المبحث الرابع

تطبيقات النانو في تشخيص السرطان وعلاجه

إن قدرة تقنية النانو على تشخيص الأورام السرطانية، هي من بين الأحلام التي راودت مخيلة الباحثين لسنين عديدة. وباستخدام تقنية النانو أصبح بالإمكان الحصول على صور متطورة من الناحية الطبية للأورام والخلايا السرطانية، وأحجام هذه الصور تساعد الأطباء والباحثين في الحصول على معلومات دقيقة حول هذه الأورام، حيث أظهرت آخر البحوث أن العلماء قد توصلوا إلى طريقة نانوية جديدة يمكن بواسطتها تصوير الأورام السرطانية داخل الجسم، وتحديدها بدقة، ومن ثم القيام بالعلاج بشكل مباشر للتخلص من هذه الأورام السرطانية[1].

(1) Nie, Shuming, Yun Xing, Gloria J. Kim, and Jonathan W. Simmons (2007). «Nanotechnology Applications in Cancer». Annual Review of Biomedical Engineering 9. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152025. PMID 17439359.

أولًا: التشخيص المبكر للسرطان وعلاجه:

يعد مرض السرطان من أشد الأمراض فتكًا بالبشر، إذ يشكل حوالي 13% من حالات الوفيات على مستوى العالم. وعلى ما يبذله الباحثون من جهد للحد من انتشاره والقضاء عليه،فإنه ما يزال سببًا من الأسباب الرئيسة للوفاة بحسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية. وتتم معالجة المرضى المصابين بالسرطان بالتدخل الجراحي، والعلاج الكيماوي، والعلاج الإشعاعي[1].

وفي كثير من الحالات يكون اكتشاف السرطان قد تم في وقت متأخر، مما يعجل بانتشاره في أعضاء الجسم، ويقلل من فرص نجاح علاجه، ولهذا فإن التطور في تشخيص مرض السرطان سوف يساهم في اكتشافه مبكرًا، وإمكانية استئصاله وعلاجه قبل أن يستفحل الأشكال (17-23)، وقد نُشرت حديثًا أبحاث عدة تبين مساهمة تقنية النانو في دفع عجلة التطور في التشخيص الطبي خاصة في مرض السرطان، إلا أنه ينبغي التأكيد على أن هذه الأبحاث في مراحلها الأولى من إجراء التجارب على الحيوانات، ومن هذه الأبحاث ما يلي:

---

(1) Schuster, M., Nechansky, A., & Kircheis, R. (2006). Cancer immunotherapy. Biotechnol J, 1(2), 138–147.

- قام باحثون بمركز أبحاث السرطان في جامعة ميتشيجن في الولايات المتحدة بإجراء تجارب على فئران مصابة بسرطان في الدماغ، وذلك بحقنها بدواء ومادة متباينة داخل جسيمات متناهية الصغر، بحيث يتم التحكم في وصول الدواء وتتبع حركته عن طريق جهاز التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، والتأكد أن الدواء يؤثر على الخلايا السرطانية دون السليمة، وبهذه الطريقة جمع الباحثون بين التشخيص (تحديد مكان الورم ومتابعة تقلصه واضمحلاله)، وبين العلاج (إيصال الدواء إلى مكان الورم، والتحكم في جرعاته واستهدافه، من دون التأثير على الأنسجة الطبيعية)، وقد أظهرت النتائج الأولية أن حيوانات التجارب استجابت للعلاج بشكل أكبر عند استخدام الجسيمات النانوية، كما كان بالإمكان تتبع مسارها، وتشخيص حالة الورم السرطاني بشكل أدق[1].

- قام باحثون في جامعة نبراسكا في الولايات المتحدة الأمريكية باستخدام جسيمات متناهية الصغر من أكسيد الحديد، تتميز بخواص مغناطيسية للمساهمة في اكتشاف

(1) Roco MC. National nanotechnology initiative. Available at:http:// www. nano. gov/.Accessed Sept. 26, 2000.

الأورام السرطانية، وذلك عن طريق استخدامها كمادة متباينة مع التصوير بالرنين المغناطيسي، حيث ساهمت الخصائص المغناطيسية الجديدة للجسيمات متناهية الصغر في اكتشاف الورم وتوصيل الدواء لمعالجته[1].

- أوضح باحثون من الولايات المتحدة الأمريكية وهولندا أنه يمكن اكتشاف عقد ليمفاوية صغيرة الحجم في مرضى سرطان البروستاتا لم يكن بالإمكان اكتشافها سابقًا، وذلك باستخدام جسيمات متناهية الصغر مع التصوير بالرنين المغناطيسي.

- استطاع العلماء تطوير جهاز فريد من نوعه يجمع بين تقنيات الفحص بأشعة الليزر والموجات الصوتية في آن واحد، للكشف عن الأورام الصغيرة في الثدي خلال بضع دقائق، وتحديد نوعها إذا كانت خبيثة أو حميدة.

ويعتمد هذا الجهاز على توجيهه لموجة محددة بأشعة الليزر للكشف عن تجانس الأنسجة ورصد الأورام التي لا يتعدى حجمها حجم رأس عود الكبريت، فيما تسمح الأشعة بموجات ذات ترددات أخرى بتحديد درجة خطورة الورم.

