقتل الجراثيم أكبر من الكمية المتواجدة في الجزيئات النانوية، وبذلك لن تكون الجزيئات النانوية سامة للخلايا السليمة. يمكن التحكم بمعدل إطلاق وتحرر أكسيد النتريك من الجزيئات النانوية بسهولة باستخدام أنواع مختلفة من جزيئات السيليكا النانوية. كل ذلك يعتمد بشكل أساسي على كيفية بناء هيكل السيليكا.

4.2. في مجال مكافحة السرطان In the fight against cancer

1.4.2. إيصال أدوية "العلاج الكيميائي بالدينامية الضوئية" بواسطة الجزيئات النانوية للذهب

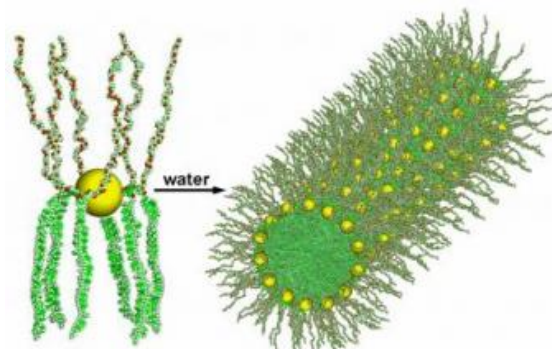
The delivery of "chemotherapy, the optical dynamic" drugs by gold nanoparticles

وضع الباحثون تقنية جديدة لديها القدرة على إيصال أدوية مكافحة السرطان إلى المناطق المصابة في غضون ساعات، بدلاً من يومين تأخذها في الوقت الراهن لإنجاز نظام الإيصال، وبذلك فإن مرضى السرطان قد يحصلوا في يوماً ما قريباً على فوائد الأدوية المكافحة للسرطان في غضون ساعات من الحقن. ومن خلال تقليل فترة الانتظار منذ حقن الأدوية حتى تفعيلها، فإن مرضى المعالجة الدينامية الضوئية PDT هم أقل تضاعفاً بكثير ويميلون إلى أن يكون لديهم نمط الحياة الطبيعية بشكل أكبر.

ويستخدم النظام الجزيئات النانوية للذهب الموجهة لنقل أدوية المعالجة الدينامية الضوئية (المتقوية بالنور) (PDT) عن طريق الدفع الدموي إلى المواقع السرطانية. الجزيئات النانوية للذهب لا تستخدم عادة كمواد لأدوية المعالجة الدينامية الضوئية (المتقوية بالنور) (PDT)، ومع ذلك فإن الذهب حامل كيميائياً وغير سام. وتستخدم المعالجة الدينامية الضوئية الأدوية الحساسة للضوء التي إذا ما تعرضت لضوء بأطوال موجية معينة فسوف تنتشط وتحرق الخلايا السرطانية نهائياً. ولأن التعرض للضوء ينشط هذه الأدوية، يجب أن يبقى مرضى المعالجة الدينامية الضوئية PDT لمدة أيام بعيداً عن الأضواء الساطعة بينما تنشق الأدوية طريقها من خلال الدفع الدموي إلى الموقع السرطاني. وفي ذلك الوقت، سوف تنتشط بالضوء المركز على منطقة معينة من الجسم.

نظام إيصال الأدوية يستخدم الجزيئات النانوية للذهب (AuNP) كمحور. الذهب غير سام لجسم الإنسان، وله براءة السطوح الكيميائية، أي سطح كبير بالنسبة إلى الحجم، وحجم وشكل متغير.

إن أيّاً من الجزيئات النانوية للذهب (AuNP) تكون ملبسة بالبولي إيثيلين غليكول (PEG) الرابط، ويعطيها مظهر كرة الشعر. هذه الجزيئات من البولّي إيثيلين غليكول (PEG) توفر مزايا عدة على غيرها من المواد



الشكل (4): جزيئات نانوية للذهب ملبسة بالبولي إيثيلين غليكول الرابط

الأخرى: إنها قابلة للاندماج في الزيت والماء، ولا تتفاعل مع البروتينات في الدم، وتساعد في حماية الأدوية،

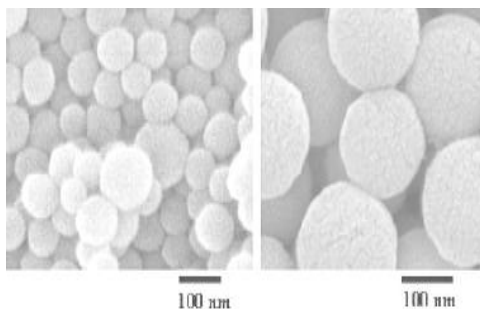
فتبقيها آمنة وثابتة حتى وصولها إلى الموقع السرطاني. بين كل ارتباط للـ PEG ، فإن جزيئات أدوية العلاج الكيميائي بالدينامية الضوئية (Pc 4) تتعلق بالجزيئات النانوية للذهب. الـ (Pc 4) هو الدواء الذي استخدمه الباحثون في العلاج الكيميائي بالدينامية الضوئية وهو (فتالوسيانين المرتبط).

الجزيئات النانوية للذهب يبلغ قطرها 5 نانومتر. إضافة البولي إيثيلين غليكول المرتبط سيوسع قطرها إلى 32 نانومتر، أكبر من بعض الجزيئات النانوية المستخدمة في الوقت الحالي، ولكنها لا تزال صغيرة بما يكفي لعبورها بشكل غير مرتبط من خلال مجرى الدم. إن ثقب الحقن الواحد هو ربع المليمتر أي حوالي مئة مليون جزيئة ذهب نانوية، وكل عملية نقل تتم لحوالي مئة جزيئة نوائية.

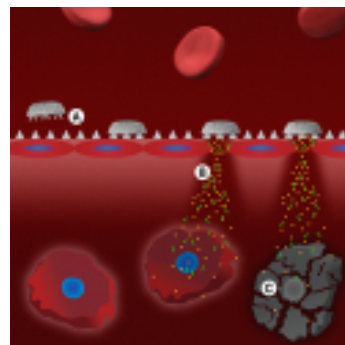
عندما تصل الجزيئات النانوية إلى الأنسجة السرطانية فإن جزيئات الأدوية تتحرر ويتم تحميلها على المنطقة المصابة. التعرض المركز للضوء الأحمر يستخدم لتنشيط الأدوية في المريض بمجرد أن يتم إيصالها إلى الورم. يقول الباحثون بأن التجارب على الجزيئات النانوية للذهب لا تزال مستمرة. الاهداف قصيرة الأجل وتشمل تقليل كمية المواد والعقاقير اللازمة للتحميل للتأثير الفعال على الخلايا السرطانية؛ تحسين فرص (احتمال) استهداف نظام الـ PEG الرابط بشكل أسرع وأكثر تحديداً للمكان (نوعية مكانية) في المناطق المصابة؛ و زيادة الفعالية الشاملة للجزيئات النانوية تعزيزاً للعلاج. "النظام مرن جداً" أي بالامكان تغيير حجم وشكل جزيئات الذهب النانوية وبالإمكان كذلك تغيير وظيفة الـ PEG الرابط. ينبغي أن يؤدي ذلك إلى تحسين الاستهداف الدوائي والمعالجة. إن إمكانية البحث في المشاريع المستقبلية تتطلع نحو توفير زمن تحرر الدواء المعطى. وعلى المدى البعيد، يأمل الباحثون بجعل نظام إيصال الجزيئات النانوية للذهب مطبقاً على طائفة واسعة من الأمراض.

2.4.2. طريقة "هام-هارث" النانوية لإيصال الأدوية Nano "Hamm-Harth" method for drug delivery

هناك مرحلتان لابتداع دواء فعال: العثور على مركب كيميائي له الاثر المنشود حيوياً وبآثار جانبية أقل ومن ثم نقله إلى المكان المناسب في الجسم لأداء وظيفته.



أنشأت هارث مركباً بنظام إيصال الأدوية متعددة الوظائف الذي يعد بتعزيز الفعالية وتقليل الآثار الجانبية غير المرغوب بها لعدد من الأدوية المختلفة في آن واحد. هذا النظام هو بمثابة "سفينة نانوية" مصممة خصيصاً لنقل أعداد كبيرة من جزيئات الدواء. كذلك



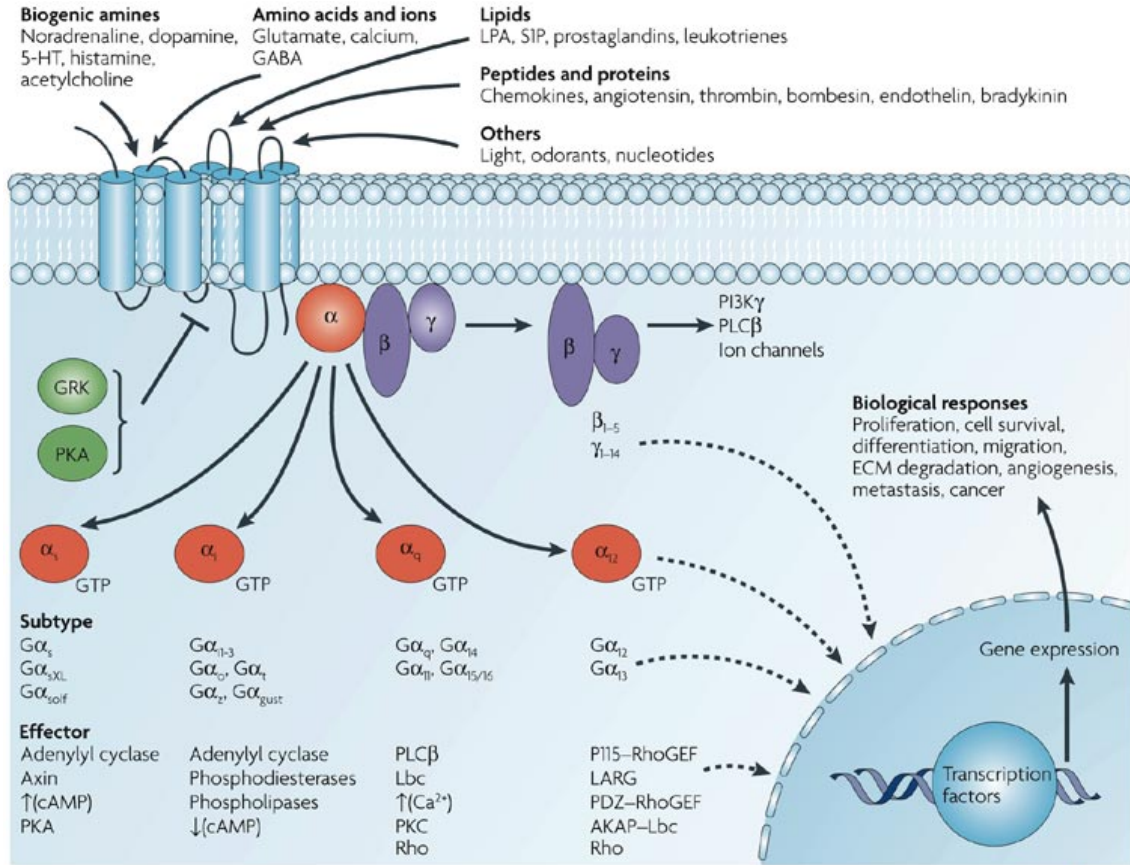
الشكل (5): الاسفنجية النانوية المصممة من قبل هارث بأبعادها النانوية

اكتشفت أيضاً "الجزء الناقل" والذي عندما يلتصق على الاسفنجية النانوية، ينقلها مع حمولتها عابراً الحواجز البيولوجية نحو حيز معين داخل الخلية، والذي هو من الصعب جداً بالنسبة لمعظم الأدوية الوصول إليه. وقالت إنها أظهرت أن هذا النظام يمكن أن يصل إلى هدف صعب هو "الدماغ". وقد أظهرت التجارب أنه يمكن أن يمر عبر حاجز الدم - الدماغ. وبالإضافة إلى

الشكل (6): مراحل تثبت وتحرر الأدوية من الاسفنجية النانوية نحو الخلية الهدف

ذلك فإن هذا النظام قادر على إيصال الأدوية إلى سطح الأورام في الرئتين، والدماغ والنخاع الشوكي. وأنشأت علامات الفلوروسيننت التي تمكن من رصد تحركاتها داخل الجسم.

وقد اتخذت هارث نهجاً مختلفاً عن غيرها من الباحثين الذين يعملون على تقنيه النانو لتطوير الأدوية، فبدلاً من محاولة تضمين (إدخال) الأدوية في كبسولات، إنها قررت إنشاء جزيء نانوي يملك عدداً كبيراً من المواقع السطحية حيث يمكن لجزيئات الدواء أن تلتصق بها. على أن تفعل ذلك، اعتمدت الطريقة التي تستخدم على نطاق واسع بالربط التسالي حتى تصبح (تسحق بشكل) طويلة، جزيئة خطية فراغياً إلى حوالي 10 نانومتر قطراً، بحدود حجم البروتين. الجزيئات النانوية مثل هذه تسمى الإسفنجيات النانوية. قامت بتركيب جزيء متعصن مع القدرة على الإنزلاق من خلال أغشية الخلية والوصول إلى نواة الخلية. وتبين أن الناقل يمكنه سحب (جر) الجزيئة النانوية بعده (لنتبعه) إلى الحيز الخلوي. كما أنها أثبتت أن الناقل يستطيع إيصال الجزيئات الكبيرة - خصوصاً البيبتيدات والبروتينات - إلى مواقع محددة دون (تحت) خلوية. البيبتيدات والبروتينات يمكن ان تمثل الدواء، تماماً مثل الجزيئات الأصغر حجماً.



الشكل (7): البروتينات G وتأثيراتها الفيزيولوجية داخل الخلية

هام درست البروتينات G، ويمكن القول انها أهم علامة للجزيئات في الخلية. وتعتقد هام أن الكثير من الأمراض بما فيها مرض السكري وبعض أشكال سرطان الغدة النخامية ناتجة عن قصور بالبروتينات G. وقالت انها وهارث تتعاونان على استخدام الناقل لإيصال البيبتيدات المنتجة من البروتينات G التي تثبط (تعطل) إشارة الممرات.

طريقة "هام-هارث" لإيصال الأدوية مبتكرة جداً ومتعددة الاستعمالات ويمكن تكيفها لإيصال البروتينات، الببتيدات، الـ DNA والمركبات الكيميائية الأصغر مثل معظم الأدوية. واتساع التطبيقات تجعل هذه التكنولوجيا قوية جداً. كما يتعاون الصيدلي "نيس هالاهان" مع "هام" و"هارث" لتطبيق نظام إيصال الأدوية لمكافحة السرطان. مختبر هالاهان قد حدد الجزيء الذي يستهدف ملامح (معالم) (يتعرف على) سطح سرطان الرئة. أخذت هارث الجزيء، وطورته، أضافته إلى جزيئاتها النانوية وكل اثنين منهم يحددان قدرة التوليفة (المركب) (الدمج) على إيصال الأدوية إلى سطح الأورام الرئوية. وهي تعمل الآن مع هالاهان على تكيف نظامها للإيصال لكي ينقل [سيسبلاتين]، العامل التقليدي للمعالجة الكيميائية الذي يستخدم لعلاج عدد من أنواع مختلفة من السرطان ولكنه شديدة السمية وله عدد من الآثار الجانبية المزعجة.

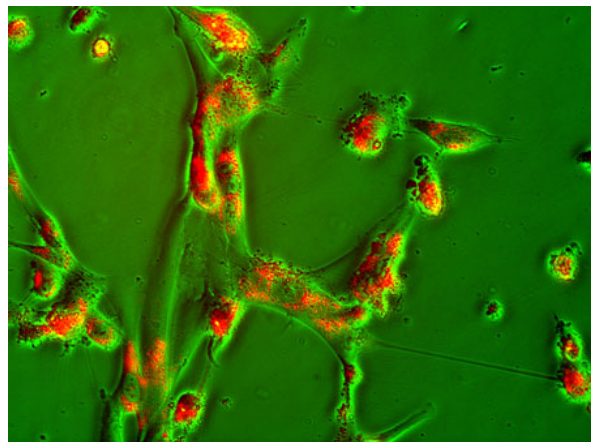
ومن خلال إيصال العامل المضاد للسرطان مباشرة إلى الأنسجة السرطانية، فإن نظام "هام-هارث" يقلل من الآثار الضارة على الأنسجة الأخرى ويزيد من فاعلية الدواء من خلال إيصال أعلى تركيز من الأدوية بصورة مباشرة على السرطان.

3.4.2. باحثوا K-State استخدموا الخلايا الجذعية من الحبل السري لنقل كبسولات من العقاقير المضادة للأمراض السرطانية مباشرة إلى الأورام

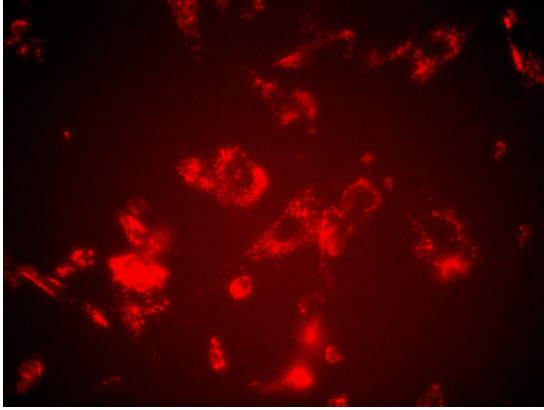
K-State researchers using stem cells from the umbilical cord to transport capsules of anti-cancer drugs directly to tumors

الباحثون في جامعة ولاية كنساس يعملون على وضع طريقة لإيصال أدوية السرطان التي تبشر بأن تكون أكثر كفاءة وتحد من الآثار الجانبية للمرضى المتعاملين معها. ورغم أن العلاج الكيميائي قد أنقذ حياة الكثيرين، لكنه كثيراً ما ترافق بآثار جانبية غير مرغوب فيها. تم دراسة كيفية إمكانية استخدام الخلايا الجذعية لإيصال العقاقير المضادة للأمراض السرطانية بشكل مباشر إلى خلايا سرطان الثدي عن طريق الجزيئات النانوية. وقد درس الباحثون الطريقة بالأنبوب ولكن في وقت قريب يأمل الباحثون بدراسة الطريقة في النماذج القبل السريرية.

الباحثون استخدموا الخلايا الجذعية المعزولة من هلام وارتون، وهو المكون لبطانة الأوعية الدموية في الحبل السري. هذه الأنواع من الخلايا الجذعية يمكن أن تحصد بشكل غير منتشر وبالتالي ليس مثيراً للجدل. البلبين واللبالين من هذه الخلايا يتم التخلص منها كل يوم، ويعتقد أن هذه الخلايا لديها الكثير من المزايا، بما في ذلك قدرتها على أن تحصد بأعداد كبيرة بشكل سريع للغاية. إن الخلايا الجذعية تظهر نوعاً من القدرة على التوجه نحو مبتغاها لتذهب إلى الأورام وغيرها من الآفات المرضية.



الشكل (8): يظهر الخلايا الجذعية من الحبل السري محملة بالجزيئات النانوية الحاوية على [دوكسوروبيسين] المستخدم على نطاق واسع في أدوية المعالجة الكيميائية، الذي يلحق الضرر بالقلب عند استخدامه بشكل دواء حر. المصدر: جامعة كنساس.



الباحثون يستخدمون هذه الخلايا الجذعية كنظام إيصال [خلايا اختلاسية] عبر تحميلها بالجزيئات النانوية التي تحتوي على العقاقير المضادة للأمراض السرطانية. الكبسولات الصغيرة التي تحمل الأدوية هي هلامات نانوية تتألف من اثنين من البوليمرات. إن الهلامات النانوية تحوي جزيئات صبغية تسمح للباحثين بمتابعتها في الجسم من خلال مجهر الفلوروسينيت.

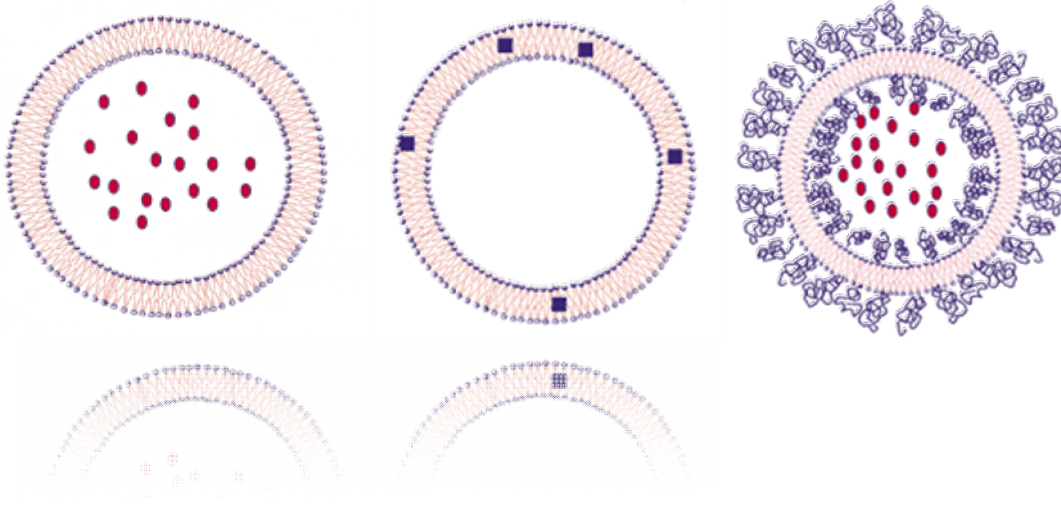
الشكل (9): الخلايا الجذعية المحملة بالجزيئات النانوية للأدوية كما تظهر في مجهر الفلوروسينيت إن كبسولات الـ nanogel يتم تحميلها بالخلايا الجذعية، التي تستجيب لإرسال البروتينات بها نحو الخلايا

السرطانية عن طريق توجيهها نحوهم، وكما تصل الخلايا الجذعية إلى الأنسجة السرطانية، فإن مواداً كيميائية أخرى تجل الخلايا ميتة في الخلايا الجذعية سوف تضبط، وفقط الخلايا الجذعية ستُهيء للاستجابة إلى إضافة الأدوية. وهذا يعني أن كبسولات النانوجيل الحلوية على الدواء سيتم تحريرها من الخلايا الجذعية مباشرة إلى أنسجة السرطان. معظم العقاقير المضادة للأمراض السرطانية، بما فيها هذه، هي قابلة للحل في الماء. ومع ذلك، فإن nanogel هو حلول بالماء. "ولأن الأدوية ستذهب مباشرة إلى خلايا السرطان، يحتمل أن هذه الطريقة يمكن أن تتسبب في آثار جانبية أقل من الطرق الأقل مباشرة مثل أساليب العلاج الكيميائي عبر الوريد. ولكن سيتيح استخدام أدوية السرطان بشكل أكثر فائدة بالنسبة للأطباء الذين يعالجون الأشخاص المصابين بالسرطان. "العديد من الأدوية الفعالة صغيرة الجزيئات ستوضع على الرف جامعة الغبار"، قال تروبر: "في كثير من الأحيان ستكون عديمة الانحلال أو لديها العديد من الآثار السمية. نأمل بإيصال بعض هذه المركبات عبر أكثر من طريقة هادفة من خلال مزيج من الخلايا الجذعية والجزيئات النانوية. وعلى الرغم من أن تقنية النانو بذلت خطوات هائلة من أجل التركيز على إيصال الأدوية، فهناك دائماً مجال للتحسن."

4.4.2. الليبوزومات في إيصال الأدوية Liposomes in drug delivery

نظام إيصال الأدوية متعدد الوظائف يتألف من جزيئات نانوية ذات أساس زيتي ودواء عياري مضاد للسرطان وحمض نووي قصير لزيادة فعالية الدواء، قد أثبت هذا النظام قدرته على معالجة الأورام المقاومة للأدوية. إن هذا النظام المبتكر هو نظام المعالجة النانوية لمرض السرطان، قام باحثون في جامعة ريتغرز باستهداف الطريق الذي تسلكه الأورام لإحداث نمو أوعية دموية جديدة وتطوير المقاومة تجاه العديد من الأدوية المضادة للسرطان. ولتعطيل هذا الطريق، طور الباحثون جزيء قليل النكليوتيد مضاد بالاتجاه (antisense oligonucleotide) الذي يرتبط مع الـ RNA المرسل ويعطل ترميز بروتين يدعى العامل المحفز هيبوكسيا 1α (hypoxia-inducible factor-1α) الذي ينشط الطريق السرطاني. ولإيصال هذا العامل المضاد للاتجاه إلى الخلايا السرطانية، صنع الباحثون جزيئات نانوية ذات أساس زيتي أو ليبوزوم يمكنها أن تتضمن بداخلها وبثبات كلاً من العامل المضاد للاتجاه والدواء

المضاد للسرطان [دوكسوروبسين]. وصنع الباحثون كذلك نموذجين من لبيوزومات إضافية كشاهد (كونترول)، كل واحدة منهما تحوي فقط على عامل علاجي واحد من العاملين السابقين.



جزيئات دوائية محبة للماء
متوزعة داخل الليبوزوم

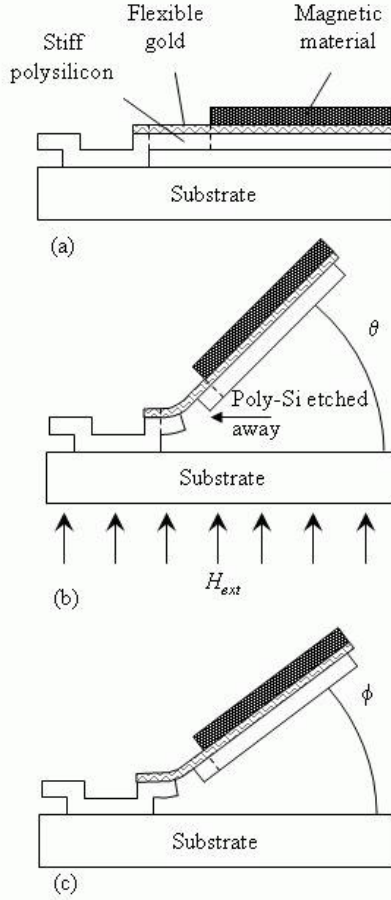
جزيئات دوائية كارهة للماء
متجمعة في طبقة الليبوزوم

الجزيئات الدوائية المحبة للماء
متجمعة بداخل الليبوزوم الحاوي
على سلاسل البولي أوكسي إيثيلين
الكارهة للماء

أظهرت التجارب السريرية التي أجريت على أورام معزولة من الحيوانات والبشر بأن تجريع الجزيئات النانوية متعددة الوظائف كان أكثر فاعلية بإبادة الخلايا الورمية وأقل آثاراً جانبية من التجريع المساعد لمزيج من الليبوزومين الشاهدين (الكونترول). يفترض الباحثون بأن الخلايا لها قدرة محدودة على احتواء الليبوزومات، لذلك فإن وضع كلا العاملين العلابيين معاً في لبيوزوم واحد يزيد من فرص احتواء الخلية على كلا العاملين مما إذا تم تقديمها إلى الخلية في لبيوزومين منفصلين. إن الجهود الصعبة لإيجاد علامات منقولة بالدم عن السرطان وغيره من الأمراض قد تدخل في وقت قريب مجاًلاً جديداً من النجاح باستخدام جزيئات نانوية جديدة تزيل بوقت قصير وبشكل نوعي البروتينات الصغيرة وغيرها من الجزيئات من الدم وينفس الوقت تحميها من التترك.

5.4.2. الجزيئات النانوية المغناطيسية Magnetic nanoparticles

الجزيئات النانوية المغناطيسية هي وسيلة واحدة لمكافحة السرطان، وهي بمثابة ناقل للأدوية حيث أنها تكون محملة بالأدوية. تتحرر الجزيئات النانوية في الجريان الدموي حيث يمكنها التجوال حتى تصل تأثير المجال المغناطيسي المستهدف إلى الورم وتتوضع عليه حتى تتحرر الأدوية والعوامل الفعالة، وبالإضافة إلى التأثير الدوائي الحاصل فإن هناك تأثيراً فيزيائياً مطبقاً من خلال المجال الكهرومغناطيسي الذي يسخن الجزيئات النانوية وتتم



الخلايا السرطانية بالتأثير الحراري، وهذا المفهوم العلاجي يتمتع بميزة أنه يتجنب التأثيرات الجانبية على الخلايا السليمة. ومن المهم أن نعرف قبل تطبيق هذه الجزيئات النانوية ما إذا كانت تميل إلى التجمع والتكس أو الارتصاص الأمر الذي يؤدي إلى انسداد في الأوعية الدموية.