---

(1) Merkle RC. The molecular repair of the brain.Available at:http://www. merkle. com/cryo/techFeas.html."Accessed Sept. 26, 2009.

ومن خلال الدراسة التي أجريت علي الجهاز بمستشفى سان كارلو بوروميو في مدينة ميلان، اتضح أن الجهاز يستطيع التنبؤ بـ 93% من أورام البروستاتا، أما عن التجربة الأخرى التي أجريت على 200 امرأة بالمعهد الأوروبي للأورام بميلان، فقد أظهرت أن الجهاز نجح بدقة في تحديد سرطان الثدي في 66% من الحالات.

- استطاعت مجموعة من الباحثين تطوير تقنية لتصوير الخلايا السرطانية، وذلك باستخدام الخصائص الضوئية لمجسمات الفلورة متناهية الصغر (Fluorescent nanoparticle probes)، حيث عرض الباحثون في أبحاث منشورة التصوير الضوئي لخلايا سرطانية مستزرعة من رئة إنسان بوجود جسيمات متناهية الصغر ذات خصائص ضوئية، ويعتقد الباحثون أن ذلك سيساهم في المستقبل في تشخيص حجم الخلايا السرطانية وانتشارها، ودراسة خيارات استئصال الورم السرطاني من قبل الفريق الطبي.

- وصف باحثون في دراسة حديثة أن استخدام جسيمات متناهية الصغر ذات خواص معينة (Magnetic nanoswitches)، يساهم في قياس تركيز المواد الكيميائية تحت التحليل، وستساعد هذه التقنية في قياس تركيز المواد الحيوية في

الجسم عند عمل التحاليل لاكتشاف التغيرات الفسيولوجية والتركيبية المصاحبة للأمراض، كما هو الحال في قياس مستوى الجلوكوز.

- كما أكد باحثون بجامعة «بنسلفانيا» الأميركية في دراسة أجريت على حيوانات التجارب نجاحهم في التوصل إلى تقنية تعتمد على استخدام فقاعات بحجم النانو (Nano-Bubbles) تحتوي على جزيئات من الدهون يطلق عليها اسم (ceramide-6) تستهدف خلايا سرطان الكبد بدقة عالية من دون التأثير على الخلايا السليمة، كما يمكنها أيضًا استهداف الأوعية الدموية الدقيقة المغذية للورم، مما يؤدي إلى ضمور الورم كليًّا أو جزئيًّا.

وأكد الباحثون عزمهم على تجربة التقنية الجديدة باستخدام الفقاعات النانوية، التي أطلقوا عليها اسم «Cerasomes» كبديل للعلاجات الكيميائية شائعة الاستخدام حاليًا لمعالجة سرطان الخلايا الكبدية في الإنسان[1].

ومما لاشك فيه أنه كلما كان اكتشاف الخلايا السرطانية سريعًا كلما كانت نسبة الشفاء عالية، وتقنية النانو استطاعت

(1) جريدة الشرق الأوسط؛ تقنيات حديثة.. في تشخيص وعلاج سرطان الكبد: د.مدحت خليل، الجمعة 4 شوال 1432 هـ، 2 سبتمبر 2011 م، العدد 11966.

أن تقدم آلية نستطيع من خلالها الكشف المبكر عن الأورام السرطانية، والباحثون من أسبانيا يتحدثون عن طريقة جديدة يستخدمها الأطباء في الكشف عن خلايا السرطان بسرعة وخاصة سرطان الثدي، كما تقول (لورا ليشاغا) مديرة المركز القومي للإلكترونيات الدقيقة بأسبانيا، وقد تم نشر هذه الدراسة في العام 2005م[1].

ثانيًا: مكافحة السرطان عن طريق استهداف الجينات المسببة له:

في إطار البحث الدائم عن سبل فعالة لمقاومة وعلاج السرطان بعيدًا عن العقاقير الكيميائية، استطاع باحثون في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا في باسادينا، تطوير أسلوب جديد عبر توظيف تكنولوجيا النانو لتعقب الخلايا السرطانية، ويقوم في الوقت نفسه بوقف عمل جين محدد يساهم في نمو تلك الخلايا[2].

---

(1) جريدة الشرق الأوسط جزء من هذه الدراسة في العدد الصادر يوم الخميس 14 رجب 1426 هـ الموافق 18 أغسطس 2005 م، العدد رقم (9760).

(2) Fahy GM. Molecular nanotechnology and its possible pharmaceutical implications. In: Bezold C, Halperin JA, Eng JL ,eds. 2020 visions:Health care information standards and technologies. Rockville, Md.: U.S. Pharmacopeial Convention; 1993

فقد طور الباحثون جسيمات نانوية بإمكانها التحرك في دم المريض والوصول إلى الأورام، حيث تطلق علاجًا يوقف عمل جين مهم يساعد على نمو السرطان، واستخدم فريق الباحثين تقنية النانو لتصنيع جسيمات آلية صغيرة جدًّا من مركب البوليمر الكيميائي مغطاة ببروتين يسمى ترانسفيرين تبحث عن مستقبل أو مدخل جزيئي في أنواع كثيرة مختلفة من الأورام. وقال مارك ديفيز أستاذ الهندسة الكيميائية، الذي قاد الدراسة ومستشار شركة كالاندو الخاصة للمستحضرات الدوائية، التي تطور العلاج: هذه أول دراسة تتمكن من الوصول إلى هذا الحد وتظهر كيف تعمل آليتها، وتستعرض النتائج التي نشرتها دورية «نيتشر» أدلة مبكرة على أن النهج الجديد في العلاج الذي يسمى تدخل الحمض النووي الريبي (RNA)، قد ينجح مع البشر، والحمض النووي الريبي موصل كيميائي تبين أنه لاعب أساسي في عملية تطور المرض وبموجب العلاج الجديد متى ما تجد الجسيمات الخلية السرطانية، وتدخل إليها تتحلل لتخرج الحمض الريبي التدخلي، الذي يوقف عمل جني ينتج بروتينًا يساعد على نمو السرطان، إلا أن وصول العلاج للهدف الصحيح في الجسم يمثل تحديًا، يشار إلى أن عشرات الشركات المتخصصة في التكنولوجيا الحيوية والدوائية من بينها مرك وفايزر ونوفارتس وروش تبحث عن سبل التلاعب بالحمض النووي الريبي، ليوقف عمل الجينات التي

تنتج البروتينات المسببة للأمراض، والتي تسهم في الإصابة بالسرطان أو العمى أو مرض نقص المناعة المكتسبة (الإيدز).

وقد نشرت بعض الأبحاث التي أثبتت ارتباط بعض الجينات بزيادة فرص الإصابة بالسرطان، آخرها الدراسة التي كشفت عن وجود تغيرات جينية يسهم حدوثها في رفع أخطار الإصابة بسرطان الرئة لدى غير المدخنين، فبينما يعد التدخين السبب الأول لسرطان الرئة، إذ ترتفع أخطار إصابة المدخنين بهذا النوع من السرطان بأكثر من 20 مرة مقارنة بغير المدخنين، وفي المقابل فإن 15% من الرجال و 53% من النساء الذين يصابون بسرطان الرئة هم من غير المدخنين، أي أن 25% من حالات سرطان الرئة في العالم تظهر لدى غير المدخنين، إلا أن العامل الجيني أيضًا قد يقف وراء الإصابة بهذا النوع من السرطان حتى لدى غير المدخنين، وكانت دراسات عديدة قد أجريت على الخريطة الجينية للإنسان أثبتت حدوث تغييرات جينية يمكن أن يكون لها أثر متوسط على الإصابة بسرطان الرئة، إلا أن أيًّا من هذه الدراسات لم تخصص لغير المدخنين[1].

(1) Merkle RC. Nanotechnology and medicine. In:Klatz R, Kovarik FA, Goldman B, eds. Advances in anti–aging medicine. Vol. 1. Larchmont, N.Y.: Mary Ann

Liebert; 2009: 277–86. Available at: www. zyvex. com/nanotech/ nanotech And Medicine.

ثالثًا: نانو الذهب: العلاج الضوء- حراري:

اكتشف العلماء أن الذهب على مستوى النانو يتمتع ببعض الخواص العلاجية وخاصة علاج السرطان، وتشير الدراسات أن جزيئات الذهب في حجم النانو يكون لها القدرة على امتصاص الضوء وتحويله إلى طاقة حرارية، وقد تم الاستفادة من هذه الخاصية في علاج السرطان؛ من خلال حقن الورم بجزيئات نانو الذهب والتي توضع داخل جزيئات خاصة تمكنه من دخول الخلايا السرطانية فقط دون الخلايا السليمة، وبعد ذلك تسلط على الورم كمية معينة من الضوء، فتمتصه جزيئات الذهب وتحوله إلى حرارة، تكون كافية لقتل وتدمير الخلايا السرطانية دون الإضرار بالخلايا السليمة[1].

ويستخدم نانو الذهب كذلك في عملية تشخيص السرطان، حيث يتغير لونه باختلاف حجم الجزيئات الخاصة به، ومن الملاحظ أن جزيئات الذهب في مستوى النانو يعطي اللون الأحمر، والجزيئات الأقل حجمًا تعطي اللون الأصفر، بينما الجزيئات الصغيرة جدًّا تعطي اللون الأخضر. وقد تمكن الباحثون من

(1) Shi X, Wang S, Meshinchi S, Van Antwerp ME, Bi X, Lee I, Baker JR Jr. (2007). «Dendrimer–entrapped gold nanoparticles as a platform for cancer–cell targeting and imaging». Small 3 (7): 1245–1252. doi:10.1002/smll.200700054. PMID 17523182.

من الاستفادة من هذه الخاصية في عملية التشخيص، فعند وضع هذه الجزيئات في محلول به خلايا نجد أن الجزيئات الحمراء تلتصق بسطح الخلية من الخارج؛ لأن حجمها الكبير يجعلها عاجزة عن المرور إلى داخل الخلية، أما الجزيئات الصفراء فتعبر الغشاء الخلوي وتبقى في السيتوبلازم، بينما الجزيئات الخضراء الأصغر حجمًا ستدخل أجزاء الخلية، وبهذا يمكن صبغ الخلية بألوان مختلفة، وتساعد في عملية التشخيص المعملي[1].