المعلومات حول هذه التقنية يمكن أن تتحقق بواسطة مقياس التحرر المغناطيسي، في هذا الإجراء تكون الجزيئات ممغنطة لمدة قصيرة بواسطة مجال مغناطيسي قوي لقياس كمية التحرر المغناطيسي بعد إغلاق المجال وهو ما يسمى [مقياس التداخل الكوانتي للموصلات الفائقة] "SQUIDS" الأمر الذي يعطي صورة واضحة حول تجمعات الجزيئات النانوية ومعايرتها في المصل الدموي أو في الدم الكامل ويتيح للباحثين معرفة إذا ما كانت الجزيئات النانوية المصنعة قابلة للتطبيق سريرياً أم لا. فمثلاً يمكن أن تتجمع الجزيئات النانوية في المصل عنقودياً بقطر يصل حتى 200 نانومتر، وهذه إشارة واضحة على قابليتها للتجمع، لذلك تكون هذه الجزيئات مرفوضة علاجياً. يتم حالياً تطوير أساليب كشف مغناطيسية تعتمد على الهيليوم المبرد مع

المجال المغناطيسي لتطوير جهاز استشعار لحركة وتوجيه الجزيئات النانوية في الجسم، ويتم كذلك تطوير أجهزة تكون أكثر بساطة وأقل تعقيداً من خلال مبدأ جهاز [مقياس fluxgate المغناطيسي].

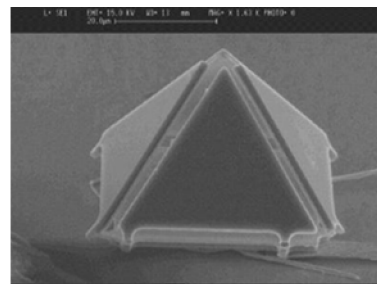
وفي السياق نفسه، ابتكر باحثوا معهد علوم المعلومات USC طريقة لصنع مستوعبات صغيرة يمكن استخدامها لإيصال دقائق ميكرووية أو حتى كمّات نانوية من الأدوية. الأسلوب الجديد عبارة عن عملية من خطوتين. الجزء الأول هو خلق أنماط مسطحة [mini origami] من أشكال مصنوعة من الصفائح المطوية بالضبط مثل الأشكال المألوفة في ألعاب الأطفال التي يجعلون من الورق على شكل الأهرامات، أو غيرها من المواد الصلبة، باستثناء تلك التي تقل أبعادها عن 30 ميكرومتر.

استخدم الباحثون صفائح من البولي سيليكون موضوعة على فيلم رقيق من الذهب باستخدام دعامة متينة من السيليكون التجاري الرقيق الهش (وبفير) العملية تسمى بولي مامبس. كانت الخطوة التالية هي إزالة البولي سيليكون من مناطق الطي بواسطة النقش أو الحفر.

الشكل (10): مراحل تصنيع الـ mini origami

عندما تكون الفراغات قد تأخرت بالاحاطة الالكترونية بـ (البيرمالوي) لجعلها ممغنطة، فإن الفوتوماسك (الغطاء الضوئي) يستخدم مناطق الطي الغير مكسوة، للتأكد من أنها هي الأماكن التي تم طيها.

الطي كان لا بد من إنجازها. بداية فإن الباحثين قوَّسوا (طوَّعوا) (جعلوها منحنية أو مطوية) مناطق الطي بتطبيق القوة المغناطيسية، ثم ضغط المياه والقوى الشعرية التي تولدها الفراغات الدقيقة عند غمرها في الماء، ومن ثم تجفيفها للطبي النهائي وصولاً إلى الشكل المطلوب.



التجارب أخذت وقتاً طويلاً مقارنة بمختلف وسائل التحكم بتأثير الطي المترتب على تجفيف المياه مع لوحات بسيطة مصممة بهدف طي بعضها على بعض لتشكيل "ظروف" (أي طيات مثل المظروف البريدي) التي توجه المياه من اتجاهات مختلفة بتسلسل الطي. وتتراوح مدة المحاولات حتى الحصول على الالتصاق الأقصى.

وتبين التجارب أن كلاً من الهياكل المطوية جزئياً من قبل الفعل المغناطيسي والطبي بتأثير السائل لجعل الهيكل مهيئاً لمرحلة الطي النهائية هي تقنية واحدة للغاية لإنتاج مواد على نطاق واسع من رتبة الميكرومتر حجماً (voxels) وعلاوة على ذلك، يعتقد الباحثون أن المستقبل الأمثل للفوكسل يتوقف على الهندسة وعملية التركيب، وينبغي أن يستمر العمل حتى الحصول على "voxels" أصغر

**الشكل (11): الـ mini origami
مصنوع على شكل هرم رباعي الأوجه**

بكثير.

قام الباحثون بطي كمية من مختلف الأشكال، بما فيها أهرامات ذات الجوانب الرباعية والخماسية، أشكال "اللوّس" الخماسية، وكذلك لوحات بسيطة مربعة مطوية على بعضها لجعل كل شقة فيها بمثابة مظروف صغير.

6.4.2. الجزيئات النانوية تستهدف المستضد The nanoparticles target antigen

باحثو معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا صنعوا مجموعتين من البوليميرات ذاتية التجمع وذلك لابتكار سلسلة من الجزيئات النانوية التي تستهدف الأورام تختلف فيما بينها قليلاً من حيث الخصائص الفيزيائية والخصائص الصيدلانية البيولوجية. وعبر تغيير في البنية الدقيقة لكل صف من البوليميرات، وكذلك نسبة كل منهما، وجد الباحثون أنه بإمكانهم تحقيق التناغم بين حجم الجزيئات النانوية وتحرر الدواء منها، حيث تم توجيه هذه الجزيئات النانوية إلى البروستات نحو المستضد (Antigen) الغشائي النوعي المتواجد على سطح الخلايا السرطانية للبروستات. وتمكن الباحثون كذلك من تغيير العوامل المستهدفة على سطح الجزيئات النانوية فضلاً عن إمكانيةها للانتقال لتجنب الجهاز المناعي. وعبر دراسة كل التغيرات على الجزيئات النانوية وأثرها على قبط خلايا سرطان البروستات لها، تمكن الباحثون من صياغة الجزيئات النانوية المثلى التي تحقق أقصى قبط ممكن من خلال الاختبارات داخل الكائن الحي.

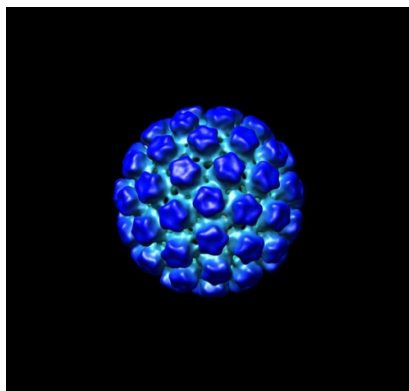
أما باحثو جامعة كاليفورنيا فقد حصلوا على نتائج مماثلة بصفوف مختلفة من بوليميرات الجزيئات النانوية، وسموها ديندريميرس (dendrimers) ثم طوروا مكتبات (سلاسل) من الـ dendrimers تحوي على مجموعة متنوعة

من الزمر الوظيفية على سطحها، وهذه الزمر الوظيفية تمكن الباحثون من إضافة الـ PEG وبأي عدد مستهدف وكذلك عوامل التصوير والمواد الدوائية والعلاجية إلى سطح الـ dendrimer بشكل منتظم. تبين للباحثين أيضاً أنه بالإمكان جعل هذه الـ dendrimer تجول في الدوران الدموي لمدة طويلة دون آثار جانبية، ما يتيح لها فرصة التعارف على هدفها دونما إعاقة.

التجارب اللاحقة استخدمت الـ dendrimer المرتبطة بالعامل المضاد للسرطان [إوكسوروبسين] وتبين أن تراكم الدواء المحمل عليها في الأنسجة الورمية أقل بكثير من الأنسجة السليمة مقارنة مع طريقة تحميل نفس الدواء على الليبوزومات، وهي الجزيئات النانوية الأولى التي حصلت على الموافقة لاستخدامها لتحميل المواد المضادة للسرطان، وذلك يؤكد أنها الطريقة النانوية المثلى لاستهداف الأورام حتى هذه اللحظة.

7.4.2. الجزيئات النانوية المغلفة مغناطيسياً Magnetic coated nanoparticle

جزيئات نانوية لأكسيد الحديد مغلفة مغناطيسياً مع طبقة سيليكات مسامية أسفرت عن جزيئات نانوية جديدة متعددة الوظائف لها القدرة على: التصوير، تحديد الأهداف، ومعالجة الأورام. الباحثون قاموا بتغليف الجزيئات النانوية الناتجة بحمض الفوليك- العامل المستهدف للورم- وكذلك بصباغ الفلوروسين (فلور متألّق) لتمكين التصوير



الضوئي. تتفع الجزيئات النانوية بعد ذلك بالمذيبات تحوي إما [باكليتاكسيل paclitaxe] أو [كومبتوتيسين camptothecin] وكلاهما سيء الذوبان بالماء وبالتالي سيصعب إيصالها إلى الأورام، لذلك تحمل الأيونية على المسامات في طبقة السيليكات. وأظهرت البحوث ثباتية الأيونية المحملة بهذه الطريقة لمدة لا تقل عن شهرين.

من خلال التجارب السريرية على خلايا بنكرياس سرطانية تبين أن الجزيئات النانوية المستهدفة (أي المصنعة بهذه الطريقة) تم قبطها من قبل الخلايا السرطانية بصورة أسرع من تلك الجزيئات النانوية غير المستهدفة. لكنها كانت أكثر سمية منها نتيجة احتوائها على الأصبغة المتألّقة.

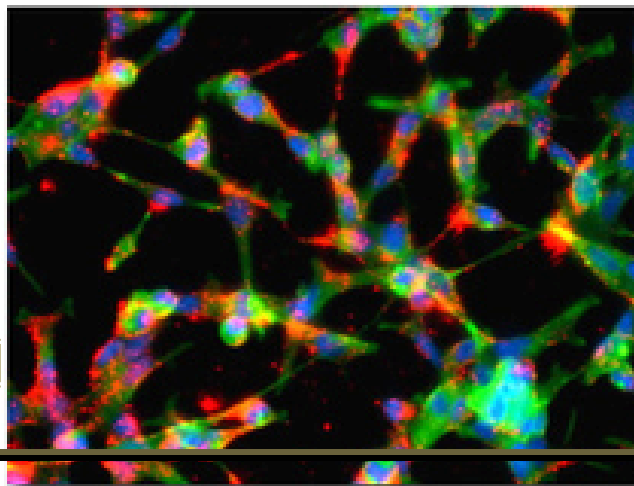
8.4.2. القضاء على الأورام باستخدام [جزيئات نانوية + ضوء]

[nanoparticles + light] Eradication tumors using

هذه الطريقة تعتمد على ما يسمى [النقط الكمية quantum dots] وهي عبارة عن أشباه موصلات نانوية قطرها حوالي 25 نانو متر يمكنها حصر الإلكترونات في أبعادها الثلاثية إذا ما تعرضت لأشعة فوق بنفسجية. إن مركباً يسمى [فوتوفرين photofrin]

هو الشكل (12): نقطة كمية quantum dot العامل

المحسس للضوء الوحيد المعتمد من قبل هيئة

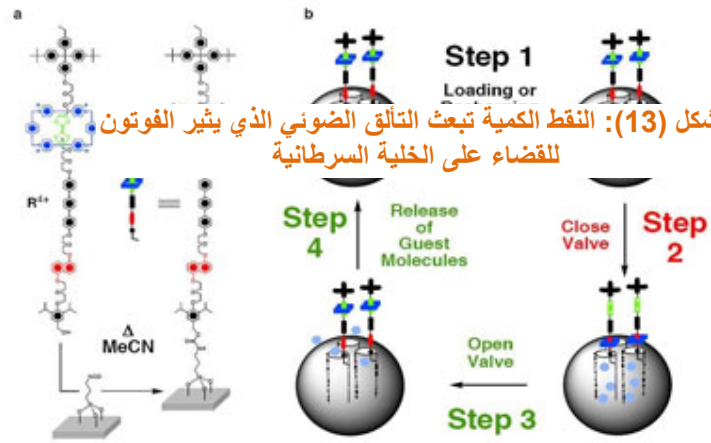


الأغذية والأدوية الأمريكية، يتم امتصاصه من قبل الخلايا السرطانية تحديداً وعند تعرضه للضوء يصبح نشطاً ويقضي على الخلية. وهو الآن يستخدم لعلاج أنواع معينة من الأورام الموضعية السطحية.

يدرس الباحثون إمكانية القضاء على الخلايا السرطانية للأورام العميقة من خلال الاستفادة من آلية عمل الـ quantum dots وتأثير الـ photofrin معاً. ان التعرض لجرعات عالية من الاشعاع يحفز النقط الكمية لإطلاق تآلق ضوئي يثير الفوتوفرين للقضاء على الخلايا السرطانية في الأعماق والتي لا يستطيع الضوء من الوصول إليها.

إن سمية هذه الطريقة (quantum dot-) (Photofrin) ممكنة فقط عند التعرض للتشعيع، لذلك فهي آمنة نوعاً ما حيث أن الاشعاع يستهدف منطقة الورم فقط والتي يتم تحديدها مسبقاً بشكل ثلاثي الأبعاد، مع حد أدنى من امتداده إلى الخلايا السليمة المجاورة، وهو احتمال يظل قائماً، غير أن سمية الأدوية أقل

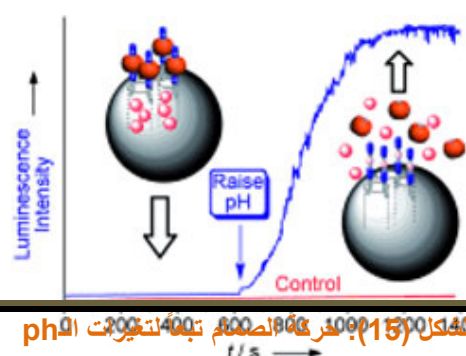
بكثير خارج حدود الورم بسبب عدم وجود الفوتوفرين. وللحصول على النتيجة المطلوبة يتم التشعيع من مرتين إلى ست مرات.



9.4.2 الصمامات النانوية Nano valves

إنها صمامات نانوية جديدة تختلف عن الإصدارات السابقة التي كانت تعمل فقط ضمن المحلات العضوية، هذه الصمامات تعمل في الأوساط المائية وتحت تأثير الحالة الفيزيولوجية أساساً باعتبارها بولبة لانتقال المواد الدوائية النانوية التي تحتاج إلى أن تتحرر في الموقع المطلوب بالضبط وفي الوقت المحدد.

ولكي تؤثر صيدلانياً على الجزء الهدف تحديداً، فإن الجزيئة النانوية مصممة لتحقيق وصول الدواء إلى المنطقة المستهدفة حصراً وتحرره ضمنها. وأحد الأمثلة الجيدة على جزيئة الصمام النانوية هي كرة زجاجية من السيليكا (الشكل (14): مراحل عمل الصمامات النانوية من أجل تحرير المادة الدوائية) المسامية الدقيقة، حيث يمكن للمسامات التي تقاس 500 نانومتر أن تمتلئ بالدواء وتغلق بواسطة صمامات نانوية تتحكم بتحريها، فهذه المسامات كبيرة بما يكفي لدخول وخروج الجزيئات الضيفة (الأدوية) منها واليها، وهي مناسبة بحجمها كي تسد بواسطة جزيئات الـ روتاكسان. أضاف العلماء جزيئات لها شكل القصب (سويقة شيش) إلى السطح المسامي للكرة، وتم ملأ المسامات بالجزيئات الضيفة (guest molecules) وهي الأدوية.



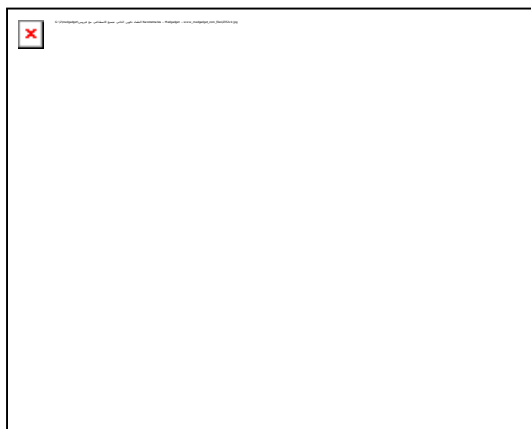
ضمن قيم الـ PH المعتدلة، يتم تراكم جزيئات دهنية حلقة (لها شكل القرع بحيث لها نهايتين مجوفتين نحو الخارج) ضمن القصب، إن البنية الناتجة عن تراكم هذه الجزيئات تشبه القرع

الذي يخترقه شيش ويسميه الكيميائيون باسم [يسودوروتاكسان pseudorotaxane]، فتسد المسام بحيث لا يمكن للجزيئات الضيفة الخروج، ويكون الصمام مغلقاً بهذه الحالة. وضمن قيم الـ PH المرتفعة عن المعدل يكون التأثير بين القسبة (الشيش) والجزيئات الدهنية (القرع) ضعيفاً، فتتفصل الجزيئات عن القسبة ويفتح الصمام. ان هناك فرقاً صغيراً بين قيم الـ PH للنسج السليمة والنسج المريضة، ولكن ينبغي أن يكون كافياً لتحريك الصمام وتحرير الدواء فقط ضمن الخلايا المصابة، وهذا يدل على الحساسية العالية لهذه الصمامات.

10.4.2. فيروس اصطناعي لإيصال الأدوية Artificial virus for drug delivery

علماء في جامعة يونسية - سيول في كوريا الجنوبية استطاعوا اختراع فيروس اصطناعي مزود بمجسات كارهة للماء، ومحمل بمواد كيميائية قادرة على الوصول إلى داخل الخلية أو حتى إلى النواة، لذلك تم استخدام هذه الفيروسات في المعالجة الوراثية حيث يتم جلب المورثات العلاجية المطلوبة واستبدالها عن طريق الوظيفة الأساسية للفيروسات التي تكمن في نقل الجينات إلى الخلية المستهدفة. لكن الجديد في الأمر أنهم تمكنوا من استخدام هذه الفيروسات في إيصال الأدوية والجينات إلى داخل الخلايا المصابة بالسرطان. الفيروسات العادية فعالة للغاية في نقل المورثات في المعالجة الجينية، لكن المشكلة أنها تنير الجواب المناعي أو أنها تسبب السرطان. الفيروسات الاصطناعية لا تملك هذه المشكلة، وهي ذات تأثير فعال وحاسم، لكنها ليست ذات تأثير نوعي بسبب صعوبة التحكم بشكلها وحجمها.

الفيروسات الاصطناعية تحوي جزيئات من الغلوكوز على سطحها ما يعطيها إمكانية الارتباط مع نواقل الغلوكوز على سطح الخلايا المستهدفة. هذه النواقل موجودة عند جميع خلايا الثدييات تقريباً، والخلايا السرطانية بشكل خاص تملك أعداداً كبيرة من هذه النواقل، مما يتيح إمكانية نفوذ الفيروسات الاصطناعية إليها بشكل كبير لتوصل الأدوية السرطانية ضمن المعالجة الجينية (نقل siRNA وتنشيط الجينات السرطانية



الشكل (16): الفيروس الاصطناعي فراغياً، مزود بمجسات كارهة للماء وجزيئات من الغلوكوز على سطحه

وللتأكد من فعالية هذه الفيروسات، تم إضافة جزيئات

كارهة للماء على هذه الفيروسات الاصطناعية لتثبيت الصباغ عليها، ثم لوحظ توضع الصباغ داخل نوى الخلايا السرطانية المستهدفة، وهذه النتيجة مهمة للغاية لأن هدف الكثير من الأدوية هو الوصول إلى النواة.

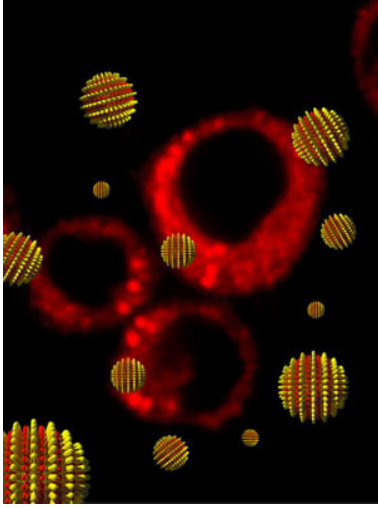
11.4.2. الخطط الرئيسية لإيصال الأدوية ذات الجزيئات النانوية

Stripes key to nanoparticle drug delivery



في خضم الأعمال التي يمكن في نفس الوقت أن تؤثر على إيصال الأدوية وتشرح الغموض البيولوجي بشأنها، فإن مهندسي معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا انشؤوا أول جزيئات نانوية اصطناعية قادرة على اختراق الخلية دون إحداث ثقب في الأغشية الخلوية أو إتلافها.

وجد الفريق أن الجزيئات النانوية للذهب المغلفة بالتأوب مع روابط من نوعين مختلفين من الجزيئات يمكن أن تنتقل إلى الخلايا بسرعة ودون الإضرار بها، في حين أن تلك المغلفة بشكل عشوائي مع نفس المواد لا يمكنها



ذلك. لقد أنشأت أول مادة مصطنعة بشكل كامل يمكنها أن تمر عبر غشاء الخلية من دون تفجيرها، وقد وجد العلماء أن النظام على النطاق النانومتري أمر ضروري لتوفير هذه الإمكانية. وبالإضافة إلى التطبيقات العملية لهذه الجزيئات النانوية من حيث إيصال الأدوية وما شابه - فإن فريق معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا استخدم هذه التقنية لإيصال مواد تصوير الفلوريسنت للخلايا - فإن المجالات الدقيقة (الحيز الصغير) يمكن أن تساعد على تفسير كيفية قدرة بعض المواد الحيوية مثل الببتيدات على دخول الخلايا.

ولذا فإننا يمكن أن نستخدم الجزيئات الجديدة لمعرفة المزيد عن نظرائها

الحيوية فيها. إنها يمكن أن تكون متناظرة مع النظام الحيوي! فعندما يتسلم غشاء الخلية مادة غريبة، عادة تقوم الخلية بإحاطتها أو ابتلاعها، وتحاط المادة في أصغر فقاعة داخل الخلية والتي يمكن أن تفرز في نهاية المطاف. إن أيًا من الأدوية أو غيرها من العوامل التي تتعلق بالجزيئات النانوية لن تصل أبداً إلى حيز السائل الرئيسي في الخلية، أو العصارة الخلوية، حيث يمكن أن يكون لها تأثير. ومثل هذه الجزيئات النانوية يمكن لها أيضاً أن تشكل "وصيفات" بواسطة الجزيئات البيولوجية في العصارة الخلوية، الوصيفات يمكن أن تعمل في بعض الخلايا فقط، وتنتقل حمولة واحدة (نوع واحد) ليس إلا. ومن هنا تأتي أهمية العمل من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا في تطوير جزيئات نانوية يمكنها أن تخترق مباشرة غشاء الخلية، وتوصل الحمولة إلى العصارة الخلوية، والقيام بذلك دون إتلاف الخلايا.

إن الجزيئات النانوية المغلفة لها خصائص مشابهة لغشاء الخلية - ليست متطابقة - ولكن التشابه لا يزال رابطاً. ويمكن مقارنة ذلك بفكرة فقاعة الصابون، فإذا كان لديك فيلم صابوني (فقاعة صابون) وتريد أن تتخزها بآبرة،

الشكل (17): جزيئات الذهب النانوية المغلفة بطبقتين متناوبتين، تجري عبر الدفق الدموي

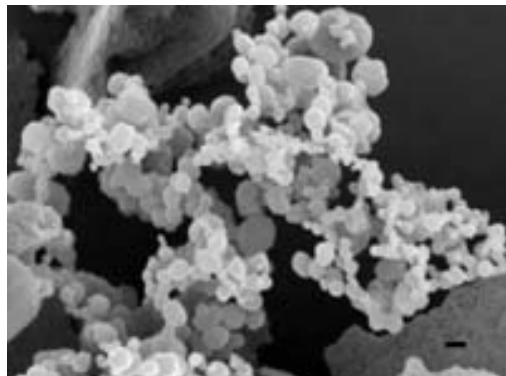
فسوف تنفجر، ولكن إذا كنت قد أحطت الآبرة بطبقة صابون قبل نحر الفيلم الصابوني، فسوف تمر من خلال الفقاعة دون أن تفجرها لأنها مغلفة بنفس المواد.

12.4.2. قفص بوليميري يحافظ على ثباتية الليبوزوم، ويحسن إيصال الأدوية

Polymer cage stabilizes liposome, improves drug delivery



الليبوزومات هي النوع الأول من الجزيئات النانوية لتحقيق الاستخدام السريري، مصاغة ببراعة ملحوظة، لكنها تعاني من قلة الثباتية. الباحثون في مركز المواد النانوية لتشخيص السرطان ومعالجته في مركز تكنولوجيا النانو السرطاني في جامعة نورث وسترن قد طوروا طريقة لنشيت (الحفاظ على ثباتية) الجسيمات الشحمية (الليبوزومات) داخل قفص بوليميري. والأهم من ذلك، هو بناء قفص البوليمر الذي يتداعى (يتفكك) إلى جزيئات وتوصل الأدوية المتحررة من الليبوزومات عندما تتخلل داخل الخلايا.



الشكل (18): مجموعة من الليبوزومات ضمن بوليمير من الكولسترول مع حمض الأكرليك

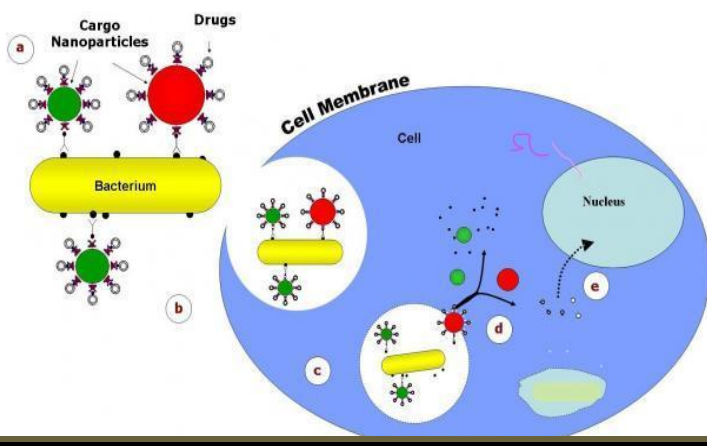
إن صياغة متمائر الكولسترول مع (حمض الأكرليك) يمكن أن يندرج في الغشاء الخارجي لليبوزوم ثم يعبر مرتبطاً بسلاسل بولي (حمض أكرليك) لتشكل القاعدة الأساس لقفص يحيط بالليبوزوم. الناتج من البوليمر - ليبوزوم المحبوس بداخله يكون مستقرًا، سواء في المصل أو خلال التجفيد أو الإماهة. هذه الملاحظة الأخيرة هي مراقبة واعدة لمستقبل الإنتاج التجاري وتحديد العمر التخزيني. وفي المقابل، التجفيد والإماهة تدمر (تحطم) الليبوزومات التقليدية. في معايرة واحدة، وجد الباحثون أن حوالي 5 % فقط من حمولة الليبوزومات تسربت (تحررت) من الصيغة خلال 500 ساعة. وبالطبع، فإن الصيغة الدائمة الثباتية لن تحرر محتوياتها ولن تخدم كوسيلة لإيصال الأدوية، ولكن قفص البوليمر هذا غير مستقرة في الـ pH داخل خلايا الورم. والواقع أنه عندما يتفكك في pH=4 فإن الليبوزوم المحبوس في البوليمر يحرر ما مقداره 84 % من حمولته خلال أكثر من 150 ساعة. لاحظ الباحثون أن العملية ينبغي أن تعمل مع أي ليبوزوم، ويمكن لقفص البوليمر أيضاً أن يكون بمثابة نقطة الإعداد للارتباط مع الرابطة الهدف.

13.4.2. استخدام الجراثيم لإدخال الجزيئات النانوية إلى الخلايا

The use of bacteria to introduce nanoparticles into cells

باحثون في جامعة بورديو أظهروا قدرة الجراثيم العادية على إيصال الحمولة المضافة إليها مثل [الجزيئات النانوية الذكية] إلى الخلية المستهدفة بكل دقة، وكذلك الأدوية و-DNA من أجل تشخيص ومعالجة مبكرة للأمراض. وتمثل هذه الطريقة وسيلة هامة للتغلب على العقبات في إيصال المواد إلى داخل الخلايا، حيث يمكن استخدامها بديلاً لتقنية العلاج الجيني.

الشكل (19): الكرات باللون الأخضر والأحمر تمثل أجساماً مختلفة من الجزيئات النانوية للبوليستيرين الناقلة للدواء. نظام الإيصال يبدأ بـ (a) الجراثيم تنقل المواد المحمولة عليها (الجزيئات النانوية). (b) البلعمة من قبل الخلية المستهدفة للجراثيم وتشكل الحويصل. (c) انحلال غشاء الخلية الحويصلي.



- (d) تحرر الجزيئات النانوية، وتحرر الدواء من الجزيئات النانوية.
(e) ارسال الدواء إلى النواة لتنظيم الجينات أو بناء البروتينات المطلوبة، أو ارسال الدواء إلى مكان التأثير الدوائي في الخلية.

الباحثون أضافوا الجزيئات النانوية إلى الجراثيم من الخارج، وربطوا الـDNA بالجزيئات النانوية. بعد ذلك تنتقل الجراثيم المحملة بالجزيئات النانوية الـDNA إلى نواة الخلية، مسببة بذلك إنتاج الخلية لبروتينين الفلوروسينيت الذي يتوهج باللون الأخضر في صور الفلوروسينيت. الطريقة ذاتها يمكن استخدامها لإيصال الأدوية، الجينات، أو غيرها من المواد إلى الخلايا.

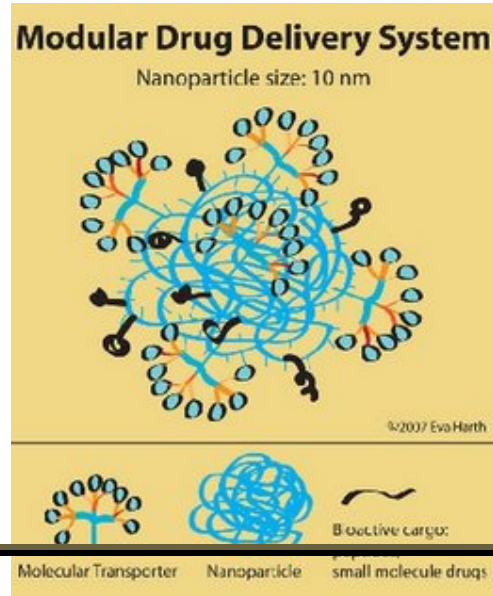
إن تحرر المواد مصمم بحيث تنتقل إلى مواقع مختلفة من الخلية من أجل كشف ومعالجة المرض بآن واحد. ولأن الجراثيم ومواد الجزيئات النانوية يمكن انتقاؤها من بين عدة خيارات متاحة، فإن هذا طريقة الإيصال هذه يمكن أن توضع من أجل خصائص وصفات الخلايا المستقبلية. ويمكنها إيصال الأدوية ومواد المعالجة والتشخيص على نحو فعال لطائفة واسعة من الاحتياجات. يمكن استخدام السلالات غير الضارة من الجراثيم كحوامل أو نواقل، وتسخير قدرة الجراثيم الطبيعية على اختراق الخلية والنواة لتحقيق هدف الطريقة.

بالنسبة للمعالجة الجينية، فقد تم القضاء على العقبة الكبيرة التي تواجه طرق نقل جزيئات الـDNA العلاجية من خلال الأغشية النووية إلى النواة. فقط عندما يتواجد الـDNA داخل النواة ينتج البروتينات التي تقوم بالوظائف المحددة لتصحيح حالات الأمراض الوراثية. عندما ترتبط الجراثيم الناقلة للمواد بالمستقبلات الغشائية للخلية الهدف، فإنها تبذل أو تنغمس في غشاء الخلية لتشكل (حويصلات) أو فجوات صغيرة محتواة بها داخل الخلية. وحالما تصبح داخل الخلية، فإنها تحل غشاء الحويصل وتحرر الدواء. يمكن استخدام هذه الطريقة لانتقاط صور النسيج المصابة عن طريق إدخال حمولات جزيئات الفلوروسينيت إلى الأورام التي تكون عادة أصغر من أن يتم اكتشافها، بالتالي تحسين عمليا الكشف المبكر للمرض.

تم اختبار هذه الطريقة على زروع خلايا سرطانية بشرية مختلفة، تضمنت خلايا سرطان الأمعاء، الفم، الكبد، المبيض، والثدي. كذلك اختبر الباحثون هذه الطريقة على الفئران الحية، لظهور كيفية استخدام هذه التقنية لإيصال جينات محددة إلى أعضاء مختلفة، بما في ذلك الكبد والكلية. الخلايا في الأعضاء المستهدفة تستقبل الجراثيم المحملة بالجزيئات النانوية، وتصنع البروتين المقصود من المعالجة ليبعث الضوء المتألق.

بعض الجراثيم هي بطبيعتها مهيئة لأن تحل غشاء الحويصل الابتلاعي، وهي المرحلة الحاسمة لإيصال الحمولات الجرثومية. وقد أشير إلى الجزيئات النانوية بأنها [نكية] لأنها تحرر محتواها من الدواء تحديداً في لحظة دخولها الخلية. وفي نفس الوقت الذي يتحطم فيه غشاء الحويصل، تتفك المواد المحملة عن الجرثوم، وهذه أيضاً مرحلة حاسمة في إيصال هذه المواد.

الجزيئات النانوية التي يتراوح حجمها من 40-200 نانومتر، ترتبط بالجرثوم بواسطة (الجزيئات الرابطة). والجزيئات



المستخدمة في هذه الطريقة هي الجزيئات النانوية للـ [بوليستيرين]، وهي المادة المتاحة تجارياً، هذا النوع من الجزيئات يجعل طريقة الإيصال هذه أبسط بكثير من البدائل السابقة.

هذه الطريقة الجديدة في الإيصال هي أيضاً أكثر فعالية من غيرها من الطرق التي تم اختبارها باستخدام الجراثيم والفيروسات مؤخراً، ذلك أنه في تلك التقنيات يمكن إضافة نسخة واحدة فقط من الحمولة الجينية إلى كل من جزيئات الجرثوم أو الفيروس. أما في هذه الطريقة فيمكن للجرثوم حمل مئات الجزيئات النانوية، وكل جزيئة منها يمكنها حمل المئات من الجزيئات الدوائية بدلاً من جزيئة واحدة سابقاً وكل ذلك يعتمد أساساً على حجم الجزيئات النانوية.

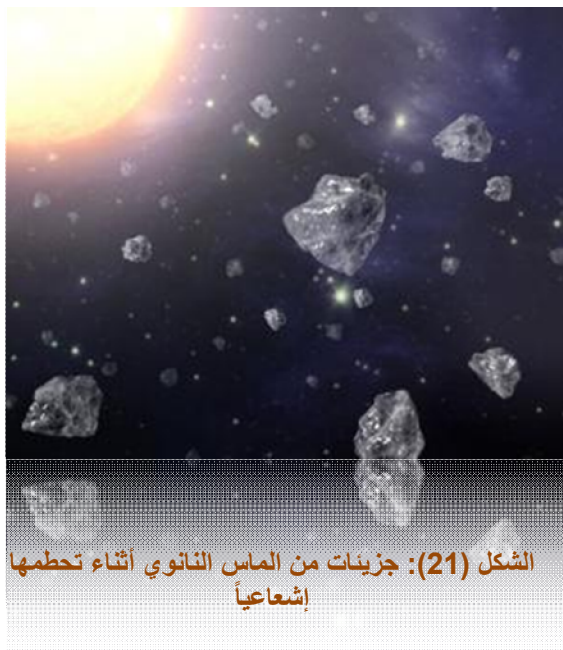
الشكل (20): رسم توضيحي لجزيئة نانوية متضمنة المادة الدوائية

هذه الطريقة تمكننا أيضاً من إضافة هياكل كبيرة نسبياً مثل أجهزة الاستشعار، والخيوط الجوفاء التي تسمى [أنابيب الكربون النانوية] إلى داخل الخلايا. أجهزة الاستشعار يمكنها أن ترصد الأنشطة داخل الخلية الواحدة للكشف المبكر عن السرطان والأمراض الأخرى ورصد تقدم المرض ومدى الاستجابة للعلاج بالعقاقير. أما أنابيب الكربون النانوية فبإمكانها الوصول إلى الخلايا المصابة، وبعد ذلك تتعرض للضوء الذي يجعلها تسخن وبالتالي تقتل الخلايا المصابة فقط.

14.4.2. الماس النانوي النشط المائي لإيصال أدوية المعالجة الكيميائية

An aquatic active nano diamond for chemotherapy drug delivery

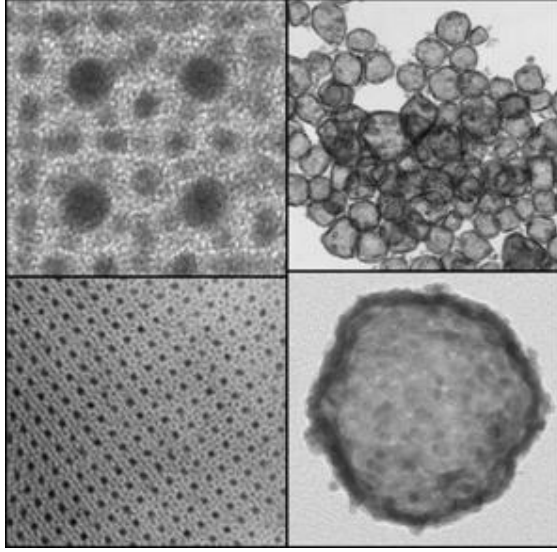
باحثي جامعة نورثويسترن أكدوا أن الماس النانوي (الذي يشبه إلى حد كبير هيكل الكربون من 14 قيراط ألماس متألق ولكن على نطاق أصغر بكثير) فعال جداً في إيصال أدوية العلاج الكيميائي إلى الخلايا من دون الآثار السلبية المرتبطة بعوامل إيصال الأدوية حالياً.



الشكل (21): جزيئات من الماس النانوي أثناء تحطيمها إشعاعياً

الدراسة هي الأولى من نوعها التي توصي باستخدام الماس النانوي، وهو (جيل) جديد من المواد النانوية، في الطب الحيوي. وبالإضافة إلى إيصال أدوية السرطان، فإن النموذج يمكن استخدامه في تطبيقات أخرى، مثل مكافحة السل أو العدوى الفيروسية.

الماس النانوي وعد بأن يقوم بدور هام في تحسين علاج السرطان عن طريق الحد من التعرض غير المراقب من الأدوية السامة إلى الجسم. فريق البحث صرّح بأن مركباً من تجمع الماس النانوي يبين أنه الأمثل لنقل أدوية العلاج الكيميائي ولحمايته من الخلايا الطبيعية بحيث لا يقتلهم، وتحرير الدواء ببطء فقط بعد أن يوصله إلى الخلايا الهدف. وثمة ميزة أخرى للمادة، أكدت من قبل مجموعة من الدراسات الجينية



هي أن الماس النانوي لا يسبب التهاب الخلية السابق، الدواء سوف يتحرر والألماس الحر فقط سوف يغادر. المواد المستخدمة حالياً لإيصال الأدوية يمكن أن تسبب الالتهاب، ومضاعفات (اختلاطات) خطيرة يمكن أن تؤهب المريض للسرطان، ووقف نشاط أوعية السرطان وكذلك الحث على نمو الأورام.

هناك الكثير من المواد التي يمكن أن تقوم بإيصال الأدوية أيضاً، ولكن علينا أن ننظر إلى ما سيحدث بعد إيصال الأدوية، وكيف تتعامل الخلايا مع المواد الاصطناعية الباقية في الجسم؟ فالماس النانوي ذو بنية

منظمة للغاية، وهو ما تفضله الخلايا. وإذا لم يكن كذلك، فستصبح الخلايا ملتهبة. ومن وجهة نظر المرضى، هذا أمر في غاية الإهمية، وهذا هو سبب اهتمام الأطباء السريريين بهذه الطريقة المبتكرة.

نظام إيصال الأدوية المبتكر هذا قد تم تطويره، وعقد آمالاً كبيرة في معالجة السرطان، ويتوقع منه أن يسمح لمزيد من الوسائل المتطورة لاستهداف خلايا السرطان في حين أنه سيجنب الخلايا السليمة من سمية العقار.

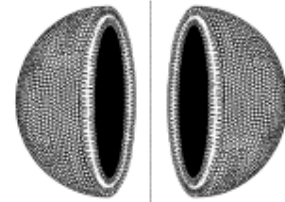
ولجعل المواد فعالة (ذات تأثير)، استخدم الباحثون ماسة نانوية واحدة، تقيس نانومترين قطراً فقط، لتجميعها على شكل مجموعات من الماسات النانومترية التي تتراوح بين 50 إلى 100 نانومتر قطراً. الأدوية، يتم تحميلها على السطح الحر للماس. تكون الأدوية غير نشطة عندما تتكدس الماسات النانوية، وتصبح نشطة فقط عندما تصل

الكداسة (المجموعة) إلى هدفها، حيث تتفصل كل على حدة وتحرر الدواء ببطء. (ومع قطر يتراوح بين اثنين

وتسعة نانومترات، فإن مئات الآلاف من الماسات يمكنها أن تتسلل من خلال رأس دبوس).

مجموعات الماس النانوي تؤمن تحرراً قوياً في الموقع بشكل موضعي وكذلك فعالاً، ولكن أقل سمية بطريقة الإيصال. ونظراً للكمية كبيرة من المساحة المتاحة، فإن المجموعات يمكن أن تحمل كمية كبيرة من الأدوية، ما يقارب خمسة أضعاف كمية الأدوية التي تحملها المواد التقليدية.

الليبوسومات والبوليميرسومات كلاهما جزيئات نانوية كروية، وتستخدم حالياً لإيصال الأدوية. بينما تقوم بالتأثير، فهي أساساً كرة جوفاء محملة بأدوية نشطة على استعداد لقتل أي خلايا، حتى الخلايا السليمة التي تواجهها أثناء طريقها إلى هدفها. الليبوسومات والبوليميرسومات أيضاً كبيرة جداً، حوالي 100 ضعف من حجم الماس النانوي قياساً إلى مجموعات الماس النانوي السريعة التي يمكن أن تعمم في جميع أنحاء الجسم وتختراق أغشية الخلية بسهولة أكبر.



الشكل (23): رسم توضيحي للليبوسوم والبوليميرسوم



وخلافاً لكثير من الجزيئات النانوية المنتشرة حالياً، فإن الماس النانوي قابل للذوبان في الماء بشدة، مما يجعله هام سريرياً. هذه الميزة تم اكتشافها قبل خمس سنوات في اليابان، ثم نقلت إلى نورثويسترن، حيث أن الباحثين هناك استطاعوا هندسة طائفة واسعة من الأجهزة والمواد التي تتوافق مع الأنسجة البيولوجية بشكل جيد. وقد ركز الباحثون على استخدام الماس النانوي من أجل تطبيقات الطب الحيوي.

الماس النانوي هو حالة فريدة من نوعها، فهو مستقر للغاية (نو ثباتية عالية)، ويمكنه القيام بالكثير من الكيمياء على السطح، للحصول على المزيد من قدرته لاستهداف المطلوب. بالإضافة إلى أنه يوفر السلامة وأولوية التوجه نحو الأهداف السريرية. "إنه من النادر جداً أن توفر مادة نانوية كلتا (الوظيفتين) معاً".

في هذه الدراسة، استخدم الباحثون: ¹ البالعات الكبيرة الفأرية الحية، ² الخلايا السرطانية القولونية البشرية، ³ دوكسوروبيسين هيدروكلوريد، وهو الدواء المستخدم على نطاق واسع كعلاج كيميائي. الأدوية تم

تحميلها بنجاح على مجموعات الماس النانوي، التي تدخل الأدوية بكفاءة إلى داخل الخلايا. ودفعة واحدة في الداخل، تتحطم التجمعات وتحرر الأدوية ببطء.

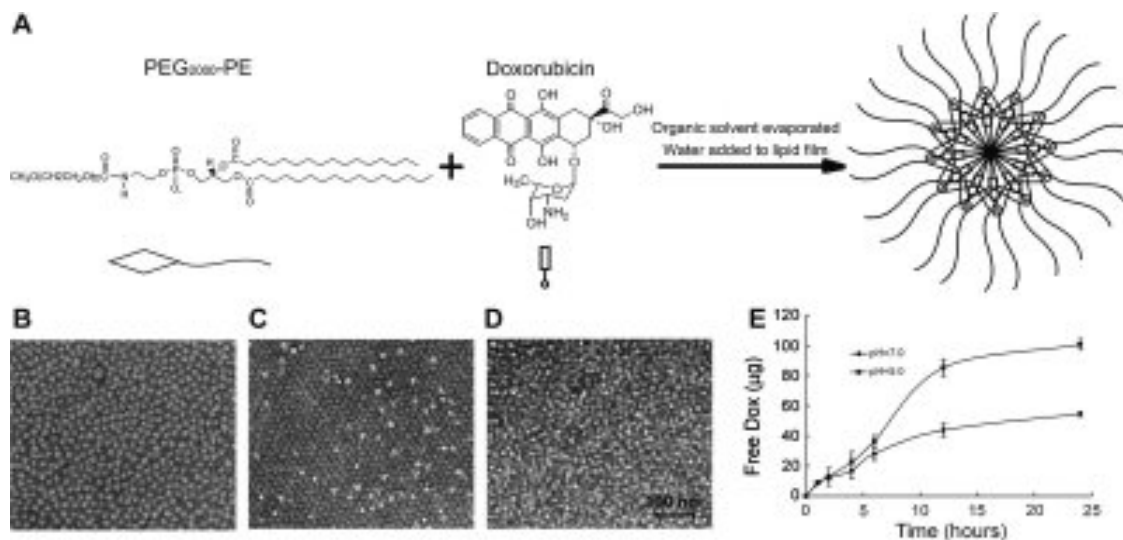
في الدراسات الجينية، يعرض الباحثون الخلايا إلى الماس النانوي البحت (دون وجود الدواء) ثم يحللون ثلاثة جينات مرتبطة بالالتهاب وجين آخر للاستموات، أو لموت الخلية، كي يرى الباحثون كيف كان رد فعل الخلايا إلى المواد الأجنبية. لدى البحث في محيط الخلية، لم يجد الباحثون التهاباً أو سمية على المدى الطويل، وكذلك لم يجدوا تموتاً للخلية. في الواقع، إن الخلايا نمت جيداً في وجود الماس النانوي.

الشكل (24): قياس مدى رد فعل الخلايا تجاه الماس النانوي الفارغ والماس النانوي المحمل بالجزيئات الدوائية

15.4.2. جزيئات نانوية تحمل أدوية العلاج الكيميائي إلى أعماق الأورام الصلبة

Nanoparticles carry chemotherapy drug deeper into solid tumors

طريقة جديدة لإيصال الأدوية باستخدام جزيئات ذات حجم نانوي لنقل أدوية العلاج الكيميائي (دوكسوروبيسين) إلى الأورام، تحسن هذه الطريقة فعالية هذا العقار في الفئران وتزيد من زمن بقائهم على قيد الحياة.



الشكل (25): مراحل اضافة سلاسل PEG الى جزيئات الدوكسوروبيسين، وقياس مدى فعاليتها تجاه الخلايا السرطانية الفأرية بدلالة الزمن باختلاف نوع PEG

في الماضي كانت النواقل المماثلة تحسن إيصال الادوية المستهدف وتخفيض من سميتها، ولكنها تخفض في بعض الأحيان قدرة الأدوية على قتل خلايا الورم. باستخدام الناقل الجديد للأدوية، قارن الباحثون نمو الأورام في الفئران وبقائها على قيد الحياة عند تلك التي أعطيت دوكسوروبيسين في نواقل نانوية وعند التي أعطيت دوكسوروبيسين بمفرده (دون تلك النواقل).

الدوكسوروبيسين الذي أوصلته النواقل النانوية كان أكثر فعالية في منع نمو الأورام من الدوكسوروبيسين الحر، والفئران الذين تلقوا طريقة هذا العلاج قد عاشوا لفترة أطول وكانت الآثار الجانبية السامة أقل. إن تغليف الدوكسوروبيسين (وضعه داخل كبسول) ... زاد تراكمه وتغلغله (اختراقه) في الأورام سواء من حيث النسبة المئوية للخلايا التي تم إيصال الدواء إليها أو المستويات داخل الخلية التي تم بلوغها.

ناقش الباحثون مستقبل إيصال الأدوية، واعتقدوا أنه ينبغي أن تركز على ثلاثة مجالات هامة للبحث: مجموعات الأدوية، وتحديد الأهداف (الاستهداف)، والتكامل. وقال أحدهم: "في يوم ما قد تضيق الميسيلات الدوائية أهدافها وتصبح نيران صديقة لنقتل المرضى في وقت قريب!"

16.4.2. الجزيئات النانوية تنتقل متطفلة على خلايا الدم الحمراء

Nanoparticles hitchhike on red blood cells

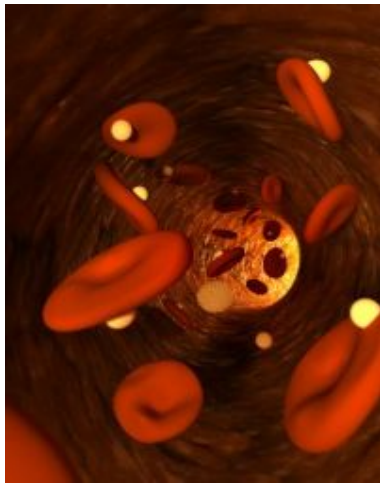
باحثون في جامعة كاليفورنيا، اكتشفوا أن إضافة (الحاق) جزيئات نانوية بوليميرية إلى سطح خلايا الدم الحمراء تزيد بشكل كبير من عمر حياة هذه الجزيئات النانوية في الجسم الحي (فيفو). البحث يمكن أن يقدم تطبيقات لإيصال الادوية وتعميمها على المفاعلات الحيوية.

الجزئيات النانوية البوليميرية هي ناقلات ممتازة لإيصال الأدوية، فهي تحمي الأدوية من التحطم حتى وصولها إلى الهدف وتوفير التحرر المديد للدواء. ومع ذلك، تعاني الجزئيات النانوية البوليميرية من مشكلة واحدة تقيدها، أنها تزال بسرعة من الدم، وأحياناً خلال دقائق، مما يجعلها غير فعالة في إيصال الأدوية.

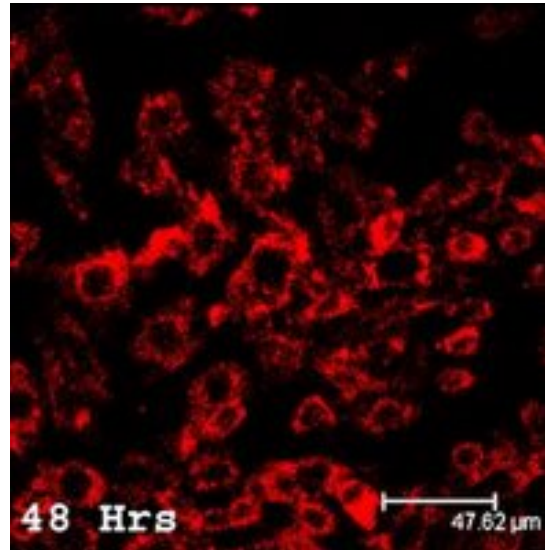


الشكل (26): صورة تخيلية لبوليمير نانوي تحوي جزيئات دوائية وجد فريق البحث أن الجزئيات النانوية يمكن أن تجبر على البقاء في الدوران الدموي عندما

تلتصق بكريات الدم الحمراء. تتفصل الجزئيات في نهاية المطاف من خلايا الدم بسبب قوى الفصل والتأثرات بين الخلايا، ويتم إزالتها من الجسم بواسطة الكبد والطحال. إن دوران خلايا الدم الحمراء لا يتأثر بإضافة (الحاق) الجزئيات النانوية بها. إن الحاق الجزئيات النانوية البوليميرية بخلايا الدم الحمراء يجمع بين مزايا العمر



الطويل لدوران خلايا الدم الحمراء في الدم، ووفرتها، مع متانة الجزئيات



النانوية البوليميرية. إن استخدام خلايا الدم الحمراء لإطالة زمن دوران الجزئيات يجنب الحاجة إلى تعديل السطح كيميائياً لكامل الجزيئة، الأمر الذي يتيح إمكانية أن ترفق المواد الكيميائية إلى السطح المعرض للتطبيقات المستهدفة.

الشكل (27): الجزئيات النانوية الملحقة على خلايا الدم الحمراء كما تظهر في صورة الفلوروسينيت

الباحثون علموا أن الجزئيات تلتصق بخلايا الدم الحمراء تستطيع بذلك الإفلات من البلعمة ذلك أن خلايا الدم الحمراء لديها الموهبة للتحويل (تجنب) على البالعات الكبيرة. الجزئيات النانوية ليست الأولى التي تحمل على ظهر خلايا الدم الحمراء، هذه الاستراتيجية سبق أن اعتمدت من قبل بعض الجراثيم مثل مستمعية البارتونيل، التي تلتصق بخلايا الدم الحمراء ويمكن أن تبقى في الدوران لعدة أسابيع. يقول الباحثون أنه قد يكون من الممكن أن

الشكل (28): يظهر رسماً لكيفية التحاق الجزئيات النانوية بالكريات الحمر

تبقى الجزيئات النانوية في الدوران لفترة طويلة نسبياً، من الناحية النظرية فإن عمر كرية الدم الحمراء في الدوران الدموي - وهي 120 يوماً - إذا كان الرابط بين الجزيئات وخلايا الدم الحمراء قوياً (مدعماً). إن المنهجية تنطبق على الأدوية التي تؤثر بينما هي مرتبطة بخلايا الدم الحمراء، على الرغم من أن الباحثين يقولون بأن التحرر البطيء من سطح خلايا الدم الحمراء هو ممكن أيضاً. هذا النمط من إطالة دوران الجزيئات له آثار هامة في إيصال الأدوية، ويحتمل أن يؤدي إلى علاجات جديدة لمجموعة واسعة من الحالات مثل السرطان والجلطات الدموية وأمراض القلب. هذه الدراسة التي تتناول إلحاق الجزيئات النانوية بخلايا الدم الحمراء يمكن أن يكون لها أيضاً آثار هامة بالنسبة لمستقبل العلاج من الاضطرابات الدموية.

17.4.2. التحكم عن بعد بالجزيئات النانوية لإيصال الأدوية مباشرة إلى الأورام

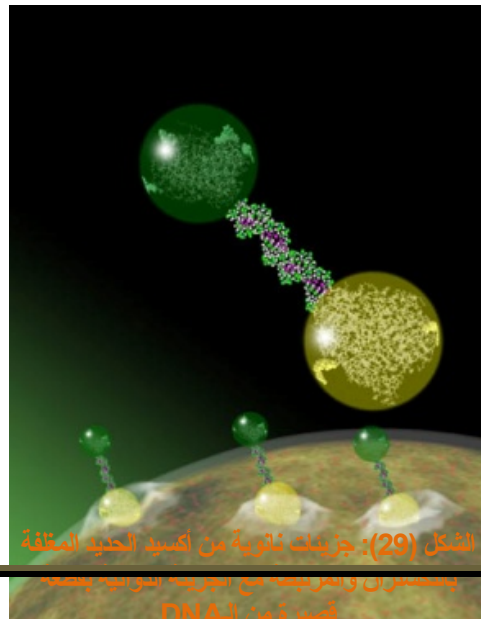
Remote-control nanoparticles deliver drugs directly into tumors

علماء معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا صمموا جزيئات نانوية يمكن التحكم بها عن بعد، عندما تتعرض لدفعات من المجال الكهرومغناطيسي، تحرر الأدوية لمهاجمة الأورام. الابتكار، يمكن أن يؤدي إلى تحسين التشخيص والمعالجة المستهدفة للسرطان. في وقت سابق، عمل الفريق على تطوير جزيئات نانوية حقلية متعددة الوظيفية مصممة كي تجري عبر الدفق الدموي، لتذهب إلى الأورام والمجموعة معاً. الجزيئات المثقلة (المجتمعة) (المرتصة) تساعد الأطباء في تصوير الأورام من خلال تصوير الرنين المغناطيسي (MRI).