وقد أجرى الباحثون بجامعة رايس بحثًا تحت إشراف البروفيسور «جينيفر ويت» حول استخدام قشور نانوية مقياسها 120 نانومتر ومطلية بالذهب لقتل الأورام السرطانية بالفئران. ويكون الهدف من استخدام تلك القشور النانوية الارتباط بالخلايا السرطانية من خلال توحيد وربط الأجسام المضادة أو الببتيد بسطح القشرة النانوية. وينتج عن تعريض تلك المنطقة المصابة بالورم السرطاني إلى الأشعة باستخدام أشعة الليزر تحت الحمراء، والتي تخترق اللحم بدون تسخينه، تسخين الذهب بدرجةٍ كافيةٍ ليسبب موت الخلايا السرطانية[2].

(1) Loo C, Lin A, Hirsch L, Lee MH, Barton J, Halas N, West J, Drezek R. (2004). «Nanoshell–enabled photonics–based imaging and therapy of cancer». Technol Cancer Res Treat. 3 (1): 33–40. PMID 14750891.

(2) المرجع السابق.

وفي إطار الجهود المبذولة للبحث عن وسائل حديثة للتشخيص المبكر لسرطان الكبد بأنواعه المختلفة، أكد باحثون بجامعة «براون» الأميركية في دراسة نشرت خلال شهر يونيو (حزيران) الماضي، في مجلة الجمعية الأميركية للكيمياء، نجاحهم في استخدام تقنية جديدة تعتمد على جسيمات الذهب بحجم النانو (النانو هو جزء واحد من المليار) Nano-Gold particles مغلفة بمواد بوليمرية (Polymers) يمكن حقنها بالجسم لتمكن أجهزة الأشعة المقطعية أو الرنين المغناطيسي من تشخيص أورام الكبد بحجم دقيق جدًّا يصل إلى 5 ملليمترات، مقارنة بالتقنيات المستخدمة حاليًا والتي تستطيع تشخيص أورام الكبد فقط عندما يزداد حجمها على 5 سنتيمترات[1].

وحديثًا، قام Peter J. Sadler وشركاؤه في العمل في جامعتي ويرويك و أدنبرا وكذلك في مستشفى نينويل في دندي، بتطوير مركب بلاتيني جديد مناسب لهذه الطريقة. وأفاد الباحثون البريطانيون في مجلة Angewandte Chemie، أن الدواء الجديد أظهر نتائج فائقة بالمقارنة مع السسبلاتين (cisplatin).

(1) جريدة الشرق الأوسط؛ تقنيات حديثة.. في تشخيص وعلاج سرطان الكبد: د. مدحت خليل، العدد 11966، مرجع سابق.

أثبتت مركبات البلاتين على أنها مستحضرات مضادة للأورام السرطانية. ومن أبرز المركبات البلاتينية مركب السيسبلاتين. ولكن أدوية البلاتين لها تأثيرات جانبية. ويأمل Sadler وآخرون أن هذه الآثار الجانبية يمكن أن تقلل باستخدام أدوية التنشيط الضوئي. وللحصول على دواء بآثار جانبية أقل طوروا مركبًا بلاتينيًّا جديدًا يحتوي على مجموعتين من (N3) azido، ومجموعتي هيدروكسيل (OH)، ومركبين بيريدين (pyridine). في صورته غير النشطة، فإن المركب يظهر الاستقرار المطلوب، حتى في الجزيئات البيولوجية النشطة.

يقول Sadler «نحن نأمل أن مركبات البلاتين المنشطة ضوئيًّا أن تكون علاجًا محتملًا للسرطان الذي لم يتأثر بالعلاج الكيميائي مع مركبات البلاتين». «الأورام السرطانية التي طورت مقاومة ضد أدوية البلاتين، يمكن أن تستجيب لهذه المركبات الجديدة»[1].

رابعًا: نانو طبي للتخلص من السرطان:

لقد استطاع علماء من مركز السرطان (ميموريان كيتيرنج) الأمريكي من التوصل إلى تطوير ذرات مجهرية ذكية تخترق

(1) Peter J. Sadler, A Potent Trans–Diimine Platinum Anticancer Complex Photoactivated by Visible Light, Angewandte Chemie International Edition, http://dx.doi.org/ … ie.201003399.

الخلايا السرطانية، وتقضي عليها من الداخل، واستطاع العلماء بقيادة (ديفيد شينبيرج) من استخدامها في القضاء على الخلايا السرطانية في فئران المختبرات، وعمل العلماء على تجهيز ذرات مشعة من مادة (أكتينيوم 225) ترتبط بنوع من الأجسام المضادة، ونجحت هذه الذرات في اختراق الخلايا السرطانية، ومن ثمَّ الفتك بها والقضاء عليها، واستطاعت الفئران المصابة بالسرطان أن تعيش 300 يوم بعد هذا العلاج، في حين لم تعِش الفئران التي لم تتلقَّ العلاج أكثر من 43 يومًا، وتوجد في كل (ذرة) خلية (ألفا) ذات عناصر إشعاعية قادرة على إطلاق ثلاثة جزيئات، وكل جزيء من هذه الجزيئات تطلق ذرة ذات طاقة عالية؛ لذلك فإن وجودها داخل الخلية السرطانية يقلص من احتمال قيام ذرات (ألفا) بقتل الخلايا السليمة. وقد تم تجريب الطريقة على خلايا مستنبَتة مختبريًّا من مختلف الأنواع السرطانية التي تصيب الإنسان، مثل أورام الثدي والبروستاتا، وسوف يتم تجربة الطريقة أولًا في مكافحة سرطان الدم بعد أن تأكد العلماء أن التجارب على الفئران سارت دون ظهور أعراض جانبية.