بهذه القدرة على رؤية الجزيئات المثقلة، تبين للفريق أن هذا النظام يجعلها من الممكن أن تتكون من جزيئات صغيرة (بليونات من متر واحد في الحجم) والتي هي سوبرباراماغانك (شبيه المغناطيسي الفائق)، هذه الإمكانيات تتسبب لها بنشر الحرارة عندما تتعرض لمجال مغناطيسي. ويتم ربط المواد (الجزيئات) النشطة بهذه الجزيئات، مثل العقاقير العلاجية. الجزيئات النانوية الممغنطة تسخن عن بعد بواسطة مجال مغناطيسي، ولديها القدرة على تحرير الأدوية المتعددة المضادة للسرطان عند الطلب في الموقع المطلوب من الورم. وعلاوة على ذلك فإن نفس هذه الجزيئات النانوية يمكن أن تقوم بضعف عملها كمواد لتصوير الأورام. الجزيئات النانوية متعددة الوظائف قادرة على توفير الوقت المحدد لتحرر الدواء في الأورام.

لإنشاء مثل هذا المنهاج، بدأ الباحثون مع الجزيئات النانوية لأكسيد الحديد المغلفة بالكستران وهي مماثلة لتلك التي هي الآن في إطار التطوير كمواد ظليلة في تصوير الرنين المغناطيسي. عندما تتحفز بالمجال المغناطيسي المتذبذب، فإن الجزيئات النانوية تمتص الطاقة وتصبح حارة، وهي الخاصية التي يستغلها الباحثون لابتكار تحرر دوائي منفعل.

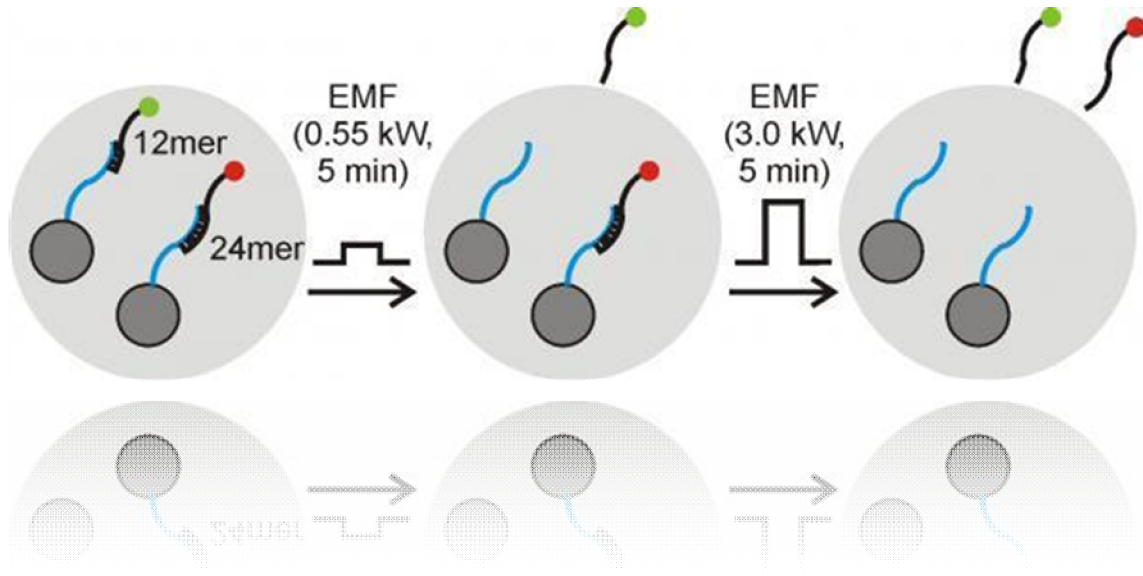
إلى هذه الجزيئات أضاف الباحثون قطعة قصيرة من الـ DNA ليمثل رابطة لواحد أو أكثر من ارتباطات الأدوية المضادة للسرطان مع قطعة الـ DNA التكميلية لرابطة [جزيئة- مربوط]. في درجة حرارة الجسم، الجداول المكملية



الشكل (29): جزيئات نانوية من أكسيد الحديد المغلفة

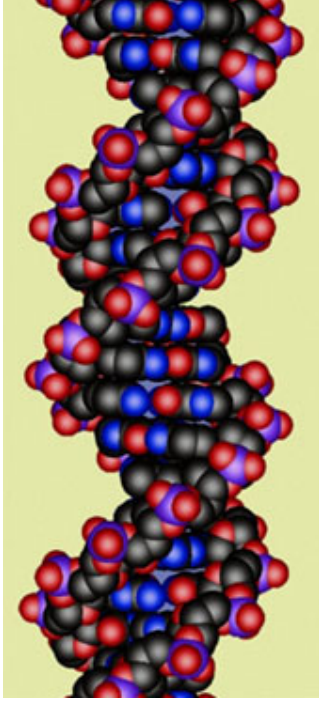
بالبوليمر والكستران مع الجزيئات النانوية

قصيرة من الـ DNA



للـ DNA المعروف بالشكل الحلزوني المزدوج، تشكل الوصلة المستقرة (الثابتة) بين الجزيئات الدوائية والجزيئات النانوية. ولكن عندما تصبح الجزيئات النانوية حارة نتيجة تطبيق المجال المغناطيسي المتناوب، فإن الروابط التي تربط جديلتي الـ DNA ببعضهما تصبح أضعف تدريجياً حتى تبلغ درجة الحرارة الموضعية القيمة الحاسمة، وهي النقطة التي تفك الأزواج الحلزوني وتنتشر جزيئات الأدوية بعيداً عن الجزيئات النانوية. تبين للباحثين أيضاً أنه عند تطبيق المجال المغناطيسي بدفعات مدتها 5 دقائق كل 40 دقيقة، فإن تحرر الدواء يحدث كدفعات (رشقات) (طلقات) أيضاً. وبما أن "درجة حرارة الانصهار" هذه تعتمد على طول الالتفاف الحلزوني المزدوج، فكر الباحثون بأنه يمكنهم أن يستخدموا أطوالاً مختلفة من الروابط لإنتاج جزيئة نانوية واحدة قادرة على تحرير اثنين أو أكثر من الأدوية بالتسلسل. والواقع أنه عندما أضاف الباحثون نموذجين مختلفين من التوليفات الدوائية إلى الجزيئات النانوية باستخدام روابط من طولين مختلفين، كانت (الجزيئات النانوية) قادرة على التحرير المنفعل للأدوية المرفقة بالرابطة الأقصر ثم تبع ذلك تحرر الدواء الثاني المرفق بالرابطة الأطول، عن طريق زيادة قوة المجال المغناطيسي المتناوب.

الشكل (30): الجزيئات النانوية باللون الرمادي تنقل أدوية متنوعة محملة عليها (أحدها باللون الأحمر والآخر باللون الأخضر)، التحكم عن بعد يتم بتوليد دفعات من المجال الكهرومغناطيسي منخفضة الطاقة لمدة 5 دقائق، لتحرر الدواء باللون الأخضر وليس الدواء الذي باللون الأحمر. أما التعرض لدفعات من المجال الكهرومغناطيسي مرتفع الطاقة لمدة 5 دقائق فهو يحرق الدواء باللون الأحمر الذي يكون مع الجزيئات النانوية بجديلتين من الـ DNA أطول من جديلتَي الـ DNA اللتان تربطان الدواء ذي اللون الأخضر.



إن تعرض الجزيئات إلى مجال كهرومغناطيسي منخفض التوتر يسبب إشعاع (نشر) الجزيئات للحرارة وهذا، بدوره يصهر الرابط ويحرر الأدوية. الأمواج في هذا المجال المغناطيسي يتراوح ترددها بين 350 و 400 كيلوهرتز، وهو نفس مجال الأمواج الصوتية الراديوية. تمر هذه الموجات بشكل غير مؤذٍ من خلال الجسم وتسخن الجزيئات النانوية فقط. وللمقارنة فإن الموجات الميكروية (مثل الميكرويف) والتي تطهي الأنسجة، لها ترددات من رتبة جيجا هيرتز، أي حوالي مليون مرة أكثر قوة.

الروابط في هذه المنظومة تتكون من جدائل الـ DNA. جديلتان من الـ DNA ترتبطان معاً برابطة هيدروجينية والتي تتحطم عند تسخينها. في وجود المجال المغناطيسي، الحرارة تتولد نتيجة تحطيم الجزيئات النانوية لهذه الأمواج، تاركةً جديلة واحدة تربط الجزيئة النانوية وتسمح للآخرى لتطفو بعيداً مع حمولتها من الدواء.

ميزة واحدة لرابطة الـ DNA هي أن درجة انصهارها يمكن ضبطها. الجدائل الطويلة والجدائل المختلفة التشفير تحتاج إلى كميات مختلفة من الحرارة لتحطيمها. هذه الحساسية المضبوطة للحرارة تجعل من الممكن لجزيئة مفردة وبشكل آني بأن تنقل أنواعاً عديدة ومختلفة من الحمولة (الأدوية)، كل واحدة منها (كل حمولة) يمكن أن تتحرر عنها في أوقات مختلفة أو في توليفات مختلفة من خلال تطبيق ترددات مختلفة أو فترات مختلفة من الدفعات الكهرومغناطيسية.

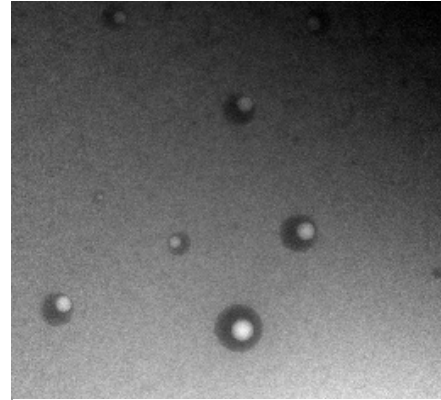
لاختبار هذه الجزيئات، قام الباحثون بزراعة ورم في الفئران -مثل الهلام المشبع بالجزيئات النانوية- وضعوا الفأر المزروع بتدفق لملف كهربائي له شكل الكأس ثم نشطوا الدفعات المغناطيسية. تؤكد النتائج أنه من دون الدفعات، الروابط بقيت غير محطمة. ومع الدفعات، الروابط تحطمت وحررت الأدوية إلى الأنسجة المحيطة. التجربة هي دليل للإثبات بشكل أساسي أمان وفعالية هذه الطريقة لضبط التنشيط عن بعد. ومع ذلك، لا يزال هناك عمل يتعين القيام به قبل أن تصبح مثل هذه العلاجات ممكنة في العيادة.

لتسخين المنطقة، على سبيل المثال، كتلة حرجة من الجزيئات المحقونة يجب أن تجتمع معاً داخل الورم. لا يزال الفريق يعمل على جعل حقنة وريدية للجزيئات تجتمع على نحو فعال بما يكفي لتحقيق هذه الكتلة الحرجة (الحد الأدنى من الكتلة لتحقيق الفعالية المطلوبة). الهدف العام هو إيجاد جزيئات نانوية متعددة الوظائف تتوجه (ملاذها) نحو الورم، تتراكم، وتؤمن إيصال للأدوية قابل للتنشيط والتعديل عن بعد في الموقع الصحيح للمرض.

18.4.2. الجريان عبر الدفق الدموي: باحثي جامعة بنسلفانيا يعرضون كيفية إيصال الأسطوانات النانوية للأدوية بشكل أفضل من الكريات النانوية

Go with the flow: penn researchers show how nanocylinders deliver medicine better than nanospheres

قام باحثون في جامعة بنسلفانيا باكتشف وسيلة أفضل لإيصال الأدوية إلى الأورام. باستخدام ناقل اسطواني الشكل، تمكنوا من الحفاظ على إيصال [ياكليتاكسيل] الدواء المضاد للسرطان إلى نموذج حيواني من سرطان الرئة أكثر بعشر مرات إيصاله بناقل كروية الشكل. هذه النتائج قد يكون لها آثار على إيصال الأدوية وكذلك لفهم أفضل للفيروسات الاسطوانية الشكل مثل الإيبولا والإنفلونزا H5N1. هذه هي الجزيئات التي تذهب مع الدفق الدموي، حيث مجرى الدم يضخ باستمرار، وهذه الجزيئات النانوية الاسطوانية تتلاءم مع هذا الدفق وتستمر في الدوران بشكل



الشكل (32): النواقل الكروية للدواء المضاد للسرطان [ياكليتاكسيل]

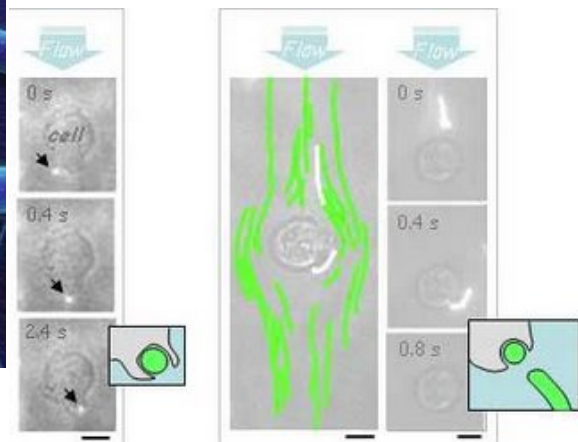
أطول (لمدة أطول) من أي جزيئات كروية معروفة.

وفي هذه الدراسة، استخدم فريق البحث الجزيئات النانوية الاسطوانية النحيلة (الرفيعة) وتتألف من البوليمرات الاصطناعية لإيصال [ياكليتاكسيل] الدواء المضاد للسرطان إلى نسيج سرطاني لرئة بشرية مزروع في الفئران. وقد بلغت أقطار الاسطوانات أقل من 20 نانومتر وأطوالها تقارب حجم خلايا الدم. [ياكليتاكسيل] يقلص الأورام، لأن الاسطوانات بقيت في الدوران لمدة تصل إلى أسبوع واحد بعد الحقن، وأوصلت المزيد من الجرعة الفعالة، وقتلت بذلك المزيد من الخلايا السرطانية وقصصت الأورام بشكل أكبر بكثير. الجزيئات النانوية الكروية عادة تبقى في الدوران لبضع ساعات فقط.

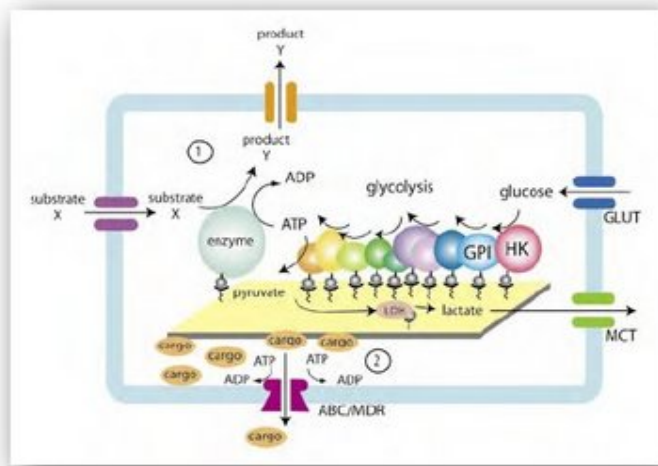
فريق البحث استخدم الجزيئات النانوية التي تحوي سلسلة واحدة محبة للماء من البوليمير الشهير باسم بولي إيثيلين جليكول (PEG). وفي حين أن هذه النتائج يمكن أن تؤثر على طريقة معالجة سرطان الرئة، فهذا يكشف كيفية إيصال الأدوية بصورة أكثر فعالية إلى الجسم ويمكن أيضا أن يطور معالجة غير ذلك من الأمراض كأمراض القلب والأوعية الدموية وكذلك أنواع أخرى من السرطان.



الجزيئات النانوية في الدفق الدموي تكون جاهزة



الشكل (34): الجزيئات النانوية الاسطوانية والجزيئات النانوية الكروية أثناء حركتها في الدم



للالتقاط بشكل غير نوعي من قبل الخلايا كما في الجزء الأيسر من الصورة حيث تظهر جزيئة نانوية مفردة بتصوير الفلوروسيننت. بالمقابل فإن الجزيئات النانوية الاسطوانية المرنة تجري عبر الدفق الدموي بسهولة أكبر وتتجنب بواسطة شكلها الاسطواني الالتقاط من قبل الخلايا غير المستهدفة (الجزء الأيمن من الصورة)، وتسمح

بذلك بالنقاط الدواء خيطي الشكل نحو المواقع المصابة والمستهدفة بشكل نوعي.

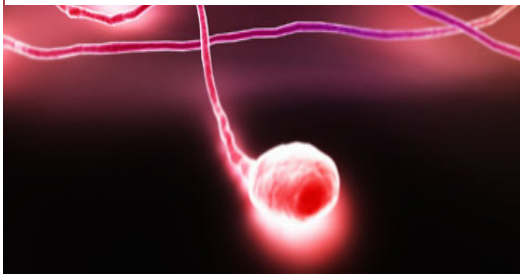
19.4.2. المنى(النطاف) يصبح نموذجاً لروبوتات نانوية ولإيصال الأدوية

Spermatozoon becomes model for nano robots and drug delivery

يعمل الباحثون على استخدام نفس الطاقة التي تحرك النطاف كقوة لروبوتات نانوية أو لإيصال الادوية الكيميائية أو المضادات الحيوية، على سبيل المثال، إلى المواقع المستهدفة داخل الجسم. فمن خلال تحطيم(استقلاب) الخطوات الحرة في الممر البيولوجي التي تستخدمها النطاف لتوليد الطاقة، يخطط الباحثون لاستنساخ هذا الطريقة لاستخدامها في جهاز من صنع الإنسان. الفكرة ليست المنتج النهائي وإنما نظام لإيصال الطاقة.

القسم الوسطي من النطفة بين الرأس والذيل الطويل يحتوي مايتوكوندريا، وهي العضيات التي تولد الطاقة الخلوية. ولكن النطاف تقدم أيضا مصدر ثان للطاقة لدفع(إعطاء القوة) لذيلها الطويل. إنها تستخدم عملية تعرف

الشكل (36): يظهر كيفية دخول الغلوكوز عبر البروتين الناقل للغلوكوز الى داخل الجزيئة النانوية الليبوزومية، ومن ثم مرورها بأحد طريقين: الأول استقلابها وتدرجها عبر الأنزيمات العشر لإنتاج الطاقة ATP اللازمة لحركة الجزيئة النانوية. والثاني إنتاج الطاقة ATP اللازمة لعمل مضخة نواقل الـ 3C **الشكل (35):** النطاف البشرية كما تظهر في صور الفلوروسيننت الحيوية

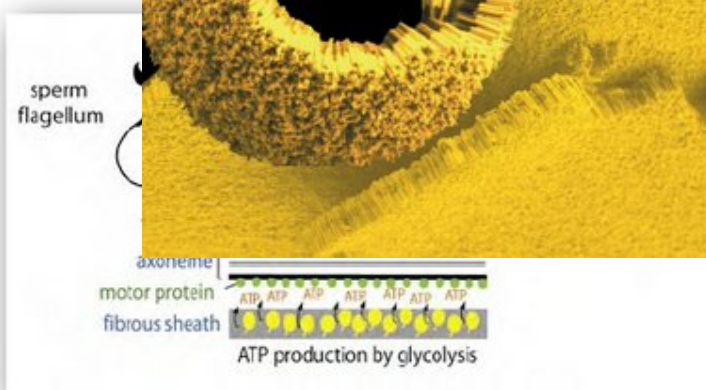
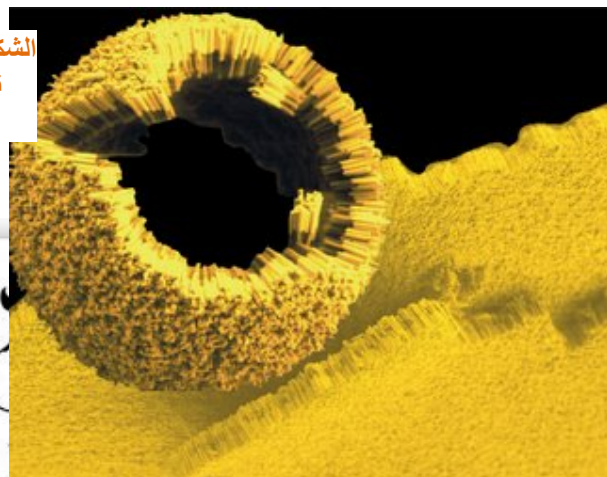


باسم تحلل الغلوكوز، حيث يستقلب الغلوكوز لإنتاج الـ ATP، الذي تستخدمه الخلايا للطاقة. إن عملية تحلل الغلوكوز تتطلب 10 أنزيمات، ترتبط بالغمد الليفي للنطاف الذي يمتد على طول الذيل.

في هذه الدراسة يحاول الباحثون إعادة بناء هذا الطريق الغليكوزي بتعديل مسار كل بروتين يستهدف هذا الطريق حتى يتسنى لهم استبدال الرباط بأيونات النيكل على رقاقة مصنعة. وحتى الآن، نجحوا في إضافة ثلاثة من 10 أنزيمات لازمة لإنتاج الـ ATP من الجلوكوز، وحافظ كل على وظيفته. إذا تمكنوا من إضافة الـ 10 أنزيمات، فسوف يقوم كل أنزيم بعمله الأساسي في سلسلة تولد في النهاية الـ ATP لتزويد الأداة النانوية بالطاقة. في الجسم، مثل هذه الأداة يمكن أن تتمكن بسهولة من استخدام جلوكوز الدم كوقود.

وتشمل الاستخدامات المحتملة تحميل نظم إيصال بالأدوية الكيميائية أو المضادات الحيوية نحو خلايا محددة الهدف. ومن شأن هذا النظام ان يسمح للأطباء بتقديم جرعات ثابتة مع الحد من الآثار الجانبية التي تنجم عن تعريض كامل الجسم للدواء.

الشكل (37): الأنزيمات العشرة اللازمة لاستقلاب الجلوكوز وإنتاج الطاقة ATP تتواجد على الغلاف الليفي للقطعة المتوسطة من النطفة، الأمر الذي يحتم وجودها في نفس المكان على الجزيئة النانوية الروبوت



20.4.2. "حصان طروادة" إيصال

أدوية محملة على الجزيئات النانوية إلى عمق الأورام

"Trojan Horse" delivers drug-loaded nanoparticles deep into tumors

واحدة من أصعب المنجزات لإتمامها بخصوص المعالجة بمضادات السرطان الحالية هو إعطاء الأدوية في مركز الأورام الصلبة المحرومة

من الأوكسجين والمغذيات. هذه المناطق التي يتعذر الوصول إليها يمكن أن تشكل مصدراً للأورام المقاومة للأدوية التي يمكن أن تعاود بعد سنة من إتمام المعالجة. أن نوعاً واحداً من الخلايا يبدو أن لها القدرة على النفاذ إلى كتلة الورم، والواقع أن هذه الخلايا المعروفة باسم البالعات الكبيرة يمكن حسابها بما يزيد عن 70 % من كتلة الأورام الخبيثة مثل سرطان الثدي. ولسوء الحظ، هذه الأورام المرتبطة بالبالعات الكبيرة (TAMs) تعزز الورم بدلاً من أن تعيق تقدمه وتعزز انبثاث الورم (نمو ثانوي لورم خبيث).

في حالة تحويل هذه الجداول على TAMs، فإن فريقاً من الباحثين قد وضع وسائل لتحميل قشور نانوية للذهب على الخلايا السابقة لها والمعروفة باسم: الوحيدات، والتي تتحول إلى بالعات كبيرة في الوسط السرطاني. الوحيدات، في الأساس، أصبحت كحصان طروادة تحمل الجزيئات النانوية. حالما تدخل في لب الورم، فإن

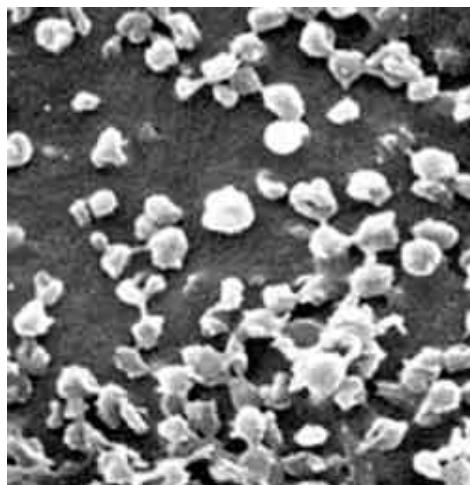
القشور النانوية للذهب يمكن تفعيلها باستخدام الأشعة تحت الحمراء القريبة، وتحويلها إلى مباضع حرارية منمنمة تقتل الأورام من الداخل إلى الخارج. وقد نجح المحققون بإظهار كل خطوة من هذه الخطوات في ورم كروي الشكل لسرطان الثدي في الجسم الحي. في المرحلة الأولى من البحث، تبين أن كلاً من الوحيدات والبالعات الكبيرة أدخلت أعداداً كبيرة من قشور الذهب النانوية دون التعرض لأيّة آثار ضارة. وبعد ذلك تبين أن ما بين 10 و 30 ثانية من التعرض لإشعاع ليزر الأشعة تحت الحمراء القريبة (المكثفة) تؤدي إلى أقصى حد من قتل الخلايا بعد امتصاص قشور الذهب النانوية لها. وأخيراً، فإن الباحثين اختبروا حضان طروادة على ورم كروي الشكل لسرطان الثدي. في هذه التجربة، كان الورم الكروي يجرّع مع خليط من البالعات الكبيرة والوحدات لمدة 3 أيام. في تجارب الشاهد (كونترول)، أضاف الباحثون البالعات الكبيرة فقط إلى الأورام الكروية. إن تشيع كل من تجربة (الاختبار) وتجربة (الشاهد الكونترول) على الورم الكروي أظهرت بشكل قاطع أن هذا الورم الكروي تعامل مع البالعات الكبيرة وقشور الذهب النانوية التي دمرت عندما تعرضت لإشعاع ليزر الأشعة تحت الحمراء القريبة. أما إن الورم الكروي في تجربة (الشاهد الكونترول) لم يظهر أي آثار سيئة.

21.4.2. الجزيئات النانوية تحسن إيصال الأدوية ووسائل التشخيص

Nanoparticles improve delivery of medicines and diagnostics

جزيئات دقيقة متحركة (متحللة) حيوياً مليئة بالأدوية يمكن أن تحتوي أيضاً على إجابات على بعض من أكبر مشاكل الصحة البشرية، بما في ذلك السرطان والسل، سر النجاح هو حجم اللقافة.

باستخدام التقنية المبتكرة في جامعة برنستون، ابتكر الباحثون جزيئات يمكنها إيصال الدواء إلى أعماق الرئتين أو التسلسل (الانسداد) إلى الخلايا السرطانية بينما تترك الطبيعية منها وحدها. فقط من 100 إلى 300 نانومتر عرضاً - أكثر من 100 مرة أرق من شعرة الإنسان - الجزيئات يمكن أن تكون محملة بالأدوية أو عوامل التصوير، مثل الذهب والمغنيتيت [أكسيد الحديد الأسود]، من شأنها أن تعزز من قدرات التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي.



الشكل (39): تقنية الترسيب النانوي فلاح
لجزيئات نانوية بأبعاد 200 - 300 nm

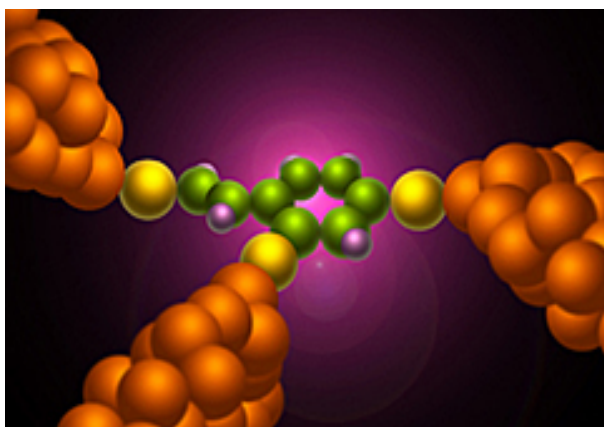
إن الأسلوب الجديد، أطلق عليها اسم "الترسيب النانوي فلاح" يتيح للباحثين مزج الدواء مع المواد التي تغلفه بالكبسول. تقنيات المزج المماثلة قد استخدمت سابقاً لإنشاء أضخم المنتجات الصيدلانية وأثبتت العملية على نطاق تجاري. الجزيئات النانوية أكبر بكثير من أن تمر عبر غشاء الخلايا الطبيعية، ولكنها سوف تمر من خلال الثقوب الكبيرة في الأوعية الشعرية في الأورام الصلبة التي تنمو بسرعة. الجزيئات ضمن هذا المجال من الحجم يمكن أيضاً أن

تحسن إيصال الأدوية المستنشقة لأنها كبيرة بما فيه الكفاية للبقاء في الرئتين، ولكنها أصغر من أن تنثر نظام دفاع الجسم لتنظيف الرئة (السعال والقشع). هذه السمة تمكن من تحقيق أقصى فعالية للاستنشاق، نظام تلقیح دون إبرة. نظام الجزيئة النانوية المبتكر، يفضل خصوصاً للتطبيقات في العالم النامي؛ لما ينطوي عليه من إمكانيات لاستخدامها على نطاق واسع وبتكلفة قليلة نسبياً.

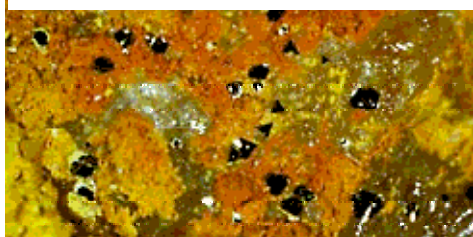
إن نجاح الترسيب النانوي يتوقف إلى حد كبير على حقيقة أن بعض الجزيئات كارهة للماء، وبعضها الآخر محبة للماء. المواد الكارهة للماء مثل الزيت، لا يمتزج جيداً مع الماء. العديد من المركبات الصيدلانية، بما فيها العديد من علاجات السرطان الحالية، كارهة للماء، مما يجعل من الصعب إيصال الأدوية عن طريق مجرى الدم، نظراً لنسبته العالية من الماء.

الشكل (40): تقنية الترسيب النانوي فلاش تحت تأثير تيار السائل بصورة الفلوروسينيت

في عملية الترسيب النانوي، تياران من السائل يتجه أحدهما نحو الآخر في منطقة محصورة. التيار الأول يتألف من المذيبات العضوية التي تحوي الأدوية وعوامل التصوير، فضلاً عن الجزيئات ذات السلاسل الطويلة وتسمى بوليمرات. إن سلسلة البوليمر مثل عقد اللؤلؤ، نصف هذه اللآلئ تكون كارهة للماء والنصف الآخر يكون محباً للماء. التيار الثاني من السائل يحوي على مياه نقية.



الشكل (41): رسم تصوري لسلاسل البوليميرات المتشابهة التي تجتمع معاً بتقنية الترسيب النانوي فلاش



عندما يصطدم التياران، الأدوية الكارهة للماء وعوامل التصوير المعدنية والبوليمرات ترسب بعيداً عن المحلول في محاولة لتجنب جزيئات الماء. البوليمرات على الفور تلتف ذاتياً حول الأدوية وعوامل التصوير بشكل عنقودي لتشكل غطاءً (تلييس) مع البروتينات الكارهة للماء التي تلتصق (تضاف) إلى داخل الجزيئة النانوية بينما

يمتد البروتين المحب للماء إلى الخارج نحو الماء. من خلال ضبط تراكيز المواد بدقة، فضلاً عن سرعة المزج، يكون الباحثون قادرون على

السيطرة على أحجام الجزيئات النانوية. إن طبقة البوليمير الممتد المحب للماء تقي الجزيئات من التكتل على بعضها، وتحول دون تعرف الجهاز المناعي عليها بحيث يمكن للجزيئة الدوران عبر

مجرى الدم. بينما الجزء الداخلي الكاره للماء يضمن بأنها لن تتدرك (تتخرب) على الفور في الأوساط المائية، على الرغم من أن جزيئات الماء سوف تحطم الجزيئة إلى قطع (أجزاء) مع مر الزمن، وتنتشر (تحرر) الدواء.

ومن الناحية المثالية، الجزيئات سوف تستمر لمدة 6 إلى 16 ساعة بعد الإعطاء الوريدي، من الناحية النظرية التي من شأنها إتاحة وقت كافٍ للفاقات (جزيئات) قوية للانسلال إلى خلايا الأورام الصلبة التي تصادفها في أنحاء مختلفة من الجسم.



في المختبر، هذا هو بالضبط مقدار الوقت اللازم لجزيئات الماء لشق طريقها نحو مراكز الجزيئات النانوية وتركها (إفسادها). صنع الفريق جزيئاته أكثر مقاومة للتترك المبكر بواسطة ربط (إضافة) مواد محبة للماء، بما فيها

فيتامين E، إلى الأدوية وعوامل التصوير قبل مجها في الجزيئات. والمزيد من الدراسات حول تقنية التحرر المعدل تجري حالياً. أسلوب الطريقة هو أساساً، على عكس التقنيات السابقة لتحسين إيصال الأدوية، والتي هي إضافة جزيئات إلى الأدوية لجعلها أكثر انحلالاً بالماء. التقدم الذي حققناه هو استخدام هذه التقنية (القديمة) وجعلها تلقت حولها كي تبقى الأدوية داخل الجزيئة حتى نطلب منها الخروج.

بعد استخدام الحجم لوحده لاستهداف خلايا السرطان، يعمل الفريق على ابتكار جزيئات نانوية تملك جزيئات خاصة تربطها على سطحها. هذه الجزيئات سوف تربط المواد الأكثر انتشاراً في خلايا السرطان منها في الخلايا الطبيعية.

22.4.2. نظام القضبان الكمية يمكن الأدوية من "الانسلال" بأمان ، ويتيح التشخيص في الدماغ

Quantum rod system may safely 'Sneak' drugs, diagnostics into brain

نظام الجزيئات النانوية الفريد من نوعه وضعه العلماء في جامعة بوفالو وأخذوا الأفضل من براءة التحول (الصرف) الحيوي للقضبان الكمية إلى ناقل مبتكر تشخيصي وناقل للعوامل العلاجية عبر الحاجز الدموي الدماغي، طبقاً لآخر النتائج التي توصلوا إليها في الأنبوب.

يقوم النظام باستخدام جزيئات أشباه موصلات نانوية عسوية الشكل التي هي مصروفة (متحولة) حيويًا أو مقترنة

الشكل (42): القضبان النانوية الكمية كأشياء موصلات عسوية مجتمعة على شكل الصحيفة

مع جزيئات حيوية قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي. الحاجز الدموي الدماغي بمثابة "نقطة تفتيش" فزيولوجية، يسمح بصورة انتقائية لبعض

الجزيئات في الدورة الدموية بالدخول إلى الدماغ. وفي حين أن وجوده الطبيعي من أجل حماية الدماغ من غزو مختلف السموم والجزيئات الضارة الأخرى الجائلة في الدم، فإن الحاجز الدموي الدماغي أيضاً بمثابة عقبة رئيسية في طريق الإيصال النوعي للدماغ لمختلف الجزيئات التشخيصية/العلاجية اللازمة لمكافحة اضطرابات الخلايا العصبية.

إن باحثي التطوير في الـ UB حول نظام العصي الكمي الذي لديه القدرة على إيصال العوامل التشخيصية والعلاجية بأن واحد وبشكل غير منتشر مستهدفة طائفة واسعة من الأمراض العصبية، فضلاً عن السمّة وإيمان



إن حزمة الاختبار من شأنها أن تمكن العلماء لتقييم تنافسية الجزيئات التي تنقل العوامل التشخيصية والعلاجية بفعالية أكبر عبر الحاجز الدموي الدماغي عن طريق استغلال قدرة قضبان الكم على انبعاث الضوء منها بألوان مختلفة، اعتماداً على حجمها.

الفصل الثالث

تطبيقات تقنية النانو المستخدمة في إيصال الأدوية

Application Of Nanotechnology Used In Drug Delivery

1.3. مقدمة Introduction

إن إيصال الدواء إلى الجسم هو واحد من أولى تطبيقات النانو تكنولوجي المرشحة للاستخدام. وعن طريقها يمكن أن ندخل إلى الخلية جرعة دوائية يقل حجمها عن 100 نانو متر دون أن تلفت النظر. والواقع أنه يمكن إعطاء الأدوية للمرضى على هيئة أقراص يقلس حجمها بالميكرون تقوم بإطلاق الدواء على الخلايا المستهدفة. والنظرية المعتمدة هنا هي أن فاعلية الدواء تزداد إذا كانت كمياته متناهية الصغر بهذا الشكل. وكلما تضاعلت الجرعة الدوائية كلما قل ضررها على المريض لأنها لن تستهدف حينها إلا الخلايا المسببة للمرض أو للعدوى.

◀ يبحث "توماس ويبستر" المهندس البيولوجي والأستاذ المساعد في جامعة بوردو Perdue University في وسائل استخدام المواد النانوية لترميم وإصلاح الأنسجة الطبيعية، إذ برهنت الوسائل التقليدية مثل زرع العظام والأوعية الدموية على عجزها عن توفير النعومة واستواء السطح الذي يتوافر باستخدام المواد النانوية. ويقول ويبستر: "لقد وجدنا أن البنيات النانوية تساعد الجسم على إعادة إنتاج نفسه بصورة أفضل سواء في مجال العظام أو الأوعية الدموية أو الغضروفيات وخلايا المثانة. ولقد جرى إثبات كل ذلك عملياً. ومن المتوقع أن تتوسع استخداماتها في الجسم البشري في وقت قريب نسبياً". كما أنه من المتوقع أن تبقى المواد الجديدة عاملة داخل الجسم لمدة أطول من مدة الـ 15 عاماً المتاحة حالياً لمعظم أشكال استئزاع الأعضاء التقليدية.



◀ تهتم جنيفر ويست الأستاذة المساعدة لقسم الهندسة البيولوجية بجامعة رايس Rice University بمدينة هيوستن بولاية تكساس والمختصة بأبحاث علاج السرطان وإطالة عمر المصابين به. وتجري أبحاثها على مادة تعرف باسم القشور النانوية تتميز بقدرتها على التشبع بالضوء من الدرجة فوق الأشعة الحمراء، والمعروف بقدرته على التغلغل في الجسم إلى أعماق كبيرة. وتشرح جنيفر العملية قائلة: "تقوم بحقن القشور النانوية بشكل منتظم ونتركها تتحرك خلال الجسم لتصل إلى الخلايا السرطانية وتلتحم بها، ثم نقوم بتسليط أشعة قريبة من الأشعة فوق الحمراء عبر الأنسجة، وبسبب ذلك ترتفع حرارة القشور النانوية. وتخلق فتحات مسامية في غشاء الخلايا السرطانية فتلتحم بها وتسبب موتها." وتضيف جنيفر ويست: "إن ذلك تطبيق مدهش للنانو - تكنولوجيا، وقد رأينا حالات شفاء كامل من الأورام في الفئران والحيوانات المخبرية الأخرى التي كنا نجري تجاربنا عليها، ومنها ما عاش لشهور وشهور دون أن تعود الأعراض التي كان يعاني منها إلى الظهور".

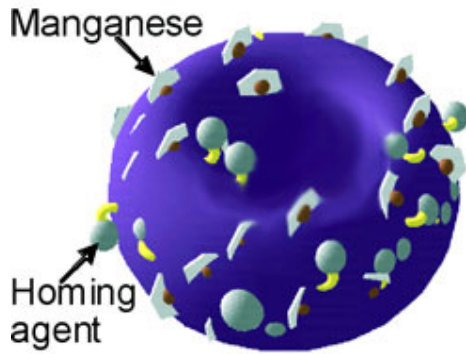
يتوقع العلماء أن تصبح تقنية النانو في المستقبل القريب جزءاً أصيلاً من الممارسة الطبية اليومية خاصة في مجال توصيل الدواء.

ومع ذلك نجد جنيفر ويست تحذر من أن ذلك لن يحصل في القريب العاجل إذ تقول: "لا زلنا على مبعدة عدة عقود من تلك الآلات الدقيقة التي تسبح عبر أجسامنا لتقاتل البكتيريا والفيروسات وتحول كل البشر إلى مخلوقات صحيحة معافاة".

2.3. في مجال التصوير الشعاعي In the mammography

1.2.3. جسيمات تدعى nanobialys تنقل الأدوية عبر الجريان الدموي إلى الأورام

Particles called nanobialys carry drugs with blood flow to tumors



الشكل (45): رسم ثلاثي الأبعاد لجزيئة نانوبيلالي يتوضع عليها المنغنيز والعوامل الموجهة

إن الـ nanobialys هي إضافة هامة إلى سبل التشخيص ومكافحة الأمراض بالجزيئات النانوية المتطورة، إن هذه الجزيئات النانوية الذكية تستطيع إيصال الأدوية وعوامل التصوير إلى مكان الورم واللويحات. واستجابة الـ nanobialys بحاجة إلى وجود بديل عن الجادولينيوم يحوي جزيئات نانوية شديدة الوضوح في مسح صور الرنين المغناطيسي (MRI). الجادولينيوم هو عامل تباين شائع في مسح صور الرنين المغناطيسي. ولكن أظهرت دراسات أجريت مؤخراً أنها يمكن

أن تكون ضارة لبعض المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى الشديدة. النانوبيلالايز تحوي على المنغنيز بدلاً من الجادولينيوم، لأن عنصر المنغنيز يوجد أصلاً في الجسم بالإضافة إلى أن المنغنيز في النانوبيلالايز يحاول أن يبقى مع الجزيئات مما يجعلها آمنة جداً، وأظهرت الأبحاث أن المنغنيز المحمول على النانوبيلالايز يستهدف الفيبرين الموجود في لويحات الجلطات الدموية وتصلب الشرايين، مما يتيح إمكانية الكشف عنها عبر المسح

بصور الرنين المغناطيسي، كذلك أظهرت الأبحاث إمكانية حمل النانوبيلاليز للأدوية المنحلة بالماء أو غير المنحلة بالماء.

النانوبيلاليز يمكن أن تكون أكثر فعالية بواسطة إيصال الأدوية وعوامل التصوير لأنها تستهدف بدقة. هذه المواد والأدوية تبقى في الجزيئات النانوية لتتحرر في المكان المخصص لها وبالتركيز المطلوب في موقع معين من الجسم. ان المسح بصور الرنين المغناطيسي بهذه الطريقة يمكن من تحديد حجم الورم وانتشاره وكذلك تأثير الأدوية من خلال إظهار مدى إيصال الجزيئات النانوية للأدوية إلى الورم.

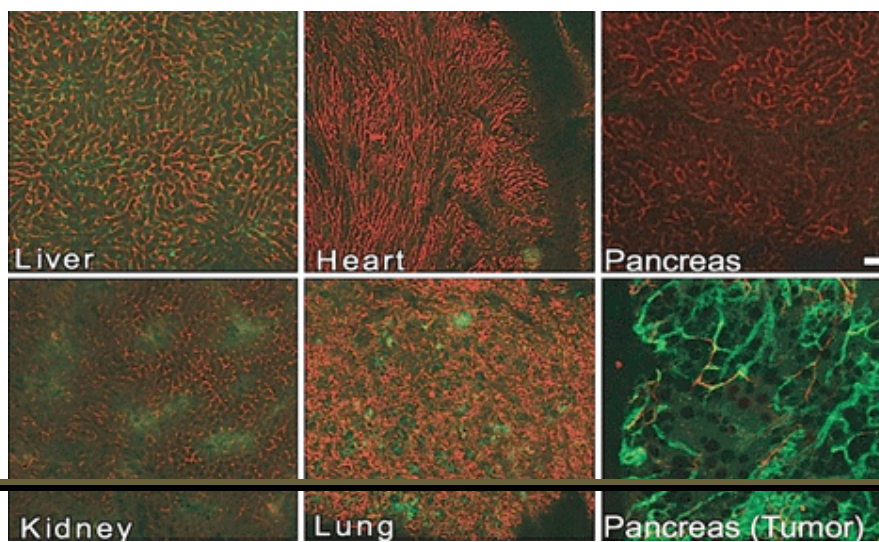
إن هدف هذه التقنية هو إيجاد بديل عن الجزيئات النانوية للجاولينيوم، حيث أن الجاولينيوم يرتبط بالتليف الجهازى الكلوي المنشأ (NSF) وهو مرض صنف في العام 2000 على أنه غير قابل للشفاء، وحوالي 3% من المرضى يعانون من أمراض الكلى الحادة، ويحدث عند مرضى (NSF) تراكم الكولاجين في الجلد فيسبب تصلب الأنسجة وسمكتها، وتشجع معمم يمكن أن يؤدي إلى العجز البدني، واضطرابات الكبد، الرئتين، القلب والعضلات. وعلى الرغم من أن الجاولينيوم لا يؤثر إلا في الحالات شديدة الفشل الكلوي، فقد قرر الأطباء عدم استخدام الجاولينيوم حتى في حالات الفشل الكلوي المعتدل. وسيوصل الباحثون إلى تكيف nanobialys لمجموعة متنوعة من التطبيقات الطبية والعمل على تطوير أنواع أخرى من nanoparticles حتى تقوم بتقديم مجموعة واسعة من الاحتياجات الطبية.

2.2.3. الجزيئات النانوية للذهب Gold nanoparticles

الكشف المبكر للأورام هو واحد من أهم مجالات بحوث السرطان، باحثون من جامعة فلوريدا استخدموا الجزيئات النانوية للذهب المرتبطة بـ aptamers وهي جزيئات اصطناعية من الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA) مرتبطة بجزيئات تشبه إلى حد كبير المضادات الحيوية.

إن الـ aptamers المطورة ترتبط بشكل نوعي مع الخلايا السرطانية، وان ارتباط الجزيئات النانوية للذهب معها يعطي دلالات تشخيصية مهمة عند تعريضها لحزمة ضوئية إشعاعية. امتصاص الذهب للضوء يعتمد بشكل أساسي على حجم جزيئات الذهب، وطبقاً لذلك تستخدم الجزيئات النانوية للذهب التي تظهر قمة امتصاص أعظمية لضوء بطول موجة 500 نانومتر وذلك عندما ترتبط مع الـ aptamers ويعكس طيف الامتصاص ألواناً مختلفة من الأخضر إلى الأحمر بحسب مدى انتشار الجزيئات النانوية للذهب، أي بحسب مدى انتشار الورم.

الشكل (46): صور الفلوروسينت الشعاعي لنسج مختلفة الاصابة السرطانية باستخدام الجزيئات النانوية للذهب المرتبطة بـ aptamers.



3.3. في مجال اللقاحات In the vaccines

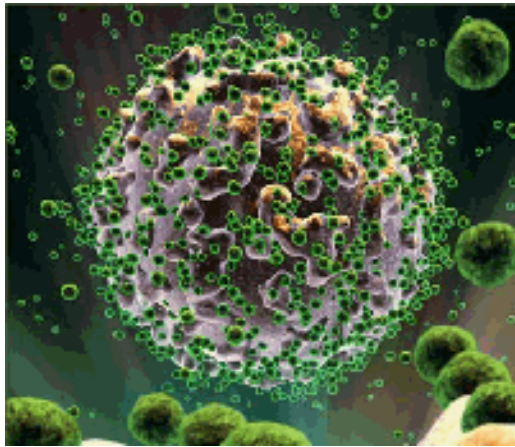
1.3.3. لقاح للأورام Vaccines for tumors

تم تطوير جزيئات نانوية قادرة على إيصال المستضدات الورمية tumor antigens إلى خلايا الجهاز المناعي التي تنثير إنتاج الأضداد. اللقاح هو مستحضر معقد من البروتينات وغيرها من المواد المعدة كي تنثير أكبر استجابة مناعية ضدها. أحد العوامل التي تحدد قوة اللقاح هو قدرة هذا الخليط على إحداث التعرف بين بروتين المستضد وخلايا الجهاز المناعي المعروفة باسم: الخلايا المقدمة للمستضد (APCs).

باستخدام البوليمير الموافق حيويًا [غاما- حمض الغلوتاميك (y-glutamic acid)] يمكن الباحثون من تجميع الجزيئات النانوية ذاتياً لاحتجاز البروتينات داخلها. الجزيئة النانوية الناتجة كانت ثابتة واستطاعت تحرير محتوياتها خلال شهر. واستطاع الباحثون حفظ هذه الجزيئات النانوية جافة ومبردة لفترة طويلة حتى يتاح نقلها.

في اختبار أجري على ثلاث مجموعات من الفئران تم تمنيعها بالأوفالبوبمين النقيلي (Metastatic ovalbumin) المسبب للورم الميلانيني للفئران (mouse melanoma) بحيث حصلت المجموعة الأولى على جزيئات نانوية متضمنة لبروتين الـ ovalbumin والمجموعة الثانية على الـ ovalbumin حراً والثالثة على الـ saline. التمنيع عبارة عن ثلاث حقن على مدى أسبوع، وبعد 18 يوم من آخر حقنة قام الباحثون بفحص رثتي كل مجموعة، فلم يجدوا في المجموعة الأولى الحاصلة على الجزيئات النانوية أي آفات نقيلية، بينما وجد في المجموعتين الباقيتين عقيدات نقيلية في رثتيهما. كذلك أظهرت التجارب أن الجزيئات النانوية قد تم قبطها بكفاءة من قبل الـ (APCs)، وقامت بتحرير محتوياتها من البروتينات داخل سيتوبلازما الـ (APCs) وتعزيز الاستجابة المناعية للمستضد.

2.3.3. لقاحات الميسيلات النانوية Nano micelles vaccines



الشكل (47): رسم توضيحي للميسيلة النانوية ضمن العامل الاستحلابي

تقنية مبتكرة للقاحات ضد مجموعة متنوعة من الأمراض المعدية باستخدام قطرة أنفية تتألف من مستحلب ذو أسس زيتي بدلا من الابر، وقد أثبت قدرته على إنتاج استجابة مناعية قوية ضد الجدري وفيروس نقص المناعة البشرية.

إن تقنية لقاحات الميسيلات النانوية التي طورت في جامعة ميتشغين تقوم على مزيج من زيت فول الصويا، والكحول، والمياه والعوامل الاستحلابية لتشكل جزيئات ميسيلات نانوية تحيط بأجزاء الحي الدقيق التي تنثير الاستجابة المناعية للجسم.

إن التوتر السطحي للجزيئات النانوية يمزق الغشاء ويدمر الأحياء الدقيقة ولكن لا تضر معظم الخلايا البشرية المتواجدة في نسيج الجسم. لقاحات المستحلبات النانوية ذات فعالية كبيرة في اختراق الغشاء المخاطي عبر الأنف وإثارة أنواع الاستجابة المناعية.

وأيضاً تم تطوير لقاحات مستحلبات نانوية ضد التهاب الكبد الوبائي البائي (هيباتاييتسB).

وفي مجال تطوير لقاح الجدري، تم إنتاج لقاح مضاد للمخاطية والمناعة بالمضادات الحيوية على حد سواء، وكذلك بواسطة المناعة بالخلايا التائية Th1 التي تتيح قياساً هاماً للوقاية المناعية. ويقدم هذا اللقاح الحصانة من الجدري دون خطر التعرض إلى الفيروس الحي أو العامل المثير للالتهاب كهيدروكسيد الألمنيوم.

وفي مجال تطوير لقاح لفيروس الايدز فقد أصبح من المعترف به عموماً أن نهجاً موحداً للقاحات ضد فيروس نقص المناعة البشرية لم تتجح. فإن اختبار لقاح فيروس نقص المناعة البشرية ضمن الميسيلات النانوية في الأغشية المخاطية للأنف تمثل اتباع نهج مختلف في الطريقة التي تنتج المناعة. فهذه المناعة المخاطية يمكن تطبيقها على الأغشية التناسلية المخاطية للحد من انتشار الفيروس جنسياً عن طريق تقييم اللقاح على مخاطية الأعضاء التناسلية. في هذه الدراسة تم إثبات أن لقاح الميسيلات النانوية للـHIV أظهر إثارة للمناعة المخاطية والمناعة الخلوية والمضادات الفيروسية المعتدلة المعزولة من فيروس الـHIV. إن البروتين الذي يستخدمه الباحثون هو واحد من عدة بروتينات تمثل طرق مختلفة لإنشاء لقاح نانو ميسيلي لفيروس الـHIV.

3.3.3. استنشاق لقاح السل أكثر فعالية من الحقن التقليدية

Inhaled tuberculosis vaccine more effective than traditional shot

الإصدار المبكر للإيروسول(البخاخ) لأكثر لقاحات السل شيوعاً، يدار مباشرة إلى الرئتين عبر الغشاء القموي، يوفر حماية أفضل إلى حد كبير ضد هذا المرض في حيوانات التجارب بالمقارنة مع نفس الجرعة من اللقاحات الحقنية التقليدية. إن اللقاح الإيروسول(البخاخ) يمكن أن يوفر تكلفة منخفضة ودون استخدام الإبر للوقاية من السل. ارتفاع معدلات الإصابة بالسل والمرض المقاوم للأدوية في البلدان النامية تدل على الحاجة الماسة لمزيد من اللقاحات فعالة، وفي حين أن معظم لقاحات السل الجديدة التي لا تزال تتطلب إبرة الحقن، فإن هذا اللقاح يمكن أن يؤمن السلامة، والمزيد من الحماية من خلال التخلص من تلك الحقن والحاجة إلى التخزين المبرد. والمستقبل يعد بالمزيد تجاه هذا العلاج الجديد.

السل واحد من أكثر الأمراض مقاومة وتحدياً لعوامل الحماية، والنتائج الناجحة للإيصال بالايروسول (البخاخ) باستخدام تكنولوجيا الجزيئات النانوية يمكن أن توفر قاعدة جديدة مرتقبة في مجال المناعة. حيث أن النتائج على الحيوانات قد تأكدت في الدراسات البشرية، وهذه التكنولوجيا يمكن أن تستخدم ليس فقط بالنسبة للقاح السل، ولكن من أجل عوامل الحماية من الأمراض المعدية الأخرى أيضاً.

جميع الدراسات في هذا المجال اعتمدت على خزائر غينيا، وهي نوع من القوارض غاية في الحساسية للسل. ومن بين خزائر غينيا المطعمة بالايروسول العلاجي والمعرضة بعد ذلك للسل، أقل من 1% من أنسجة الرئة

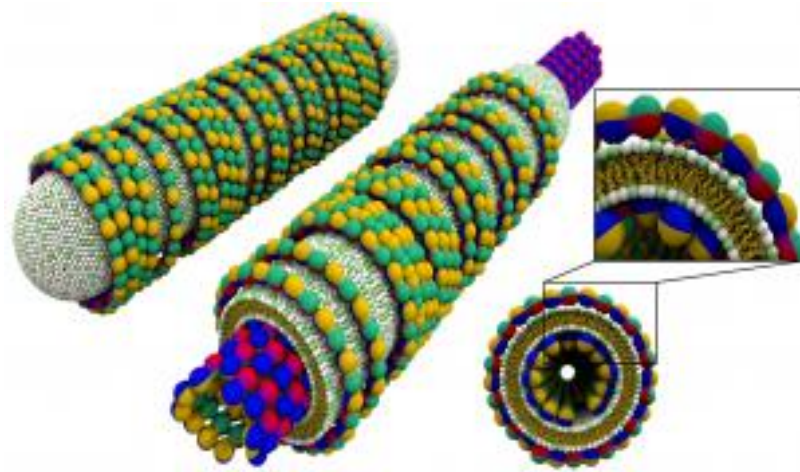
والطحال أظهرت تأثيراً بالمرض. وعلى النقيض من ذلك، فإن الحيوانات المعالجة بنفس الجرعة من اللقاح الحقي التقليدي، حوالي 5% من أنسجة الرئة و10% من أنسجة الطحال أظهرت الأعراض التالية للإصابة بالسل. العصيات الحالية (BCG) لقاح كالميت غويرن للسل هو اللقاح المقدم إلى أكثر من 100 مليون رضيع سنوياً. اللقاح المجفف إلى مسحوق عن طريق تجميد والذي يقدم على شكل إبر حقنية، يتطلب التخزين المبرد وقد أظهر درجات متغيرة من الحماية ضد السل في أنحاء مختلفة من العالم. إن سرعة عملية التجفيف في لقاح الايروسول تشبه التقنية المستخدمة في صناعة الحليب المجفف. في لقاح الايروسول، تكون الجزيئات بأحجام ميكروية ونانوية وبأشكال كروية وطولانية، وهذا كله يظهر تحسناً في التوزع في الفم. وفي حين يشيع استخدامها مع الاغذية ومستحضرات التجميل والمستحضرات الصيدلانية، فإن الرذ الجاف للجزيئات الكبيرة والصغيرة نادراً ما تستخدم لتجفيف المواد الخلوية. التقنية الجديدة تمكن من لقاحات السل، ويحتمل أن نعتمد على هذه اللقاحات من أجل البكتيريا والفيروسات الأخرى، لتجنب المشاكل التقليدية المرتبطة بحفظ اللقاحات مبردة. الرذ الجاف هو أقل كلفة من لقاح السل BCG من ناحية سهولة توسيع الصناعة التحويلية ومثالية استخدام الإبر المعقمة، مثل طريق الاستنشاق. إنه على قدر أكبر من الاستقرار في درجة حرارة الغرفة، ويمكن أن يقدم في نهاية المطاف أفضل وسيلة لإيجاد وإيصال اللقاح في جميع أنحاء العالم.