والفرق بينه وبين الأجسام المضادة العادية أن الأخيرة ترتبط في جسم الإنسان بنوع واحد فقط من البروتينات ولم

تستطع إثبات قدرتها في معظم حالات السرطان المختلفة بينما يستطيع هذا الجهاز الصغير الارتباط بأكثر من 12 نوعًا من البروتينات في نفس اللحظة ومن ثم يستطيع تحديد تركيز أنواع مختلفة من الجزيئات في نفس الوقت وبعد تحديد التركيز يقوم المعالج في هذا الجهاز بمقارنة هذه البروتينات بالبيانات المخزنة عليه، فإذا وجد تطابقًا فيقوم بإفراز السم، والذي بدوره يقوم بتدمير هذه الخلايا.

خامسًا: إيصال الدواء بتقنية النانو لعلاج السرطان:

تحمل تطبيقات تقنية النانو آمالًا كبيرة لتحسين طرق إيصال الدواء بشكل عام، وعلى وجه الخصوص في حالة أمراض السرطان (Cancer)، حيث ساهمت هذه التقنية في التمكن من قتل الخلايا السرطانية دون التأثير على الخلايا السليمة المجاورة لها.

من المعلوم أن من التحديات الأساسية في تشخيص وعلاج الأورام السرطانية في الوقت الحالي القدرة على تعيين حدود المنطقة المصابة، وإيصال العلاج لها، ولذا فإن طريقة إيصال العلاج المستهدفة (Targetted Drug Delivery) ستساهم في التغلب على هذه العوائق والتخفيف من الآثار الجانبية الخطيرة للعلاج الكيميائي. وينصب اهتمام الباحثين على حصول

الأنسجة من الناحية البيولوجية على الدواء الذي تحتاجه في حالة المرض. والمراد من الحصول البيولوجي، مقدار تواجد الجزيئات الخاصة من الدواء في الأنسجة المريضة، وفي أي جزء من هذه الأنسجة يكون الدواء أكثر فاعلية. وتشير الأبحاث القائمة في مجال استخدام تقنيات النانو في طرق إيصال العلاج إلى منطقة الأورام السرطانية سيكون لها دور كبير في التأثير على طرق العلاج القائمة حاليًا وتحسينها[1].

سادسًا: المساعدة في جراحة الأورام:

وباستخدام جزيئات النانو كعوامل للتباين (كبديل عن الصبغة) نحصل على صور بالرنين المغناطيسي والأشعة فوق الصوتية ذات تباين وتوزيع أفضل، بل إن جزيئات النانو المضيئة تستطيع أن تساعد الجراح في أثناء العملية الجراحية في التعرف على مكان الورم، ومن ثم تجعل من عملية استئصاله أمرًا أكثر سهولة[2].

هذا بالإضافة إلى اختراع جون كانزيزس لآلة ترددات لاسلكية التي تستخدم مزيجًا من الموجات اللاسلكية وجسيمات

(1) Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Discov Today. 2003; 8(24):111220.

(2) مجلة الشرق الأوسط، العدد رقم (9760)، مرجع سابق.

الكربون أو الذهب النانوية لتدمير الخلايا السرطانية. تتوهج الجسيمات النانوية لسيلينيد الكاديوم cadmium selenide (نقاط كمومية quantum dots) عندما تتعرض لإضاءة فوق بنفسجية. حيث تتسرب وتسيل إلى داخل الأورام السرطانية عندما يتم حقنها. ومن ثم يستطيع الجراح رؤية الورم المتوهج، ويستخدم ذلك التوهج كمرشدٍ له لإزالة الورم بدقةٍ أكبر[1].

سابعًا: رصد خلايا السرطان واكتشافها بدقة متناهية:

جهاز الكانتيلفير cantilever هو جهاز دقيق جدًّا بمقياس النانو، حيث تقارب أبعاده أبعاد كرية الدم البيضاء، وهو أحد أجهزة النانو المستقبلية، التي تستطيع رصد واكتشاف الخلايا المصابة بالسرطان، وذلك من خلال انحناء نتوءاتها الدقيقة. وأجهزة النانو كانتيلفير يمكن تصميمها هندسيًّا بشكل خاص يمكنها من الارتباط بالخلايا التي تشير تغيراتها إلى الإصابة بأنواع مختلفة من أمراض السرطان، وتتميز هذه الأجهزة بقدرتها الفائقة على تشخيص خلايا السرطان في مراحلها المبكرة، وذلك بدقة تصل إلى حد اكتشاف خلية سرطانية

(1) Shi X, Wang S, Meshinchi S, Van Antwerp ME, Bi X, Lee I, Baker JR Jr. (2007). «Dendrimer–entrapped gold nanoparticles as a platform for cancer–cell targeting and imaging». Small 3 (7): 1245–1252. doi:10.1002/smll.200700054. PMID 17523182.

واحدة، والجدير بالذكر أن هذه الأجهزة ما زالت في مراحل تطويرها الأولى، وهي من تطبيقات تقنية النانو المتقدمة جدًّا، والتي ما زالت في حاجة لمزيد من البحث والدراسة[1].