4.3. في مجال مكافحة السرطان In the fight against cancer

1.4.3. الانزلاق من خلال جدران الأوعية الدموية للأورام

Slipping through walls of blood vessels in the tumors

الباحثين في مجال السرطان واجهتهم منذ زمن طويل حالات مماثلة في العلاج الكيميائي: كيف تعطي أغلب الدواء إلى خلايا الورم من دون "إعطاء زيادة" من الأوعية تؤثر تأثيراً ضاراً على الخلايا السليمة في جسم المريض. إن الباحثين الآن في جامعة ستانفورد قد تناولوا هذه المشكلة باستخدام الأنابيب النانوية الكربونية أحادية الجدار



الشكل (48): أنبوب كربون نانوي أحادي الجدار

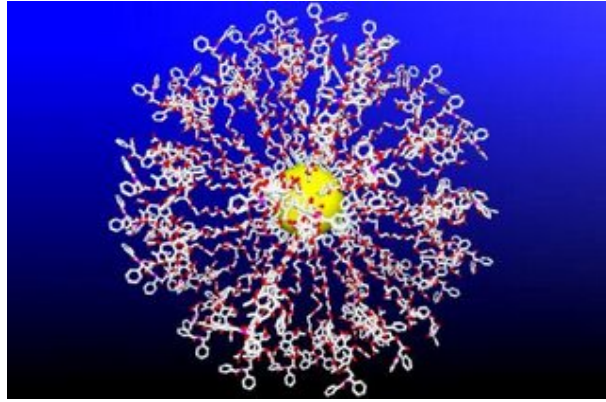
كنقل لإيصالها.

الطريقة الجديدة تمكّن الباحثين من الحصول على نسبة أعلى من جرعة معينة من الأدوية إلى خلايا الورم مما هو ممكن مع الأدوية "الحرّة" الغير مرتبطة مع الأنابيب النانوية، وذلك يخفض من كمية الأدوية التي تتطلب الحاجة إلى الحقن في هذا الموضوع لتحقيق الأثر المنشود علاجياً. وهذا يعني أنه أيضاً ستقل كمية الدواء الواصلة إلى الأنسجة السليمة. وليست هذه الطريقة لزيادة فعالية الدواء ضد الأورام فقط، الشيء بالشيء، فهي تقلل إلى حد كبير من الآثار الجانبية للأدوية.

الباحثون عملوا على الـ paclitaxel، الدواء المستخدم في المعالجة الكيميائية للسرطان على نطاق واسع، وتم استخدامه ضد خلايا الأورام من نوع من سرطان الثدي التي كانت مزروعة تحت جلد الفئران. وجدوا من ذلك أنه يمكنهم الحصول على ما يصل إلى 10 أضعاف الأدوية إلى خلايا الأورام عن طريق الأنابيب النانوية الموحدة مقارنةً مع الصيغ الدوائية المعتادة، وسمّيت بـ taxol®، وقد حقنت في الفئران. خلايا الورم تسمح بالتكاثر لنحو أسبوعين قبل أن تعالج. لذلك وبعد 22 يوماً من العلاج، فإن الأورام في الفئران المعالجة بـ paclitaxel الموجهة بالنانوتيوب، أصبح حجمها بالمتوسط أقل من نصف حجم الأورام عند الفئران المعالجة بـ taxol®.

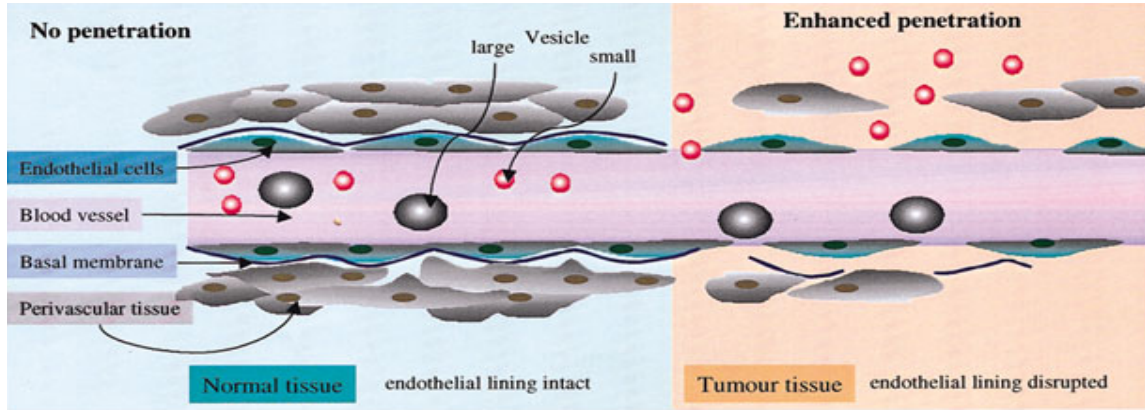
الأمر البالغ الأهمية لتحقيق تلك النتائج هو الحجم والهيكل السطحي للأنابيب النانوية، التي تحدد كيفية تعاملها مع جدران الأوعية الدموية من جريانها بالدم (دورانها) بعد الحقن. ورغم أن الانزلاق من الأوعية نادراً ما هو جيد، إلا أنه في هذه الحالة يكون الانسداد من جدران الأوعية الدموية إلى النسيج الورمية شرطاً لانتفاخ النانوتيوب وتحرير الدواء. النتائج هي في الواقع تعتمد اعتماداً كبيراً على السطح الكيميائي، وبعبارة أخرى، لن تظهر لك هذه النتيجة بمجرد إضافة الأدوية إلى أي من النانوتيوبس.

وقد استخدم الباحثون النانوتيوب المغلف بالبولي إيثيلين غليكول (PEG)، المادة التركيبية الشائعة في مستحضرات التجميل. إن الـ PEG له ثلاثة فروع صغيرة تخرج من السلسلة المركزية. إن ملء الجذوع مع روابط الحلقات السداسية سوف تشكل نانوتيوبس تؤدي إلى التأثير المرئي الذي وصفه الباحثون بأنه مثل النفاق الريش مع الأسلاك



الشكل (49): رسم تصويري لجزيئة نانوية للـ Paclitaxel الشائكة حولها تماماً.

ورغم أن إضافة paclitaxel إلى PEG تقلل من وقت الدوران، ثبت أنه لا يزال هذا الوقت طويلاً بما فيه الكفاية لتقديم جرعة فعالة داخل خلايا الورم، فتليس الأنابيب النانوية بـ PEG هي وسيلة فعالة لإبقاء النانوتيوب جائلة في مجرى الدم لمدة تصل إلى 10 ساعات، وهي مدة تكفي لتجد طريقها إلى الموقع المستهدف، وهو وقت أطول بكثير من مدة دوران الأدوية بشكلها الاعتيادي الحر.



الشكل(50): الفرق بين اختراقية الجزيئات النانوية كبيرة الحجم والأنابيب النانوية صغيرة الحجم للمسامات في النسيج السليمة والورمية

جميع الأوعية الدموية ذات جدران مسامية قليلاً، ولكن في الأوعية السليمة تكون المسامات صغيرة نسبياً. من ناحية توصيل (ترقيع) طول النانوتيوب، فإن الباحثين تمكنوا من تصميم نانوتيوب بحيث تكون أكبر من أن تتمكن من العبور من خلال الثقوب في جدران الأوعية الدموية الطبيعية، ولكنها لا تزال صغيرة بما يكفي لتتزلق بسهولة من خلال الثقوب الكبيرة لتتسرب نسبياً من الأوعية الدموية نحو النسيج الورمي.

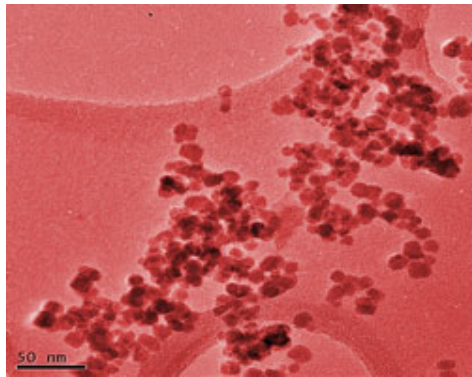
وهذا مكن النانوتيوب من إيصال الحمولة الدوائية مع كفاءة هائلة. وقال الباحثون إن هذا الأسلوب يحمل إمكانات لتقديم مجموعة من الأدوية وأنه قد يكون من الممكن أيضاً إيجاد سبل لتوجيه النانوتيوب إلى هدف أكثر دقة.

ما تم حتى الآن هو ما يسمى بـ الاستهداف السلبي، والتي يتم باستخدام التسرب من الجملة الوعائية للورم. لكن الاستهداف الأكثر نشاطاً من شأنه أن يرفق (بضيف) (يربط) الببتيدات أو المضادات الحيوية مع النانوتيوب الدوائي، فأحدها ممكن أن يرتبط بشكل نوعي إلى الورم، مما قد يؤدي إلى زيادة تعزيز الفعالية العلاجية.

2.4.3. طريقة فارماسول لإيصال الأدوية بتقنية النانو

Farmasole method for drug delivery with nanotechnology

إن تقنية فارماسول هي ترخيص من شركتي سورموند و بوكوود لصياغة الأدوية على حوامل (نواقل) ذات بنية نانومترية من طبيعة دهنية (NLCsTM)، التي توفر عدداً من المزايا أكثر من غيرها من تقنيات إيصال الأدوية المتناهية الدقة مثل الجسيمات الشحمية، والمستحلبات والجزيئات النانوية الدهنية الصلبة.



وتشمل هذه المزايا زيادة تحميل الأدوية، وتحسين ارتباط (انماج) الأدوية والقدرة على إنتاج معلقات بكميات أكبر من المواد الصلبة، مما يسمح بانخفاض حجم الجرعة والحصول على منتجات ذات عمر رف أطول. إن الأدوية المصاغة ضمن الحوامل الدهنية النانوية (NLC) يمكن أن تكون عن طريق الفم، وكذلك عن طريق الحقن في الوريد أو تحت الجلد.

إن تقنية للجزيئات الميكروية قد أثبتت إمكانية الإيصال من عدة أيام وحتى عدة شهور، أما تقنية إدخال الحوامل الدهنية النانوية

الشكل (51): الـ NLCsTM بأبعاد 10nm تستهدف النسيج الورمي

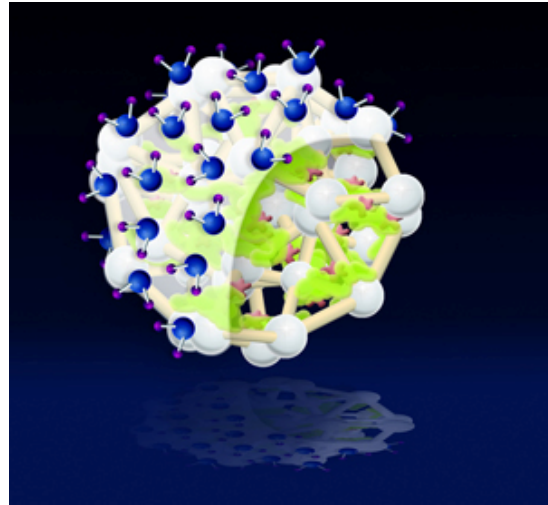
(nlc) يمكن أن تُمكن من مدة إيصال أقصر عن طريق الحقن، والإيصال الهادف (الفعال نحو الهدف) أو بتطبيق جرعات عالية فموياً في جميع المجالات العلاجية تقريباً.

حالياً يتم تطوير تقنية الحوامل الدهنية النانوية (nlc) وتوسيع استخدامها في طائفة واسعة من التطبيقات بما في ذلك علم الأورام السريرية ، والجهاز العصبي المركزي (CNS) وأمراض القلب والأوعية الدموية." إن تقنية الحوامل الدهنية النانوية (nlc) هي توسع من مجال التكنولوجيات المتناهية الدقة، فالعديد من الأدوية الواعدة والمرشحة لا تصل إلى الاستهلاك التجاري لأنها لن تتحل في المعدة أو الأمعاء. أما تقنية الحوامل الدهنية النانوية (nlc) فقد صممت بهدف زيادة انحلالية الأدوية سيئة الذوبان، وبالتالي تحسين التوافر الحيوي فموياً. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن لحقن الصيغ الدوائية ضمن الحوامل الدهنية النانوية (nlc) أن يصل زمن تحرر الأدوية لمدة 7 أيام.

3.4.3. 'صيدلة ميكروية' في الجسم A 'micro pharmacy' inside

إن التليس بنوع جديد من الأفلام الرقيقة تم تطويره في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا يمكن أن يؤدي إلى جرعة دوائية مراقبة لأهداف محددة في الجسم، تقدم بشكل رئيسي على شكل "صيدلية ميكروية" يتم زرعها في الجسم. الفيلم يمكن أن يستخدم في نهاية المطاف من أجل توصيل أدوية السرطان، والصرع، والسكري وأمراض أخرى. ومن أكثر الأدوية إيصالاً بهذه الطريقة تلك التي يمكن تنشيطها عن بعد طريق بواسطة مجال كهربائي صغير. الفيلم، الذي هو عادة بحدود 150 نانومتر (بليونيات من متر) سميك، ويمكن زرعه في أجزاء معينة من الجسم.

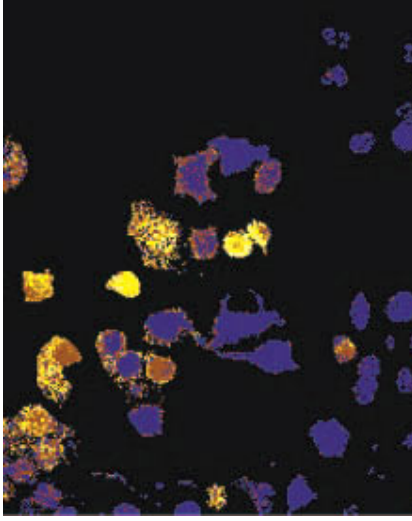
الأفلام مصنوعة من طبقات متداوية من مادتين اثنتين: صباغ مشحون سلبي وجزيئات دوائية مشحونة إيجابياً، أو أدوية معتلة الشحنة محاطة بجزيئات مشحونة إيجابياً. الصباغ، ويسمى أزرق بروسيا، يحتوي الجزيئات الدوائية ضمنه مثل الشظيرة ويرتبط معها في هذا المكان. (جزء من سبب اختيار الباحثين العمل بأزرق بروسيا هو أن هيئة الأغنية والأدوية الأمريكية قد وجدت بالفعل أنه آمن لاستخدامه في البشر) عندما ينفذ المجال الكهربائي المطبق من خلال الفيلم، يفقد أزرق بروسيا شحنته



السلبية، وهو ما يجعل الفيلم يتفكك محرراً الأدوية.

كمية الأدوية الواملة وزمن التجريع (زمن إعطاء الجرعات) يمكن أن يسيطر عليها بدقة من خلال تشغيل أو إغلاق الجهد الكهربائي (الفولت) المطبق. الإشارات الكهربائية يمكن أن تدار عن بعد (على سبيل المثال، بواسطة طبيب) باستخدام إشارات الراديو أو غير ذلك من التقنيات التي سبق لها أن وضعت لغيرها من الأجهزة الطبية **الشكل (52): رسم تصوري لكبسول التليس الكهربائي** **150nm** **بابعاد** ويمكن أن تحمل هذه الأفلام علب منفصلة (متميزة) من الأدوية التي يمكن أن تتحرر عنها بصورة

منفصلة، والتي يمكن أن تكون مفيدة بشكل خاص للمعالجة الكيميائية. فريق البحث يعمل حالياً على تحميل (تضمين) هذه الأفلام بأدوية السرطان المختلفة.



الشكل (53): تحرر الأدوية النانوية بتأثير المجال الكهربائي على أزرق بروسيا كما يظهر في صور الفلوروسينس

في نهاية المطاف ، يمكن ان تكون الاجهزة مصممة بحيث تستطيع إيصال الأدوية آلياً بعد أن تستشعر (تحس) بالحاجة إليها. فعلى سبيل المثال، بإمكانها أن تحرر عناصر العلاج الكيميائي في الورم بدءاً من مرحلة إعادة النمو، أو إيصال الأنسولين إذا كان مريض السكري بحالة ارتفاع معدل السكر في الدم.

يمكنك كذلك أن تلاحظ نظام الإشارة من خلال تعلق (ارتباط) (اقتران) الحساسية الحيوية بتحرر العناصر الدوائية. ولأن الأفلام مبنية طبقة طبقة (مصاغة على شكل طبقات)، فمن السهل السيطرة على تكوينها. ويمكن أن تلبس على السطح من أي حجم أو شكل، الأمر الذي يوفر المزيد من المرونة في التصميم عن غيرها من طرق إيصال الأدوية التي تتطلب وجود دقائق اصطناعية. وثمة ميزة أخرى لهذه الأفلام هي أنها سهلة لإنتاج الكتلة (سهلة التصنيع) باستخدام

مجموعة متنوعة من التقنيات، إن نظام الفيلم النقيق هذا يمكن أن يطبق أو يؤثر مباشرة على السطوح ثلاثية الابعاد مثل الزرع الطبي. ومن مساوئ الطرق المعتمدة على الدقائق الاصطناعية هو أنه من الصعب أن تلبس الأدوية على مدى مساحة كبيرة أو على مدى المساحة الغير مستوية.

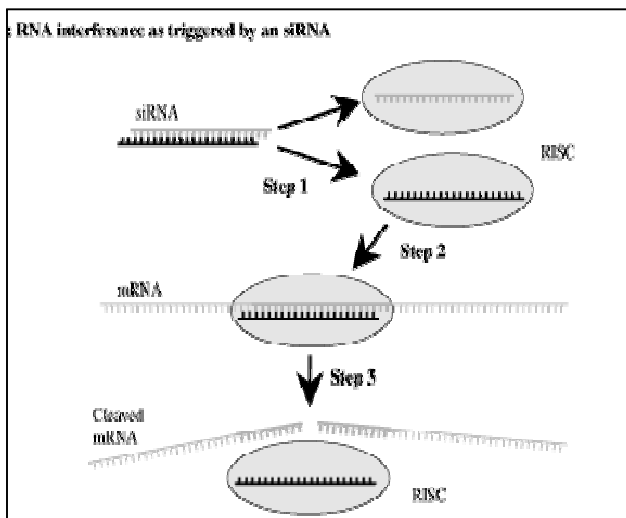
4.4.3. استخدام الجزيئات النانوية من الرنا المرسل المستهدف علاجياً

Using a targeted siRNA nanoparticle therapeutic

الدواء المرشح هو جزيئات نانوية مستهدفة، تتألف بشكل أساسي من، أصداد RNAsi غير معدلة كيميائياً لتحت الوحدات M2 من الريبونيكليوتيد ريديكتاز. وسريراً - بهدف الوصول للخلايا السرطانية- صاغت مؤسسة كالاندو الملكية ما يسمى RONDEL وهو نظم إيصال لمتماثرات (الرنا الناقل أوليغونوكليوتيد الموصلة بشكل جزيئات نانوية) وصولاً إلى المركب المضاد للسرطان: calaa - 01.

وبما أن العديد من الأمراض يسببها النشاط غير المناسب لمورثات محددة، فإن القدرة على تنشيط المورثات بشكل إنتقائي من خلال RNAi يمكن أن يوفر فئة جديدة من الأدوية لعلاج مجموعة واسعة من الأمراض البشرية.

الـ RNA الناقل، أو RNAi، هو آلية طبيعية الحدوث داخل الخلايا لإعطاء تثبيط انتقائي وتنظيم محدد للمورثات، وهو الذي ينتج عن جدل مزدوج صغير لجزيئات الـ RNA. طريقة واحدة لتثبيط RNAi هو توليفها كيميائياً مع RNAs الناقل الصغيرة، أو siRNAs التي هي جداول مزدوجة من RNAs التي تستهدف مرض محدد مرتبط مع المورثة. إن جزيئات RNAsi تستخدم بواسطة آلية RNAi الطبيعية في الخلايا لكي تسبب تثبيط قوي للمورثات المستهدفة.

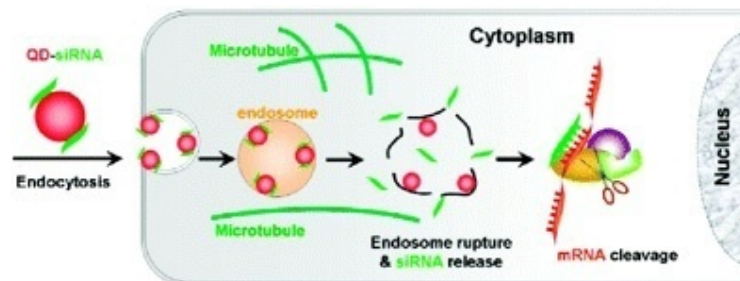


الشكل (54): تدخل الـ RNA لتكوين الـ siRNA

Calando ابتكرت طريقة للجمع بين نظام rondel لإيصال البوليميرات مع RNAsi إلى حل طويل الأمد للحيلولة دون الإيصال الفعال و الهادف (أو الناجع) وتنفيذها ومن أجل هذه الثورة الجديدة في مجال الطب باستخدام الـ RNA الناقل، أو "RNAi". واستناداً إلى تحرير الـ RNAsi أو طريقة إيصالها المبتكرة، فقد مكن ذلك من إنجاز نظام rondel ، إن الوعود بشأن استخدام RNAsi كمنهجيّة جديدة في العلاج يمكن أن تتحقق أخيراً. تقنية روندا من كالاندو تتطوي على استخدام البوليمرات التي تحتوي على الديكستريانات الحلقية - والتي تشكل أساساً لجزيئي RNAsi من نظم الإيصال. العنصر الأول هو طبقة واحدة من الديكستريانات الحلقية المحتوية ضمن البوليمر، والذي عندما يمزج مع الـ RNA الناقل الصغير (RNAsi) يرتبط لا شاربديا ، بـ "العمود الفقري" للـ RNAsi.

إن البوليمر و RNAsi الذاتية التجمع على شكل جزيئات نانوية أصغر من 100 نانومتر قطراً ستحمي تماماً

الشكل (55): دخول الجزيئات النانوية للديكستريانات الحلقية والمحملة بالعوامل العلاجية siRNA إلى الخلية الهدف، ومن ثم تحرير الديكستريانات الحلقية لها



RNAsi من الحامل الناقل له. قام الباحثون بصنع نموذجين من الجزيئات النانوية: الأول يستهدف الـ [ترانسفيرين] وهو البروتين الناقل بين العديد من الأورام، والثاني لا يستهدفه. واستخدم الباحثون كذلك نظامين لتجريب الدواء، واحد يعتمد على ثلاث حقن يومية والثاني يعتمد على ثلاث حقن كل ثلاث أيام.

المعلومات المستنتجة من هذه التجارب تبين أن الجزيئات النانوية المستهدفة كانت أكثر تأثيراً وفعالية من الجزيئات النانوية غير المستهدفة، أما أسلوب التجريب فلم يعط بيانات مهمة. إن نظام التسليم (أو الإيصال) للـ RNAi قد صمم لاثاحة الحقن في الوريد. وبالإضافة إلى استهداف الأورام، فقد تم استهداف خلايا الكبد الذي أنجز في الجسم الحي.

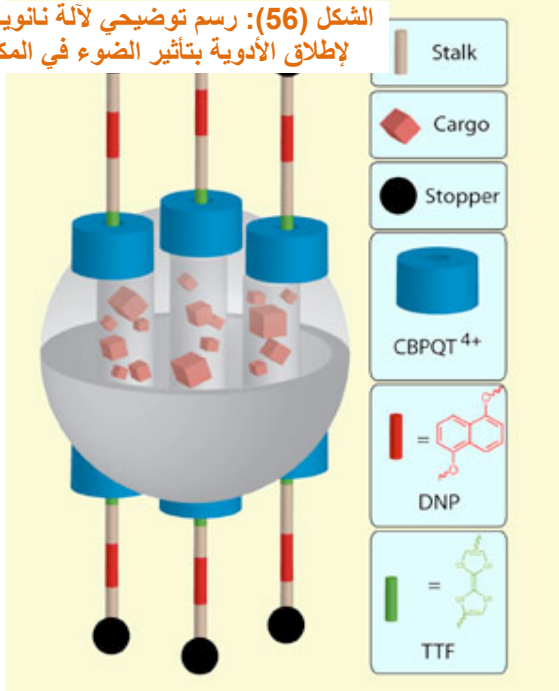
5.4.3. آلات نانوية لعلاج السرطان Nano machines for cancer therapy

إن الآليات النانوية تحوي على صمامات دقيقة ومضخة تساعد على تحرير أدوية المعالجة الكيميائية تماماً في المكان المطلوب، وبذلك تحد من الأعراض الجانبية للدواء وتزيد من فعاليته. تطوير عقار جديد يستغرق عادة حوالي عقد من الزمن منذ وضع الأفكار وحتى التسويق، لكن فريق البحث سيكون على استعداد لإجراء التجارب السريرية في أقل من ثلاث سنوات بمساعدة هيئة الأغذية والأدوية الأمريكية.

النهج الانتقائي: عقاير العلاج الكيميائي الحالية تستهدف جميع أنواع الخلايا بشكل سريع دون تمييز، حيث تقتل الخلايا السرطانية والسليمة على حد سواء. إيصال الأدوية النوعية إلى حيث مكان حاجتها يمكن أن تتحقق بأصغر كمية ممكنة من الدواء وربما خفض الجرعة حتى مئات أو آلاف المرات. خطط الباحثون لتحقيق ذلك عن طريق تعبئة وتغليف الأدوية داخل بنى نانوية تحوي بداخلها على صمامات نانوية يمكن فتحها وإغلاقها لتحرير الجزيئات الدوائية في مكان الحاجة إليها تحديداً.

إن طرقاً عديدة يمكن استخدامها لبدء تحرير الأدوية تعتمد أساساً على نوع السرطان المعالج، على سبيل المثال واحدة من هذه الطرق في حالة كان الورم قريباً على سطح الجلد هو تعريض المنطقة المحددة لحزمة إشعاع

الشكل (56): رسم توضيحي لآلة نانوية مزودة بمضخة لإطلاق الأدوية بتأثير الضوء في المكان المستهدف



ضوئي بطول موجة معين عبر الجلد تمكن الصمامات النانوية من الانفتاح وتحرير الأدوية. كذلك طور الباحثون طريقة المضخة التي تفتح وتدفع بالأدوية خارج الجزيئة النانوية المتمركزة في الموقع الهدف تماماً مثل فكرة تجريب الـ [آزوبنزن]، فإذا ما تعرضت المضخة لتأثير ضوئي دفعت بالدواء نحو الخارج، ويدرس العلماء المزيد من طرق إطلاق الدواء من هذه الآلات النانوية، وهم الآن بصدد اختبار آليات نانوية تحرر الدواء بناءً على الأنزيمات واختلاف درجة الـ pH المناطق السليمة والمناطق المصابة بالسرطان.

إن هذه التقنية الجديدة تسمح بتطبيق العديد من الأدوية الفعالة بطبيعتها لكنها لا تجد الطريقة المناسبة لإيصالها، فعلى سبيل المثال، أظهر الباحثون أن

الآليات النانوية يمكن أن تستخدم لإيصال أدوية غير مستخدمة مثل [كامبتوثيسين] الدواء السرطاني الكاره للماء،

والذي يستحيل تطبيقه بصورة حرة عبر الدم الغني بالماء. وكذلك تسمح هذه التقنية بإيصال أدوية (كان يعتقد أنها سامة جداً للإنسان) بأمان مطلق.