ثامنًا: تقنية النانو تغير الفلسفة العلاجية للسرطان:

جاءت فكرة العلاج المناعي للسرطان على ضوء نظرية نشوء السرطان بفعل الجهاز المناعي (Cancer Immunoediting). تفترض هذه النظرية أن نشوء السرطان يمر بثلاث مراحل، يلعب فيها الجهاز المناعي دورًا محوريًّا يؤدي في النهاية إلى تمكن السرطان من الجسم.

المرحلة الأولى تسمى مرحلة الإبادة (Elimination) ويكون فيها الجهاز المناعي قادرًا على أن يتعرف على خلايا السرطان، ويميزها من خلايا الجسم الطبيعية، فيقوم بالقضاء عليها.

إلا أن السرطان يبدأ في التكيف مع هذا الهجوم، ويحاول أن لا يخسر المعركة أمام الجهاز المناعي، فيغير من خواصه

(1) Zheng G, Patolsky F, Cui Y, Wang WU, Lieber CM. (2005). «Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays». Nat Biotechnol. 23 (10): 1294–1301. doi:10.1038/nbt1138. PMID 16170313.

الداخلية بحيث يزيل أسباب تعرف الجهاز المناعي عليه، ويساعده في ذلك عدم انضباط أنظمته الجينية، وتبدأ من هنا المرحلة الثانية التي تسمى مرحلة الاتزان (Equilibrium).

والتي قد تمتد لفترة قد تصل أحيانًا إلى عشرين سنة يكون فيها السرطان في حالة اتزان أو هدنة مع الجهاز المناعي، وخلال هذه المدة يقضي الجهاز المناعي على خلايا السرطان إلا تلك الخلايا السرطانية التي استطاعت أن تحمي نفسها من الجهاز المناعي، فتدخل بعد ذلك في مرحلة الهروب (Escape).

وهي المرحلة الثالثة وفيها يتغلب السرطان على الجهاز المناعي بأن يكون قد طور إمكانياته للتخفي عنه، بل ويقوم تثبيط قدرته على مكافحته، فينمو السرطان في هذه البيئة إلى أن يصل لدرجة التشخيص. وقد دعمت الأبحاث المخبرية والدراسات الإكلينيكية هذه النظرية، لتصبح مع مطلع القرن الحادي والعشرين أساسًا في فهم آلية نشوء السرطان وتصميم الإستراتيجيات العلاجية لمكافحته.

ينقسم العلاج المناعي للسرطان إلى فرعين رئيسين:

1. العلاج التكميلي (Passive immunotherapy).
2. العلاج التحفيزي (Active immunotherapy).

فأما النوع الأول فيقوم على إعطاء المريض مكونات مناعية نشطة، لتتعرف على السرطان وتقضي عليه، كالأجسام المضادة على سبيل المثال.

ولكن هذا النوع من المعالجة باهظ التكلفة، وعيبه الرئيس هو قصر عمر هذه المكونات المناعية، مما يتطلب استمرارية في تزويد المريض بهذه المواد، وهذا أمر شديد العسر والخطورة، بل ومن المحتمل أن يفقد العلاج فاعليته مع الوقت[1].

أما النوع الثاني (العلاج التحفيزي) فقائم على تحفيز الجهاز المناعي المثبط أصلًا في المريض وإعادة تأهيله لمكافحة السرطان والقضاء عليه.

ومن مميزات هذا الأسلوب في العلاج تمكين الجهاز المناعي من التصدي للسرطان على عدة جبهات وبمختلف الأوجه، مما يحقق فاعلية أكبر من الحال مع العلاج التكميلي الآنف الذكر[2]. ويدعى هذا العلاج التحفيزي بلقاحات السرطان، وسميت بذلك

(1) Casadevall, A. (1999). Passive antibody therapies: Progress and continuing challenges. Clin Immunol, 93(1), 5–15.

(2) Neeson, P., & Paterson, Y. (2006). Effects of the tumor microenvironment on the efficacy of tumor immunotherapy. Immunol Invest, 35(3–4), 359–394.

لأنها الإستراتيجية نفسها التي قامت عليها اللقاحات المعروفة لتحفيز المناعة بغرض الوقاية من الأمراض. ولكن في لقاحات السرطان الهدف هو العلاج لا الوقاية، لذا فإن هذا النوع من اللقاحات يحفز الجهاز المناعي في جسم المريض المصاب بالسرطان، ولا تعطى للشخص السليم، أي أنها لقاحات تعيد تأهيل الجهاز المناعي للقضاء على السرطان.

ومما يرغب كذلك في استخدام هذه اللقاحات على الطرق التقليدية لعلاج السرطان هو دقتها في الأداء وقلة الآثار الجانبية المترتبة عليها، وكذلك إمكانية استمرارية مفعولها، لأنها بتحفيزها للجهاز المناعي تمكنه من تكوين خلايا مناعية ذاكرة، تظل متيقظة لنشوء السرطان فتقضي عليه قبل تفاقمه.

أنواع اللقاحات للسرطان:

النوع الأول لقاح خلوي، أي أنه يعتمد في مبدئه على إعطاء المريض خلايا تعمل عمل اللقاح، كأن تكون خلايا سرطانية معدلة، بحيث تعمل على تحفيز الجهاز المناعي، أو نوعًا منشطًا من الخلايا المناعية تدعى الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells) تقوم بدورها بتحفيز جهاز المناعة ضد

السرطان، أو أن يعطى المريض خلايا أخرى معدلة وراثيًّا تفرز مواد تحفز الجهاز المناعي وتقاوم السرطان[1].