ويعمل العلماء على توسيع مجالات استخدام هذه الآلة النانوية لتشمل مستحضرات التجميل والالكترونيات أو في معالجة حالات أخرى.

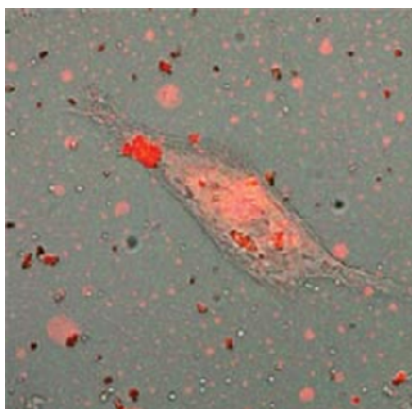
6.4.3. الجزيئات النانوية للذهب Gold nanoparticles

المعالجة بالإشعاع هي أسلوب قديم لمعالجة الأورام وتؤثر على مركبات المعالجة الحديثة للسرطان، ولكن في نهاية المطاف الفائدة منها محدودة بسبب حقيقة أن بعض خلايا السرطان هي مقاومة للأشعة المتأينة. حالياً وجد باحثون في جامعة تكساس أن المعالجة التمهيدية من الأورام بالجزيئات النانوية للذهب والأشعة تحت الحمراء القريبة تحسن استجابة الأورام للمعالجة الإشعاعية.

التغير في استجابة الورم للإشعاع عبر الجزيئات النانوية للذهب التي تتوسط فرط الحرارة المرتكز على الأوعية الدموية. أظهر باحثوا تكساس أن تحريض الحرارة على زيادة الدفق الدموي عبر الورم وخصوصاً مناطق الأورام المحرومة من الأكسجين بسبب تعطل (تمزق) شبكة الأوعية الدموية في أعماق الورم، ولتحريض ارتفاع درجة الحرارة أو تحريض الفوط الحروري استخدم الباحثون الجزيئات النانوية للذهب والأشعة تحت الحمراء، تصبح الجزيئات النانوية للذهب حارة أو ساخنة عندما تتعرض للأشعة تحت الحمراء القريبة، وصنف الباحثون ذلك من ضمن العلاجات المضادة للسرطان.

في التجارب السريرية حقن الباحثون الذهب إلى مجرى الدم ومن الطبيعي أن تتراكم في الأورام للهروب من الجريان الدموي لتتسرب من خلال الأوعية الدموية التي تحيط بالأورام. وقد أثبت الباحثون تراكم الجزيئات النانوية للذهب في الأورام أثناء تجاربهم السريرية على الفئران. بعد ذلك يتم تشعيع المنطقة الورمية بالأشعة تحت الحمراء القريبة التي تمر عبر الأنسجة بخلاف الأشعة المرئية، وتصل بذلك إلى الأنسجة السرطانية وتسبب فرط حروري معتدل للورم لاسيما في المناطق المحيطة من الورم. وكشفت دراسات أخرى أن الفوط الحروري المعتدل الذي تسببه الجزيئات النانوية للذهب بوجود الأشعة تحت الحمراء القريبة كان له أثر كبير في زيادة إرواء الدموي للمنطقة السرطانية وزيادة الأكسجة كذلك تعزيز فعالية المعالجة الإشعاعية.

7.4.3. عزل الخلايا السرطانية باستخدام الجزيئات النانوية Relegate cancer cells with nanoparticles



جزيئات نانوية مغناطيسية (باللون الأحمر) مغطاة بالببتيد المستهدف للخلايا السرطانية، تستطيع البحث عن الخلايا السرطانية وإخراجها خارج الجسم أو تدميرها كما في الصورة. ان الببتيد مصمم كي يرتبط مع الجزيء الموجود على سطح خلايا سرطان المبيض. ويأمل الباحثون باستخدام هذه الجزيئات النانوية لفلترة (استخلاص) خلايا

السرطان من سوائل البطن (الأجواف) عند مرضى سرطان المبيض، وربما منع حدوث الانتبثاث السرطاني (نمو ورم ثانوي خبيث).

إن هذه الجزيئات النانوية يتم فلترتها سواء ارتبطت بالخلية السرطانية المنبثة أم لم ترتبط، مما يزيل المخوف حول

سمية هذه الجزيئات للجسم، كذلك فإنها لن تثير الجواب المناعي كما يحدث مع الطرق الأخرى المعتمدة على الأجسام المضادة، وبالتالي هي ملائمة للاستخدام داخل الجسم. **الشكل (57): جزيئات نانوية مغناطيسية باللون الأحمر) مغطاة بالببتيد المستهدف للخلايا السرطانية، تستطيع البحث عن الخلايا السرطانية وإخراجها خارج الجسم أو تدميرها**

الجزيئات النانوية تقيس 10 نانومتر أو أقل قطراً، وتحتوي في داخلها على الكوبالت

المشوب بالماغنيتيت (أكسيد الحديد الأسود)، وعلى سطحها يوجد الببتيد الذي يرتبط مع واسمة موجودة على

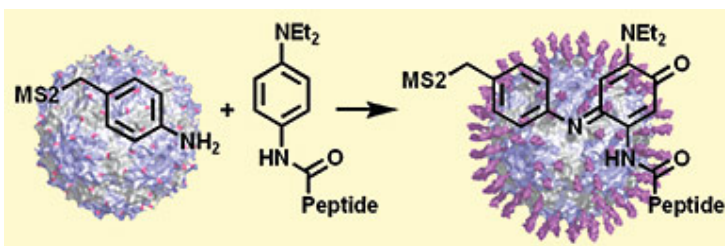
معظم سطح خلايا سرطان المبيض،

ولأن هذا الارتباط يكون أكثر قون

وكفاءة من ارتباط الأجسام المضادة

مع أهدافها، فإنها أكثر قدرة على

سحب الخلايا السرطانية خارج



الشكل (58): جزيئات نانوية تقيس 10nm تحوي الكوبالت المشوب بأكسيد الحديد الأسود. ويتوضع الببتيد على سطحها الخارجي

حتى الآن يبدو أنها طريقة مناسبة لمعالجة الأورام

الثانوية لسرطان المبيض، لكن معظم الانتقالات الورمية الأخرى تجري عبر الدم وليس عبر سوائل البطن. يأمل

الباحثون مستقبلاً بتكييف الجزيئات النانوية لاستخدامها في مجرى الدم، وربما توسيع نطاق استخدامها ليس

فقط تجاه الأنواع الأخرى من السرطان، وإنما تجاه الأمراض الفيروسية مثل فيروس نقص المناعة البشرية الـ

HIV. وللقيا بذلك يحتاج الباحثون إلى تطور هائل لنوعية استهداف الجزيئات النانوية للخلايا المرضية لضمان بقاء

الخلايا الدموية بمنأى عن الهدف.

8.4.3. تقنية النانو تصوغ الـ TNP-470 على شكل الـ Lodamin

Nanotechnology formulated the TNP-470 as Lodamin

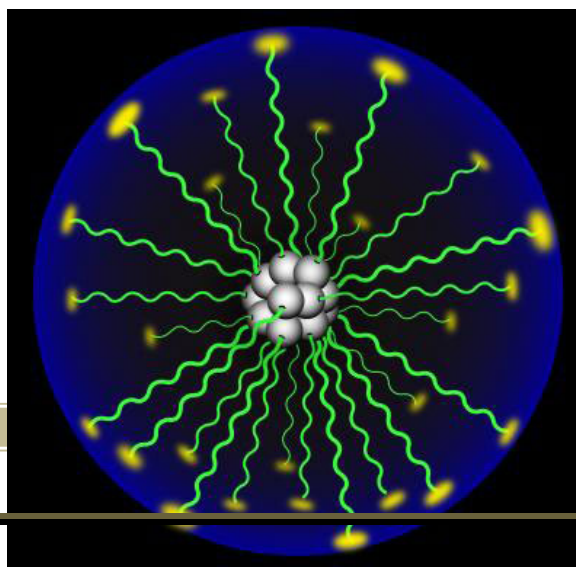
تم اكتشاف أول مثبط لتولد الأوعية - واسع الطيف

- فموي - مصاغ بطريقة خاصة بواسطة تقنية

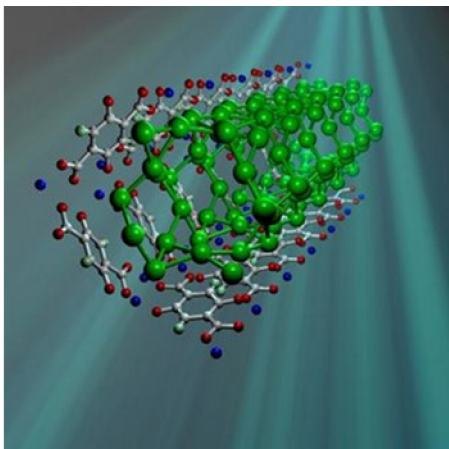
النانو. ولأنه غير سام ويؤخذ فمويًا، فإن الدواء

المسمى بـ Lodamin قد يكون مفيداً في وقاية

المرضى المؤهيين للإصابة بالسرطان أو خلال



المعالجة الوقائية المزمنة لأنواع مختلفة من السرطان، ومنع الأورام من التشكل أو التكرار من خلال منع نمو الأوعية الدموية التي تغذيها. وقد يساعد الـ Lodamin أيضاً في الأمراض الأخرى التي تستلزم نمو أوعية دموية مضلل (غير مبرر) مثل [التكس البقي المرتبط بالعمر] و [التهاب المفاصل].



الـ TNP-470 تم اكتشافه منذ عقدين، وفي التجارب السريرية قام الـ TNP-470 بتنشيط مجموعة كبيرة من أنواع السرطان بشكل سريع للغاية، بما في ذلك السرطان النقيلي، وأنتج أعداداً قليلة من الهدأة الكاملة للمرض. هذه التجارب توقفت في فترة التسعينات بسبب الآثار الجانبية

المرتبطة بالسمية العصبية التي حدثت أحياناً عند تجريب الدواء بجرعات عالية،

الشكل (59): جزيئة نانوية للـ Lodamin مع TNP-470 (المكون للدواء الفعال) في المركز، محصنة بواسطة نوعين من البوليميرات القصيرة (PEG and PLA) والتي تسمح بمتصاص الـ TNP-470 بشكل سليم عندما تؤخذ فمويًا. وبجرد وصول الجزيئة النانوية إلى الورم، فإنها تتفاعل مع الماء وتتحطم وتحرر الدواء ببطء. الصورة من إعداد كريستين جونسون، مستشفى الأطفال في بوسطن.

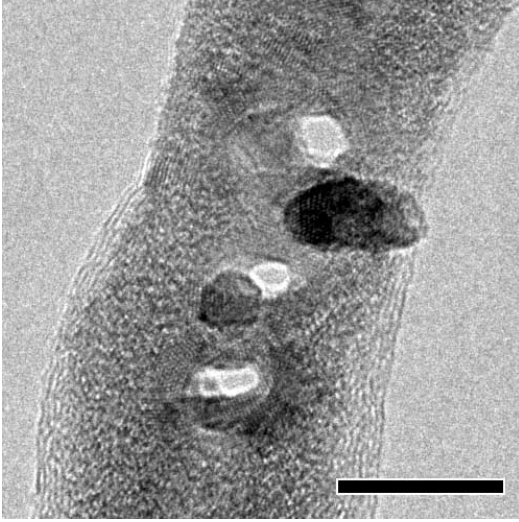
لكنه لا يزال واحداً من أشهر أدوية مثبطات تخليق الأوعية الدموية واسعة الطيف.

الـ Lodamin يحتفظ بفعالية الـ TNP-470 وطيفه الواسع كعامل مثبط لتولد الأوعية الدموية، لكنه لا يبدي الآثار الجانبية المرتبطة بسميته العصبية، وكذلك يزيد من توافره الحيوي فمويًا. الـ Lodamin هو إعادة صياغة الـ TNP-470 بشكل مبتكر من أجل تحرر بطيء. في حين أن عدداً من مثبطات تولد الأوعية الدموية، مثل الـ Avastin، والتي أصبحت الآن متاحة تجارياً، معظمها يثبط فقط عاملاً واحداً مولداً للأوعية الدموية مثل الـ VEGF، وتم اعتمادها فقط من أجل أنواع قليلة معينة من السرطانات. في المقابل يمنع الـ Lodamin من نمو الأوعية الشعرية في كل الاختبارات التي تمت على حث توليد الأوعية الدموية، وعلاوة على ذلك الـ Lodamin خفض من انبثاث الكبد السرطاني، وكافح العديد من مضاعفات الأمراض السرطانية التي لا تملك علاجاً ناجحاً. إن نجاح الـ TNP-470 في المرحلة الأولى والثانية من التجارب السريرية فتح الباب أمام مضادات تخلق الأوعية الدموية بوصفها طريقة جديدة تماماً لعلاج السرطان، إلى جانب العلاج الكيميائي التقليدي، والعلاج بالأشعة والجراحة. الـ TNP-470 اعتمد لأول مرة قبل عدة سنوات بإضافته إلى بوليمير كبير الحجم لمنعه من عبور الحاجز الدموي الدماغي. هذه الصيغة سميت [caplostatin] ويجري حالياً اختبارها سريرياً، وهي صياغة للـ TNP-470 من نون الآثار الجانبية المرتبطة بالسمية العصبية، وتعطى بشكل وريدي حصراً.

الباحثون اتخذوا نهجاً مختلفاً بإضافة نوعين من البوليميرات القصيرة (PEG and PLA) إلى الـ TNP-470. تم اختبار أطوال مختلفة من البوليميرات، فثبت أن الصيغة الأكثر ثباتاً لهما هي شكل الـ "POM - POM" المعروفة باسم الميسيلات البوليميرية بوجود الـ TNP-470 في المركز. إن البوليميرات (الموصى بها من قبل هيئة الأغذية

الشكل (60): رسم تصويري للنانونيتوب المتوافق حيويًا والمنشأ من أكاسيد المعادن





والأدوية الأمريكية) تعمل على حماية من الوسط الحامضي للمعدة، مما يتيح لها الامتصاص على نحو سليم وفعال عندما تؤخذ فمويًا. الميسيلات عندما تصل إلى الورم، تتفاعل مع الماء وتتحطم لتحرر الدواء ببطء.

في الاختبارات التي أجريت على الفئران. أظهر الـ Lodamin زيادة كبيرة في العمر النصفى، والذي تراكم بشكل انتقائي في أنسجة الورم، ثبط تولد الأوعية الدموية، وثبط بدرجة كبيرة تحول الأورام الأولية للميلانوما (الورم الميلانيني) وسرطان الرئة، من دون ظهور آثار جانبية

متوافقة مع الجرعة المؤثرة، لاسيما عندما يتراكم الـ Lodamin في الكبد، حيث يمنع الانبثاث ويطيل مدة البقاء. قصة الـ TNP-470 مثيرة للاهتمام، وهي مستمدة من عفن الـ fumagillin ذو التأثير القوي كمضاد لتولد الأوعية الدموية، الذي اكتشف مصادفة أثناء زراعة الخلايا البطانية المشكلة للأوعية الدموية في بعض الأطباق الملوثة به، حيث لوحظ وجود خلايا تغير شكلها الخطي إلى الشكل المنحني الملفت، هذا السلوك أعاق نمو الشعيرات الدموية في تلك الأطباق الزرعية الملوثة بهذا الفطر. بعد ذلك تم زراعة الفطر تناظرياً للحصول على الـ TNP-470 الذي أظهر نشاطاً قوياً ضد العشرات من أنواع الأورام، رغم أن آلية عمله معروفة جزئياً فقط.

9.4.3. الأدوية المغلفة بالتليبس بالبنية النانومترية تمكن من استهداف أدوية المعالجة لمرضى جراحة العظام

Drug eluting nanostructured coatings enable targeted drug therapy for orthopedic patients

نظم إيصال الأدوية قد أحرزت تقدماً فيما يتعلق بالتحرر المرتبط بالزمن، كذلك فإن تقنية النانو تعد بنقمة آخر عن طريق إيصال العوامل العلاجية بمعدلاتها المطلوبة بالضبط عند الحاجة إليها في الجسم، فقد قام باحثون في جامعة كاليفورنيا-سان فرانسيسكو ببيان كيفية إنشاء نانوتيوب من أكاسيد المعادن المتوافقة (الملائمة) حيويًا التي يمكن أن تعقد (ترتبط) بالبروتينات العلاجية أو الأدوية وتوصلها بطريقة مضبوطة للغاية. هذه الطريقة تنسم بالمرونة من حيث السيطرة على طول و قطر الأنابيب، من خلال تغيير الأبعاد الفيزيائية لهذه الأنابيب النانومترية، فهي تستطيع تحديداً التحكم بالجرعة و إيصال الأدوية ضمن المعدلات الفيزيولوجية للمدة المطلوبة من الزمن.

في حالة جراحة زراعة العظام مع النانوتيوب على سطح الزرع، الأدوية مثل المضادات الحيوية يمكن تحميلها في الأنابيب وتحريرها بدقة في مكان الزرع. هذا الأسلوب، الذي يستهدف الدواء في المكان المطلوب، يمكن تجنب الآثار الجانبية الناتجة عن الجرعات العالية التي تعطى عادة للمرضى. وعلاوة على ذلك، في الحالات التي تكون فيها المعالجة طويلة جداً، مثل المعالجة بعامل النمو، فإن النانوتيوب يمكن أن يوفر الأداء الراقي لهذه المعالجة.

إذا قام شخص بجراحة زرع العظام، عادة يجب ان يتناول الأدوية إما فمويًا أو عن طريق الحقن. وهناك العديد

الشكل 61: توضع الأدوية النانوية على سطح
الزروع العظمية موضعياً أثناء عملية الزرع

من الآثار الجانبية المرتبطة بتعاطي الأدوية بهذه الطريقة التي يمكن أن تكون

مؤلمة جداً للمريض. على كل حال، فمن خلال وضع الأدوية على سطح هذه الزروع، فإنه يمكن إيصال (المضادات الحيوية وعوامل النمو) بدقة إلى المكان المطلوب وتجنب الحاجة إلى جرعات أكبر ونتجنب كذلك الآثار الجانبية. تلبس البنية النانومترية على سطح الزرع يساعد الأدوية على الحفاظ على توافرها الحيوي بالإضافة إلى تسليم الأدوية في المعدلات الفسيولوجية للمدة المطلوبة من الزمن.

10.4.3. بناء أورام كروية لاكتشاف عقاقير أفضل Building tumor balls for better drug discovery



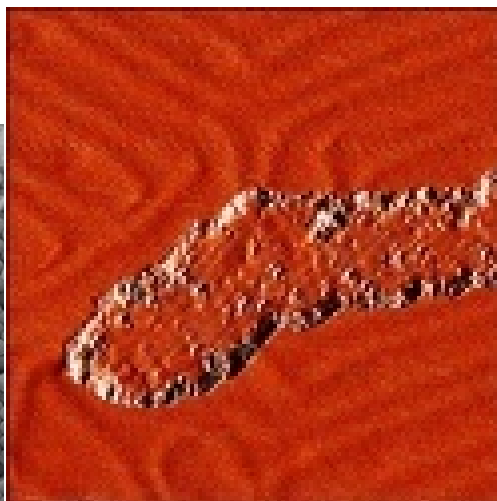
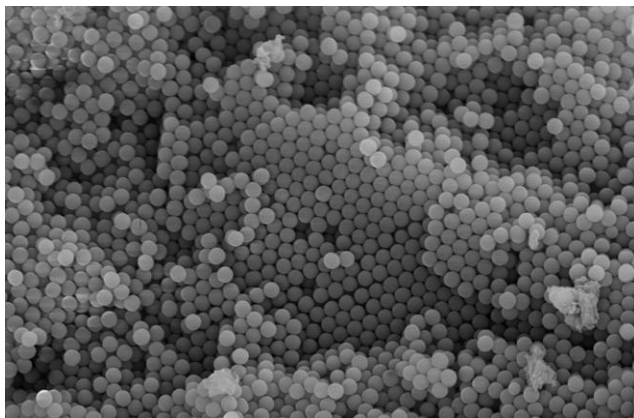
على مدى السنوات القليلة الماضية، وجد الباحثون أن تكتلات صغيرة كروية من الخلايا الورمية تمكن من التنبؤ باستجابة الخلايا الخبيثة على مجموعة متنوعة من المعالجات المضادة للسرطان. الآن قام باحثون في جامعة كاليفورنيا، بتطوير جهاز [التدفق الميكروي للسوائل] (microfluidics) الذي يمكن أن يشكل الأورام كروية الشكل على نطاق واسع، وعلى نحو قابل للإنتاج والتعديل لإنتاجية عالية من بروتوكول الدواء المحجوب.

الشكل 62: تشكيل أورام كروية عبر الـ microfluidics

لتصميم الفخ يتم استنساخ عدد من الخلايا في وسط (بيئة) يسبب التصاق الخلايا إلى بعضها في بنى متميزة (الورم الكروي الشكل). الباحثون صمموا جهاز [التدفق الميكروي للسوائل] (microfluidics) الذي يستخدم خواص السوائل في التدفق بأبعاد نانوية، للحصول على خلايا داخل بنى ذات الشكل {U}. حالما تقع في الفخ، تستمر الخلايا في تلقي الأوكسجين والمغذيات أو الجزيئات الدوائية المضافة، بينما يتدفق السائل ليعبر من خلال قنوات الإرواء الدقيقة التي تبدو كبنى بشكل {U} كبير، بنفس الطريقة إلى حد كبير التي تحصل فيها الأورام الصغيرة على المواد المغذية لأنها تتسرب من الأوعية الدموية المحيطة.

الشكل 63: التدفق النانوي للسائل عبر الـ microfluidics لتشكيل بنى خلوية على شكل U

الباحثون قادرون على إنتاج (تصميم) ما يصل إلى 7500
فخ لكل سنتيمتر مربع، كل منها يمكن أن ترتبط (تلتصق) ما



الشكل 64: تجمعات لكتل ورمية صناعية بشكل U

بين 9 إلى 11 من الخلايا. دراسة من قبل

باحثين آخرين أظهرت أن الأورام الكروية الشكل

من هذا الحجم، مع أنه من الصعب تصميمها، كان لها مقاومة أكبر للأدوية مما قامت الخلايا أحادية الطبقة. حالما تقع في الفخ، تبدأ الخلايا بالانضمام إلى بعضها، لتشكيل ما يشبه كتلة صغيرة من الخلايا، بدلا من مجموعة من خلايا منفصلة. هذه الكتل الصغيرة قد تمثل الأورام بدقة في وقت مبكر في هذا الجهاز المتطور. وأشار الباحثون إلى أنه يمكنهم أن يغيروا من حجم الفخ ذو الشكل {U} لإنتاجه بشكل كروي كبير الحجم.

الفصل الرابع

مستقبل تطبيق تقنية النانو

The Future Applications Of Nanotechnology

1.4. تكنولوجيا «النانو» وأمل التجديد المستمر:

سوف تتصارع البشرية إلى الأبد مع قضية الموت والحياة... ونحن نعرف أن التقنيات والطرق البيولوجية التي تم اكتشافها حتى الآن ستطيل الحياة وتجعل الصحة أفضل وراثياً. ولكن تقنية «النانو» تقدم الحل... ففي الطب



ستمثل حلاً هندسياً صناعياً لمشكلة نسبة الوفيات باستخدام آلات دقيقة لإصلاح الخلايا التالفة وتجديدها. وبالإضافة لذلك فإن النانو وتقنية الأجسام الدقيقة تعمل في أصغر مستويات المادة من جزيئات وذرات وأجزاء الذرات. يقول الباحثون بأنه من الممكن استخدام آلات من جزيئات نانوية لإعادة بناء الأعضاء التالفة، كما أنها تقوم بتعديلات تجميلية أو توفر للناس أعضاء كاملة جديدة قادرة على القيام بوظائف معززة وقوية بصورة دراماتيكية، وطبقاً للباحثين فإنه من الممكن تجديد الأطراف المفقودة والعيون والأذن المعطوبة وإعادتها إلى حالتها السابقة وربما يتم تحسينها لتعمل بصورة أفضل مما كانت عليه.

في الحقيقة يعتقد الباحثون الطبيون أن أجهزة النانو بحجم الجزيئات من الممكن أن تقوم بتقوية نظام المناعة باصطياد وتعطيل البكتيريا والفيروسات غير المرغوب فيهما.. كما يحلم الباحثون بمضخات نانوية تسبح في دم المرضى وتقوم بتنظيفه من خلايا (H.I.V) المصابة.

ويعتقد الخبير [KI EREIC] المتخصص في تلك الأجهزة الجديدة أنها تستطيع القيام بإعادة ترتيب الذرات وتنظيمها بصورة صحيحة. وتعني تقنية النانو أن يتمكن الأطباء من استخدام آلات الجزيئات بتوجيه حواسيب آلية متناهية الصغر (نانو) لفحص وربما لإصلاح مكونات صغيرة من الخلايا البشرية مثل الجزيئات.

ولدينا الآن فعلاً طريقة لإصلاح الجزيئات هي العلاج بالألوية وكما لاحظنا فإن تلك التطورات في علوم العقاقير سوف تؤتي ثمارها... ولكنه من المهم ملاحظة أن الألوية والجرعات تحت الخلايا على إصلاح نفسها... أما الآن فالجزيئات التي تقودها تقنية النانو سوف تمكن الأطباء والفنيين من إصلاح الخلايا مباشرة، والتكنولوجيا في هذا المستوى تصبح مثيرة للاهتمام.. فسوف تكون آلات اصلاح الخلايا صغيرة في الحجم لدرجة يمكن مقارنتها بالبكتيريا والفيروسات. ومن الممكن أن تتحرك في الأنسجة مثل كريات الدم البيضاء وتدخل الخلية (كما تفعل الفيروسات) وتقوم باتخاذ أي إجراء حسب البرمجة... وسوف تقود تحركاتها حواسيب آلية من نوعية النانو ليس أكبر من عشر حجم الخلية النموذجية... وفي نظام إصلاح مثل ذلك فإن تلك الحواسيب الآلية من نوعية النانو تقود الآلات لتقوم أولاً بفحص التركيبة وفصل الأجزاء ثم إصلاح التلف. إن معاني ومضامين كل ذلك مذهلة... حيث إن تلك الآلات الدقيقة وهي تسبح على طول الجسم، تستمد طاقتها من الخلايا نفسها وسوف يكون لديها القدرة على إصلاح كامل الخلايا والأنسجة والأعضاء ومن ثم إيصال المريض إلى الصحة الشاملة. ورغم أن الآلة ستعمل خلية خلوية فإن الأنسجة والأعضاء جميعها من الممكن إصلاحها في أيام أو أسابيع.

2.4. تطبيقات في الآفاق:

رغم أن تقنية «النانو» أساساً تقنية للبناء إلا أن إحدى فوائد النانو الفريدة تتبع من قدرتها على تحقيق (التدمير المستهدف) في جسم الإنسان... ولأن جسم الإنسان عرضة للسرطان والأمراض المعدية فهو يحتاج إلى ميكانيكية تستطيع تحطيم العناصر الخطرة مثل البكتيريا وخلايا السرطان والفيروسات أو الطفيليات... ويعتقد البعض أن تلك الأجهزة الصغيرة من الممكن أن تعالج الجسم من تلك الأمراض، فمثلاً فيروس الهربس (القوباء) يعزل جيناته داخل (D.N.A) الخلية المضيفة... إن جهاز تقنية النانو لإصلاح الخلية والمجهز بحاسب آلي وذراع



ربوتي دقيق، يقوم بقراءة الـ (D.N.A) الخاص بالخلية ويزيل الجين الإضافي الذي يتسبب في القوباء دون أي تأثير على التكمال الوراثي للخلية المضيفة.

وسوف تلعب تقنية النانو دوراً رئيسياً في التئام جروح ما بعد العملية... وبكل بساطة ستساعد آلات إصلاح القلب على إنتاج عضلات جديدة بإعادة تنظيم ميكانيكية التحكم في الخلايا... وسوف تتم مساعدة ضحايا السكتة الدماغية لتجديد أنسجة المخ حتى تلك التي كان بها تلف كبير.

والهدف النهائي هنا ليس معالجة المرض فقط ولكن للإبقاء على صحة الإنسان مدى حياته... وسوف يظهر ذلك عندما يتحقق فهم متكامل حول تركيبة الجزيئات للأنسجة الصحيحة.. وبعد ذلك سنكون لدينا المعرفة الكافية لرسم أي تركيبة لخلية قلبية متعافية أو تركيبة لخلية كبد متعافية ونقل البيانات الصحيحة حول جزيئات وخلايا وأنسجة ذلك العضو إلى الجهاز المتناهي في الصغر.

فلنفترض أننا نحتاج إلى آلة متناهية في الصغر لإصلاح كبد تالف... فعلى الباحث فقط أن يصف للآلة تركيبة الجزيئات والذرات الخاصة بالكبد الصحيح المتعافي... وتقوم آلة الإصلاح بالاستفادة من المعلومات وفحص الكبد وإيجاد الاختلافات بين الصورة التي تحملها وبين الخلايا والأنسجة التي تواجهها في العضو التالف... وتبدأ الآلة في تصحيح الكبد مرة أخرى بتغيير تركيبته الذرية والجزيئية لتتوافق مع الصورة التي تحملها للكبد المتعافي. وبالطبع هذه التقنية تعتبر حالياً أكبر من قدرتنا ومن الخبرات الطبية... حيث يجب أن تحتوي البرامج في هذه الآلات الدقيقة على تفاصيل من المعلومات لمئات أنواع الخلايا وربما مئات الآلاف من تركيبة الجزيئات... كما أنها لا بد أن تكون قادرة على إعادة تركيب الخلايا التالفة من جديد وتصحيحها.

3.4. النانو ضد الشيخوخة:

تعتبر المؤسسة الطبية - بصورة متزايدة - أن الشيخوخة مرض آخر يجب التغلب عليه... وقد تحقق تطور مذهل في إطالة فترة الحياة من خلال أدوية وتغذية أفضل وظروف صحية أحسن للمعيشة. وفي تجارب المختبر، فإن تركيبة من الأدوية وتغذية خاصة تطيل فترة حياة الفأر بما مقداره 25% إلى 45% وتشارك كثير من الشركات في الحملة ضد الشيخوخة... وفي الثمانينيات اشتركت EASTMAN KODAC و IC لصناعة الأدوية في مشروع يكلف 45 مليون دولار لإنتاج أدوية مثل (إيسورينوساين ISORINOSINE) لإطالة فترة الحياة.

والآن سوف تبدأ تقنية النانو عصاراً جديداً في الصراع ضد الشيخوخة.. ويعتقد كثير من المراقبين أن آلات إصلاح الخلايا سوف تستطيع تحسين وظيفة الخلية طالما أن تركيبة الخلايا الرئيسية ليست بها عيوب.. ورغم أنها لا تستطيع خلق خلايا جديدة، لكنها تستطيع بالتأكيد تجديد الخلايا الموجودة.

وعندما نتأكد من أن تأثير الشيخوخة بما في ذلك العظام الهشة والجلد المجعد والتئام الجروح ببطء والذاكرة الضعيفة والعلامات الأخرى للشيخوخة ناتجة عن عدم ترتيب للخلايا والجزيئات كما ينبغي، يمكننا أن نتصور أن آلة نانوية ببرنامج صحيح تستطيع إعادة تنظيم تلك التركيبات بحيث نتمكن من إعادة الصحة إلى حالة الشباب والمحافظة عليها.



وليس مصادفة أن أحد أحجار الزاوية في عصر الصناعة الكلية هو أن إطالة العمر سوف تنتج من تحويل العملية الطبية من عالم الطب إلى عالم الهندسة وإن كان عالم الهندسة هو الحاسب الآلي... وتلك الحواسيب الآلية من نوع النانو وأجهزة إصلاح الخلايا المتناهية الصغر لا تفرق بين المواد العضوية وغير العضوية. وسوف نقوم بإعادة ترتيب الذرات والجزيئات بالتنسيق مع طواقم من الأوامر من برامج معدة مسبقاً، أو عند رؤية التنظيم الصحيح لمثل تلك التركيبات، وإعادة بناء الأرباب والقلوب والأعضاء التالفة ستصبح تجارة صناعية بل من عمليات عصر الصناعة الكلية التي يقوم بها الفنيون والمهندسون الطبيون.

وهناك جبل حاد حول متى ستظهر هذه التقنية في الحياة العامة؟... فعند التعامل مع التقنية المبنية على الحاسوب فالآلات نفسها تصبح جزءاً من عملية التصميم والابتكار... ومن الممكن أن تساعدنا أنظمة نكاء اصطناعي بصورة جيدة تحاكي التفكير الإنساني في القيام بقرارات إبداعية نحتاجها لإتقان هذه التقنية. ونحن ندرى أنه عندما يحصل ذلك التطور فإن مفهومنا الأساسي عن الصحة والتمتع بالحياة نفسها سوف يتغير دراماتيكياً.

4.4. الهجوم النانوي المتشعب المتكامل:

إن الناحية المشجعة لحملة الصناعة الكلية ضد المرض حقيقة هي أنها لا تتضمن تقنية أو علاجاً واحداً. بل هجوماً متشعباً مكثفاً على الشيخوخة والمرض. ويقدم الهجوم على تليف الرئة الكيسي مثلاً نموذجياً عن كيف أن المرض عامة سيتم التغلب عليه خلال عصر الصناعة الكلية... ويصيب تليف الرئة الكيسي 25000 أمريكي ويقتل 500 شخص في السنة معظمهم من الشباب... والأسلوب المثير الذي يقتل به هذا المرض ضحاياه، حيث يمر المريض بتركم تدريجي لمادة مخاطية زرقاء في ممرات الهواء بما في ذلك الرئتين... وبمرور السنين يحدث انسداد في المجرى التنفسي... ثم يتكون ذلك المخاط في الرئتين والبنكرياس والكبد ويصبح أرضاً خصبة للالتهابات المدمرة ويقفل أيضاً تدفق انزيمات الهضم الحيوية إلى الأمعاء... حتى السائل المنوي يتوقف في الخصيتين... وبعد مرور 13-19 سنة وفي بعض الأحيان بعد أكثر من عشرين عاماً يموت الضحية.

والعلاج المعروف لتليف الرئة الكيسي متخلف جداً رغم أنه فعال لدرجة ما... وهو صفع المرضى الصغار على ظهورهم وصدورهم عدة مرات في اليوم لتنظيف الرئة ومنحهم تغذية غنية ومسكنات للألم. وقد أطالت هذه العلاجات متوسط فترة الحياة للضحايا من خمس سنوات فقط في الخمسينيات إلى 28 عاماً.

وبينما تقترب من العصر النانوي الجديد فقد تقدم الاكتشافات الدوائية حلولاً أفضل لتليف الرئة الكيسي.. وأحد تلك الأدوية قد يمنع الستازبروتين الذي ينتجه مريض تليف الرئة الكيسي من الهجوم على أنسجة الرئة... ودواء آخر (DNA_{SE}) يذيب (D.N.A) التي بقيت من خلايا المناعة الميتة مما يسمح للجسم باستخدام ميكانيكية ذاتية للتنظفة وذلك لتنظيف السوائل المترسبة الرقيقة. ويعتقد الباحثون أنهم يستطيعون السيطرة بصورة فعالة أكثر على هذا المرض المخيف بإيقاف إنتاج ذلك المخاط الكثيف من مصدره. وقد اكتشف أن سبب تليف الرئة الكيسي خلل وظيفي في الخلايا يحثها على ضخ الصوديوم بكمية زائدة مما يقود لخروج الماء خارج المخاط... والمخاط

المتبقي سائل كثيف للغاية يتسبب في قتل المريض... والآن تم اكتشاف دواعين يعالجان ذلك الخلل الوظيفي في الخلايا، والخلايا التي تم إصلاحها لا تنتج الأملاح ولا يتكون المخاط الكثيف في جسم المريض.

ولكن التقنية الواعدة لعلاج تليف الرئة الكيسي لن تكون العلاج بالدواء بل بالجينات الوراثية... فقد اكتشف باحثان «FRANSIS COLENIS» و«LAP CHI TSOY» جين تليف الرئة الكيسي في الكروموزوم 7 في صيف عام 1989م... والتحدي الآن هونقل صيغ صحيحة من الـ(D.N.A) إلى رتتي مريض تليف الكبد... وقام بعض العلماء بابتكار طرق لاستخدام فيروسات «الأنفلونزا» كمركبات لنقل الصيغة الصحيحة لـ(D.N.A). وتستخدم طريقة أخرى عبارة عن بخاخ (SPRAY) يحتوي على (D.N.A) الصحيحة يستخدمها المريض كل شهرين أو ثلاثة، وقطعت المناقشات شوطاً كبيراً في استخدام الماعز لزراعة ونتاج (D.N.A) الصحيحة بكميات كبيرة.

العلاج الإجمالي قد يشمل خليطاً من الأدوية والهندسة الجينية (الوراثية) والتغذية وتغييرات في نمط الحياة... ويبدو أن المهنة الطبية لديها اتجاه في المغامرة إذ تضع في الحسبان علاجات جديدة ضد تليف الرئة مما يبشر بتغييرات جذرية في قبول حلول مبتكرة للمشاكل الطبية.

وذلك الأسلوب المتشعب المتعدد الجوانب برهن على فاعليته في البحوث العلمية والطبية كما تشرح الطرق المختلفة التي ينسم تطويرها لاجاد «بديل للدم» صادق وغير مزيف... ولكي يكون مفيداً يجب أن يحمل الدم الصناعي الأوكسجين إلى أنسجة الجسم بفاعلية كما يفعل دم الإنسان... كما يجب أن تكون تلك البدائل قادرة على القيام بوظائف الدم الأخرى مثل التجلط.

وكما رأينا سابقاً فقد استطاعت شركة (D.N.X) زراعة الجينات بتكوين صفوف من الخزائير تحمل جينات هيموغلوبين الإنسان. كما أن شركة «SOMATIGEN» اتبعت تلك الطرق لإنتاج كميات كبيرة من أنسولين الإنسان... وينتج الراقود(وعاء ضخم) الخاص بها والذي يمثلئ بالبكتيريا المهندسة وراثياً كميات كبيرة من أشكال مختلف الهيموغلوبين الإنساني. واتبعت شركة «PIOPIUR» طريقة مختلفة تماماً لاستخلاص الهيموغلوبين من دماء البقر ثم معالجة الجزيئات كيميائياً بحيث تتمكن من حمل الأوكسجين بأمان في جسم الإنسان.

وتعتقد بعض الشركات أن الهدف الحقيقي يجب ألا يكون إنتاج الهيموغلوبين، بل تطوير مواد تعمل مثل الهيموغلوبين. وتخصص شركة «HENS ALAYNES» الدوائية (PERFLUOROCARBONS) (PFCs) وهي جزيئات لا علاقة لها بالهيموغلوبين ولكن عند حقنها في الدماء لديها القدرة على حمل الأوكسجين من الرئتين وإطلاقه في أنسجة الجسم.

وفي الوقت الراهن لم تحقق بدائل الدم المدة الزمنية لبقاء الدم الطبيعي... فعند حقنها في الجسم يعيش الدم الطبيعي ثلاثة أسابيع في الجسم ولكن الدم الصناعي الذي تنقصه كريات الدم الحمراء والغشاء الواقي لا بد من تغييره خلال 24 ساعة... والشركة التي تتمكن من إنتاج بديل مشابه للهيموغلوبين الإنساني سوف تكون وكأنها نجحت «في إنزال التقنية الحيوية في المريخ» حسب ما ذكر نائب رئيس شركة «SOMATIGEN» JARRY STITLAR.

ويتوقع رئيس مجلس إدارة شركة (D.N.X) POL SMITH أنه خلال عشر سنوات من الممكن أن نرى «ناقلات الدم» تنقل بديل الدم في جميع أنحاء العالم.

5.4. النانو.... رغبة وعزيمة في البقاء:

كلما اقتربنا من عصر الصناعة الكلية كلما طورنا تقنيات وأدوية عجيبة ستغير من مفهومنا لفترة حياة البشر الطبيعية.. وسوف تواجه البشرية فجأة آلاف التطورات الطبية من اختراع الأدوية وتخفيض إمكانية الأمراض والقضاء على أعطال الجينات وتقدم في الجراحة وإمكانية إعادة تجديد الأنسجة عن طريق تقنية النانو. ولأنه لمن السذاجة أن نعتقد أن تلك التطورات لن تعيد تشكيل الحياة من جديد... وإذا نجحت الاكتشافات الجديدة في تقنية النانو كما هو متوقع فلن يقضي الناس حياتهم التي قد تفوق القرنين كعجائز يكبرون كل يوم بل كشباب في عفوان قوتهم... ونستطيع أن نتخيل أن حياة أطول سوف تقود إلى فوائد خطيرة جداً على الجنس البشري... لأن الناس يعيشون مدة أطول فتكون معرفتهم الذاتية وقدرتهم على استخدام تلك القدرات والخبرات أكثر قيمة لمنظمتهم ومجتمعهم وعائلاتهم... حيث تمتد حياة الفرد خلال جزء كبير من وجود المجتمع... وكلما زاد عمر الناس كلما استفاد منهم المجتمع أكثر... ولأنهم ربما يظلون أحياء ليشهدوا نتائج أعمالهم فانهم سوف يدركون أن تصرفاتهم لها تأثير شخصي أكبر.. والشخص الذي يبلغ عمره 70 عاماً أو مائة سوف يفهم أنه بغير حادث أو قتل فسوف يتمتع بسنين أكثر من الحياة.. ولن نرى الناس تعتزل الأنشطة الاجتماعية والعمل والعائلة والثقافة والسياسة... بل يتوجب عليهم أن يظلوا مشغولين بأنفسهم لأنهم لن يتقاعدوا عن العمل والأنشطة الثقافية الأساسية.

ونستطيع أن نتخيل كيف أن الناس سيواجهون ليس فقط منظور الكبر في السن ولكن أيضاً المستقبل الشخصي الذي سيقاومون فيه من الزمن والعمر أو يظلون شباباً لفترة طويلة... وسوف يصبح صاحب العمر 200 عام في المجتمع الجديد ليس كبيراً في السن رغم المقاييس الحالية كافة.. وسوف يهيئ تجديد وإعادة بناء الخلايا والأنسجة والأعضاء مجتمعاً من الشباب على الأقل يتميز بالصحة البدنية. وسوف يتغير إدراك الأفراد لأنفسهم ومكانتهم في العالم تغييراً جذرياً... والسبب في ذلك أنه سيكون لديهم وقت أطول لتحقيق أهداف معينة. ومن جانب آخر نسبة لأنهم سيشهدون نتائج قراراتهم الشخصية لفترة أطول من الزمن لابد أن يثابروا ويجتهدوا أكثر في مسألة تحقيق النجاح المالي والشخصي.

ورغم أن الجنس البشري قد يكون في مفترق حرج في صراعه مع نسبة الوفيات يظل هناك عدم ارتياح في المجتمعات المتقدمة حول أي زيادة جوهرية في فترة العمر... ولاشك أن أي تغيير من أي نوع سيواجه مقاومة معتبرة. ومع أنه موضوع في الحسبان أن الموت أكثر رفيق مرعب للإنسانية منذ أزمان غابرة إلا أنه من المدهش أن يقلق الناس للسيطرة عليه.

◀ هل نود أن نحيا حياة طويلة للغاية؟

إن أول رد فعل سلبي لتمديد فترة الحياة سيكون شخصياً بحثاً، الناس ليسوا متأكدين مما إذا كانوا يرغبون أن تمتد حياتهم التي يحيونها إلى عمر أطول ورغم أن أكثر من نصف الناس الذين شملهم الاستفتاء ذكروا أنهم يرحبون بأن يعيشوا لفترة (200) عام إلا أن آخرين ينظرون إلى ذلك بمنظار مختلف تماماً... حيث كانت معظم الإجابات السلبية حول إطالة العمر (التعمير) ناشئة عن الاعتقاد بأن المعيشة في القرن الثاني من ذلك العمر ستكون بضعف ووهن بدني وصحي.

وفي الحقيقة فإن تحقيق إطالة العمر يتكامل مع الاكتشافات التقنية الكثيرة التي تمت مناقشتها سابقاً بما في ذلك تجديد الخلايا وإصلاح الأنسجة واستبدال الأطراف والقضاء على معظم الأمراض المتلفة للخلايا والأنسجة. وفي عالم توجد فيه هذه الأعمال الفذة، فلن يبدو الشخص وكأنه في الخامسة والتسعين كما هو الحال الآن بل سيكون شاباً... لهذا فإطالة عمر شخص ما كذلك تتضمن استمرار الشباب والصحة.

والأشخاص الذين يعارضون فكرة إطالة العمر دون حدود، يتفاعلون بمنظور صنعتهم تجارب الإنسان الحالية مع الشيخوخة والمرض. وسوف يغيرون رأيهم عندما يعلمون أن حياة نانوية أطول تعني حياة صحية أكثر.

وهناك مصدر شخصي آخر لمعارض إطالة العمر وهو نزعة الناس لنقل تجاربهم الذاتية إلى المستقبل... والناس الذين عاشوا أوقاتاً عصيبة من الحياة يخافون من أن يعيشوا نفس الحياة التعيسة لقرن آخر. ولاشك أن رد فعل كهذا من الممكن تفهمه والتعاطف معه. وفي عصر الصناعة الكلية عندما تظهر فترة إطالة العمر جنزياً لأول مرة فسوف تصبح جزءاً لا يتجزأ من النسيج الاجتماعي... ويعني ذلك للفرد أن كل حقبة تمثل بالنسبة له فرصة للتدريب على مهارات جديدة ويعيش في كوكب آخر ويساهم مساهمة غريبة. ولأن فترة الحياة نفسها سوف تطول، فإن فترة المراهقة حتى المبكر منها سوف تتضمن سنيّاً أكثر يستطيع فيها الإنسان أن يجدد نفسه ويغير ويحسن حظوظه. وبعكس الفكرة بأن إطالة العمر سوف تمتد من مشاكلنا فإن حياة أطول سوف تبرهن على أنها مصدر الأمل الأكبر لكل فرد.

6.4. التعمير (طول العمر) مستحيل:

قد يبدو من المفارقة أنه رغم الاكتشافات الطبية إلا أن كثيراً من المؤسسات العلمية تعتقد أن البشر قد وصلوا إلى أعلى درجات إطالة العمر... والبعض يبدو مرتاحاً وهو يتخيل أن الوجود الإنساني محدد بحدود عليا زمنياً... وفي عام 1990م استخدم خبير الديمغرافيا JAY OLSHANISKAY وخبير الشيخوخة CHRISTEN KASEL وخبير الاحصاء الاحيائي PROS CARNIS من مختبر "ARJONY" الوطني عدداً من المقاييس ليبرهنوا أن عصر الزيادة السريعة في عمر الإنسان قد انتهى في الدول المتقدمة... وتوصلوا بعد استخدام معادلات رياضية بسيطة أنه حتى لو قضينا على أمراض القلب والسرطان والأمراض الخطيرة الأخرى فسوف يؤثر ذلك تأثيراً محدوداً في نسبة الوفيات... وطبقاً لحساباتهم فإن الحد الأعلى لمتوسط حياة الإنسان خمسة وثمانون عاماً.

ويعترض علماء آخرون بحماس على ذلك ويفترضون أن أبناء الغد سيعيشون حتى 130 ، 150 وحتى 170 سنة... ولكنهم يخلصون إلى أننا يجب أن نكتشف سر الشيخوخة بتخطي الحدود التي تفرضها خلية الإنسان... حيث أن خلايا الإنسان في التجارب المخبرية تنقسم حتى خمسين مرة فقط قبل أن تتفكك مثل الآلات البالية. يقترح البعض أننا في النهاية سنستخدم الحواسيب الآلية «النانوية» لإبلاغ الخلية لوقف التضاعف ومن ثم نقضي على السبب الرئيسي للتلف الخلوي... والرأي المستحدث الآخر هو إصلاح الخلية قبل حدوث التفكك... وكما أشرنا فإن إصلاح الخلية قد يحسن العظام الواهنة والجلد المجعد وضعف أنشطة الأنزيم وانخفاض التئام الجروح وضعف الذاكرة. وحسب ما رأينا من تجارب تقنية النانو فإن تلك الخلايا من الممكن إعادة بنائها عن طريق

هندسة الصناعة الدقيقة... ومن المتوقع أن أولئك الذين تنظّل تركيبة خلاياهم جيدة حتى ذلك الزمن الذي نمتلك فيه آلة اصلاح الخلايا فسوف يستردون صحة الشباب وأبدانهم.

إن الاعتلال الرئيسي في الشيخوخة بما في ذلك مرض الخرف المبكر (الزهايمر) ووهن العظام من الممكن إخضاعه للهندسة الوراثية عند الولادة أو في فترة من فترات الحياة.. ويشعر البعض أن بحثاً مثل الذي يقوم بها مشروع الجينات الإنسانية (HUNMAN GENOMEPROJECT) قد تكشف عن جين معني بالشيخوخة يمكن إعادة برمجته ليعدل عملية الشيخوخة... وقد اكتشف الباحثون في المركز الطبي بجامعة تكساس بدلاس برنامجين منفصلين للجينات، [الفئائية "1" MORTALITY] و[الفئائية "2" MORTALITY]، يبدو أنها تسبب هرم الخلايا البشرية. ويتسبب كل من البرنامجين في اضمحلال الخلايا ومن ثم موتها... وفي تجارب خاصة أجريت على خلايا الإنسان اكتشف الفريق أنه عندما أوقفوا نشاط أحد تلك البرامج (الفئائية 1) عاشت الخلايا 40 إلى 100% زمناً أطول... ولدهشتهم عندما أوقفوا نشاط (الفئائية 2) أصبحت الخلايا مستمرة في التكاثر دون حدود.. وقد حددت شركة بحث من كاليفورنيا تدعى جيرون (GERON) مجموعة من الجينات تساعد على الهرم في خلايا المخ وخلايا الجلد وخلايا الأوعية الدموية وتقوم بتطوير عدد من المركبات تسمى (SENSTATINS) تقلب عملية الشيخوخة في تلك الخلايا. وتعتقد الشركة أن السنستاتينز سوف تشكل أساس المعالجة لاييقاف عملية الشيخوخة أو قلبها عكسياً وإعادة الجلد المنكمش إلى شكله الشبابي.

7.4. تقنية النانو هل تغير من الترتيب الطبيعي للأشياء:

إن مقاومة إطالة العمر موجودة على مستوى ثقافي وفلسفي أكثر عمقاً... ويبدو أن هناك افتراضاً مشتركاً أن كل الأشياء لديها وجود طبيعي محدد مسبقاً سوف تخالفه البشرية بعثتها بالعمليات المبدئية مثل وظائف الخلية والذرة.. والاعتقاد بأن هناك ترتيباً طبيعياً يجب ألا يغيره البشر أو يحاولوا السيطرة عليه موجود في جميع مراحل الحضارة والعلوم والأديان والبيئات... وبالنظر إلى رد فعل أحد العلماء حول استخدام أئوية الهرمونات لإطالة العمر... فطبقاً للدكتور ROBERT MARCOS من STAFORD فإن كل مفهوم إطالة الحياة عبارة عن كلام فارغ... والهدف الوحيد الذي يستحق بذل الجهد لتحقيقه هو مساعدة كبار السن للعيش في سعادة وعجز أقل...

ولنتأمل رد فعل البعض لنجاح البشرية في الحديث عن تخفيض حوادث الأمراض القلبية...، ويتركز ذلك في أحد الجوانب المعاكسة أو المضادة لذلك النجاح: بتخفيض نسبة أمراض القلب عند الأفراد في الأربعينيات والخمسينيات من العمر لتزيد من فرص إصابتهم بتصلب الشرايين عند بلوغهم الثمانينيات وما يزيد عليها... واستغل البعض هذه الحقيقة للتقليل من النجاح في القضاء على مرض القلب المبكر. وفي المناقشات حول التطور الطبي يظهر الجدل التالي باستمرار: إذا مددت فترة الحياة ألا تريد من إمكانية أن البشر ستواجههم مشاكل أخرى مثل التهاب المفاصل والزهايمر في سنواتهم الأخيرة من حياتهم؟..

وهذا المنطق لن ينتصر أبداً ولكنه يصبح جدلاً قانونياً وفلسفياً آخر يستغله المناهضون لتقنية النانو لتخفيض سرعة التطور في الحقل الطبي... وهذا يعني قليلاً لأولئك النقاد لأنه كلما تطورنا في علوم الصحة في أي نقطة من دور الحياة تعزز منظور البقاء الأطول للجنس البشري. ويبرهن القضاء على مرض القلب المبكر ذلك... فطبقاً لـ

Dr.MANTON خبير الديموغرافيا في جامعة DYOK «فإن تخفيض أعداد الذبحة الصدرية المبكرة (غير المميتة) قد يعني عدم حدوث مرض ثلث (اضمحلال) القلب فيما بعد»... لهذا فمعالجة مشاكل القلب في مرحلة مبكرة تقود إلى صحة أفضل في مرحلة لاحقة.

8.4. النانو..... الخوف من فجوة بين الأجيال:

إن أحد المخاوف التي تحدث دون وعي فيما يتعلق بتحقيق إطالة العمر تتضمن فترة التحول غير المريحة التي تحدث فيها الاكتشافات الأساسية لإصلاح الخلايا وإعادة الشباب، ولكن لأسباب طبية لا يمكن تطبيقها على أحد. لاشك أن ذلك اللغز المحير سيواجه البشر لسنين عدة ويعقد مسألة إطالة العمر أكثر... فلنفترض أنه تم اكتشاف تقنية لتجديد الخلايا من الممكن أن تتخذ الخلايا السليمة وتؤمن حياة طويلة للمستفيدين من تلك التقنية... لاشك أن كثيراً من الناس ستكون خلاياهم تالفة بقدر لا يمكن مساعدتهم... ونواجه ذلك في حالة تليف الرئة الكيسي حيث لدى كثير من المرضى المراهقين رتتان تالفتان لدرجة لا يمكن معها أن يستفيدوا من الاكتشافات الدوائية والاستراتيجيات الوراثية... ففي المراحل المبكرة من تنفيذ تلك المعجزات الطبية سوف يكون لدينا جزء من السكان ولدوا متأخرين بعيداً عن التمتع بتلك الإنجازات الطبية التي سيستفيد منها آخرون في أواسط العمر.

ونحن على وعد مع التقنية بإطالة فترة الحياة في المستقبل القريب ومساعدتنا بصورة فورية في رفع مستوى الصحة... وعلى أي حال فالمستقبل البيولوجي لن يتم البت فيه بقرارتنا ولكن برغباتنا. ونحن نعبر عن خوف معين عند محاولة اكتشاف العالم الخفي للخلود... ورغم أن الموت مصدر للخوف والذعر إلا أنه يؤمن لكل منا إحساساً بالراحة وحدوداً معروفة تماماً حول حياتنا بمنحنا شعوراً بالإقبال والنهائية.

ومن المفارقة أن يتم أخيراً تحقيق الحلم الذي ندعي أننا نتمناه منذ زمن بعيد وهو طول العمر... وعندما نتوصل لذلك هل سنرغب في الشباب الدائم الذي يحدثه تجديد الخلايا؟ أم ستبدأ الإنسانية الشعوزة التي أمنتها لقرون عن الحدود العليا الملائمة لفترة حياة البشر؟

بالتأكيد عندما نقرب من تطوير الأساليب لإعادة برمجة خلايانا وجيناتنا بصورة أساسية لابد أن نتوصل إلى إتفاق جماعي حول الطرق والاستراتيجيات للاستفادة من تلك التقنيات... ويجب أن تبدأ قيادات المجتمع بتوضيح وإحاطة العامة بمثل تلك الاحتمالات وتحت على إجراء حوار حول قضية إطالة العمر..... والخطر الموروث في مثل ذلك الحوار هو أن أولئك الذين يعارضون التطور سوف يستخدمون الحوار كمنطلق لإفشال المشروع برمته..... وربما يوفر لهم منبراً عاماً لإدانة البيوتكنولوجيا وتقنية النانو وعلم العقاقير وإطالة الحياة عامة.

المراجع

References

www.nanovip.com

www.nanodaddy.com

www.nanotechnologytoday.com



www.nanoforum.com
www.nano.org.uk
www.nanowerk.com
www.nanotech.com
www.nanotechwire.com
www.sciencedaily.com
www.futuremedicine.com
www.pharmaceutical-business-review.com
www.freepatentsonline.com
www.biospace.com
www.pharmadirections.com
www.rfd.com
www.begbroke.ox.ac.uk
www.nanoamor.com