وبالرغم من النتائج الأولية الإيجابية لمثل هذه الأساليب، إلا أنه من الصعب تطبيقها على المرضى في المستشفيات، لذلك لم تنجح كأسلوب علاج، ولكنها نجحت في إثبات مبدأ فاعلية اللقاح.

أما النوع الثاني من لقاحات السرطان فهو المبني على إعطاء المريض أجزاء مستخلصة من الخلية السرطانية كبروتينات السرطان أو أحماضه الأمينية[2]. ولكن هذا النوع فشل في تحفيز الجهاز المناعي في المرضى بالصورة المرجوة.

وأما النوع الثالث فمبني على حقن المريض بفيروسات تحمل جينات السرطان على غرار الفيروسات المستخدمة في اللقاحات العادية للوقاية، إلا أن خطورة هذا الأسلوب على الجسم أدت إلى الحد من تداوله، كما أنه اتضح أن الاستخدام المتكرر

(1) Kowalczyk, D. W., Wysocki, P. J., & Mackiewicz, A. (2003). Cancer immunotherapy using cells modified with cytokine genes. Acta Biochim Pol, 50(3), 613–624.

(2) Albert, M. L., Sauter, B., & Bhardwaj, N. (1998). Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class i–restricted ctls. Nature, 392(6671), 86–89.

لهذه الحوامل الفيروسية ينتج ردة فعل من الجهاز المناعي ضدها باعتبارها جسما غريبًا، فتقل فاعليتها في العلاج[1].

وأما النوع الأخير فهو لقاحات السرطان المحمولة في جسيمات النانو. ويعد هذا النوع آخر ما توصل له العلم من أساليب لتطوير لقاحات السرطان العلاجية المحفزة لمناعة المريض. ومن المستحسن أن نعطي نبذة عن الفكرة التي تقوم عليها هذه اللقاحات ثم نرى كيف تدخلت تقنية النانو لتحقيقها.

هذه اللقاحات في أصلها هي أجزاء من بروتينات ينتجها السرطان يمكن للجهاز المناعي التعرف عليها، إلا أن استخدامها بهذا الشكل لم ينجح في استثارة الجهاز المناعي، وهذا يعود لعدة أسباب:

أولًا: لأن خواص السرطان المثبطة لقدرة الجهاز المناعي تحول دون استفادة خلايا المناعة من اللقاح في شكله الأصلي.

وثانيًا: لأن هذه البروتينات سريعة التكسر والعطب داخل الجسم إن أعطيت بشكلها الطبيعي.

(1) Razzaque, A., Dye, E., & Puri, R. K. (2000). Characterization of tumor vaccines during product development. Vaccine, 19(6), 644–647.

لذلك اتبع العلماء إستراتيجية لعمل اللقاح بطريقة تحميه من العطب السريع في الجسم وتكسر حلقة التثبيط الذي يضعها السرطان على الجهاز المناعي. وتتلخص هذه الإستراتيجية بأن تجمع البروتينات السرطانية مع مواد جرثومية محفزة للجهاز المناعي، وتحمل جميعًا على جسيمات تلتقطها الخلايا المتغصنة دون غيرها. وبما أن وظيفة الخلايا المتغصنة أصلًا هو التعرف على الجراثيم والتقاطها وتقديمها للخلايا الفعالة في الجهاز المناعي، فإنها ستقوم بالشيء نفسه مع هذه الجسيمات، فتتعرف عليها كما تتعرف على البكتيريا تمامًا، وتلتقطها وتستخلص ما بها من مكونات، وتقدمها لخلايا T المناعية بنوعيها المساعدة (CD4+) والقاتلة (CD8+)، فيعاد تنشيطها وتتعرف بدورها على السرطان وتبدأ بمهاجمته[1].

وحيث إن الخلايا المستهدفة بهذا اللقاح هي الخلايا المتغصنة، فإنه من الحكمة أن نمكن هذه الخلايا وحدها من التقاط اللقاح دون غيرها من خلايا الجسم. وما يميز الخلايا المتغصنة عن بقية خلايا الجسم هو قدرتها الفائقة في ابتلاع الميكروبات وتحليلها وتقديم مكوناتها للجهاز المناعي،

(1) O'Hagan, D. T., & Valiante, N. M. (2003). Recent advances in the discovery and delivery of vaccine adjuvants. Nat Rev Drug Discov, 2(9), 727–735.

ولهذا الغرض استخدمت تقنية النانو في تصنيع جسيمات حاملة لبروتينات السرطان والمركبات الجرثومية المحفزة للمناعة، هذه الجسيمات عبارة عن كريات متناهية في الصغر (Nanoparticles) تصنع من بوليمرات طبيعية مثل (Albumin) أو صناعية مثل (PLGA) ويتراوح حجم أحدها بين 200 إلى 500 نانوميتر، أي أنها في حجم البكتيريا، لذا تتعرف عليها الخلايا المتغصنة، وتلتقطها دون غيرها من خلايا الجسم، وتتعامل معها كما تتعامل مع البكتيريا تمامًا، فتستخلص البروتينات السرطانية الموجودة بداخلها لتحفز الجهاز المناعي، ولكن هذه المرة ضد السرطان.

وقد أثبتت الدراسات المخبرية أن الخلايا المتغصنة تلتقط لقاح السرطان حين يوضع في جسيمات النانو تلك 1000 مرة أكثر مما لو أعطيت اللقاحات دون هذه الجسيمات. كما أن هذه الجسيمات تحمي بروتينات السرطان من العطب داخل الجسم، وأدى هذا إلى امتداد مفعول اللقاح أكثر مما لو أعطي دون جسيمات النانو، ولهذا الأثر فائدة تطبيقية كبيرة، لأنه يقلل من عدد جرعات العلاج المعطاة ويباعد بينها، وهذا الأمر ولا شك يخفف المشقة على المرضى وعلى المستشفى آن واحد.

وحري بالذكر أن لقاح السرطان المثالي يجب أن يستوعب حمل عدة مواد محفزة للجهاز المناعي، التي قد تتفاوت في خواصها الكيميائية والفيزيائية مما يعسر المهمة في وضعها جميعًا في حامل واحد. وقد أفاد العلماء من تقنية النانو فأنتجوا مواد قادرة على حمل هذه المحفزات في الجسيمات نفسها الحاملة لبروتينات السرطان. وهذه المواد المحفزة هي أصلًا مركبات مشتقة من الجراثيم مثل أجزاء من جدار البكتيريا أو بروتيناتها أو أحماضها النووية، وتدعى جميعًا بالطراز الجزيئي الجرثومي (Pathogen-Associated Molecular Pattern)، إلا أن هذه المواد الجرثومية معالجة كيميائيًّا لتخفيف آثارها الضارة على الجسم مع الحفاظ على قدرتها المنشطة للجهاز المناعي. فتحمل هذه المواد المحفزة مع لقاح السرطان على جسيمات النانو، وحين تلتقطها الخلايا المتغصنة تقوم بالتعرف عليها كما تتعرف على الجراثيم، وذلك لأن المواد المحفزة مواد جرثومية أصلًا، فتظن الخلايا المتغصنة أنها التقطت جرثومة، وذلك لأن المواد الجرثومية ترتبط بمستقبلات على غشاء الخلايا المتغصنة تدعى بمستقبلات تمييز الطراز (Pattern-Recognition Receptors) التي تؤدي عند استثارتها إلى تنشيط الخلايا المتغصنة، فتزيد من تحفيزها للخلايا القاتلة للسرطان (CD8).

وهكذا مكنتنا جسيمات النانو من عمل لقاحات أتت بنتائج إيجابية في الدراسات المخبرية. واليوم تخوض العديد من هذه اللقاحات مرحلة التجارب الإكلينيكية المتقدمة، ويوشك بعضها أن يرى النور قريبًا.

ولأن السرطان يقاوم الجهاز المناعي من خلال تثبيط نشاط الخلايا المتغصنة، فكر العلماء بتحميل جسيمات النانو مواد تقاوم تأثير السرطان المثبط على الخلايا المتغصنة، وتعيد بذلك نشاط الخلايا المتغصنة. وكمثال على ذلك اكتشف مؤخرًا بروتين يمد السرطان بخواصه المثبطة للجهاز المناعي يدعى (STAT3).يقوم هذا البروتين بتصنيع مواد يفرزها السرطان في محيطه، فتؤثر على الخلايا المجاورة له، ومنها الخلايا المتغصنة، وتزيد من إنتاج مادة (STAT3)بداخلها. وحين ترتفع نسبة (STAT3) داخل الخلايا المتغصنة، فإنها تثبط عن أداء دورها، بل تصبح مساهمة في شل حركة الجهاز المناعي تجاه السرطان.

وقد توصل العلم إلى استحداث مواد من شأنها تثبيط بروتين (STAT3) داخل الخلايا المتغصنة وتعيد بذلك كفاءتها المناعية. ومن الأمثلة الحديثة لمثل هذه المواد مادة تتألف من شريط قصير من الحمض النووي الريبوزي يسمى (siRNA).

يعمل هذا الحمض على منع إنتاج أي بروتين يوجه ضده. فهنا على سبيل المثال نريد أن نمنع تكوين بروتين (STAT3) داخل الخلايا المتغصنة، فإننا نضيف إلى لقاحات السرطان الآنفة الذكر هذا الحمض النووي، ونختار النوع الذي يثبط تكوين هذا البروتين الضار بالذات. وباستخدام تقنية النانو نصنع هذه التوليفة التي تؤدي إلى رفع الكفاءة العلاجية للقاحات السرطان[1].

ولتنفيذ هذه الفكرة تطلب الأمر تضافرًا لعدة مجالات بحثية كعلم المناعة وعلم الأحياء الجزيئي وعلم كيمياء البوليمرات وعلم الصيدلانيات، لتساهم جميعًا في إيجاد هذا المنتج الفعال. ووجد الباحثون في تقنية النانو أملًا لتجاوز هذه العقبات، وإمكانية للوصول إلى لقاح علاجي فعال.

(1) Hamdy, S., Alshamsan, A., Samuel, J. Nanotechnology for Cancer Vaccine Delivery. In Nanotechnology in Drug Delivery, de Villiers, M. M.; Aramwit, P.; Kwon, G. S., Eds. Springer New York: 2009; Vol. Volume X, pp 519–543.